

Impact de l'adhérence sur la réponse CD4

16

Anne-Déborah Bouhnik
ORS PACA, Inserm U 379 (Marseille)

Dans la continuité de la note de lecture parue dans *Transcriptases* n° 114 présentant les résultats de l'équipe d'Evan Wood parus dans *AIDS* sur l'impact de l'adhérence au traitement et de l'expérience du médecin pour la survie, la même équipe publie dans *Journal of Aids* des résultats approfondis. Ce second article relance le débat sur le moment optimal d'initiation du traitement, en montrant que l'adhérence est le principal déterminant de la réponse immunologique, en particulier pour les patients mis sous traitement avec moins de 200 CD4.

Les multithérapies anti-VIH permettent, par l'intermédiaire de la réduction de la charge virale, une augmentation du taux de CD4, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité. Compte tenu de l'apparition rapide de résistances aux traitements chez les patients non adhérents, et de l'occurrence d'effets secondaires dus à ces traitements, l'un des points cruciaux de la prise en charge thérapeutique est le choix du moment optimal pour commencer une multithérapie.

Une étude menée par Hogg en 2001 a montré que le taux de CD4 au moment de la mise sous traitement était le seul facteur prédictif de la mortalité chez des patients initiant une multithérapie et que seuls les patients dont le taux de CD4 était en dessous de 200/mm³ avaient un risque de progression de la maladie¹. D'autres études suggèrent que commencer le traitement en dessous de 350 CD4/mm³ pourrait entraîner des dommages immunologiques irréversibles empêchant une réponse en termes de gain de CD4. Ces études ne tiennent cependant pas compte de l'adhérence thérapeutique comme facteur d'ajustement, et le lien entre adhérence thérapeutique et réponse immunologique n'a été que rarement exploré jusqu'à présent.

▮ L'équipe de Wood se propose d'évaluer la réponse immunologique chez des patients naïfs de traitement antirétroviral initiant une multithérapie, pour étudier l'impact de l'adhérence thérapeutique sur cette réponse immunologique.

Les patients ont été recrutés au British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS Drug treatment Program, programme mis en place en Colombie Britannique (Canada) et permettant un accès gratuit aux traitements



The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients
Wood E., Hogg R.S., Yip B., Harrigan P.R., O'Shaughnessy M.V., Montaner J.S.G.
Journal of AIDS, 2004, 35, 261-68

1 - Hogg RS et al.
« Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy »
JAMA, 2001, 286, 2568-77

antirétroviraux à tout patient éligible. D'après les recommandations, est éligible à une multithérapie tout patient naïf d'antirétroviral avec une charge virale inférieure à 5 000 copies/ml et moins de 500 CD4/mm³. Sont consignés, pour tous les patients inclus dans ce programme, les traitements prescrits, les doses, les dates de délivrance ainsi que les quantités.

Les analyses présentées dans l'article concernent des patients ayant reçu une prescription de multithérapie entre le 1^{er} août 1996 et le 31 juillet 2000 et suivis jusqu'au 31 mars 2002. Deux types de combinaisons ont été prescrits : 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou 2 INTI + 1 inhibiteur de protéase (IP). Seul le traitement initial a été considéré, sans tenir compte des modifications ultérieures. L'adhérence a été mesurée en utilisant les données de renouvellement des prescriptions, par le rapport entre le nombre de jours pour lesquels des médicaments ont été délivrés et le nombre de jours de suivi de la première année. Les patients ont été classés comme non adhérents s'ils avaient pris moins de 75 % de la dose prescrite, niveau en effet associé à une plus grande mortalité comme l'avait montré une précédente étude.

Parmi les 1 522 patients inclus dans l'analyse, 13,4 % avaient un taux de CD4 initial < 50, 25,8 % un taux de CD4 compris entre 50 et 199, et 60,8 % avaient plus de 200 CD4/mm³ au moment de la mise sous multithérapie ; 31 % avaient une combinaison thérapeutique incluant un INNTI.

Une première analyse a étudié la réponse au traitement en termes de gain de CD4. La période d'observation a été scindée en 5 intervalles de 15 semaines. A l'issue de cette période, dans les trois strates de CD4, les patients adhérents avaient un taux de CD4 médian significativement supérieur à celui des patients non adhérents.

Des analyses de survie ont été utilisées afin de déterminer les facteurs prédictifs de la réponse immunologique, définie comme un gain de 50 CD4.

Une analyse multiple montre que les variables prédictives du succès immunologique étaient

le sexe, l'adhérence, l'intégration d'une anti-protéase dans la combinaison thérapeutique, et la charge virale au moment de la mise sous traitement – le facteur le plus important étant l'adhérence thérapeutique. Afin de contrôler les possibles effets d'un changement dans les recommandations thérapeutiques ou la mise à disposition de nouvelles molécules antirétrovirales, le modèle final a été ajusté sur l'année de mise sous traitement, qui n'était significative ni en univarié ni en multivarié.

Une deuxième série d'analyses a porté sur la durée nécessaire pour atteindre le premier de deux points consécutifs de CD4 ≥ 200 en stratifiant suivant le taux initial de CD4. On retrouvait les mêmes facteurs prédictifs que dans l'analyse précédente, et là encore, l'adhérence était le facteur prédictif le plus important.

