

VIH - ADHESION

Adhésion au traitement anti-VIH, expérience du médecin et survie

13



Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy?

Wood E., Hogg R.S., Yip B., Harrigan R., O'Shaughnessy M.V., Montaner J.S.G.
AIDS 2003, 17, 711-20

Selon une étude publiée dans *AIDS*, le traitement antirétroviral peut être relativement efficace même chez les patients très immunodéprimés, à condition qu'ils soient adhérents et que les infections opportunistes soient prises en charge. Ces résultats soulèvent le problème lié à l'existence d'une nouvelle génération de médecins qui n'a pas connu la prise en charge des patients avant la diffusion des multithérapies.

Les bénéfices des multithérapies dans la restauration du système immunitaire des patients infectés par le VIH sont désormais établis. Jusqu'à présent, les recommandations nationales qui définissent le moment pour débiter une multithérapie chez un patient infecté par le VIH sont restées prudentes, en ne retardant pas trop l'initiation du traitement. Toutefois, la controverse sur le seuil exact à adopter (entre 200 et 350 CD4) n'est pas close.

Patrizia Carrieri
U379 (Marseille, France)

De plus, ces débats sur les seuils adéquats n'ont jamais tenu compte de facteurs contextuels ou comportementaux, tels que l'observance aux traitements ou l'expérience du médecin prescripteur, qui pourraient pourtant avoir un impact non négligeable sur l'évolution clinique et sur l'efficacité à long terme des traitements. L'impact de l'expérience du médecin traitant avait déjà été retrouvé dans des études antérieures à la diffusion des multithérapies. C'est précisément la valeur pronostique de survie de facteurs comme l'observance aux traitements et l'expérience du médecin traitant que l'article de Evan Wood, publié récemment dans *AIDS*, met en évidence.

En juin 1996, le centre du « British Columbia for Excellence in HIV/AIDS » qui était le seul centre à dispenser les multithérapies gratuitement, adoptait des recommandations de prescriptions thérapeutiques fondées sur la charge virale : les patients naïfs avec plus de 100 000 copies/ml pouvaient recevoir une trithérapie (2 nucléosidiques (INTI) + 1 inhibiteur de protéase (IP) ou 2 INTI + 1 INNTI), alors que

L'analyse multivariée montre que l'observance et l'expérience du médecin prescripteur peuvent expliquer de façon indépendante la mortalité liée au sida.

les patients qui avaient une charge virale à moins de 100 000 copies/ml pouvaient bénéficier d'une bithérapie de 2 nucléosides. A partir de 1997, de nouvelles recommandations ont permis de prescrire la trithérapie à tous les patients naïfs avec une charge virale supérieure à 5 000 copies/ml ou moins de 500 CD4.

L'étude de Wood se fonde sur une cohorte de patients naïfs d'antirétroviraux ayant débuté une trithérapie entre août 1996 et juillet 2000, suivis jusqu'au 31 juillet 2001. A l'inclusion, des données concernant le patient (histoire thérapeutique, CD4+, charge virale,) et son médecin prescripteur (nombre de patients séropositifs pris en charge avant 1996) ont été recueillies. Les médecins étaient considérés comme expérimentés s'ils étaient en charge d'une file active de plus de cinq patients. Pour tous les patients, le nombre de doses prescrites et distribuées a été recueilli de façon longitudinale pendant la première année du traitement. Les auteurs ont pu ainsi déterminer des périodes de temps où le patient venait chercher ses traitements. Par ailleurs, les décès éventuels dans la cohorte ont été documentés, soit par le médecin traitant soit en contrôlant le registre des certificats de décès. Pour mesurer l'observance aux traitements, les auteurs ont adopté une mesure qu'ils définissent comme « conservatrice » fondée sur le rapport des périodes de prise du traitement rapportées à la durée totale du suivi pendant la première année. Les patients étaient considérés comme non observants si ce rapport était inférieur à 75 %.

▀ Parmi les 1 416 patients éligibles (ceux qui avaient des données complètes de charge virale et de CD4 à l'inclusion), 132 décès ont été observés avant le 31 juillet 2001, dont 22 qui n'étaient pas liés au sida (5 suicides et 17 overdoses) ; le taux de mortalité liée au sida était de 7,8 %.

L'analyse statistique, conduite à l'aide d'un modèle de Cox, a non seulement confirmé le rôle de l'âge et de l'état immunovirologique avant traitement, mais également mis en évidence jusqu'à quel point l'observance pendant la première année et l'expérience du médecin pouvaient devenir des facteurs pronostiques de survie.

L'analyse multivariée montre que l'observance et l'expérience du médecin prescripteur peuvent expliquer de façon indépendante la mortalité liée au sida. Le résultat le plus intéressant reste la synergie entre le déficit immunitaire préthérapeutique (exprimé par le niveau de CD4, > 200, entre 51 et 199 ou < 50) et des facteurs comme l'observance ou l'expérience acquise par le médecin prescripteur.

