



# THÈSE

En vue de l'obtention du  
**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**

Délivré par :

Université Toulouse 3 - Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

---

Présentée et soutenue par :

**Momory KEITA**

**Le 30/06/2014**

Titre :

**Etude des arrêts des premières lignes de traitements antirétroviraux à l'ère de la stratégie  
« Seek, Test, Treat, and Retain (STTR) »**

---

**Ecole doctorale et discipline ou spécialité :**

ED MITT : Domaine Mathématiques : Épidémiologie

**Unité de recherche :**

Université Paul Sabatier – INSERM UMR 1027

**Directeur(s) de Thèse :**

Pr Thierry LANG

**Jury :**

Pr André CABIE, rapporteur

Pr Christian PRADIER, rapporteur

Pr Bruno SPIRE, examinateur

Pr Mohamed CISSE, examinateur

Dr Lise CUZIN, examinateur

Dr Cyrille DELPIERRE, co-directeur de thèse

Pr Thierry LANG, directeur de thèse

**Etude des arrêts des premières lignes de  
traitements antirétroviraux à l'ère de la stratégie  
« Seek, Test, Treat, and Retain (STTR) »**

Successive regimens were considerably shorter in duration, which supports the dictum that the

“first shot is the best shot.”

Chen et al. *Clinical Infectious Diseases*- 2003

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Thierry LANG, pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, de m'avoir accueilli dans son équipe, soutenu et donné le goût de l'épidémiologie clinique

A Monsieur le Docteur Cyrille DELPIERRE, pour m'avoir fait l'honneur de siéger à mon jury de thèse ; soutenu, encadré et donné le goût de l'épidémiologie clinique du VIH

A Madame le Docteur Lise CUZIN, pour m'avoir fait l'honneur de siéger à mon jury de thèse ; soutenu, encadré et donné le goût de l'épidémiologie clinique du VIH

A Monsieur le Professeur Christian PRADIER, pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail

A Monsieur le Professeur André CABIE, pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail

A Monsieur le Professeur Mohamed CISSE, pour m'avoir fait l'honneur de siéger à mon jury de thèse

A Monsieur le Professeur Bruno SPIRE, pour m'avoir fait l'honneur de siéger à mon jury de thèse

A l'ensemble de l'unité INSERM 1027 ; particulièrement aux membres de l'équipe 5, présents et passés pour leur bonne humeur, leurs précieux conseils, leurs soutiens et pour tout ce qui a rendu ces années de thèse agréables : Aouicha, Atika, BAUVIN Eric ; BIDAULT Elsa ; BOURGOUIN Sandra ; CARAYOL Marion ; CHARPENTIER Sandrine ; COSTA Nadège ; Cristelle ; CHOUQUET Cécile ; DELPIERRE Cyrille ; DIMEGLIO C. ; DULY-BOUHANICK B. GROSCLAUDE Pascale ; Fanny ; FIANU A. ; FRANCHITTO HUOT Marjolaine ; INAMO Jocelyn ; KELLY-IRVING Michelle ; LAGADIC Christophe ; LANG Thierry ; LEPAGE Benoît ; Magnolia, MOLINIER Laurent ; Sophie LIGNAC, MUSCARI F. ; Naima ; SCHIEBER Anne-Cécile ; SCHIRR-BONNANS Solène ; Sonia ; SOULIER Michel ; VILLEVAL Mélanie ; Virginie ELHINGER. A Sébastien LAMY ; Dominique DEDIEU ; et BARBOZA Cristina colocataire du « bureau des doctorants ». A tous les autres...

A l'ensemble des membres du conseil scientifique de la cohorte NADIS<sup>®</sup> et à l'équipe de travail sur les arrêts des premières lignes de HAART : C. Delpierre ; L. Cuzin ; P. Pugliese ; I. Perbost ; S. Pugliese-Wehrlen ; S. Abel ; et P. Enel. Merci pour vos précieux conseils et d'avoir partagé votre expérience avec moi et nourri ma réflexion.

A madame le Docteur Cécile CHOUQUET pour m'avoir aidé à comprendre les modèles de survie à risque compétitifs et pour ses précieuses contributions aux différents articles.

A mes parents Amara Felix et M'Mah Hawa, ma sœur Bintou et son mari Joachin, mon frère Mouctar, mon frère Sayi et sa femme Christine, pour leur soutien et leur compréhension.

A tous pour votre soutien : Daniel ALVARES, Frédéric BENET, Bébé, Nagnoum et Papaus KEITA, Founghè BERETE, Josephine BAMBA, Elmi Bangoura et Elisabeth ONIVOGUI, Fodé CAMARA, Marie Madeleine CAMARA, Ibrahima Kalil CAMARA, Ibrahima Vassey CAMARA et Mayeni, Sanassy Cissé, Mohamed CONDE, Cécile De PHILLIPI, Djénè DOUMBOUYA, Bangaly DOUNO, Mamadi FOFANA « Dra », Mohamed lamine FOFANA, Valerie Celestine HABA, Jean Médard KANKOU, Souro KAMANO, Aboubacar sidiki KONATE, Jeanne KOUROUMA, Bintou KONATE, Iyad KEITA, Alphonse KPOGHOMOU, Marce Amara KPOGHOMOU, Florent KOLIE, Fadima KOULIBALY, Anne-karen LOGERAIS, El hadj NDIAGNE, Marcel OUENDENO, Noukè MAGGASSOUBA, Naminata KEITA, Odia SANO, Raby SOUMAH, Aboubacar 2 SOW, Sekou SYLLA, Fara wagbo TEMESSADOUNO

Et à toutes celles et ceux que j'oublie dans l'émotion du moment. Je m'en excuse mais cet exercice des dédicaces et remerciements est loin d'être évident pour moi.

Enfin à Fedialis Medica, éditeur du logiciel Nadis<sup>®</sup>, à Viiv Healthcare sponsor de Fedialis Medica ainsi qu'à l'équipe 5 Inserm UMR 1027 dont les soutiens financiers ont permis de mettre en œuvre ce travail.

# RESUME

## Introduction

La stratégie « Seek, Test, Treat and Retain (STTR) suppose un dépistage généralisé, un traitement précoce (par exemple CD4>350 cellules/mm<sup>3</sup>) et un monitoring strict. Ainsi, l'épidémie VIH/SIDA pourrait être « éliminée » sous 50 ans selon les modélisations mathématiques. Obtenir ce succès suppose une observance de qualité, des antirétroviraux (HAART) très tolérables, et une durabilité des lignes de HAART, notamment la première ligne. Outre le fait qu'il n'existe pas encore de consensus final sur la précocité du traitement de la STTR, son bénéfice dans la prévention collective visant la réduction du risque de transmission du VIH pourrait ne pas être pondéré au niveau individuel en raison des effets secondaires. Ceux-ci peuvent conduire à de très fréquentes modifications/interruptions de traitement pour lesquelles peu d'études se sont intéressées aux questions relatives à l'existence d'une compétition des risques.

## Objectifs

Notre objectif était d'évaluer, à l'aide d'une approche statistique appropriée, l'incidence et les facteurs de risques des Modifications/Interruptions des premières lignes de HAART ainsi que leurs causes dans une cohorte de patients traités, y compris au cours des années récentes pour lesquelles les antirétroviraux sont réputés avoir un meilleur profil de tolérance.

## Méthode

Dans neuf centres de la cohorte française Dat'AIDS®, à 1 an et 2 ans de censure, une analyse par risques compétitifs (Cox et Fine-Gray) a été implémentée chez 4669 primo-traités suivis entre septembre 2002 et mars 2012, VIH1 et âgés d'au moins 18 ans. Quatre événements d'intérêts ont été définis : 1-intolérance ; 2- échec thérapeutique ; 3- simplification thérapeutique ; et 4- « Causes Autres ». Le présent travail de thèse se concentre sur les 3 premiers événements.

## Résultats

1. A propos de l'incidence des modifications/interruptions, nos analyses montrent que :
  - *l'Interruption est fréquente* : nous estimons que plus de 3 patients sur 4 ont interrompu la première ligne au bout de 9,5 ans de suivi. L'intolérance était la première cause de nos critères de jugements (n=1167; 32,3%) ; la simplification thérapeutique était de plus en plus fréquente (n=1037; 28,6%) ; l'échec thérapeutique, rare, était stable voire même diminuait (n=189; 5,2%) et les « Causes Autres » fréquentes (N=1235 ; 34,0%). L'incidence cumulée toutes causes confondues était : à 1 an 46,8% [45,4-48,3] ; à 2 ans 65,3% [63,8-66,8].
  - *l'Interruption est précoce* : dans notre cohorte un patient sur deux interrompait la première ligne de traitement avant la fin du 13<sup>ème</sup> mois de suivi, essentiellement pour cause d'intolérance (effet secondaire à court terme) et de plus en plus à la simplification.
2. A propos des facteurs de risque des modifications/interruptions, nos analyses montrent :
  - *Intolérance* : à 1 an de censure il y avait autant d'événement dans les années récentes (2010-2011) que les années 2006-2009. Pour 2006-2007(19,4%) ; 2008-2009(18,8%) et 2010-2011(15,7%). Les femmes, un stade SIDA, et les 50 ans et plus présentaient un sur-risque d'arrêt pour intolérance
  - *Simplification thérapeutique* : A l'inverse des toxicomanes et patients SIDA, les femmes et primo-traités par non-nucléosidiques avaient un sur-risque d'arrêt pour simplifications.
  - *Echec thérapeutique* : une charge virale maximale >5.0 log<sub>10</sub>copies/mL et un Nadir CD4 <200 cellules/mm<sup>3</sup> étaient associées à une probabilité élevée d'arrêt pour échec thérapeutique.

## Discussion

L'étude des modifications/interruptions des premières lignes de HAART montre que le sexe ou le stade SIDA C apparaissent comme des facteurs communs. Les critères immunovirologiques ou l'usage de drogue injectable semblent être spécifiques à une cause d'arrêt donnée. A 1 an de suivi, l'incidence de l'intolérance est aussi élevée dans les années récentes que les précédentes, ce qui peut constituer un obstacle à la réussite de la STTR. Les leviers d'actions pourraient être – au niveau des laboratoires fournisseurs- ajuster le dosage des médicaments afin de minimiser les effets secondaires dans la réponse au traitement et au niveau du patient– renforcer une éducation thérapeutique et des ressources soutenant l'adhésion aux HAART, en particulier chez les femmes ou les plus de 50 ans. Nos analyses contribuent à enrichir les connaissances sur les arrêts des premières lignes de HAART et la STTR. Elles fournissent certains leviers d'actions optimisant le succès de la STTR.

