

Mortalité des adultes infectés par le VIH comparée à la population générale

Données à long terme et selon les lymphocytes CD4

Charlotte Lewden, Geneviève Chêne, Philippe Morlat, François Raffi, François Dabis, Catherine Leport et les groupes d'étude des cohortes ANRS CO3 Aquitaine et ANRS CO8 Aproco-Copilote

C. Lewden : Inserm U897, Bordeaux, France ; ISPED, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France.
G. Chêne, P. Morlat, F. Dabis : Inserm U897, Bordeaux, France ; ISPED, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France. Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux, France. charlotte.lewden@isped.u-bordeaux2.fr
F. Raffi : Université de Nantes, Nantes, France.
C. Leport : Université Paris 7 Denis Diderot, Paris, France.

► Chez les personnes infectées par le VIH (virus immunodéficience humaine), la restauration immunitaire induite par les combinaisons thérapeutiques antirétrovirales disponibles à partir de 1996 a permis une forte diminution de l'incidence du Sida et de la mortalité [1]. Toutefois, la mortalité des adultes infectés par le VIH reste globalement supérieure à celle de la population générale de même âge et de même sexe [2]. Le marqueur le plus utilisé en pratique clinique pour mesurer l'immunité et son altération est le nombre de lymphocytes T CD4⁺ par mm³ (ou « CD4 »), qui baisse progressivement au cours de l'infection par le VIH en l'absence d'intervention et qui remonte sous traitement antirétroviral. Un nombre élevé de CD4 en début de traitement ou atteint après 6 mois de traitement est un facteur connu de meilleur pronostic [3]. Nous avons fait

l'hypothèse selon laquelle une certaine durée de traitement était nécessaire pour que la mortalité des personnes infectées par le VIH diminue jusqu'au niveau observé dans la population générale. Nous avons ainsi étudié la mortalité des personnes infectées par le VIH en fonction du nombre de lymphocytes CD4 atteint et de la durée du traitement antirétroviral [4].

Afin de disposer d'un recul suffisant, cette étude a été réalisée chez des adultes ayant débuté une combinaison de traitements antirétroviraux entre 1997 et 1999 et suivis dans deux cohortes françaises de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), la cohorte ANRS CO3 Aquitaine et la cohorte ANRS CO8 Aproco-Copilote. La mortalité a

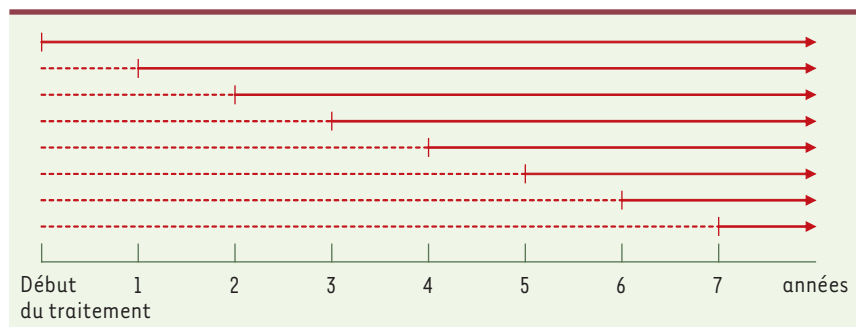


Figure 1. Temps d'observation des analyses successives (trait plein) avec troncature à gauche à 1, 2, ... 7 ans de suivi.



été comparée à celle de la population générale de même âge et de même sexe par l'estimation du rapport de mortalité standardisé SMR (*standardized mortality ratio*). Le SMR est le rapport entre le nombre de décès observé dans la population d'étude (ici l'ensemble des deux cohortes) et le nombre de décès qui serait attendu dans cette population si les taux de mortalité étaient ceux de la population générale. Si le SMR est égal à 1 (ou si son intervalle de confiance comprend la valeur 1), on conclut que la mortalité ne diffère pas entre la population d'où est issu l'échantillon étudié et la population générale. Pour étudier l'effet des CD4, des SMR ont été estimés séparément pour les périodes passées, et les nombres de CD4 classés dans chacune des catégories suivantes : moins de 200, 200 à 349, 350 à 499 et 500 cellules par mm^3 ou plus. De plus, afin d'étudier si la mortalité pourrait atteindre celle de la population générale après une certaine durée de traitement, les SMR ont été estimés en tronquant les temps d'observation dans l'étude après 1, 2,...7 ans de traitement, comme indiqué dans la *Figure 1*. Par exemple, l'analyse avec troncature à 5 ans ne prend en compte que le temps passé après 5 ans de traitement (et sélectionne les person-

nes avec au moins 5 ans de suivi après le début du traitement).

