

SURVEILLANCE DU SIDA

Baisse de la morbidité et de la mortalité chez les patients à un stade avancé de l'infection VIH

Florence Lot

Réseau National de Santé Publique (Saint-Maurice)

**Declining
morbidity
and mortality
among
patients with
advanced
HIV infection**
Palella F.J.,
Delaney K.M.,
Moorman
A.C., Loveless
M.O., Fuhrer
J., Satten
G.A.,
Aschman D.J.,
Holmberg
S.D. and the
HIV
Outpatient
Study
Investigators
The New
England
Journal of
Medicine,
1998, 338, 853-
860

Une étude établit un lien direct entre les diminutions de la morbidité et de la mortalité liées au VIH et la diffusion des nouvelles stratégies antirétrovirales, bien qu'elle ait été restreinte au stade avancé de l'infection VIH.

Les données nationales de surveillance du sida et les données hospitalières ont montré une diminution importante de la morbidité et de la mortalité liées au VIH, depuis la diffusion des nouvelles associations d'antirétroviraux comportant une antiprotéase. L'étude présentée ici avait pour but d'apporter la preuve d'une relation entre cette diminution et les nouvelles thérapeutiques.

Cette étude a été réalisée grâce aux données de la HIV outpatient study, qui suit 3500 patients VIH+ en consultation externe depuis 1992, dans 9 cliniques spécialisées dans le traitement de l'infection à VIH (dont 7 privées), de 8 villes des Etats-Unis. A chaque consultation, sont recueillies comme informations, les symptômes cliniques, les diagnostics et les traitements depuis la précédente consultation.

L'analyse publiée a porté sur 1255 patients, vus entre janvier 1994 et juin 1997, qui avaient pour caractéristique d'être à un stade avancé de l'infection, car ayant eu au moins une fois un nombre de CD4 inférieur à $100/\text{mm}^3$. Ont été analysés les caractéristiques démographiques et les facteurs de risque, les pathologies diagnostiquées, les résultats biologiques (CD4 et charge virale) et les traitements prescrits. Pour chaque patient, un nombre de jours de suivi a été calculé par trimestre, pour chaque type de traitement antirétroviral prescrit. Quatre types de traitement ont été définis, par ordre croissant d'intensité : aucun traitement antirétroviral, monothérapie, association d'antirétroviraux sans inhibiteur de protéase et association avec inhibiteur de protéase. Pour être sûr que les taux de mortalité soient calculés en fonction d'un type de traitement bien précis, les patients n'ont pas été inclus pendant les 30 premiers jours qui suivaient tout changement de traitement pour le calcul des durées de suivi.

Morbidité et mortalité ont été analysées en fonction du type de traitement reçu, en ajustant sur la prophylaxie des infections opportunistes (de la pneumocystose et des

infections à mycobactéries atypiques), les facteurs socio-démographiques (sexe, âge, race et facteurs de risque), le nombre de CD4 à la première consultation et le mode de couverture sociale. Les infections opportunistes définissant le sida ont été analysées globalement et de façon séparée pour la pneumocystose pulmonaire, les infections à mycobactéries atypiques et les rétinites à CMV.

La population de l'étude s'est peu modifiée au cours du temps, en ce qui concerne les facteurs socio-démographiques. Par contre, la proportion de personnes dont le chiffre le plus récent de CD4 était inférieur à $50/\text{mm}^3$, a diminué significativement au cours de la période d'analyse. Les traitements antirétroviraux ont aussi considérablement changé durant la période d'étude chez les patients ayant moins de $100 \text{ CD4} / \text{mm}^3$: la proportion de patients sous antirétroviraux et en particulier sous associations et sous associations comportant une antiprotéase a augmenté.