**Mots clés :** Première ligne de HAART ; Modifications/Interruptions de traitement ; Stratégie « Seek;Test; Treat and Retain, STTR » ; VIH/SIDA ; Modèle à risques compétitifs ; Incidences et facteurs de risque

# SUMMARY

## Introduction

The "Seek, Test, Treat and Retain (STTR)" strategy requires widespread screening, early treatment (eg CD4 > 350 cells/mm<sup>3</sup>) and strict monitoring. Thus, the HIV/AIDS epidemic could be "eliminated" in the next 50 years, according to mathematical modeling. Achieving this success needs quality adherence, very tolerable antiretroviral (HAART), and durability of line of HAART and particularly first-line. As well as there is no final consensus on the early treatment the prevention benefit of STTR at the population level, in reducing the risk of HIV transmission, could not be weighted at individual level because of side effect. These can lead to very frequent modifications/interruptions for which only a few studies have been interested on the competing risks issues.

## Aims

Our aim was to evaluate, using the appropriate statistical methods, incidence and risk factors of first-line HAART modification/interruption and their causes in a cohort of first treated-patients, including recent years for which antiretroviral have a reputation for better tolerance profile.

## Methods

In nine centers of the French cohort Dat'AIDS<sup>®</sup>, in 1 and 2 years of censorship, a competing risk analysis (Cox and Fine-Gray) was implemented in 4669 HIV1 first-treated patients between September 2002 and March 2012 and aged 18 or older. Four different outcomes were defined: 1- Intolerance; 2-Therapeutic failure; 3-Therapeutic simplification; and 4-"Other causes". This last category has not been studied in detail in our work.

## Results

1. Concerning incidence of modification/interruption, our analyses show:
  - Frequent interruption: we estimate that over 3 out of 4 patients interrupt the first line after 9.5 years of following-up. The intolerance is the first cause of our judgment criteria (n=1167, 32.3%); therapeutic Simplification is increasingly common (n=1037, 28.6%); the therapeutic failure, infrequent, is stable or even decreases (n=189, 5.2%) and «Other Causes» frequent (N=1235, 34.0%). The cumulative incidence from all causes was: 1 year 46.8% [45.4 to 48.3]; 2 years 65.3% [63.8 to 66.8].
  - Early interruption: in this cohort 1 patient in 2 interrupts his treatment before the end of the 13<sup>th</sup> month of following-up, mainly due to intolerance (short term side effect) and more and more to simplification.
2. Concerning risk factors of modification/interruption, our analyses show:
  - Intolerance: in 1 year of follow up, there was as many intolerance in recent years (2010-2011) than the years 2006-2009. For 2006-2007 (19.4%); 2008-2009 (18.8%) and 2010-2011 (15.7%). Women, AIDS patients, and those aged 50 and older had an excess risk of intolerance
  - Therapeutic simplification: Conversely to injecting drug users and AIDS patients, women and patients first-treated with non-nucleosides had an excess risk of simplification.
  - Therapeutic failure: maximal viral load >5.0 log 10 copies/mL and a Nadir CD4 < 200 cells/mm<sup>3</sup> had a high probability of failure.

## Discussion

Study of first-line HAART modification/interruption showed that sex and AIDS stage C appear as common factors. Immuno-virological criteria or injection drug use appear to be specific to a given cause for stopping. In 1 year follow-up, the incidence of intolerance is as many frequent in recent years than in previous, which may be an obstacle to the success of the STTR. The levers of action could be - at the laboratory level providers - to adjust the dosage of medication in order to minimize side effects in treatment response - and at the patient level - strengthen therapeutic patient education and resources supporting adherence to HAART especially in women or in those aged 50 and older. Our analyzes contribute to increase the knowledge on first-line HAART modification/interruption and the STTR strategy. They provide some levers activities maximizing the success of the STTR.

**Key words:** First-line HAART; Modifications/Interruptions of treatment; «Seek, Test, Treat, and Retain (STTR)» Strategy; Competing risks model; HIV/AIDS; Incidences and risks factors

## Liste des sigles et abréviations

AES : Accident d'Exposition au Sang  
ADN : Acide DésoxyriboNucléique  
ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA  
APROCO : Anti Protéase Cohorte  
ARN : Acide RiboNucléique  
ARV : Anti - Retro – Viraux  
CDC : Centers of Disease Control and preventions (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies aux états unis)  
CIDAG : Centre d'Information et de Dépistage Anonyme et Gratuit  
CISIH : Centre d'Informations et de Soins de l'ImmunoDéficience  
CNLS : Comité National de Lutte contre le SIDA  
CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés  
COREVIH : Coordinations Régionales de lutte contre l'infection à VIH  
CP : Comité de Pilotage  
CSD : Comité Scientifique de Développement  
DMI : Dossier Médical Informatisé  
HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy (Traitements Antirétroviraux Hautement Efficaces)  
InVS : Institut national Veille Sanitaire  
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
IP : Inhibiteur de Protéase  
INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse  
INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONUSIDA : Programme Commun des Nations Unies pour la lutte contre le SIDA  
PMSI : Programme Médicalisé des Systèmes d'Information  
PVVIH : Personnes Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine  
SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Humaine  
STTR : Stratégie « *Seek, Test, Treat and Retain* »  
TEC : Technicien d'Etudes Cliniques  
VHB : Virus de l'Hépatite B  
VHC : Virus de l'Hépatite C  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>3</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET SCHEMAS.....</b>	<b>12</b>
<b>PREMIERE PARTIE – INTRODUCTION, REVUE DE LA LITTERATURE ET OBJECTIFS .....</b>	<b>13</b>
<b>1 Chapitre I - Introduction .....</b>	<b>14</b>
<b>2 Chapitre II - Rappel sur l'infection à VIH/SIDA .....</b>	<b>19</b>
2.1 Le contexte de l'épidémie de l'infection à VIH/SIDA .....	19
2.1.1 Bref aperçu historique .....	19
2.1.2 L'épidémie mondiale en bref .....	20
2.1.3 Le cas de la France.....	26
2.1.4 La région du Midi-Pyrénées.....	28
2.2 Aperçu clinique de l'infection par le VIH/SIDA.....	30
2.2.1 Processus de l'infection par le VIH/SIDA : structure du VIH et mécanisme de l'infection .....	30
2.2.1.1 Structure du VIH .....	30
2.2.1.2 Mécanisme de l'infection de l'infection par le VIH/SIDA.....	32
2.2.2 Histoire naturelle de l'infection par le VIH .....	34
2.2.2.1 La phase aigüe de primo-infection .....	35
2.2.2.2 La phase de latence clinique ou d'infection chronique.....	35
2.2.2.3 La phase SIDA .....	35
2.2.3 Diagnostic et Suivi .....	40
2.2.3.1 Tests diagnostiques sérologiques.....	40
2.2.3.2 Bilan initial .....	41
2.2.3.3 Suivi .....	41
<b>3 Chapitre III - Le traitement de l'infection par le VIH.....</b>	<b>42</b>
3.1 Introduction .....	42
3.2 La thérapie antirétrovirale : définitions et classes pharmacologiques .....	42

3.3	Bref aperçu historique de la thérapie anti-VIH et les arrêts de traitements .....	43
3.4	Les lignes de traitements d'antirétrovirales .....	45
3.5	Traitements antirétroviraux à l'échelle individuelle .....	46
3.5.1	Contraintes et problématiques.....	46
3.5.1.1	Mise en route optimale d'une première ligne antirétrovirale.....	46
3.5.1.2	Observance du traitement .....	48
3.5.1.3	Effets secondaires des antirétroviraux /Tolérances.....	49
3.5.1.4	Emergences de résistances virales .....	52
3.5.1.5	Echec thérapeutique.....	54
3.5.1.5.1	Échec clinique .....	55
3.5.1.5.2	Échec immunologique .....	55
3.5.1.5.3	Echec virologique .....	55
3.5.1.5.4	Mécanisme de l'échec virologique .....	56
3.5.2	Le rôle des traitements antirétroviraux dans la prévention du VIH à l'échelle individuelle .....	57
3.5.2.1	La prévention de la transmission materno-fœtale .....	57
3.5.2.2	Le traitement post-exposition (TPE) ou traitement d'urgence.....	57
3.5.2.3	La Prophylaxie Pré-exposition (PrEP).....	58
3.6	Traitements antirétroviraux dans la prévention à l'échelle populationnelle .....	59
3.6.1.1.1	Le traitement des personnes infectées comme outil de prévention (TasP) .....	59
3.6.1.1.2	Un changement de paradigme et la stratégie « Seek, Test, Treat and Retain » .....	61
<b>4</b>	<b>Chapitre IV - Interruption des premières lignes de traitements antirétroviraux à l'ère de la stratégie Seek, Test, Treat and Retain, STTR.....</b>	<b>63</b>
4.1	Interruption thérapeutique : synonymes, définitions, raisons spécifiques .....	63
4.1.1	Les interruptions thérapeutiques programmées : définitions et synonymes .....	64
4.1.2	Les interruptions subies ou non-planifiées : définitions et synonymes .....	66
4.2	Première ligne de traitement antirétrovirale .....	67
4.3	Facteurs de risque d'une interruption de la première ligne de traitement antirétroviral : analyse de la littérature .....	72
4.3.1	Facteurs liés au patient .....	72
4.3.2	Facteurs clinico-biologiques .....	73
4.3.3	Facteurs liés au traitement.....	74
4.4	Limites des études sur les arrêts de première ligne.....	75
<b>5</b>	<b>Objectifs de ce travail de thèse .....</b>	<b>78</b>
	<b>DEUXIEME PARTIE – METHODES .....</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	<b>Chapitre IV - La cohorte Dat'AIDS® ARV1.....</b>	<b>80</b>
6.1	La base de données Nadis® .....	80
6.1.1	Bref aperçu historique .....	80
6.1.2	Avantages de l'utilisation de Nadis® .....	81

