

# Définitions et prévalence de l'échec thérapeutique

Dominique Costagliola, DMI2/INSERM

La plupart des données utilisées dans cet exposé sont issues de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH regroupant les données de 68 hôpitaux en France et 29 CISIH<sup>(1)</sup>, recueillies sur le logiciel DMI2. Le Laboratoire INSERM que je dirige assure l'exploitation épidémiologique de ces données.

Quand on parle d'échec thérapeutique, de quoi parle-t-on ?

## L'échec clinique

L'objectif premier d'un traitement est « **pas de pathologies opportunistes, pas de décès** ». Que nous apprennent les données épidémiologiques ?

L'introduction des bithérapies puis des trithérapies est associée à une diminution de 75% des cas de sida et des décès entre 1994 et 2000 (voir graphique). En 1994, les cas de sida étaient de 202 pour mille patients-années, ce qui signifie que si on suivait 100 patients pendant un an (donc 100 patients-années) 20 développaient un sida pendant l'année. On est tombé à 42 pour mille patients-années en 2000, soit 4,2% des patients, avec une baisse très importante entre 1994 et 1997 et plus lente ensuite. Pour les décès, on est passé de 10,9 pour mille patients-années à 2,2 sur la même période.

L'évolution des différentes pathologies opportunistes entre 1994 et 2000 montre que les pathologies qui restent

fréquentes sont les pneumopathies bactériennes (18 cas pour mille patients-années) Les autres pathologies opportunistes ont baissé globalement de 60 à 80% de leur incidence initiale ; aujourd'hui les taux sont très faibles avec en moyenne un cas par an pour cent patients suivis.

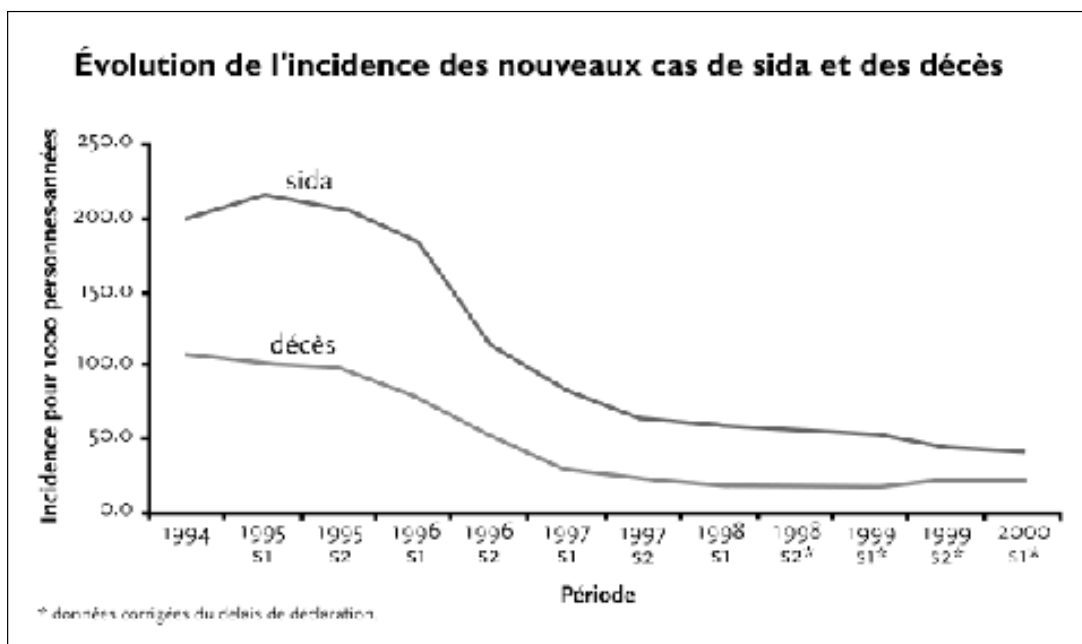
Une remarque sur les lymphomes qui suscitent beaucoup d'interrogations : leur incidence a baissé mais moins que pour les autres pathologies : elle a baissé de moitié pour les lymphomes non hodgkiniens et d'un tiers pour les lymphomes cérébraux primaires.