En fait, pour les patients ayant entamé une multithérapie avec un niveau de CD4 supérieur à 200, l'expérience du médecin soignant reste modestement prédictive de la survie. Par contre, les patients ayant démarré une multithérapie avec un déficit immunitaire sévère mais suivis par un médecin expérimenté ont 5 fois plus de risque de mortalité que les patients avec plus de 200 CD4 et suivis par un médecin expérimenté ; les patients qui ont commencé leur traitement avec moins de 50 CD4 et qui sont suivis par un médecin non expérimenté ont 12 fois plus de risque de mortalité. Ce résultat indique que parmi les patients avec immunodépression sévère, le manque d'expérience du médecin double le risque de mortalité liée au sida.

L'observance aux multithérapies joue aussi un rôle important comme facteur pronostique de survie à tous les niveaux de CD4, bien que ce soit encore parmi les patients avec moins de 50 CD4 à l'inclusion que le manque d'observance devient un déterminant majeur de mortalité. Par rapport aux patients observants avec des CD4 > 200, ceux qui commencent les multithérapies avec des CD4 < 50 ont un risque relatif de décès de 6,2 s'ils ont été observants, et un risque de 36 s'ils n'ont pas été observants. Ainsi, chez les patients avec une immunodépression sévère, la non observance multiplie par 6 le risque de décès. Ces derniers résultats confirment des études où l'événement principal étudié était plutôt la réponse virologique^{1,2} ou immunologique³, ou le rebond virologique⁴.

En réalité, ce que les auteurs appellent « mesure conservatrice de l'observance » est la mesure de l'adhésion du patient au traitement, qui exprime sa volonté de suivre un traitement antirétroviral. Cependant, cette mesure de l'adhé-

Les patients qui ont commencé leur traitement avec moins de 50 CD4 et qui sont suivis par un médecin non expérimenté ont 12 fois plus de risque de mortalité.

1 - Low-Beer S, Yip B, O'Shaughnessy MV, Hogg RS, Montaner JS
« Adherence to triple therapy and viral load response »
J Acquir Immune Defic Syndr, 2000,2, 360-61

2 - Gross R, Bilker WB, Friedman HM, Strom BL
« Effect of adherence to newly initiated antiretroviral therapy on plasma viral load »
Aids 2001, 15, 2109-17

3 - Carrieri MP, Raffi F, Lewden C, et al.
« Impact of early adherence versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response : a 3 year follow-up study »
Antivir Ther, 2003,8, 585-94

4 - Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al.
« Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen »
Aids, 2002,16, 21-9

Chez les patients avec une immunodépression sévère, la non observance multiplie par 6 le risque de décès.

sion n'est pas réellement une mesure d'observance car elle ne tient pas compte des sauts de prises ou décalages qui peuvent se produire même avec une adhésion élevée du patient. Qui plus est, la dysobservance aux antirétroviraux est souvent associée à une mauvaise adhésion aux prophylaxies des infections opportunistes, dont l'impact mérite d'être évalué. Néanmoins, cette étude a le mérite de démontrer aussi l'impact de l'adhésion thérapeutique sur la survie alors que la plupart des études publiées jusqu'à présent

étaient focalisées sur l'observance en mesurant, de différentes façons, les sauts ou décalages de prises.

Par ailleurs, l'expérience du médecin considérée dans cette étude, correspond, en fait, à la pratique du médecin avant l'arrivée des multithérapies, qui est un indicateur de son expertise de prise en charge des infections opportunistes.

Puisque l'impact de l'expérience du médecin sur la survie est surtout démontré chez les patients gravement immunodéprimés, ces résultats confirment que le manque d'expérience du médecin soignant traduit plutôt un déficit dans la prise en charge (prophylactique ou curative) des infections opportunistes, fréquentes chez ces patients.

Ces résultats, qui pour la première fois tiennent compte de l'adhésion du patient et de l'expérience du médecin traitant, montrent que le traitement antirétroviral peut être relativement

L'article soulève le problème de l'existence d'une nouvelle génération de médecins qui n'ont pas connu la prise en charge des patients avant la diffusion des multithérapies.

efficace même chez les patients très immunodéprimés, à condition qu'il soient adhérents et que les infections opportunistes soient correctement prises en charge. Les auteurs soulignent que ces résultats réouvrent le débat sur le moment optimal pour commencer un traitement, et ce alors que la majorité des recommandations nationales restent relativement « prudentes ».

▮ D'un autre côté, l'article de Evan Wood soulève le problème de l'existence d'une nouvelle génération de médecins qui n'ont pas connu la prise en charge des patients avant la diffusion des multithérapies et qui peuvent être mise en difficulté au moment de la prise en charge

d'événements cliniques majeurs. Vu le nombre important et croissant de patients dépistés et pris en charge tardivement, le message apporté par ce travail a une portée majeure. Les infections opportunistes constituent de fait le risque clinique majeur du suivi de la maladie VIH. Il est donc nécessaire de transmettre le savoir-faire acquis avant l'époque des multithérapies aux nouvelles générations de médecins, qui ne doivent pas seulement concentrer leur expertise sur la prescription des antirétroviraux. - Patrizia

Carrieri