



ENQUÊTE

PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH EN SITUATION D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE AU 1^{er} TRIMESTRE 1999

F. Bourdillon¹, S. Courtial-Destembert¹, J.-M. Nadal¹, G. Leblanc¹

De profonds bouleversements sont survenus ces dernières années en matière de stratégies thérapeutiques. La prescription large de multithérapies a eu un impact important sur l'état de santé des personnes infectées par le VIH : l'incidence des infections opportunistes et des cas de sida et de décès a diminué, une restauration immunitaire et un contrôle de l'activité virale ont été observés chez un grand nombre de patients. Pourtant, à côté de ce succès virologique et immunitaire, il ne faut pas oublier que certains patients traités gardent une charge virale détectable et un important déficit immunitaire. Les raisons de ces échecs sont liées notamment à des difficultés de prise en charge et aux problèmes de résistance du virus aux antirétroviraux [1]. Dans ce contexte, il est apparu intéressant d'apprécier l'importance de l'échec thérapeutique chez les personnes prises en charge dans les centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH).

MÉTHODES

Une personne a été considérée en échec thérapeutique lorsque cette dernière était traitée par antirétroviraux depuis plus de 6 mois et présentait des lymphocytes CD4 < 200/ml et une charge virale > 30 000 copies/ml.

Il a été demandé aux hôpitaux, appartenant à un CISIH, de réaliser une étude locale, sur la période du 1^{er} trimestre 1999 (1T99), à partir de leurs données issues de la base DMI 2. Le DMI 2 est un logiciel qui permet de saisir et de traiter des informations de nature médicale, épidémiologique et économique relatives à la prise en charge des personnes infectées par le VIH. La base DMI 2 comporte des informations sur les caractéristiques des patients et leur prise en charge hospitalière. Le choix d'une analyse locale a été retenu dans le souci de valider les informations recueillies et d'amener chaque CISIH à quantifier l'échec.

Trente-neuf hôpitaux volontaires ont accepté de participer à l'étude : 17 centres hospitaliers d'Ile-de-France, 5 de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, 4 de Rhône-Alpes, 2 de Languedoc-Roussillon, 2 des départements français d'Amérique (Martinique et Guadeloupe) et 1 d'Alsace, d'Auvergne, de Basse Normandie, de Bourgogne, de Lorraine, de Midi-Pyrénées, des Pays-de-Loire, du Nord-Pas-de-Calais et de la Réunion.

Les informations recueillies portaient sur la file active hospitalière du 1^{er} trimestre 1999, le nombre de personnes en échec et les caractéristiques de ces derniers lors de leur dernier recours du trimestre : stade de la maladie, traitement antirétroviral, type d'association antirétrovirale (mono, bi, tri, quadri ou plus), nombre de molécules et nombre de combinaisons utilisées depuis la 1^{ère} mise sous traitement, durée moyenne entre la 1^{ère} mise sous traitement et le dernier recours au 1T99 ; pour les patients au stade C, durée moyenne entre la date du sida et le dernier recours au 1T99.

Chaque hôpital concerné a renvoyé, sur la base d'un questionnaire, les données agrégées de son site. Ces données ont été analysées sous le logiciel Excel.

RÉSULTATS

1. — La file active de ces 39 hôpitaux représente 22 536 personnes. Parmi elles, 11 357 (50,4 %) sont asymptomatiques, 5 978 sont symptomatiques

Tableau 1. Répartition de la file active par région

Régions	Nombre de patients suivis	Patients au stade sida	%
Alsace	417	70	16,8
Auvergne	272	75	27,6
Basse-Normandie	464	100	21,6
Bourgogne	308	81	26,3
Départements Français d'Amériques	998	260	26,1
IDF	8 627	2 205	25,6
Languedoc	1 426	306	21,5
Lorraine	397	103	25,9
Midi-Pyrénées	1 385	261	18,8
Nord-Pas de Calais	792	196	24,7
Pays de Loire	582	127	21,8
PACA	4 866	934	19,2
Réunion	361	82	22,7
Rhône-Alpes	1 641	401	24,4
Total	22 536	5 201	23,1

Source : direction des hôpitaux.