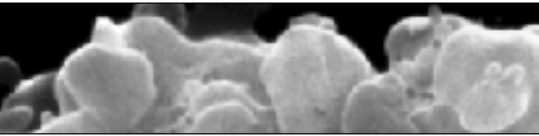
### Pourquoi y a-t-il encore des cas de sida ?

Entre 1997 et 1999, un tiers des patients sont pris en charge alors que leur taux de CD4 est inférieur à 200. Près des deux tiers des cas de sida s'expliquent par une prise en charge trop tardive. Au bout d'un an, 10 à 12% des malades pris en charge avec un taux de CD4 inférieur à 200 sont décédés, alors que c'est le cas pour 1 à 2% « seulement » des patients qui sont pris en charge plus précocement. **Il ne s'agit pas là, à proprement parler, d'échec thérapeutique, mais d'un échec de la politique de dépistage et de la prise en charge.**

**Seul un tiers des cas correspond réellement à un échec**

(1) Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine.





**thérapeutique**, c'est-à-dire à des patients déjà suivis chez lesquels une pathologie opportuniste se développe malgré la prise de traitements.

## L'échec biologique

Quelles sont les normes permettant de définir un échec biologique ?

Une étude sur les données de la base hospitalière, qui concerne 2 236 patients, a permis de déterminer la probabilité de ne pas développer de sida en fonction de la réponse au traitement 6 mois après son instauration. Les critères de jugement, peu exigeants dans cette étude, étaient d'avoir une baisse de la charge virale d'au moins un log et une augmentation des CD4 d'au moins 50 cellules.

- **Le meilleur pronostic concerne les patients qui ont une réponse immunologique et virologique : 95% d'entre eux n'ont pas développé de sida au terme du suivi.** Les patients qui ont une réponse immunologique sans avoir de réponse virologique ont un pronostic similaire.

- Les patients qui ont une réponse virologique sans réponse immunologique sont plus à risques : seuls 90% d'entre eux ne développent pas de sida pendant la période de suivi. Chez ce type de patients dont l'immunité trop faible les expose à des pathologies opportunistes, des interventions pour faire remonter les CD4 sont éventuellement pertinentes, mais cela sera abordé dans l'intervention sur la prise en charge de l'échec.

- Enfin les patients qui n'ont aucune réponse sont les plus à risque : 83% d'entre eux ne développent pas de sida.

Des résultats similaires<sup>(2)</sup>, en miroir, montrent la probabilité de développer un sida ou de décéder dans une étude qui porte sur une cohorte suisse. Les définitions du succès virologique et immunologique sont plus strictes : il faut avoir une charge virale indétectable et plus de 200 CD4 6 mois après l'instauration d'un traitement. Les patients qui restent en dessous des 200 CD4 et qui ne sont pas indétectables ont le plus grand risque de progression : 17% d'entre eux font un sida. On retrouve exactement la même gradation que dans l'étude française entre les patients qui ont une réponse virologique sans réponse immunologique (4% de sida), et les patients qui ont une réponse immunologique pour lesquels le risque est moindre (2 à 3%).

## L'échec virologique

Ce terme recouvre deux cas de figure : d'une part une absence de réponse à un traitement, d'autre part un rebond faisant suite à une réponse positive. C'est ce que

l'on appelle généralement un échappement. A partir de quel niveau de rebond peut-on parler d'échappement avec un risque clinique ?

Une étude sur les données de la base hospitalière a permis de déterminer le risque de survenue d'échec clinique en fonction de trois niveaux de réponse virologique : les patients inclus ont tous eu une réponse virologique ; certains sont restés indétectables, d'autres ont eu un rebond avec une charge virale qui est restée inférieure à 5 000 copies, d'autres enfin ont retrouvé une charge virale supérieure à 5 000 copies. La progression clinique à un an montre que les patients avec une charge virale supérieure à 5 000 copies ont le plus mauvais pronostic clinique, alors que les patients qui sont restés indétectables et les patients dont la charge virale a rebondi tout en restant inférieure à 5 000 copies ont le même pronostic. Cela nous incite à penser que 5 000 copies est un bon seuil pour définir le rebond virologique.