6.1.3	Comité d'organisation .....	82
6.1.4	Utilisation.....	82
6.1.5	Données de l'outil .....	83
6.1.6	Fonctionnement/Structuration/Sécurité.....	85
6.2	Constitution de la cohorte Dat'Aids® ARV1 .....	87
6.2.1	Population de la cohorte.....	87
6.2.1.1	Critères d'inclusion .....	88
6.2.1.2	Critères de non-inclusion.....	88
6.2.2	Evénement d'intérêt .....	88
6.2.2.1	Définition de l'arrêt d'une première ligne de HAART.....	88
6.2.2.2	Définition générale de la durabilité d'une première ligne de HAART en plus de la définition opérationnelle .....	89
6.2.3	Variables collectées.....	90
6.2.4	Exploration, contrôle qualité et traitement des bases de données .....	91
6.2.4.1	Bilan des informations recueillies .....	92
6.2.4.2	Vérification des dossiers.....	92
6.2.4.3	Cohérence des observations par rapport au protocole et aux connaissances sur le VIH et les arrêts des premières lignes de HAART .....	93
6.2.5	Considérations éthiques .....	94
<b>7</b>	<b>Chapitre V- Plan d'analyse statistique et méthodes d'analyses des risques compétitifs .....</b>	<b>95</b>
7.1	Statistiques descriptives.....	95
7.2	Modèles d'analyses des risques compétitifs .....	95
7.2.1	Introduction.....	95
7.2.2	Définition et Synonymes.....	98
7.2.3	Bref aperçu historique .....	100
7.2.4	Théorie statistique des risques concurrents .....	103
7.2.4.1	Rappel sur les analyses de survie .....	103
7.2.4.2	Risques concurrents : qu'est ce qui est différent de la survie standard ?.....	107
7.2.4.3	Estimation de la probabilité d'événements .....	110
7.2.4.3.1	Méthode d'analyse basée sur la fonction de risque cause-spécifique (Approche indirecte) .....	112
7.2.4.3.2	Méthode d'analyse basée sur la fonction d'incidence cumulée « cumulative incidence function approach, CIF» (Approche directe) .....	113
7.2.4.3.3	Relation entre les méthodes cause-spécifique et sous-répartition.....	117
7.2.4.4	Estimation de l'effet des covariables sur la probabilité d'événement.....	117
7.2.4.4.1	Méthode d'analyse basée sur la fonction de risque cause-spécifique (modèles de Cox).....	118
7.2.4.4.2	Méthode d'analyse basée sur la fonction d'incidence cumulée « cumulative incidence function approach » (modèle de Fine Gray) .....	119
7.2.4.5	Hypothèse de proportionnalité, adéquation du modèle, variable dépendant du temps .....	119
7.2.4.5.1	Relation entre les méthodes cause-spécifique et sous-répartition - interprétation et sens de variation de la relation .....	119
7.2.4.5.2	Faut-il choisir l'approche cause-spécifique ou l'approche sous-répartition ou les deux ?..	120

7.2.5	Dans les logiciels statistiques.....	122
-------	--------------------------------------	-----

**TROISIEME PARTIE– RESULTATS .....123**

**8 Chapitre VI - Comparaison des techniques cause-spécifique de Cox versus sous-répartition de Fine-Gray dans l'étude des causes d'arrêt de première ligne : application à la sous-cohorte Nadis® de Toulouse 124**

8.1	Introduction .....	124
8.2	Méthodes .....	124
8.3	Principaux résultats .....	126
8.4	Discussion et implication des résultats .....	128
8.4.1	Résumé des principaux faits.....	128
8.4.2	Ouverture à un travail d'approfondissement statistique.....	129

**9 Chapitre VII - Incidences et facteurs de risques des modifications de premières lignes antirétrovirales à l'ère de la stratégie “ Seek, Test, Treat, and Retain ”..... 142**

9.1	Introduction .....	142
9.2	Méthodes .....	144
9.3	Principaux Résultats .....	147
9.4	Discussion et implications des résultats .....	162
9.4.1	Résumé des principaux résultats .....	162
9.4.1.1	Arrêts toute cause .....	162
9.4.1.2	Arrêts pour cause d'intolérance .....	162
9.4.1.3	Arrêts pour cause d'échec thérapeutique.....	163
9.4.1.4	Arrêts pour cause de simplification thérapeutique.....	163
9.4.2	Interprétations, implications et comparaisons aux données de la littérature .....	164
9.4.2.1	Incidences des arrêts toutes causes .....	164
9.4.2.2	Facteurs de risque des arrêts toutes causes .....	166
9.4.2.3	Incidences des arrêts pour cause d'intolérance.....	167
9.4.2.4	Facteurs de risque des arrêts pour cause d'intolérance .....	168
9.4.2.5	Incidences des arrêts pour cause d'échec thérapeutique.....	171
9.4.2.6	Facteurs de risque des arrêts pour cause d'échec thérapeutique.....	171
9.4.2.7	Incidences des arrêts pour cause de simplification thérapeutique .....	173
9.4.2.8	Facteurs de risque des arrêts pour causes de simplification thérapeutique.....	173
9.5	Limites de l'étude/Biais possibles .....	176
9.5.1	Biais de sélection .....	176
9.5.2	Biais d'information .....	177
9.5.3	Biais de confusion.....	179

**QUATRIEME PARTIE - DISCUSSION GENERALE DE LA THESE ET CONCLUSION .....204**

**10 Synthèse des résultats et discussion ..... 205**

10.1	Incidences des modifications des premières lignes antirétrovirales.....	206
10.2	Facteurs de risque des modifications des premières lignes antirétrovirales.....	206
10.3	Méthodes et techniques statistiques d'analyse des événements compétitifs, tels que les causes arrêts des premières lignes antirétrovirales .....	209
10.4	Mise en perspective des résultats des arrêts des premières lignes avec la stratégie STTR .....	211
<b>11</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>217</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>219</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>224</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1 : statistiques régionales sur le VIH et le SIDA, 2001, 2005 et 2011.....	21
Tableau 2 : risque d'apparition des infections opportunistes selon le taux de CD4 .....	37
Tableau 3 : synthèse des recommandations 2010 du groupe d'expert Français quant au moment de l'instauration du premier traitement antirétroviral.....	47
Tableau 4 : toxicité des antirétroviraux de 1 <sup>ère</sup> ligne et substitutions recommandées par l'OMS pour les pays à ressources limitées. ....	51
Tableau 5 : ARV utilisés dans les schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention - associations de médicaments en doses fixes (en co-formulation ou en co-blister).....	68
Tableau 6 : choix préférentiels et alternatifs pour un premier traitement antirétroviral en 2010 en France <sup>1</sup> .....	69
Tableau 7 : médicaments et associations à ne pas utiliser pour un premier traitement antirétroviral <sup>1</sup> .....	70
Tableau 8 : revue des principales méthodes d'analyses des études observationnelles des arrêts des premières lignes de HAART sur les 10 dernières années .....	76
Tableau 9 : caractéristiques à l'initiation du traitement des 4669 patients et pourcentages de modifications/interruptions des premières lignes de HAART .....	148
Tableau 10 : analyse multivariée‡, par le modèle de Cox, des 1 <sup>ères</sup> lignes HAART pour toutes causes de modifications/interruptions de première ligne HAART à 1 an (n=2122) et 2 ans (n=2792) de suivi chez les 4669 patients.....	150
Tableau 11 : analyse multivariée‡, par les modèles de Cox et de Fine-Gray, des modifications/interruptions de première ligne HAART pour Intolérance à 1 an (n=928) et 2 ans (n=1077) de suivi chez les 4669 patients.....	153
Tableau 12 : analyse multivariée‡, par les modèles de Cox et de Fine-Gray, des modifications/interruptions de première ligne HAART pour échec thérapeutique à 1 an (n=97) et 2 ans (n=152) de suivi chez les 4669 patients.....	156
Tableau 13 : analyse multivariée‡, par les modèles de Cox et de Fine-Gray, des modifications/interruptions de première ligne HAART pour simplification thérapeutique à 1 an (n=583) et 2 ans (n=858) de suivi chez les 4523 patients <sup>‡</sup> .....	159
Tableau 14 – A 1 an de censure, proportion d'arrêt pour simplification selon le schéma de première ligne stratifiée ou non sur le schéma de première ligne des recommandations françaises .....	161
Tableau 15 : modélisations mathématiques, éradication du VIH et hypothèses concernant les arrêts des premières lignes antirétrovirales .....	220

## Liste des figures et schemas

Figure 1 : nombre de personnes vivant avec le VIH en 2011.....	25
Figure 2 : carte de la region Midi-Pyrénées avec le numero des departements .....	28
Figure 3 : coupe schématique du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) .....	31
Figure 4 : cycle de réplication du VIH .....	32
Figure 5: évolution de la charge virale et du système immunitaire.....	34
Figure 6 : antirétroviraux et site d'actions.....	43
Figure 7 : émergence de la résistance virale aux trithérapies - des mutations adaptatrices .....	52
Figure 8 : répartition de l'utilisation de l'outil Nadis® en France.....	83
Figure 9 : modèles à j risques compétitifs .....	99
Figure 10 : modèles à risques semi-compétitifs pour deux événements .....	99
Figure 11 : classification schématique des estimateurs et modèles de survie .....	106
Figure 12 : modèles de survie standard, exemple d'arrêt pour intolérance .....	107
Figure 13 : effectif à risque dans les approches cause-spécifique de Cox et sous-répartition de Fine-Gray, avec deux exemples d'illustration .....	115
Figure 14 : competing risks model in first-line HAART discontinuation.....	126
Figure 15 : modèles à risques compétitifs dans l'étude des arrêts spécifiques des premières lignes de HAART.....	145
Figure 16 : échantillonnage et proportions des causes d'arrêts .....	147
Figure 17 : durée sans arrêt de la 1 <sup>ère</sup> ligne de HAART chez les 4669 patients.....	149
Figure 18 – Traitement comme outil de prévention ( <i>Tester et Traiter</i> ) : série d'étape requise pour qu'un individu infecté par le VIH réduise la transmission.....	223

**Première partie – Introduction, revue de la littérature et objectifs**

# 1 Chapitre I - Introduction

Avant 1996, l'histoire naturelle de l'infection par le VIH se traduisait par une déplétion du système immunitaire conduisant au développement d'infections dites opportunistes, au bout d'une dizaine d'années en médiane, caractérisant la maladie SIDA et entraînant par la suite le décès. Après 1996, une cassure dans l'évolution naturelle de la maladie est observée du fait de l'arrivée des antiprotéases et l'introduction des multithérapies antirétrovirale hautement actives (en anglais, Highly Active Antiretroviral Treatment, HAART). Ces thérapies associent classiquement deux Inhibiteurs Nucléosidiques de la Reverse Transcriptase (INRT) et un Inhibiteur de Protéase (IP) ou un Inhibiteur Non-Nucléosidique de la Reverse Transcriptase (INNRT). Elles ont en effet permis des progrès considérables en termes d'amélioration de critères immunovirologiques et de l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). La morbidité, les infections opportunistes et la mortalité liées à l'infection par le VIH ont ainsi été spectaculairement réduites grâce à ces traitements [1]. L'espérance de vie d'une PVVIH débutant une HAART dans les conditions optimales pourrait même se rapprocher de celle de la population non infectée [2]. L'infection par le VIH est ainsi passée d'une maladie mortelle dans un délai court à une maladie chronique. Le caractère chronique de la maladie, se traduit par la prise d'un traitement, prescrit pour une durée indéterminée.