(26,5 %) et 5 201 (23,1 %) sont au stade sida. La part des patients au stade sida par région varie entre 16,8 et 27,6 % (cf. Tableau 1).

2. — Les personnes en situation d'échec thérapeutique représentent 5,6 % de la file active (n = 1 266). Parmi elles, 55,5 % sont au stade sida, 27 % sont symptomatiques et 17,5 % asymptomatiques (cf. Tableau 2).

L'échec thérapeutique parmi les patients au stade sida est de 13,5 % (n = 702) ; il est de 5,7 % (n = 342) chez les symptomatiques et de 2 % (n = 222) chez les asymptomatiques.

Il faut d'emblée souligner que 160 patients, soit 12,6 % des patients considérés en échec ne prennent plus de traitement.

Parmi les patients toujours sous traitement, mais en échec thérapeutique, 60 % prennent une trithérapie, 29 % une combinaison d'au moins quatre molécules et 10 % une bithérapie. Les patients au stade sida sont plus souvent sous quadrithérapie et moins souvent sous bithérapie que les patients non sida (p = 0,0007).

La durée moyenne de traitement antirétroviral au moment du dernier recours du 1^{er} trimestre 1999 est de 3,7 ans. Sept molécules et 6 combinaisons différentes ont été en moyenne utilisées. Il n'y a pas de différence dans la durée du traitement entre les stades B et C. Par contre, il existe une différence significative entre le stade A et les stades B et C (p < 0,05). Chez les patients au stade sida, la durée moyenne entre la date du sida et le dernier recours au 1T99 est de 3,4 ans, ce qui est proche de la durée moyenne de traitement (3,9 ans).

3. — L'analyse régionale montrent qu'en métropole les pourcentages d'échecs varient entre 3,8 et 6,5 %. L'échec thérapeutique se situe à 13,4 % dans les départements français d'Amérique. Au stade sida, les pourcentages d'échecs varient entre 11 et 18,5 % en métropole ; il atteint 26,5 % dans les départements français d'Amérique (cf. Tableau 3).

Tableau 2. Caractéristiques par stade des patients en échec thérapeutique.

		Stade A	Stade B	Stade C	Pop totale
	File active trimestrielle	11 357	5 978	5 201	22 536
	Nombre de patients en échec thérapeutique	222	342	703	1 267
	Part des patients en échec par rapport à la file active	2,0 %	5,7 %	13,5 %	5,6 %
Traitement Antirétroviral au 1 ^{er} T 99	Non traités	33 (14,9 %)	32 (9,4 %)	95 (13,5%)	160 (12,6%)
	Traités	189 (85,1%)	310 (90,6%)	608 (86,5%)	1 107 (87,4%)
	Mono	0,5 %	1,3 %	1,0 %	11 (1,0%)
	Bi	12,2 %	13,2 %	7,2 %	108 (9,8%)
	Tri	61,9 %	58,4 %	60,1 %	663 (59,9%)
	≥ 4 molécules	25,4 %	27,1 %	31,7 %	325 (29,4%)
Durée du traitement entre la date recours au 1 ^{er} trimestre 99 et la date du début du traitement	Moyenne	3,2 ans	3,8 ans	3,9 ans	3,7ans
	Ecart type	1,5	1,7	1,6	1,6
Nombre moyen d'antirétroviraux utilisés depuis le début du traitement		6,7	6,8	7,5	7,2
Nombre moyen de combinaisons antirétrovirales utilisées depuis le début du traitement		5,7	6,0	6,9	6,4

Source : direction des hôpitaux.

Tableau 3. Répartition régionale de l'échec thérapeutique.

