

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

Charlotte Lewden, Geneviève Chêne, Philippe Morlat, François Raffi, François Dabis, Catherine Leport

▶ **To cite this version:**

Charlotte Lewden, Geneviève Chêne, Philippe Morlat, François Raffi, François Dabis, et al.. [Mortality rate of HIV-infected adults on long term combination antiretroviral therapy.]. Médecine/Sciences, 2008, 24 (10), pp.804-806. inserm-00336925

HAL Id: inserm-00336925

https://inserm.hal.science/inserm-00336925

Submitted on 5 Nov 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Titre

La mortalité des adultes infectés par le VIH devient comparable à celle de la population générale de même âge et de même sexe après 6 ans de traitement antirétroviral si les lymphocytes T CD4 sont supérieurs à 500 cellules par mm^3.

Title

HIV-infected adults with CD4 cell count above 500/mm^3 on long term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population

Charlotte Lewden [(1)], Geneviève Chêne [(1,2)], Philippe Morlat [(1,2)], François Raffi [(3)], François Dabis [(1,2)], Catherine Leport [(4)].

[(1)] INSERM, U897, Bordeaux, France ; ISPED, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France;

charlotte.lewden@isped.u-bordeaux2.fr

[(2)] Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux, France;

[(3)] Université de Nantes, Nantes, France;

[(4)] Université Paris 7 Denis Diderot, Paris, France

Mots-clés : infection par le VIH ; traitement antirétroviral ; mortalité ; lymphocytes T CD4 ;

Chez les personnes infectées par le VIH, la restauration immunitaire induite par les combinaisons thérapeutiques antirétrovirales a permis, à partir de 1996, 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 mm^3, 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 qu'une certaine durée de traitement est nécessaire pour que la mortalité baisse suffisamment pour atteindre le niveau de celle de la population générale. Nous avons ainsi étudié la mortalité des personnes infectées par le VIH en fonction du nombre de lymphocytes CD4 atteint et en fonction 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 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 été comparée à celle de la population générale de même âge et de même sexe par l'estimation du rapport de mortalité standardisé SMRs (Standardized Mortality Ratio). Le SMR représente le rapport entre le nombre de décès observé dans la population d'étude (ici le regroupement 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), la mortalité est similaire dans les deux populations. Pour étudier l'effet des CD4, des SMRs ont été estimés séparément pour les périodes passées avec des CD4 dans chacune des catégories suivantes : moins de 200, 200 à 349, 350 à 499 et 500 cellules par mm^3 ou plus. De plus, pour connaître la durée de traitement permettant d'atteindre éventuellement la mortalité de la population générale, les SMRs 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 personnes avec au moins 5 ans de suivi après le début du traitement).

Au total 2435 adultes infectés par le VIH ont été inclus dans l'étude, dont 77% d'hommes. Au début du traitement antirétroviral, l'âge médian était 36 ans et le nombre médian de CD4 270/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, les SMRs diminuaient progressivement lorsque les CD4 augmentaient. Lorsque les CD4 étaient supérieurs à 500/mm^3, la mortalité restait supérieure à la population si l'on considérait l'ensemble du suivi, mais elle devenait comparable à la population générale après 6 ans de suivi sous traitement (figure 2).

Dans cette étude, les patients pour qui la mortalité a baissé jusqu'aux taux de la population générale sont ceux qui ont atteints des niveaux élevés de CD4 et qui ont été suivis sous traitement à long terme. 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 dont le suivi est interrompu. Mais ces résultats permettent 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 les obstacles qui s'opposent à une réponse optimale au traitement. De plus, les personnes qui ont participé à cette étude ont débuté un traitement à la fin des années 1990 et les stratégies thérapeutiques se sont améliorées depuis. Il est donc possible que le délai pour une telle diminution de la mortalité soit actuellement plus court que 6 ans. Enfin, bien que les taux de mortalité des personnes infectées par le VIH soient similaires dans les deux sexes, le SMR est plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Cela s'explique par les taux de référence, avec une mortalité plus faible des femmes de la population générale par rapport aux hommes dans les classes d'âges étudiées.
Ces résultats sont concordants avec d'autres études, comme l'étude internationale DAD qui rapporte 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 des objectifs de restauration immunitaire supérieure à 500 CD4/mm^3 chez les personnes infectées par le VIH, et indirectement pour une initiation précoce du traitement antirétroviral afin de faciliter cet objectif [6]. Les recommandations actuelles d'initiation du traitement antirétroviral retiennent le seuil de 350/mm^3 [7]. Mais, une initiation encore plus précoce est discutée et est mise en balance avec les inconvénients d'un traitement très précoce, dont les effets secondaires et le risque d'épuisement des ressources thérapeutiques [8,9].