Une dernière analyse a porté sur l'impact de différents niveaux d'adhérence sur le succès immunologique parmi les patients mis sous multithérapie avec un taux de CD4 ≥ 200 d'une part, et parmi ceux mis sous multithérapie avec un taux de CD4 < 200 d'autre part. Trois niveaux d'adhérence ont été considérés : adhérence supérieure à 95 %, adhérence comprise entre 94 % et 75 %, et adhérence inférieure à 75 %. Après 24 mois de traitement, quel que soit le taux de CD4 initial, les patients dont l'adhérence était supérieure à 95 % étaient significativement plus nombreux à atteindre le succès immunologique que les patients dont l'adhérence était comprise entre 94 % et 75 %.

Cet article montre donc qu'un gain de CD4 substantiel et prolongé est observé chez les patients adhérents, quel que soit le niveau initial de CD4, et que l'adhérence thérapeutique est le déterminant le plus important de la réponse immunologique, notamment chez les patients mis sous traitement en dessous de 200 CD4/mm³. Ces résultats contribuent à relancer le débat relatif à la question du moment optimal pour commencer un traitement par multithérapie. Les recommandations nord-américaines actuelles encouragent les cliniciens à mettre les patients sous traitement dès que le taux de CD4 passe en dessous de 350, par crainte de voir apparaître des dommages immunitaires irréversibles². Or, en réalité, les résultats montrant que la mise sous multithé-

2 - Yeni PG et al.
« Antiretroviral
treatment for adult
HIV infection in
2002: updated
recommendations
of the International
Aids society-USA
panel »
JAMA, 2002, 288,
222-35

rapie en dessous de 350 CD4 pouvait altérer la réponse immunologique ont pu être biaisés par les comportements de non adhérence des patients, qui n'étaient pas pris en compte dans ces analyses.

D'autre part, le fait de commencer la thérapie en dessous de 200 CD4/mm³ n'est pas associé ici à une plus grande mortalité, contrairement à d'autres études. Or un pourcentage non négligeable de la population de patients séropositifs est dans cette situation (39 % dans cette étude); il est donc important que les médecins qui suivent des patients ayant moins de 200 CD4/mm³ prennent bien en compte l'adhérence.

Cependant, il faut souligner que dommages immunologiques irréversibles et incapacité à atteindre un certain niveau de CD4 ne sont pas deux notions équivalentes; des analyses comparant la fonctionnalité des CD4 seraient donc utiles afin d'enrichir les connaissances sur les facteurs prédictifs d'une bonne réponse immunologique.

Il faut également revenir sur la mesure de l'adhérence dans cette étude. La non-adhérence était définie comme la délivrance de moins de 75 % du traitement prescrit. Les analyses finales montrent malgré tout que la réponse immunologique est meilleure pour des niveaux d'adhérence supérieurs à 95 %. Mais ce taux n'est que relatif vu la faible sensibilité d'une mesure de non adhérence qui ne tient pas compte de la prise effective du traitement, mais repose sur la délivrance. Ce type de mesure approximative de l'adhérence a déjà été utilisé dans d'autres articles³; mais cette mesure s'est révélée mal adaptée chez les usagers de drogues par voie intraveineuse⁴ (voir p. 22). Or, puisque, dans cette étude, les usagers de drogues par voie intraveineuse représentent un quart de l'échantillon, il aurait peut-être été judicieux de conduire une étude séparée pour ces patients, à défaut de pouvoir définir différemment l'adhérence thérapeutique. Ainsi, les études menées dans la cohorte Aproco distinguent quant à elles l'adhérence dans les premiers mois de mise sous multithérapie (adhérence précoce) de l'adhérence après un an de traitement (adhérence à long terme)⁵; l'adhérence y est mesurée à partir

d'un autoquestionnaire. Les résultats montrent alors le rôle majeur de l'adhérence précoce, plus important que l'adhérence à long terme sur la réponse immunologique à 3 ans.

Cependant, des baisses importantes d'adhérence plus tard dans le suivi ont un impact négatif sur la réponse virologique. L'avenir dira si ces baisses ont pu modifier le maintien de la réponse immunologique.

Ces résultats ne sont pas discordants avec ceux présentés ici, mais ne permettent pas de présager du rôle de l'adhérence au long cours sur le maintien de la réponse immunologique. En effet, si le fait d'atteindre le succès immunologique constitue certes un premier enjeu, il s'agit bien de pouvoir maintenir ce succès à long terme.

En conclusion, le mérite de cette étude est d'avoir montré le rôle majeur de l'adhérence sur la réponse immunologique, quel que soit le niveau de CD4 au moment de la mise sous traitement. Cela représente un enjeu certain pour la mise au point des recommandations thérapeutiques futures, et remet en cause l'idée selon laquelle il est préjudiciable d'initier une multithérapie en dessous de 350 CD4/mm³.

Anne-Déborah Bouhnik

Points clés

Un gain de CD4 substantiel et prolongé est observé chez les patients adhérents quel que soit le niveau initial de CD4, en particulier pour des niveaux de CD4 en dessous de 200 au moment de la mise sous multithérapie.

L'adhérence thérapeutique est le déterminant le plus important de la réponse immunologique, notamment chez les patients mis sous traitement avec moins de 200 CD4/mm³.

Ces résultats contribuent ainsi à relancer le débat relatif au moment optimal pour initier un traitement par multithérapie.

3 - Low-Beer S et al.
« Adherence to triple therapy and viral load response »
Journal of AIDS, 2000, 23, 360-1

4 - Palepu A et al.
« Impaired virologic response to highly antiretroviral therapy associated with ongoing injection drug use »
Journal of AIDS, 2003, 32, 525-526.

5 - Carrieri MP et al.
« Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immunovirological response: a 3-year follow-up study »
Antiviral Therapy, 2003, 8, 585-4