Si on prend comme critère de succès un taux de CD4 supérieur à 200 et une charge virale inférieure à 500 copies, on constate que le pourcentage de patients en succès est en augmentation depuis 1996 et atteint environ 43% en 2000. Avec un critère de charge virale moins sévère (seuil fixé à 5 000 copies), le pourcentage de succès s'élève à 57%.

**Pour ce qui concerne l'échec, on remarque que les patients qui ont moins de 200 CD4, et plus de 30 000 copies de charge virale sont moins nombreux : ils représentaient 9% des patients au premier semestre 1997 et 4,8% au deuxième trimestre 2000 (voir graphique).**

## Comment faire pour extrapoler ces résultats à l'ensemble des séropositifs en France ?

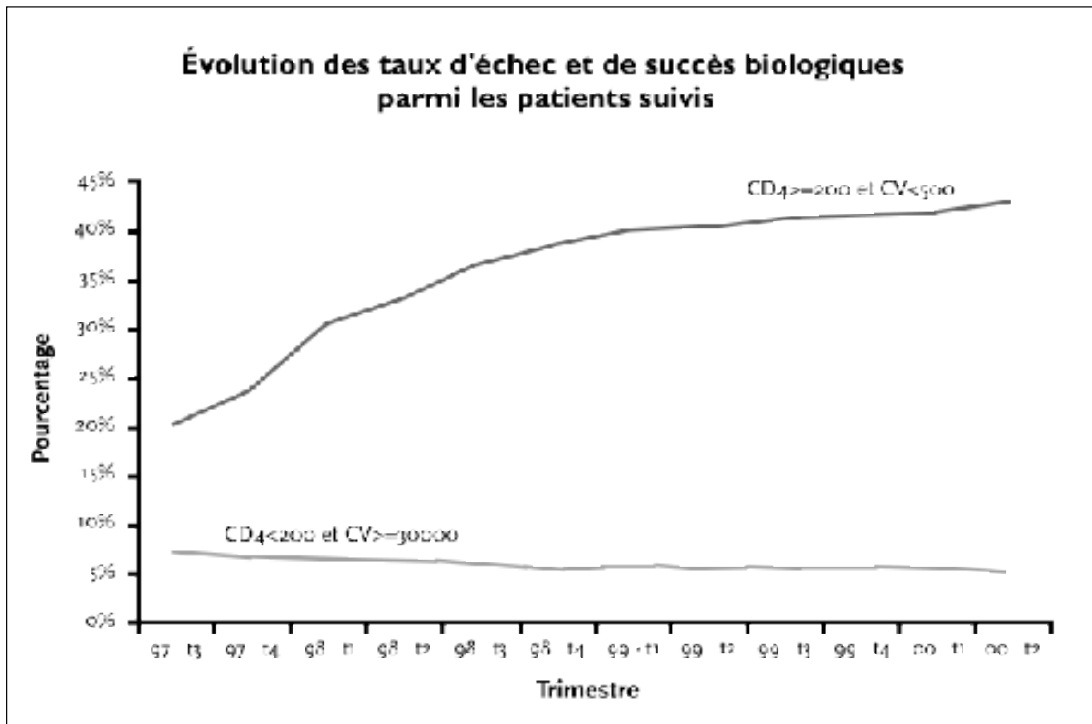
En 1993, on avait estimé que la base de données incluait 47 à 70% des personnes atteintes en France. Par ailleurs, on constate qu'environ 36 000 personnes ont eu au moins une visite au cours de l'année 2000. En corrigeant ces chiffres avec le taux de couverture de la base, on peut estimer qu'au cours de l'année 2000, entre 54 000 et 73.000 patients ont été vus en France dans des hôpitaux. On peut donc estimer que 1 600 à 2 300 malades sont en échec biologique majeur avec une charge virale supérieure à 30.000 copies et un taux de CD4 inférieur à 200 au cours du deuxième trimestre 2000 en France.