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, Gras L, Anderson RM, de Wolf F. 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, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, Dabis F, Lundgren J, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Hogg R, Reiss P, Justice A, Leport C, Staszewski S, Gill J, Fatkenheuer G, Egger ME. 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, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, Pellegrin JL, Katlama C, Dabis F, Leport C, the ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Study Group, the ANRS CO3 Aquitaine Study Group. 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 D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-41.
6. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC, Miedema F, Reiss P, Lange JM, de Wolf F. 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 2007/03/07]. 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? *BMJ* 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.

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

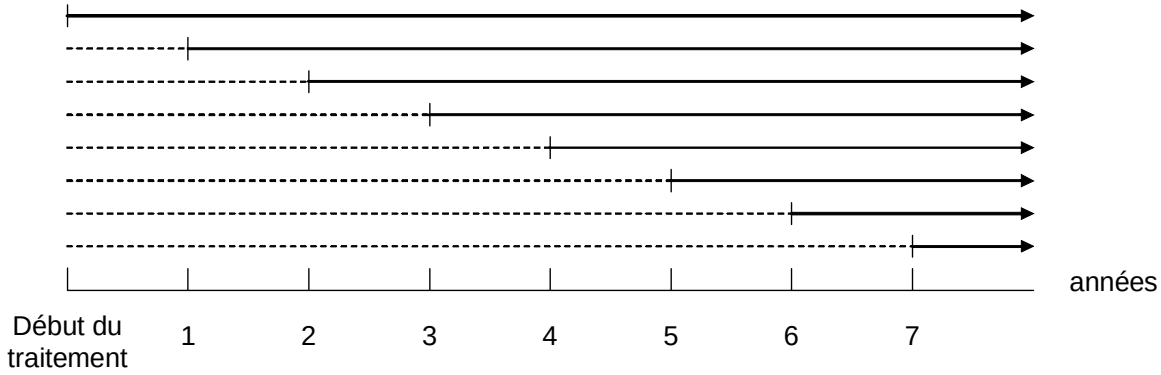
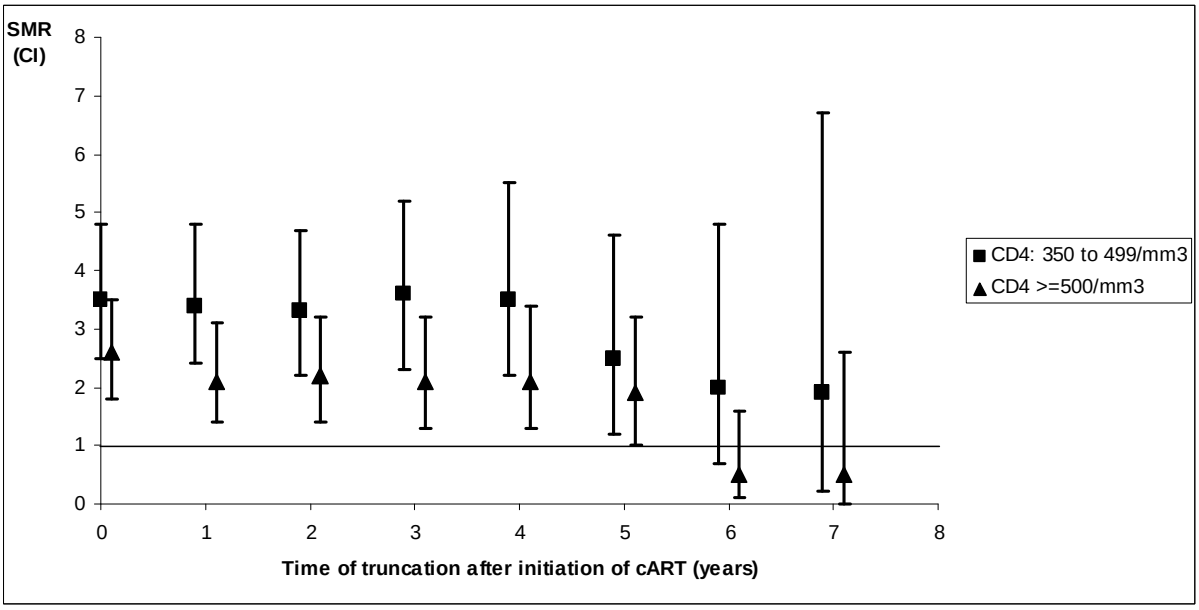


Figure 2. Standardized Mortality Ratios (SMRs) selon le temps passé avec des lymphocytes T CD4 entre 350 et 499/mm^3 et au-dessus de 500/mm^3, et selon le temps de troncature.



La figure 2 représente les SMRs pour les personnes infectées par le VIH avec plus de 500 CD4/mm^3 et avec 350 à 499 CD4/mm^3, selon le moment où on a débuté l'observation (troncature à 1, 2, …7 ans après le début du traitement antirétroviral). Seuls les SMRs estimés lorsque les CD4 sont supérieurs à 500/mm^3 et après 6 ans de suivi se rapprochent de la valeur 1, ce qui correspond à une mortalité similaire à la population générale.