Ce traitement combiné, principe fondamental de la prise en charge, se caractérise par la succession de plusieurs lignes d'antirétrovirales en fonction de l'état clinique du patient, du succès thérapeutique et de la tolérance, ainsi que des caractéristiques génétiques du virus. Les combinaisons de schémas thérapeutiques utilisées en première intention dans la prise en charge des PVVIH désignent les premières lignes. Les antirétroviraux en général, et notamment ceux composant ces lignes, nécessitent un niveau d'observance élevé alors même qu'ils imposent des prises quotidiennes, multiples et accompagnés d'effets indésirables parfois graves, même si les derniers traitements mis au point sont réputés avoir un bon profil de tolérance [3]. Il arrive donc que le traitement soit suivi de manière sous-optimale conduisant au changement d'une molécule antirétrovirale ou de l'ensemble de la ligne de traitement. Plusieurs raisons peuvent en être à l'origine, notamment l'intolérance et/ou la toxicité, les problèmes d'observance, les échecs cliniques et /ou immunovirologiques, la volonté du patient, ou les interruptions thérapeutiques programmées. Les interruptions pour simplification thérapeutique surviennent souvent plus tard lors d'un suivi optimal ou d'un succès thérapeutique.

En pratique clinique, la durabilité ou le délai entre l'instauration d'une première combinaison d'antirétroviraux et la survenue d'un arrêt, interruption ou d'un changement thérapeutique

constitue un indicateur important du pronostic et du succès de l'ensemble de la prise en charge en raison de plusieurs faits. Premièrement, les lignes ultérieures, sont plus coûteuses<sup>1</sup> particulièrement pour les pays en développement. Deuxièmement le nombre de molécules antirétrovirales différentes étant limité (une vingtaine), et ces molécules se donnant en combinaison, il est important d'épargner le nombre de lignes thérapeutiques prescrites et donc de privilégier un succès immunovirologique long dès la première mise sous traitement. C'est encore plus vrai que l'échec (clinique et/ou immunovirologique) expose à l'apparition des souches résistantes du virus qui peuvent rendre inutilisables certaines autres molécules en même temps (notion de résistance croisée), réduisant potentiellement le choix des traitements possibles ainsi que les chances de succès de ceux-ci et donc de survie des patients. En outre l'arrêt pour intolérance pourrait réduire l'observance des lignes ultérieures, les patients ayant expérimenté des effets indésirables étant alors moins prompts à prendre un traitement pouvant les rendre « physiquement » malades alors même que l'infection ne se manifeste pas cliniquement. Troisièmement l'interruption précoce d'une première ligne constitue un facteur prédictif de la progression clinique et donc de la morbi-mortalité liée au VIH. Le succès des lignes ultérieures est en effet fortement influencé par celui de la première ligne soulignant donc leur importance.

Compte tenu de l'efficacité des traitements, l'objectif de la prise en charge est donc la prescription sur le long terme d'un traitement présentant le moins d'effets indésirables possible [4]. C'est d'autant plus vrai que le contexte de la stratégie de prévention actuellement mise en avant, la *Seek, Test, Treat, Retain strategy, STTR*, l'exige. La STTR repose sur l'idée que la réduction de la charge virale à un niveau indétectable réduirait considérablement la transmission du virus. En outre, un dépistage généralisé, suivi d'un traitement immédiat, y compris chez ceux ne nécessitant pas forcément de traitement (par exemple  $CD4 > 350$  cellules/mm<sup>3</sup>), suivi d'un long succès thérapeutique réduiront les problèmes de santé VIH/SIDA et Non-VIH/SIDA chez les PVVIH. Certaines modélisations prédisent même une disparition de l'infection d'ici 50 ans en recourant à cette stratégie. Obtenir ce succès de la STTR, suppose une observance de qualité, des molécules très tolérables, et une durabilité des lignes thérapeutiques de HAART, notamment la première ligne.

Pourtant malgré les progrès techniques et scientifiques concernant la prévention des échecs thérapeutiques ou l'amélioration des HAART (prise quotidienne, etc.), la fréquence (incidence

---

<sup>1</sup> Une enquête effectuée entre 1999 et 2004 dans sept pays d'Afrique de l'Ouest et Centrale montre que, le coût d'acquisition d'une première ligne (suivant l'association de médicaments) oscille entre 292 \$/patient/an (d4T + 3TC + NVP) et 354 \$/patient/an (AZT + 3TC + EFV), alors qu'il s'élève à 1 285 \$ pour un traitement de seconde ligne (ddI + 3TC + IDV).

Source : ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales). Dossiers de presse, Août 2008.

cumulée) des arrêts précoces des premières lignes demeure élevée, notamment les arrêts pour intolérance. Plusieurs études se sont intéressées à la durabilité de la première ligne de HAART, et à ses déterminants, signe de l'intérêt de cette problématique. Globalement la médiane d'interruption varie de 10 à 18 mois, ce qui peut être court pour une pathologie (le SIDA) devenue chronique. L'incidence cumulée d'interruption varie entre 36 % et 61 % à 1 an de suivi [5-11]. L'intolérance demeure la principale raison dans l'énorme majorité des cohortes, suivie de l'échec ou d'un défaut d'observance. Peu d'études ont évalué les modifications de premières lignes pour simplification qui sont pourtant de plus en plus fréquentes. Les déterminants connus de l'interruption peuvent être regroupés en trois catégories. D'une part les facteurs liés aux patients, notamment les caractéristiques psychosociales et démographiques (âge, sexe et ethnie, etc.) ; d'autre part les facteurs immunovirologiques (charge virale élevée, taux bas de lymphocytes CD4, etc.), les facteurs cliniques (stade avancé de la maladie, antécédents de traitements antirétroviraux, mode de contamination, etc.), et enfin les caractéristiques liées au traitement (types de traitement antirétroviral, nombre de prises, etc.).

Ces résultats sont issus de diverses méthodologies selon le type de population (primo-traités uniquement ou prétraités [12]), le délai de suivi (court, moyen, long), le schéma d'étude (cohorte prospective ou rétrospective, étude transversale [13, 14]), la définition de l'arrêt de la première ligne (variable selon les auteurs), et la période d'étude [14, 15]. Les périodes récentes pendant lesquelles ont été utilisées de nouvelles molécules présentées comme ayant un meilleur profil de tolérance, sont peu souvent incluses dans les travaux existants. Ces différences limitent donc la possibilité de comparer les résultats et d'en tirer une synthèse. Par ailleurs un aspect de méthodologie statistique pourrait encore fragiliser les résultats de ces travaux. Certains auteurs utilisent en effet des modèles classiques, tels que le modèle logistique [9, 16] ou le modèle de Poisson [17], qui ne tiennent pas compte d'une particularité de l'analyse des arrêts de traitement. En effet l'analyse des arrêts des premières lignes relève d'une situation de risques compétitifs compte tenu, d'une part, des liens cliniques (ou biologiques) d'une cause impactant sur l'autre et d'autre part, du recueil des données. Une intolérance peut modifier la probabilité de survenue d'un arrêt pour problème d'observance. Ce dernier peut conduire à un traitement sous-optimal, modifiant le risque de survenue d'un arrêt lié à l'échec thérapeutique et aux mutations de résistances. Un succès peut aussi modifier la probabilité de survenue d'une interruption de première ligne pour simplification thérapeutique. Substantiellement, un facteur de risque pourrait avoir différents effets sur ces événements d'arrêts qui sont en *concurrence*. D'autre part, lors de la collecte des données, même si plusieurs causes d'arrêts apparaissent simultanément chez un patient, le médecin renseigne dans le dossier médical informatisé la cause prépondérante créant ainsi artificiellement une compétition entre celles-ci. C'est à dire que les causes d'arrêt sont

considérées comme exclusives (si un sujet arrête pour intolérance, il n'arrête pas pour échec thérapeutique par exemple). Tout se passe comme s'il y a une « *compétition* » entre les types d'arrêt pour ce qui est d'apparaître en premier. Chaque sujet est donc soumis à plusieurs risques d'arrêt en même temps, et l'observation s'interrompt au premier type d'arrêt observé.

La prise en compte ou non dans l'analyse d'une situation de risques compétitifs est susceptible de modifier les résultats. Peu d'études portant sur l'analyse des arrêts se sont intéressées aux questions relatives à l'existence d'une compétition des risques. Par ailleurs, les études ayant eu recours à des modèles à risques compétitifs ont souvent utilisé l'une des deux approches populaires de l'analyse des risques concurrents (les approches causes-spécifiques de Cox [18] ou sous-répartition de Fine-Gray [19]) et, très peu ont implémenté ces deux méthodes de façon conjointe, ce qui est l'approche dorénavant conseillée [20].

Les études disponibles sur l'incidence et les déterminants de l'arrêt des premières lignes sont ainsi sujettes à caution, alors même qu'à l'ère de la SSTR, des informations sur les causes d'arrêts des premières lignes sont nécessaires pour mieux modéliser son potentiel. L'objectif de la thèse est donc d'évaluer, dans une cohorte de patients nouvellement traités, l'incidence et les facteurs de risque et des arrêts des premières lignes pour cause :

- 1- d'intolérance
- 2- d'échec immunovirologique
- 3- et de simplification thérapeutique

en appliquant les approches statistiques appropriées à la situation des risques compétitifs.