## L'impasse thérapeutique

C'est la forme extrême de l'échec thérapeutique : les malades en impasse sont en échec au sens défini précédemment et, en outre, n'ont plus d'option thérapeutique parce qu'ils sont porteurs de virus résistants à toutes les familles d'antirétroviraux actuellement disponibles.

Le pourcentage de malades en échec biologique majeur croît en fonction du nombre d'antirétroviraux qu'ils ont

(2) Etude de Ledergerber et al, JAMA 1999.



pris dans leur histoire thérapeutique pour atteindre près de 35% chez les patients qui ont reçu 12 ARV et plus. A partir de là, on peut estimer que 1 100 à 1 600 patients en France sont en échec biologique majeur et ont été exposés à au moins 7 antirétroviraux différents, et que parmi eux 700 à 1000 patients ont été exposés à au moins deux nucléosides, deux antiprotéases et un non-nucléosidique.

L'étude Multivir du groupe « résistances » de l'ANRS (AC 11) a permis d'étudier tous les génotypes qui ont été prescrits en juin 2001 dans 17 laboratoires de virologie médicale. Cette étude sera renouvelée régulièrement pour permettre un suivi de la situation des multirésistances. 6 500 charges virales environ ont été effectuées. Parmi elles 2 780 étaient détectables. 456 génotypes ont été réalisés.

La définition de la résistance à une classe thérapeutique utilisée était :

- Pour la résistance aux nucléosides, avoir 3 mutations à l'AZT, ou la mutation Q151 M ou une insertion au codon 69,
- Pour la résistance aux non-nucléosidiques, avoir une mutation parmi celles qui sont connues pour conférer des résistances croisées,
- Pour la résistance aux antiprotéases, avoir au moins une mutation aux positions 82 et 90, ou 82 et 84 ou 84 et 90.

Parmi les génotypes réalisés, 34% présentaient une résistance à une famille d'antirétroviraux selon cette définition, 19% à deux familles, et 7% à trois familles.

L'extrapolation de ces résultats permet d'estimer que le nombre de patients résistants aux trois familles de médicaments en juin 2001 se situe entre 1 500 et 2 000. Environ un

tiers de ces personnes sont en échec majeur avec une charge virale supérieure à 30 000 et des CD4 inférieurs à 200.

Je voudrais remercier tous les centres participant à la base de données hospitalière et en particulier les techniciennes d'études cliniques.

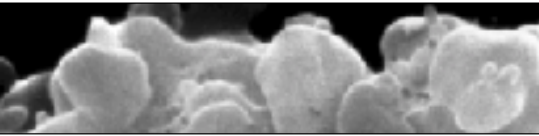
### Estimation du nombre de patients en échec

**Échec biologique majeur (charge virale supérieure à 30 000 copies/ml et un taux de CD4+ inférieur à 200/mm<sup>3</sup>) au cours du deuxième trimestre 2000 :**

- entre 1 600 et 2 300 patients,
- entre 1 100 et 1 600 patients qui ont été exposés à au moins 7 molécules antirétrovirales au cours de leur suivi,
- entre 700 et 1 000 sujets ayant reçu au préalable au moins 2 NRTI, 2 IP et 1 NNRTI.

**Nombre de patients porteurs de virus résistants à 3 familles en juin 2001 :**

- entre 1 500 et 2 000 dont 28% en échec biologique majeur.



## Questions

**Didier Lestrade, TRT-5 :** Vous dites qu'il y aurait 1 100 à 1 600 patients ayant pris au moins 7 molécules en 2000, cela me semble sous-estimé.

**Dominique Costagliola :** Il s'agit de patients ayant pris au moins 7 molécules et en échec biologique majeur. Il y en a bien plus qui ont été exposés à 7 molécules évidemment.

**Question :** Le seuil de 5 000 copies qui définirait le rebond virologique acceptable n'a-t-il pas été défini en fonction d'une durée d'observation trop courte? Est-ce qu'on peut imaginer d'autres seuils ?