Mortalité

La mortalité a diminué fortement en 1996 et au début de 1997, après avoir été stable en 1994 et 1995. Les taux de mortalité sont passés de 29,4 pour 100 personnes-années (PA) en 1995 à 16,7 en 1996 et 8,8 au second trimestre de 1997. Les taux de mortalité ont diminué chaque trimestre de façon inversement corrélée à l'intensité du traitement antirétroviral prescrit, et de façon plus brutale sur les 6 derniers trimestres. En ajustant sur le nombre de CD4, la diminution de la mortalité a été observée quels que soient le sexe, la race et les facteurs de risque. L'analyse multivariée a aussi permis de montrer que pour chaque augmentation d'intensité du traitement antirétroviral, il y avait un bénéfice supplémentaire en termes de plus faible mortalité. Un non traitement présente un risque relatif de décès de 1,5 [1,2-2,0] par rapport à une monothérapie. Une monothérapie versus une association d'antirétroviraux sans inhibiteur d'antiprotéase a un risque relatif (RR) de 1,9 [1,4-2,7]. Enfin, une association sans inhibiteur d'antiprotéase versus une association comportant une antiprotéase présente un RR de 1,5 [1,0-2,2].

Les taux de mortalité ont aussi été analysés en fonction de la couverture sociale des patients : les patients bénéficiant d'une

assurance privée présentaient des taux de mortalité les plus faibles. Mais l'analyse multivariée a montré que ceci était lié à des différences de traitement, les patients couverts par des assurances privées bénéficiant plus souvent d'antiprotéases que ceux couverts par des assurances publiques, type Medicaid ou Medicare.

L'analyse a ensuite été conduite chez les patients ayant un chiffre de CD4 inférieur à 50/mm³ et a retrouvé des résultats similaires.

Morbidité

Chez les 1255 patients concernés par l'analyse, l'incidence des infections opportunistes a diminué de façon nette en 1996 et au début de 1997, de façon concomitante à l'augmentation de l'utilisation des inhibiteurs de protéase. L'incidence des infections opportunistes a diminué de 50 pour 100 PA en 1994 à 28,6 en 1996 et à 13,3 pour les 2 premiers trimestres de 1997, alors que durant la période d'analyse, le recours aux prophylaxies est resté stable.

L'analyse multivariée, qui a porté sur la PCP, les infections à mycobactéries atypiques et la rétinite à CMV, a montré que l'incidence de ces 3 pathologies diminuait quand le traitement antirétroviral était plus "intense". Par exemple, le risque relatif de développer l'une de ces 3 pathologies était 1,9 fois supérieur si le patient bénéficiait d'une association d'antirétroviraux sans antiprotéase par rapport à une association comportant une antiprotéase.

Le mérite de cette étude est d'établir un lien direct entre la diminution de la morbidité et la mortalité liées au VIH et la diffusion des nouvelles stratégies antirétrovirales. Les données de surveillance du sida en France avaient déjà permis de constater la concomitance des 2 phénomènes, dès leur survenue, et de suspecter une relation de cause à effet, en l'absence d'autres phénomènes explicatifs (1).

En ce qui concerne la morbidité, il est dommage que n'aient été présentés dans l'article que l'incidence de 3 pathologies opportunistes, qui sont peut-être les 3 plus fréquentes aux

Etats-Unis, mais pas en France. Il aurait été intéressant de connaître les diminutions des autres diagnostics. Néanmoins, comme sur les données de surveillance du sida en France qui permettent de caractériser les patients ayant pu bénéficier d'un traitement antirétroviral avant le sida, la fréquence des infections à mycobactéries atypiques et des rétinites à CMV diminue.

L'étude a été restreinte aux sujets à un stade avancé de l'infection, ce qui représente une population particulière et non représentative de l'ensemble des personnes séropositives. Elle ne donne pas d'indication sur le bénéfice clinique lié aux nouvelles stratégies thérapeutiques chez les sujets à un niveau d'immunodéficience moins avancé. Elle ne fournit pas non plus de réponse sur le pronostic à long terme.

1 - " Diminution brutale du nombre de cas de sida - Rôle des nouvelles stratégies thérapeutiques ? "

BEH, 1997, 11, 43-45