Le plan de la thèse se présente comme suit :

- Le chapitre I consacre un rappel sur l'infection à VIH/SIDA
  - le contexte de l'épidémie dans le monde, en France et dans la région Midi-Pyrénées
  - l'aperçu clinique expose brièvement le processus de l'infection, l'histoire naturelle ainsi que le diagnostic et le suivi
  
- Le chapitre II portant sur le traitement de l'infection par le VIH reprend
  - le principe de la thérapie antivirale
  - les lignes de traitement antirétroviral
  - les antirétroviraux à l'échelle individuelle : contraintes et problématiques des antirétroviraux (mise en route optimale d'une première ligne antirétrovirale, observance du traitement, effets secondaires des antirétroviraux /Tolérances,

émergence de résistances virales et échec thérapeutique) ; rôle des traitements antirétroviraux dans la prévention du VIH (prévention de la transmission materno-fœtale ; traitement post-exposition, *TPE*, ou traitement d'urgence ; prophylaxie Pré-exposition, *PrEP*)

- le rôle des antirétroviraux à l'échelle populationnelle (rôle des traitements dans la dissémination, la stratégie "*Seek, Test, Treat and Retain*")
- Le Chapitre III porte sur le concept de l'arrêt des traitements antirétroviraux et les facteurs de risque dans la littérature
- Le chapitre IV présente le schéma de l'étude. Il décrit d'abord la cohorte Nadis<sup>®</sup>, les événements d'intérêts et le recueil des données
- Le chapitre V présente le plan d'analyse statistique et les méthodes d'analyse des risques compétitifs
- Le chapitre VI présente une comparaison des résultats obtenus à partir des techniques cause-spécifique de Cox versus sous-répartition de Fine-Gray sur l'analyse des causes d'arrêt de première ligne et de leurs déterminants, à partir d'une cohorte de patients primo traités de Nadis<sup>®</sup> au CHU de Toulouse.
- Le Chapitre VII présente l'étude sur l'incidence et les facteurs de risques des modifications de premières lignes antirétrovirales à l'ère de la stratégie " seek, test, treat, and retain " dans la cohorte Nadis<sup>®</sup> nationale, en appliquant l'approche appropriée à partir du travail de comparaison des techniques

Enfin la dernière partie sera consacrée à la Discussion générale et à la Conclusion

## 2 Chapitre II - Rappel sur l'infection à VIH/SIDA

### 2.1 Le contexte de l'épidémie de l'infection à VIH/SIDA

#### 2.1.1 Bref aperçu historique

Les premiers signes de l'épidémie remontent à la fin des années 1970 (la date du 5 juin 1981 est souvent citée), lorsque le centre pour le contrôle et la prévention des maladies aux Etats-Unis annonce une recrudescence, dans les villes de Los Angeles, San Francisco et New York, de cas de pneumonies à *Pneumocystis carinii* et de sarcomes de Kaposi. Ces deux maladies ont pour particularité d'affecter les personnes immunodéprimées. Il est justement remarqué que, chez ces patients, le taux de lymphocytes CD4 est en chute libre. Ces cellules jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire. Les premiers malades sont tous homosexuels, ce qui fait que ce syndrome, qui ne portait pas encore le nom de SIDA, est provisoirement appelé le *syndrome gay* ou *cancer gay*. Une des premières causes suggérées de cette immunodépression est le Poppers<sup>®</sup>, un vasodilatateur très utilisé chez les homosexuels. Mais, dans les mois qui suivent, d'autres personnes sont infectées, des toxicomanes par injections, des hémophiles et des Haïtiens. Cette découverte révèle que le Poppers<sup>®</sup> n'est pas la cause, et une origine infectieuse est de plus en plus admise.

L'origine virale est privilégiée, eu égard aux modes de transmission alors identifiés (sanguin et sexuel). Plusieurs virus étaient mis en cause : le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus de l'hépatite B (HBV) sont un instant supposés être à l'origine de l'immunodéficience mais on s'aperçoit qu'ils n'en sont qu'une conséquence. Les recherches s'activent et l'agent infectieux est identifié par une équipe française. En raison des découvertes de différentes équipes de recherche, pendant un temps cohabitent trois dénominations : *Human T-lymphotropic virus* (HTLV-3), *Lymphadenopathy Associated Virus* (LAV) et *AIDS-associated retroviruses* (ARV). En 1986, le sigle VIH est choisi.

Pendant ce temps l'épidémie se propage d'une part dans différents groupes à risque que sont la population masculine homosexuelle de certaines zones urbaines d'Amérique, d'Australie et d'Europe occidentale, et d'autre part les hommes et les femmes à partenaires sexuels multiples de certaines régions des Caraïbes (en Haïti surtout) et d'Afrique centrale et orientale. La propagation du VIH s'est ensuite faite parmi les usagers de drogues par voie intraveineuse et leurs partenaires sexuels puis chez les hémophiles transfusés. On parle alors de maladie des 4 H : Homosexuel, Héroïnomanes, Haïtien et Hémophiles.

Depuis l'épidémie s'est répandue sur tous les continents. De nos jours, le VIH/SIDA est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Il y aurait eu de 1981 à 2007 environ 25 millions de morts dus aux maladies en rapport avec le SIDA. En 2007 chaque jour, le VIH infectait plus de 6800 personnes et plus de 5700 personnes mouraient du SIDA. En 2013, les actualités concernant le SIDA sont globalement encourageantes mais il reste d'importants défis à relever car la pandémie du VIH demeure encore l'un des défis infectieux les plus graves en matière de santé publique. Elle est la 1<sup>ère</sup> cause de décès dans beaucoup de pays africains et la 6<sup>ème</sup> cause de décès au niveau mondiale [21].

### **2.1.2 L'épidémie mondiale en bref**

Les résultats fournis en 2012 [22] montrent une baisse du nombre de décès lié à la maladie et du nombre de nouvelles infections à l'échelle mondiale même si l'épidémie poursuit sa progression dans certaines régions du monde. Mais les chiffres de cette baisse restent encore à des niveaux inacceptables. Les dernières estimations disponibles dans le rapport ONUSIDA 2012 [22] portent à 34 millions [31,4 -35,9 millions] le nombre de personnes séropositives vivantes dans le monde à la fin de l'année 2011, soit 0,8 % des adultes âgés entre 15 et 49 ans dans le monde entier. Le nombre de personnes (adultes et enfants confondus) infectées par le VIH en 2011 (2,5 millions [2,2 – 2,8 millions]) était de 20 % inférieur à celui de 2001. En 2011, 1,7 million [1,5 – 1,9 million] de décès liés au SIDA ont été enregistrés dans le monde entier. Cela représente une baisse de 24 % de la mortalité liée au SIDA par rapport à 2005 (où 2,3 millions [2,1 – 2,6 millions] de décès ont été estimés). Ces chiffres ne sont pas uniformément repartis (voir *tableau 1 ci-dessous*).

**Tableau 1 : statistiques régionales sur le VIH et le SIDA, 2001, 2005 et 2011**

		Adultes et enfants vivant avec le VIH	Adultes et enfants nouvellement infectés par le VIH	Décès liés au sida chez les adultes et les enfants, 2005 et 2011	
AFRIQUE SUBSAHARIENNE	2011	23,5 millions [22 100 000-24 800 000]	1,8 million [1 600 000-2 000 000]	2011	1,2 million [1 100 000-1 300 000]
	2001	20,9 millions [19 300 000-22 500 000]	2,4 millions [2 200 000-2 500 000]	2005	1,8 million [1 600 000-1 900 000]
MOYEN-ORIENT ET AFRIQUE DU NORD	2011	300 000 [250 000-360 000]	37 000 [29 000-46 000]	2011	23 000 [18 000-29 000]
	2001	210 000 [170 000-270 000]	27 000 [22 000-34 000]	2005	20 000 [15 000-25 000]
ASIE DU SUD ET DU SUD-EST	2011	4,0 millions [3 100 000-4 600 000]	280 000 [170 000-370 000]	2011	250 000 [190 000-330 000]
	2001	3,7 millions [3 200 000-5 100 000]	370 000 [250 000-450 000]	2005	290 000 [270 000-310 000]
ASIE DE L'EST	2011	830 000 [590 000-1 200 000]	89 000 [44 000-170 000]	2011	59 000 [41 000-82 000]
	2001	390 000 [280 000-530 000]	75 000 [55 000-100 000]	2005	39 000 [27 000-56 000]
OCEANIE	2011	53 000 [47 000-60 000]	2 900 [2 200-3 800]	2011	1 300 [<1 000-1 800]
	2001	38 000 [32 000-46 000]	3 700 [3 100-4 300]	2005	2 300 [1 700-3 000]
AMERIQUE LATINE	2011	1,4 million [1 100 000-1 700 000]	83 000 [51 000-140 000]	2011	54 000 [32 000-81 000]
	2001	1,2 million [970 000-1 500 000]	93 000 [67 000-120 000]	2005	60 000 [36 000-93 000]
CARAÏBES	2011	230 000 [200 000-250 000]	13 000 [9 600-16 000]	2011	10 000 [8 200-12 000]
	2001	240 000 [200 000-270 000]	22 000 [20 000-25 000]	2005	20 000 [16 000-23 000]
EUROPE DE L'EST ET ASIE CENTRALE	2011	1,4 million [1 100 000-1 800 000]	140 000 [91 000-210 000]	2011	92 000 [63 000-120 000]
	2001	970 000 [760 000-1 200 000]	130 000 [99 000-170 000]	2005	76 000 [58 000-100 000]
EUROPE OCCIDENTALE ET CENTRALE	2011	900 000 [830 000-1 000 000]	30 000 [21 000-40 000]	2011	7 000 [6 100-7 500]
	2001	640 000 [590 000-710 000]	29 000 [26 000-34 000]	2005	7 800 [7 600-9 000]
AMERIQUE DU NORD	2011	1,4 million [1 100 000-2 000 000]	51 000 [19 000-120 000]	2011	21 000 [17 000-28 000]
	2001	1,1 million [850 000-1 300 000]	50 000 [35 000-71 000]	2005	20 000 [16 000-26 000]
<b>MONDE</b>	2011	<b>34,0 millions</b> [31 400 000-35 900 000]	<b>2,5 millions</b> [2 200 000-2 800 000]	2011	<b>1,7 million</b> [1 500 000-1 900 000]
	2001	<b>29,4 millions</b> [27 200 000-32 100 000]	<b>3,2 millions</b> [2 900 000-3 400 000]	2005	<b>2,3 millions</b> [2 100 000-2 600 000]

Sources : rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de SIDA 2012 [22]

C'est dans les régions les plus fortement touchées qu'on note aussi les baisses les plus importantes du nombre de nouvelles infections à VIH entre 2001 et 2011. Une baisse de 25 % en Afrique Subsaharienne et de 42 % dans les Caraïbes. L'Afrique Subsaharienne où vit un peu plus de 10 % de la population mondiale, continue tout de même d'être la région la plus gravement touchée avec près d'1 adulte sur 20 (4,9 %) vivant avec le VIH, ce qui représente 69 % des PVVIH dans le monde (plus de deux adultes PVVIH sur trois). Presque 90 % des enfants vivant avec le VIH habite dans cette région. Malgré le fait que la région représentait encore 70 % du nombre total des décès dus au SIDA en 2011, illustrant des besoins encore non assurés en matière de traitement antirétroviral. Le nombre de décès liés au SIDA en Afrique Subsaharienne a diminué de 32 % de 2005 à 2011. Environ 61 % des PVVIH sont des femmes et les rapports hétérosexuels constituent le moteur de la propagation. Les épidémies de la région varient néanmoins de façon disproportionnée, la prévalence du VIH chez l'adulte (15-49 ans) au niveau des pays allant de moins de 2 % dans certains pays du Sahel à plus de 15 % dans la plus grande partie de l'Afrique australe (aux alentours de 30 % au Botswana). A elle seule, cette dernière sous-région compte près du tiers (32 %) des nouvelles infections à VIH et des décès liés au SIDA dans le monde.