**Dominique Costagliola :** C'est vrai que la durée de l'observation est courte : on va en moyenne jusqu'à trente mois après l'initiation du traitement. Mais ce seuil est confirmé par une étude faite dans Aproco : tant que la charge virale reste inférieure à 5 000 copies, l'évolution des CD4 est positive alors qu'elle devient négative pour les charges virales supérieures. Bien évidemment un virus qui réplique jusqu'à ce seuil peut devenir résistant et poser, à terme, des difficultés de choix de traitement. Ceci est particulièrement vrai pour les traitements avec les non-nucléosidiques qui génèrent plus rapidement des résistances que les antiprotéases. Les données que j'ai présentées, comme celles d'Aproco, concernent des trithérapies avec antiprotéase. Les résultats ne seraient peut-être pas identiques avec une trithérapie avec non-nucléosidique, mais on n'a pas assez de recul pour savoir ce qui se passe dans ce cas. La question est, de toute façon, très pertinente.

**Claire Vannier, Act Up-Paris :** Y a-t-il des différences entre les malades infectés par le VIH-1 et ceux infectés par le VIH-2 pour ce qui concerne l'échec thérapeutique?

**Dominique Costagliola :** L'ANRS finance la cohorte HIV2 qui suit les malades infectés par le VIH-2, mais je n'ai pas les résultats.

**Une réponse dans la salle :** Je n'ai pas les chiffres en tête mais la virémie des malades infectés par le VIH-2 est plus faible que celle des malades infectés par le VIH-1, il s'ensuit que l'infection à VIH-2 a une progression clinique beaucoup plus faible que l'infection à VIH-1.

**Dominique Salmon, Hôpital Cochin :** Dans les résultats de la cohorte suisse il m'a semblé que le groupe des bons répondeurs virologiques et immunologiques se détache nettement alors que les trois autres groupes sont moins bons, même ceux qui ont un taux de CD4 supérieurs à 200 et une charge virale détectable, alors que tu mets ces derniers avec ceux qui vont bien. Est-ce aussi une question de seuil ?

**Dominique Costagliola :** Même si les écarts entre les courbes des 2 études sont différents, les résultats sont similaires. Si nous choisissons les mêmes définitions qu'eux, nous obtenons des courbes qui ressemblent beaucoup aux leurs. Cela illustre le fait que l'ordonnement des risques est le même.

**Didier Lestrade, TRT-5 :** Est-ce que les données américaines sont similaires, sachant que l'accès aux molécules a été plus précoce là-bas ?

**Dominique Costagliola :** Dans les autres pays d'Europe, l'accès au traitement a été plus tardif, et il y a plus de difficultés à accéder aux nouvelles molécules. Donc le problème est sans doute moins sévère qu'en France. Aux USA, il est plus difficile de juger de la situation et je n'ai pas connaissance de données sur ce point.

**Lisa Difournier, Hôpital de Melun :** Comment considérez-vous au point de vue de l'échec thérapeutique les patients naïfs qui refusent le traitement avec moins de 200 CD4 ou ceux qui arrêtent leur traitement?

**Dominique Costagliola :** Pour moi, un des objectifs du traitement est de ne jamais descendre au dessous de 200 CD4. L'expérience et les données sur la prise en charge tardive montrent que lorsque l'on commence un traitement en dessous de ce seuil, on ne « rattrape pas » tout. Pour les patients qui arrêtent, je n'ai pas beaucoup de données, mais je pense que le seuil de 200 CD4 reste important. En général, après arrêt, les malades redescendent au niveau où ils étaient quand on a commencé le traitement. Cela mériterait d'être plus étudié, il faudrait plus de données.

**Question :** Quelle est la charge virale des malades porteurs de virus résistant aux 3 classes d'antirétroviraux ?

**Dominique Costagliola :** En fait, elle est très variable : entre 500 et 500.000 copies. La charge virale n'est pas forcément très élevée, puisque 37% « seulement » ont une charge virale supérieure à 30 000 copies/ml. □