Régions	Nb de patients en échec	% échec	Nb de patients sida en échec	% échec sida
Alsace	18	4,3	11	15,7
Auvergne	14	5,1	11	14,7
Basse-Normandie	20	4,3	11	11,0
Bourgogne	20	6,5	15	18,5
DFA	134	13,4	69	26,5
IDF	429	5,0	269	12,2
Languedoc	98	6,9	53	17,3
Lorraine	25	6,3	16	15,5
Midi-Pyrénées	53	3,8	21	8,0
Nord-Pas de Calais	41	5,2	23	11,7
PACA	296	6,1	118	13,9
Pays de Loire	38	6,5	20	15,7
Réunion	11	3,0	6	7,3
Rhône-Alpes	69	4,2	59	11,7
Total	1 266	5,6	702	13,5

Source : direction des hôpitaux.

DISCUSSION

Cette première étude descriptive permet d'évaluer l'échec thérapeutique, en France, à 5,6 %. Il s'agit d'une évaluation minimale. En effet, la proportion d'échec serait plus importante, d'une part, si le seuil virologique était abaissé, et d'autre part, si le critère virologique pris isolément suffisait indépendamment du critère immunologique. Des patients traités en échec virologique (> 30 000 copies/ml) avec des lymphocytes CD4 > 200/ml pourraient parfaitement être considérés en échec thérapeutique. A l'inverse, des patients à moins de 200 lymphocytes CD4/ml, chez qui la charge virale préalablement devenue indétectable redevient détectable (entre 10 000 et 30 000 copies/ml) pourraient, également, parfaitement être considérés en échec thérapeutique.

Cette étude ne permet pas de déterminer les échecs récents, des échecs anciens, ni les échecs après plusieurs traitements des premiers échecs.

Parmi les personnes considérées en échec thérapeutique, 12,6% des patients ont arrêté leur traitement antirétroviral. Le fait d'avoir arrêté son traitement

alors qu'une indication a été posée est en soit un échec. Les patients ont-ils arrêté leur traitement en raison de l'échec thérapeutique ou ont-ils arrêté leur traitement ce qui a provoqué l'échec ? Les raisons de tels arrêts mériteraient d'être précisées : arrêt pour effets secondaires, pour inefficacité du traitement, pour non adhésion au traitement...

La moitié des patients en échec sont au stade sida. Il est frappant de constater que les durées moyennes entre le dernier recours du 1^{er}T99 et la date de survenue du sida, d'une part, et la date de première mise sous traitement, d'autre part, sont relativement proches : respectivement 3,4 ans et 3,9 ans. Cette similitude pourrait être expliquée par le fait que les patients au stade sida, en échec thérapeutique découvrent leur séropositivité au moment de leur sida [2]. Ils ont reçu sur cette période 7 molécules et 7 combinaisons différentes ; un tiers reçoit au moins quatre molécules. Ces informations témoignent clairement de difficultés à adapter un traitement. S'agit-il de résistance du virus aux antirétroviraux, de difficultés d'adhésion au traitement, de non observance, de posologies insuffisantes.

Des observations très similaires sont observées chez les personnes en échec au stade symptomatique et asymptomatique. La durée de traitement est courte et le nombre de molécules et de combinaisons utilisées important.

La proportion importante d'échec observée dans les Antilles méritent attention. Sont-elles liées aux conditions socio-économiques spécifiques des DFA, à des plus grandes difficultés d'adhésion au traitement des populations résidentes aux Antilles ?

Les données de cette étude évaluent pour la première fois l'importance de ce phénomène. Elles amènent à s'interroger sur les raisons de tels échecs. Il serait nécessaire de réaliser, auprès de ces patients, des analyses complémentaires (analyse de l'observance, dosage plasmatique des antirétroviraux, tests de résistance génotypique...). Elles amènent aussi à s'interroger sur la standardisation des définitions concernant l'échec thérapeutique, l'échec virologique et immunologique et les résistances.

RÉFÉRENCES

- [1] Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. — Rapport 1999 du groupe d'experts sous la direction du Pr Jean-François Delfraissy. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Médecine-Sciences Flammarion.
- [2] Situation du sida en France. — Situation du 30 juin 1998. Réseau national de santé publique. BEH, n° 37, 1998.