Comparée aux autres régions, la prévalence régionale de l'infection à VIH est près de 25 fois plus élevée en Afrique Subsaharienne qu'en Asie. Après l'Afrique Subsaharienne, les régions les plus fortement touchées sont les Caraïbes, l'Europe de l'Est et l'Asie centrale, où 1 % des adultes vivait avec le VIH en 2011. En Asie, on estime à 5,0 millions (4,1 - 6,2 millions) le nombre de PVVIH en 2011. C'est dans le Sud-Est que les niveaux nationaux d'infection à VIH sont les plus élevés (1,5 % – 2,0 %) et que l'on observe des tendances épidémiques disparates. D'un côté les épidémies du Cambodge, du Myanmar (où il est difficile d'avoir des données fiables) et de la Thaïlande qui sont en baisse et de l'autre côté, celles de l'Indonésie, du Pakistan et du Vietnam qui sont en hausse rapide. Le tourisme sexuel est l'un des divers modes de transmission du VIH, ce qui fait de l'épidémie en Asie une des plus variées du monde.

Le peu d'information disponible sur le Moyen Orient et l'Afrique du Nord rapporte un chiffre modeste de 380 000 PVVIH en 2007. Entre 2001 et 2011 le nombre de nouvelles infections a augmenté de plus de 35 %, passant ainsi de 27 000 [22 000 – 34 000] à 37 000 personnes [29 000 – 46 000]). Les cas de VIH sont plus fréquents chez les hommes et dans les zones urbaines avec pour mode de propagation principal, l'exposition à du matériel d'injection de drogue contaminé.

En Amérique Latine l'épidémie a très peu évolué dans ces dix dernières années pour atteindre un total de 1,5 million [1,2 - 1,7 million] de PVVIH en 2011 contre 1,3 million [1,0 - 1,7 million] en 2001. Les rapports sexuels non protégés entre hommes constituent un important facteur de risque dans les épidémies de la Bolivie, du Chili, de l'Equateur et du Pérou en Amérique du Sud ainsi que dans plusieurs pays d'Amérique centrale, comme le Salvador, le Guatemala, le Honduras, le Mexique, le Nicaragua et le Panama. Dans cette région, les femmes comptaient en 2011 pour plus d'un tiers (36 %) des adultes vivant avec le VIH. Entre 2005 et 2011 la baisse du nombre de décès lié au SIDA est moins spectaculaire (10 %) qu'ailleurs.

Dans les Caraïbes, la prévalence du VIH chez les adultes est estimée à 1,0 % (0,9 % - 1,2%) en 2011. La prévalence la plus élevée de la région est observée en République Dominicaine et en Haïti où se trouvent près des trois quarts des 230 000 [210 000 - 270 000] PVVIH dans la région. Malgré une baisse de 48 % entre 2005 et 2011 le SIDA y reste une des principales causes de décès chez les personnes de 25 à 44 ans.

En Océanie, l'épidémie d'infection à VIH reste modeste et semble stable. Plus de 70 % des 54 000 [48 000 - 62 000] PVVIH de l'Océanie vivent en Papouasie-Nouvelle-Guinée où l'épidémie se propage encore. La région a enregistré une baisse considérable (41 %) du nombre de décès liés au SIDA entre 2005 et 2011. Les rapports sexuels non protégés entre hommes restent le principal mode de transmission en Nouvelle-Zélande et en Australie.

Dans les régions de l'Europe orientale et d'Asie centrale, on estime que le nombre de PVVIH a atteint 1,5 million (1,3 - 1,7 million) en 2011 ; près de 90 % des personnes infectées vivent soit en Fédération de Russie (69 %) soit en Ukraine (29 %). L'Ouzbékistan connaît l'épidémie la plus forte de l'Asie centrale. Globalement, les femmes représentent environ 35 % [30 % - 40 %] des adultes vivant avec le VIH en 2011. L'épidémie dans ces régions est très largement concentrée parmi les consommateurs de drogues injectables (jusqu'à 70 % à Biysk dans la fédération de Russie) ainsi que chez les professionnel(le)s du sexe et leurs divers partenaires sexuels. Avec le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord (17 %), l'Europe de l'Est et l'Asie centrale (21 %) sont les deux régions enregistrant d'importantes augmentations de la mortalité liée au SIDA entre 2005 et 2011.

Les prévalences relativement modestes de l'Amérique du Nord, l'Europe occidentale et l'Europe centrale sont en légère augmentation. Cette hausse est principalement imputable à l'allongement de la survie apporté par l'accès généralisé de la thérapie antirétrovirale et à une augmentation du nombre de nouveaux diagnostics de VIH en Europe occidentale depuis 2002, ainsi qu'au nombre

relativement stable de nouvelles infections à VIH relevées chaque année en Amérique du Nord (surtout les minorités afro-américaines et hispaniques). Les Etats-Unis d'Amérique abritaient en 2011 environ 1,2 million des 2,2 million [1,9 - 2,7 million] de PVVIH de toute la région où près de 81000 personnes ont été nouvellement infectées par le virus. Le Royaume-Uni, l'Espagne, la France et l'Italie connaissent toujours une importante épidémie de VIH.

Parmi les trois modes de transmission observée, la voie sexuelle est le mode principal de propagation de l'épidémie au niveau mondial excepté les pays de l'Est où l'usage des drogues intraveineuses est le mode principal de contamination. Bien qu'il n'ait pas montré de bénéfice substantiel sur la progression de l'épidémie, la prévention<sup>2</sup> par l'usage du préservatif reste de loin la meilleure option. Puisqu'il n'existe actuellement aucun vaccin permettant de se protéger entièrement du virus, et les thérapeutiques antirétrovirales trop coûteuses, ne peuvent que retarder la venue du stade "SIDA". D'autres méthodes de prévention sont actuellement en cours d'exploration. Il s'agit de la circoncision masculine, des microbicides et du traitement de pré-exposition. Les résultats de trois études récentes sur la circoncision masculine (50 % à 60 % de réduction du risque de transmission de la femme à l'homme) ont même conduit l'OMS à promouvoir la circoncision masculine dans les pays à forte prévalence. S'agissant des microbicides, après l'échec des premiers essais sur les microbicides de différentes natures (nonoxymol, sulfate de cellulose etc.) d'autres études sont en cours sur des microbicides contenant des produits antirétroviraux. Leurs difficultés de réalisation et leur coût restent un obstacle. Les essais de traitement de pré-exposition (injection sous-cutanée quotidienne de ténofovir) concernent surtout des populations ayant des pratiques à risque élevé. Ils se révèlent actuellement difficile à accomplir en raison des problèmes scientifiques, logistiques et politiques.

Somme toute l'épidémie se stabilise. L'examen des tendances mondiale et régionale laisse à penser que l'épidémie comporte deux grands schémas : d'une part des épidémies généralisées qui persistent au sein de la population générale de nombreux pays en développement (surtout l'Afrique Subsaharienne); et d'autre part dans le reste du monde avec des épidémies affectant essentiellement des populations spécifiques, notamment les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes, les consommateurs de drogues injectables, les professionnel(le)s du sexe et leurs partenaires sexuels. Enfin, il faut retenir que l'amélioration des méthodes d'estimation,

---

<sup>2</sup>Les méthodes de préventions concernent essentiellement la PTME (utilisation des HAART pour la prévention de la transmission entre la mère et l'enfant. Efficacité > 99%), la prise en charge des infections sexuellement transmissibles et les stratégies fondées sur l'incitation aux modifications de comportement : préservatifs, abstinence ; report du premier rapport sexuel ; diminution du nombre de partenaires ; seringues stériles ou méthodes de substitutions pour les utilisateurs de drogue injectable.

l'impact des HAART, la diminution du nombre de nouvelles infections - elle-même attribuable à une diminution des comportements à risque - ont contribué à faire marquer actuellement le pas à l'épidémie même si l'interprétation de la gravité et des conséquences à fort peu changé.

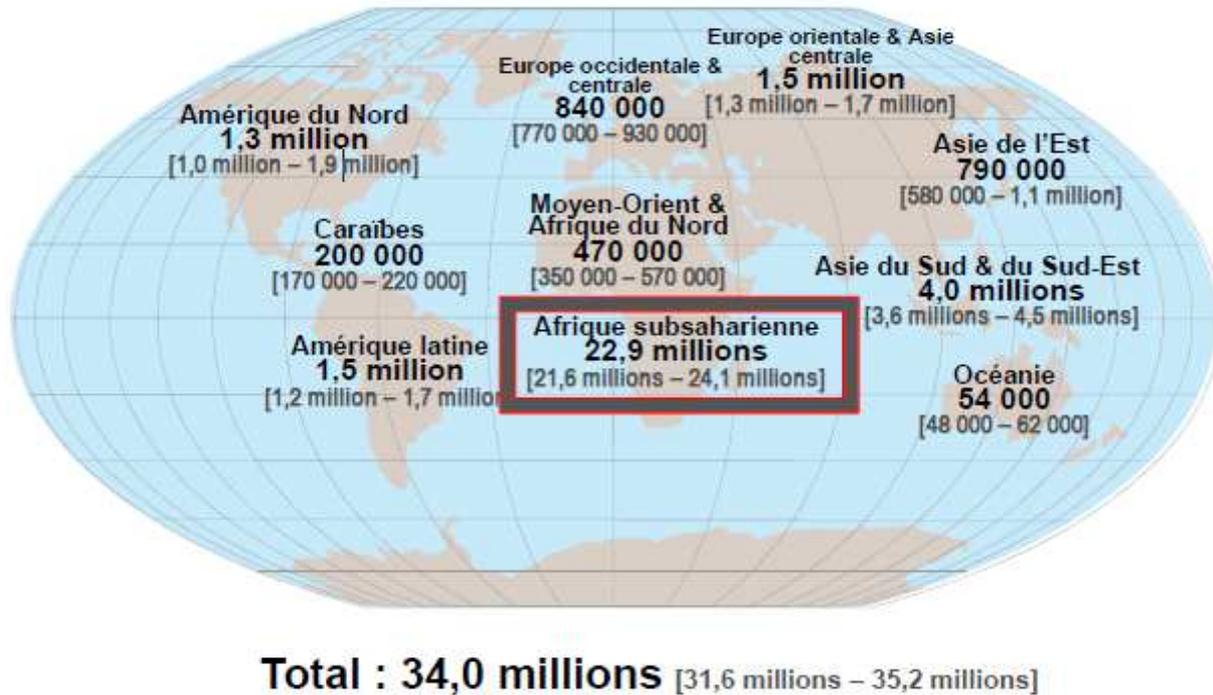


Figure 1 : nombre de personnes vivant avec le VIH en 2011

Sources : rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale du SIDA 2012 [22]

### 2.1.3 Le cas de la France

Selon les estimations 2006 du centre européen pour la surveillance épidémiologique du SIDA (Euro VIH), la France se situait au 6<sup>ème</sup> rang des pays d'Europe de l'ouest<sup>3</sup> les plus touchés par le SIDA, avec un taux d'incidence de la maladie de 16 cas par million d'habitants et une augmentation du nombre de patients pris en charge de 3,5 % par an depuis 1997. Selon le rapport Yeni 2010 (page 33), en 2008, la France comptait 152 000 PVVIH [23]. Selon le Professeur W. Rozenbaum, président du Conseil National du SIDA, environ 36 000 (13 000 à 58 000) personnes vivent avec le VIH et l'ignorent ou ne sont pas suivies [24]. Il faut noter que le diagnostic du VIH est à déclaration obligatoire.