Un total de 2 435 adultes infectés par le VIH traités par au moins 3 antirétroviraux ont été inclus dans l'étude, dont 77 % d'hommes. Au début du traitement antirétroviral, la médiane de leur âge était de 36 ans et le nombre médian de CD4 était $270/\text{mm}^3$. La durée médiane de suivi pour cette analyse était de 7 ans. La mortalité était globalement 7 fois plus élevée que dans la population générale, 5 fois chez les hommes et 13 fois chez les femmes. Comme on pouvait s'y attendre, le SMR était d'autant plus bas que les nombres de CD4 étaient élevés. Chez les personnes ayant des CD4 supérieures à $500/\text{mm}^3$, la mortalité était plus élevée que dans la population générale si l'on considérait l'ensemble du suivi, mais elle devenait comparable à celle de la population générale après 6 ans de suivi sous traitement (*Figure 2*).

Dans cette étude, les personnes dont la mortalité a baissé jusqu'à atteindre les taux observés dans la population générale sont celles qui ont atteint une réponse immunologique avec des CD4 supérieures à $500/\text{mm}^3$, et qui ont été suivies et traitées de façon prolongée. Il s'agit bien d'une sélection particulière d'individus parmi les

personnes infectées par le VIH qui ne représente pas les patients en échec de traitement ou ceux dont le suivi est interrompu. Mais ces résultats montrent qu'il existe des conditions dans lesquelles la mortalité a diminué au niveau de celle de la population générale, et cela permet de définir pour l'ensemble des patients des objectifs de restauration de l'immunité, et d'inciter les équipes médicales et les patients à évaluer et surmonter les obstacles à une réponse optimale au traitement. Les personnes qui ont participé à cette étude ont débuté un traitement à la fin des années 1990, et de nouvelles molécules plus efficaces et mieux tolérées ont été progressivement disponibles depuis. Il est donc possible que la durée des traitements antirétroviraux nécessaire pour obtenir une telle diminution de la mortalité soit actuellement inférieure à 6 ans. Enfin, bien que les taux de mortalité des personnes infectées par le VIH ne diffèrent pas entre les femmes et les hommes, le SMR est plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Cela s'explique par le fait que, dans la population générale utilisée comme référence, la mortalité dans les classes d'âges étudiées est plus faible chez les femmes que chez les hommes.

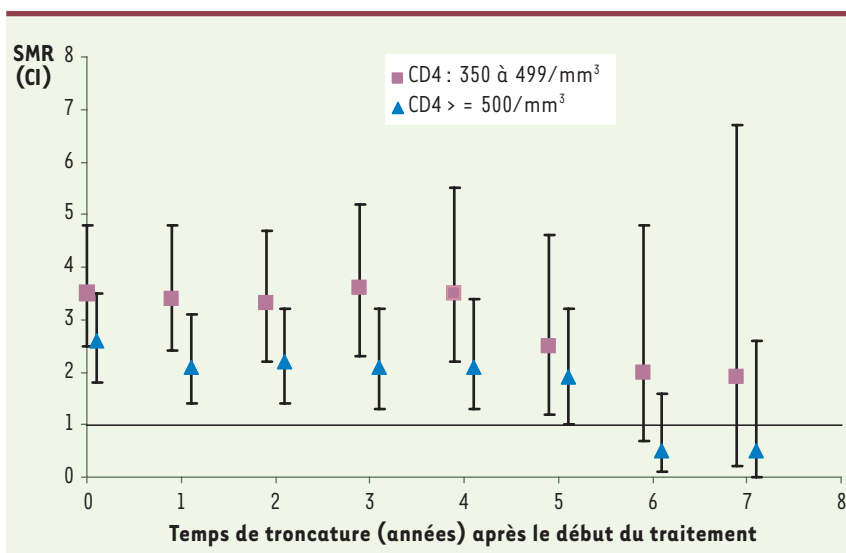


Figure 2. Standardized Mortality Ratios (SMR) selon le temps passé avec des lymphocytes T CD4 entre 350 et $499/\text{mm}^3$ et au-dessus de $500/\text{mm}^3$, et selon le temps de troncature. Cette figure représente les SMR pour les personnes infectées par le VIH avec plus de $500/\text{mm}^3$ CD4 et avec 350 à $499/\text{mm}^3$ CD4, selon le moment où on a débuté l'observation (troncature à 1, 2,... 7 ans après le début du traitement antirétroviral). Seuls les SMR estimés lorsque les CD4 sont supérieures à $500/\text{mm}^3$ et après 6 ans de suivi se rapprochent de la valeur 1, qui correspond à une mortalité similaire à la population générale (ANRS C03 Aquitaine et ANRS C08 Aproco-Copilote).