Parmi les patients suivis à l'hôpital, 93,3 % reçoivent un traitement antirétroviral qui est, dans la majorité des cas, une trithérapie [25]. Sur les 27 500 personnes malades du SIDA en 2006, moins de 400 en sont décédés et le nombre total de décès depuis le début de l'épidémie est proche de 35 000 cas. Ce qui fait de la France un pays relativement et faiblement touché au niveau mondial. En 2011, environ 6100 personnes ont découvert leur séropositivité VIH, un chiffre comparable aux 6262 nouveaux cas de 2010 [26]. Près de 32 % de ces découvertes ont été faites lors d'une consultation en médecine de ville. La moitié des diagnostics d'infection VIH est tardive, avec un compte de CD4 à moins de 350 cellules/mm<sup>3</sup>.

Toutes causes et origines confondues, les régions les plus affectées par l'épidémie sont la Guyane, la Guadeloupe, l'Île-de-France (qui représente plus de la moitié des nouvelles contaminations et près de la moitié des malades du SIDA) et la Martinique. À un moindre degré, viennent ensuite les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur et Rhône-Alpes. La Corse est la moins touchée.

Les homosexuels masculins sont les plus exposés au risque de contamination, avec un taux de prévalence estimé à près de 100 fois supérieur à la moyenne nationale. L'incidence de l'infection VIH est 200 fois plus élevée chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) [27]. L'étude Prévagay [28, 29], réalisée parmi les HSH fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens évalue cette incidence à 3,8 %. Peu de données existent pour les femmes ayant des rapports sexuels avec les femmes (FSF). Les rapports hétérosexuels sont à l'origine de plus de 60 % des découvertes de séropositivité de cause connue, dont la moitié de personnes originaires d'Afrique Subsaharienne. Les étrangers-migrants vivants en France et les

---

<sup>3</sup> Elle était précédée par le Portugal (66 cas par million d'habitants), l'Espagne (35), la Suisse (22), le Luxembourg et l'Italie (19). Le taux le plus bas était observé en Allemagne (4 cas).

habitants des départements français d'Amérique constituent les deux autres groupes les plus affectés, en particulier les femmes. La féminisation de l'épidémie est effectivement une réalité en France. En 2006, Il y a eu 2 000 femmes soit 36 % des nouveaux cas de découvertes de séropositivité VIH. En revanche on ne note qu'une faible proportion d'usagers de drogues parmi les nouveaux cas (1 %), ce qui traduit l'efficacité des programmes de lutte contre les pratiques addictives. On observe qu'une importante proportion de cette population est née à l'étranger, en Europe (au Portugal, notamment) et en Afrique du Nord [30].

En 2011, le SIDA ne représente plus qu'un quart des causes de décès des patients infectés par le VIH en France, sauf en Outre-mer où cette proportion reste de 36 %. Les patients décédant désormais de causes diverses quand leur infection est contrôlée, une prise en charge multidisciplinaire et en particulier en ce qui concerne les cancers est souvent instaurée [30].

La dernière enquête ANRS-KABP de 2010 [31], portant sur les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH-SIDA en France métropolitaine, fait ressortir la banalisation du VIH-SIDA dont le risque est de plus en plus éloigné des préoccupations de la population, notamment chez les 18-30 ans. Par ailleurs, si le préservatif est fréquemment utilisé lors des premiers rapports sexuels, il est trop rapidement délaissé, notamment chez les jeunes, auprès desquels les actions de prévention doivent être renforcées [26].

En France la riposte contre l'infection à VIH s'adapte aux recommandations d'un groupe d'experts, mandaté par le ministre chargé de la santé, qui élabore chaque deux ans un rapport s'adressant aux cliniciens, mais aussi aux pouvoirs publics. Il a pour but d'améliorer la qualité de la prise en charge, la continuité des soins, la cohérence des dimensions préventive et thérapeutique qui tiennent compte des données épidémiologiques, des progrès thérapeutiques et de l'évolution des comportements. Le plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010 - 2014, publié en novembre 2010, s'y fonde [32].

Depuis novembre 2005, l'organisation des soins est coordonnée par les Coordinations régionales de lutte contre l'infection à VIH (COREVIH). Au nombre de 28, elles ont récemment remplacé les Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH) existants depuis juin 1988. Elles sont assistées par de nombreuses associations de lutte contre le VIH/SIDA (Act up-paris, AIDES, SIDA Info Service, etc.) dont certaines interviennent même à l'international.

### 2.1.4 La région du Midi-Pyrénées

Situé au Sud-Ouest de la France, avec une superficie de 45 348 km<sup>2</sup> comparable à celle du Danemark et par ailleurs plus grande que la Belgique ou la Suisse, la région de Midi-Pyrénées est la deuxième plus vaste région de France (derrière la Guyane) et la première de Métropole. En 2006, sa population était estimée à 2 776 822 habitants, soit le 8<sup>ème</sup> rang des régions françaises les plus peuplées avec une densité de 61 habitants/km<sup>2</sup>. La région est composée de huit départements : l'Ariège, l'Aveyron, la Haute-Garonne, les Hautes-Pyrénées, le Gers, le Lot, le Tarn et le Tarn-et-Garonne. Sa plus grande ville est Toulouse qui est également sa préfecture dont l'agglomération rassemble le 1/3 de la population régionale.

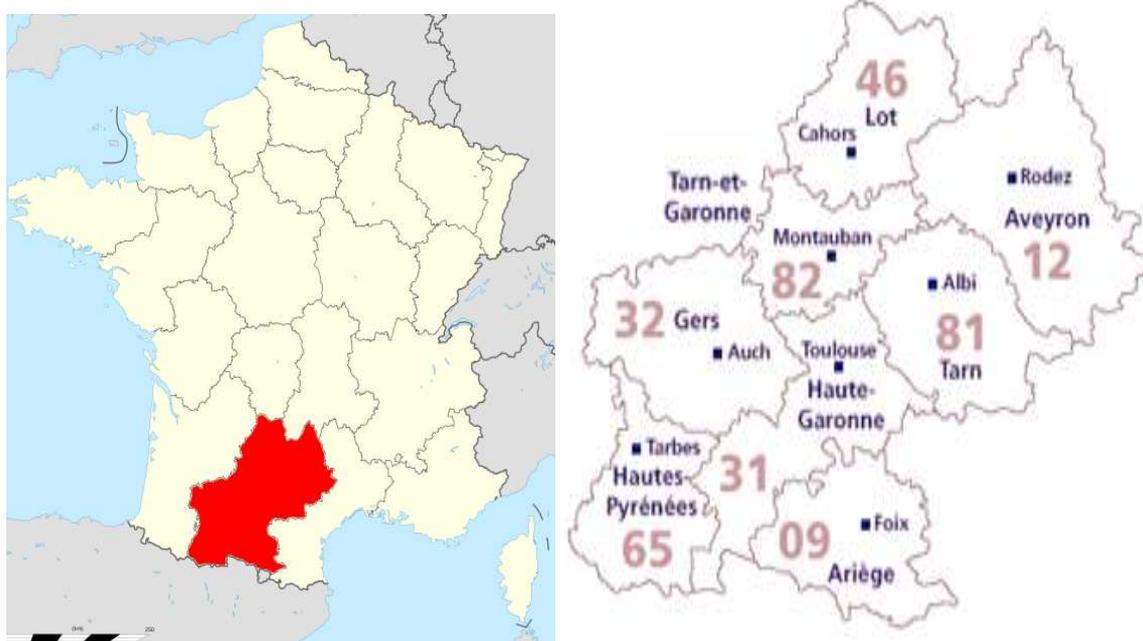


Figure 2 : carte de la région Midi-Pyrénées avec le numéro des départements

Bien que persistent des disparités d'un département à l'autre, il n'en demeure pas moins que la situation sanitaire régionale est relativement favorable. Concernant l'infection par le VIH/SIDA, selon l'Institut National de Veille Sanitaire, en Midi-Pyrénées en 2011, plus de 1 200 personnes vivaient avec le SIDA. Depuis le début de l'épidémie, 2 104 personnes ont été atteintes du SIDA et 883 sont décédées en Midi-Pyrénées. Ainsi, on estime à 1 221 le nombre de personnes vivant avec le SIDA dans la région, en augmentation de 34 % depuis 1998 [26].

Chaque année près de 200 Midi-Pyrénéens découvrent leur séropositivité. Les dernières analyses (au 31 décembre 2012 [26]) de l'INVS rapportent le nombre moyen de cas incident à 71 nouveaux cas par million d'habitants en 2011, alors qu'il est de 91 en moyenne en France métropolitaine, ce qui place la région au 3<sup>ème</sup> rang des régions de France métropolitaine les plus

touchées par les nouveaux cas de SIDA. Parmi ces nouveaux diagnostics, 29 % concernaient des femmes contre 36,5 % en moyenne nationale. Près de 58 % des personnes nouvellement contaminées sont de nationalité française. Cette part est plus élevée qu'au niveau national (35 %). La part des personnes nouvellement infectées par le VIH originaires d'Afrique Subsaharienne est moins élevée dans la région (19 %) en moyenne qu'en France (26 %). Dans environ 17 % des cas la nationalité est inconnue (28 % au niveau national).

En Midi-Pyrénées, la fréquence des infections par mode hétérosexuel concerne 37 % des personnes légèrement moins qu'au niveau national (43 %). Mais le fait le plus notable chez les hommes est la fréquence des contaminations par mode homosexuel/bisexuel qui y est nettement plus élevée qu'en France (55,0 % contre 37,5%). La part des personnes pour lesquelles le mode de contamination est inconnu reste relativement élevée en Midi-Pyrénées (20 %) même si elle est inférieure à celle observée en moyenne nationale (31 %). La contamination par toxicomanie, troisième mode de contamination, est plus rare avec seulement 2 cas déclarés en moyenne par an en Midi-Pyrénées.