Ces résultats sont concordants avec d'autres études, comme l'étude internationale DAD qui a rapporté une diminution des taux de mortalité avec l'augmentation des CD4, y compris au-dessus de 350 et 500 CD4/mm³ [5]. Ils plaident pour que les personnes infectées par le VIH soient traitées avec des objectifs de restauration immunitaire exigeants avec un nombre de CD4 supérieur à 500 CD4/mm³. Indirectement, ils incitent à une initiation précoce du traitement antirétroviral afin de faciliter l'atteinte de cet objectif [6]. Les recommandations actuelles de début de traitement antirétroviral retiennent le seuil de 350/mm³ [7], mais une mise en route plus précoce est discutée et est mise en balance avec les inconvénients d'un traitement très précoce, dont les effets secondaires [10, 11] et le risque d'épuisement des ressources thérapeutiques [8, 9]. En conclusion, cette étude souligne le chemin parcouru depuis le début de l'épidémie d'infection par le VIH et elle est source d'espoir et d'encouragements pour les personnes qui suivent actuellement un traitement antirétroviral. ♦

Mortality rate of HIV-infected adults on long term combination antiretroviral therapy

RÉFÉRENCES

1. CASCADE Collaboration. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet* 2003 ; 362 : 1267-74.
2. Van Sighem A, Danner S, Ghani AC, et al. Mortality in patients with successful initial response to highly active antiretroviral therapy is still higher than in non-HIV-Infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 ; 40 : 212-8.
3. Chêne G, Sterne JA, May M, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy : analysis of prospective studies. *Lancet* 2003 ; 362 : 679-86.
4. Lewden C, Chêne G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 ; 46 : 72-7.
5. The data collection on adverse events of anti-HIV drugs study group. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus : the

- DAD study. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 1632-41.
6. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 Cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 ; 45 : 183-92.
 7. Yéni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts. 2006 [cited 2007 march 2007]. Available from : http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/yeni_sida/rapport_experts_2006.pdf
 8. Phillips AN, Gazzard BG, Clumeck N, Losso MH, Lundgren JD. When should antiretroviral therapy for HIV be started? *Br Med J* 2007 ; 334 : 76-8.
 9. The DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1723-35.
 10. Capeau J, Caron M, Vigouroux C, et al. Les lipodystrophies secondaires aux traitements antirétroviraux de l'infection par le VIH. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 531-6.
 11. Moatti JP, Spire B. Les enjeux économiques et sociaux de l'infection par le VIH à l'ère des multithérapies antirétrovirales : apports des sciences humaines et sociales. *Med Sci (Paris)* : 2003 ; 19 : 878-84.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



En partenariat avec l'Académie des Sciences,
BioVision est heureux de vous convier à la pré-conférence :

« L'ARN aux frontières de la biologie »
le 6 novembre 2008, Paris.

Programme :

<p>10:30 - 10:45 - Introduction • Dr François Gros, Académie des Sciences</p> <p>10:45 - 13:00 - Interventions • Prof Witold Filipowicz, Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research • Dr Olivier Voinnet, Institut de Biologie Moléculaire des Plantes du CNRS • Dr Edith Heard, Institut Curie</p> <p>13:00 - Déjeuner</p>	<p>14:15 - 16:30 - Interventions • Prof Joachim Lingner, Swiss Institute for Experimental Cancer Research • Dr Pascale Romby, IBMC-CNRS • Thermo Fisher Scientific</p> <p>16:30 - 17:00 - Conclusions • Prof Eric Westhof, Académie des Sciences</p>
--	--

Lieu :
Fondation Cino del Luca, Institut de France
10 rue Alfred de Vigny 75008 PARIS
Tél : +33 (0)1 47 66 01 21

Inscription obligatoire :
E-mail : d.werling@ibmc.u-strasbg.fr
Tél : + 33 (0) 3 88 41 70 56
Fax : + 33 (0) 3 88 60 22 18
(auprès du secrétariat de l'unité)

Organisation :
Prof Eric Westhof,
Institut de biologie moléculaire
et cellulaire du CNRS

BIOVISION,
LE 6^e FORUM MONDIAL DES SCIENCES DE LA VIE
Lyon, 8 - 11 mars 2009

BioVision - Le Forum Mondial des Sciences de la Vie est une plateforme internationale de dialogue, de débats et de propositions d'actions concrètes réunissant des représentants de la science, de la société civile et de l'industrie, pour travailler ensemble sur les grands enjeux de santé, d'agriculture et de nutrition, d'environnement et d'énergie

www.biovision.org