A propos des événements SIDA on note une stabilité du nombre de nouveaux cas de SIDA. Entre 1998 et 2011, le nombre annuel de nouveaux cas de SIDA a baissé de 71 % et celui des décès, de 84 %. Depuis 2003, le nombre de nouveaux cas de SIDA est d'une trentaine par an et depuis 2007, celui des décès est inférieur à 4.

Parmi les 24 nouveaux cas de SIDA diagnostiqués dans la région en 2010, 21 personnes (87,5 %) n'ont bénéficié d'aucun traitement antirétroviral pré-SIDA : il s'agit, soit de personnes ayant appris leur séropositivité au moment du diagnostic de SIDA (18 cas), soit de personnes connaissant leur séropositivité mais qui n'ont pas reçu de traitement avant le diagnostic du SIDA (3 cas). Près de 75 % des nouveaux cas de SIDA de Midi-Pyrénées sont déclarés en Haute-Garonne sur la période 2008-2010; département qui représente 43 % de la population régionale [26].

## **2.2 Aperçu clinique de l'infection par le VIH/SIDA**

Le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), est le nom d'un ensemble de symptômes consécutifs à la destruction de plusieurs cellules du système immunitaire par un rétrovirus (le VIH). Le SIDA est le dernier stade de l'infection par ce virus et finit par la mort en l'absence de traitement des suites de maladies opportunistes.

Les trois modes de transmission du VIH sont : la transmission par voie sexuelle ; la transmission par le sang et ses dérivés, et la transmission mère-enfant (transplacentaire et lait maternel). Le facteur déterminant du risque de transmission est la charge virale du produit biologique contaminant, celle-ci étant corrélée au stade de la maladie VIH chez le sujet contaminant.

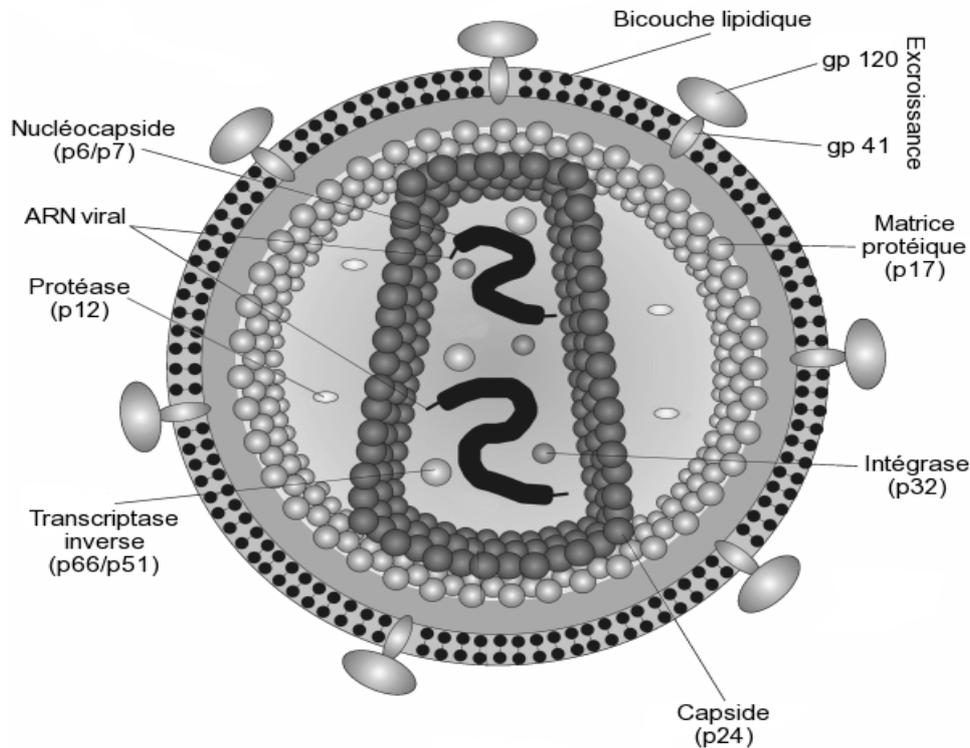
### **2.2.1 Processus de l'infection par le VIH/SIDA : structure du VIH et mécanisme de l'infection**

#### **2.2.1.1 Structure du VIH**

Le SIDA est une infection virale due à un rétrovirus à ARN (famille des *retroviridae*, genre *lentivirus*, du latin *lenti*, signifiant lent) appelé virus de l'immunodéficience humaine dont deux types ont été identifiés : le VIH1 (Europe, Amérique, Asie, Afrique) et le VIH-2 (Afrique de l'Ouest). Le VIH1 est le plus répandu dans le monde avec dix génotypes distincts regroupés en trois groupes (M, O, N), et correspond à une mutation du Virus de l'Immunodéficience Simien (VIS) présent chez les primates. Le VIH se caractérise par une longue période d'incubation avec, par conséquent, une évolution lente de la maladie.

Le VIH-1 est un virus sphérique d'un diamètre moyen de 145 nanomètres. Comme de nombreux virus infectant les animaux, il dispose d'une enveloppe composée d'un fragment de la membrane de la cellule infectée. Dans cette enveloppe lipidique sont insérés des trimères de glycoprotéine d'enveloppe (*Env*). Chaque protéine *Env* est formée de deux sous-unités : une sous-unité de surface gp120 et une sous-unité transmembranaire gp41. La surface d'un VIH contiendrait en moyenne seulement 14 trimères *Env*. Lors de l'attachement du virus à la cellule, la protéine *Env* gp120 se lie à un récepteur CD4 présent à la surface des cellules CD4 du système immunitaire. C'est pour cette raison que le VIH n'infecte que des cellules ayant ce récepteur à leur surface, qui sont en très grande majorité les lymphocytes CD4.

À l'intérieur de l'enveloppe, se trouve une matrice protéique (MA) composée de protéines p17. Plus à l'intérieur de cette dernière se trouve la capside (CA) composée de protéines p24. C'est ce dernier type de protéines qui, avec la gp41 et la gp120, sont utilisées dans les tests VIH western blot. Les protéines nucléocapside p7 (NC) protègent l'ARN viral en le recouvrant.



**Figure 3 : coupe schématique du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

**Légende :** les lettres *gp* signifient glycoprotéine, *p* signifie protéine. Les nombres indiquent la masse de la molécule en kilodaltons.

**Source :** Daniel et al. [33].

Le génome du VIH, contenu dans la capside, est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire, accompagné d'enzymes :

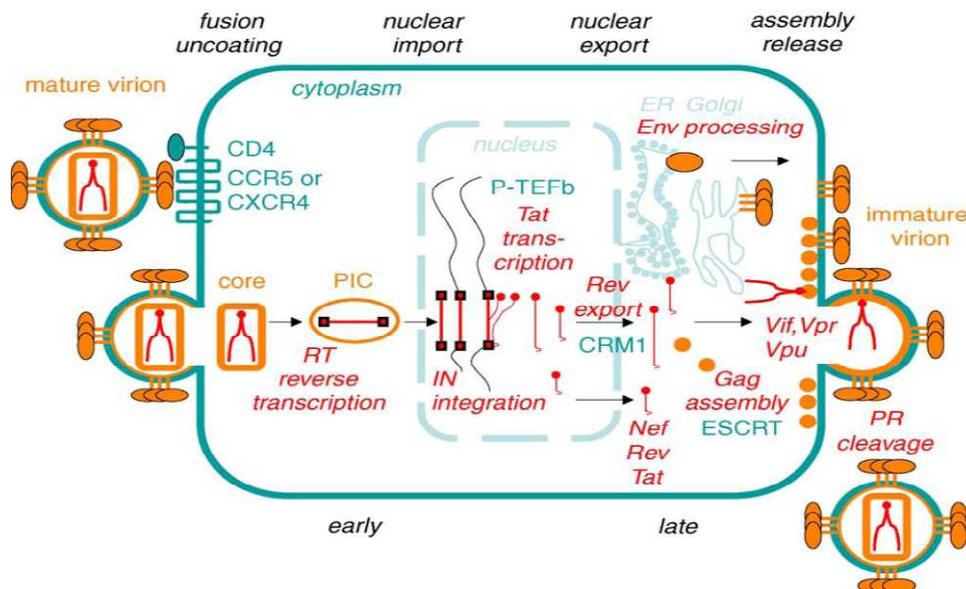
- La transcriptase inverse p66/p51 ou rétrotranscriptase qui rétrotranscrit l'ARN viral en ADN viral.
- L'intégrase p32 qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire.
- La protéase p12 qui participe à l'assemblage du virus en clivant les précurseurs protéiques Gag p55 et Gag-Pol p160.

Ces trois enzymes sont les principales cibles des traitements antirétroviraux, car elles sont spécifiques aux rétrovirus.

Le génome du VIH est composé de neuf gènes. Les trois principaux sont *gag*, *pol* et *env*, qui définissent la structure du virus et sont communs à tous les rétrovirus. Les six autres gènes sont *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* et *vpu* (ou *vpx* pour le VIH-2), qui codent des protéines régulatrices.

### 2.2.1.2 Mécanisme de l'infection par le VIH/SIDA

Le VIH désorganise le système immunitaire. Ses cibles sont les cellules porteuses à leur surface de la molécule CD4, ayant une haute affinité avec la glycoprotéine d'enveloppe du VIH, la gp120. On retrouve parmi elles les lymphocytes CD4 ("coordinatrices" de la réponse immunitaire), les monocytes-macrophages, les cellules folliculaires dendritiques, les cellules de Langerhans cutanées et les cellules de la microglie.



**Figure 4** : cycle de réplication du VIH

Source : Zheng et al. [34]

Le cycle de réplication du virus dans ces cellules se déroule en plusieurs étapes :

1. la fixation ou attachement à une cellule
2. la fusion, la pénétration et la décapituration
3. la transcription inverse
4. l'intégration
5. la formation d'un ARN messenger
6. l'épissage
7. la traduction de l'ARN
8. maturation des protéines virales
9. l'assemblage

10. le bourgeonnement

11. la maturation des virus

Ces différentes étapes sont brièvement illustrées dans la figure 4 ci-dessus et décrites dans les paragraphes suivants.

Le virus pénètre dans la cellule en se fixant au récepteur CD4, puis synthétise l'ADN proviral à l'aide de la *transcriptase inverse*. Cet ADN est ensuite intégré dans le noyau au génome cellulaire de la cellule hôte par l'intermédiaire de l'*intégrase virale*. Puis a lieu la transcription de l'ADN proviral en ARN génomique grâce à l'ARN polymérase de la cellule hôte. L'ARN synthétise à l'aide du matériel cytoplasmique les protéines virales qui seront assemblées par la protéase virale en nouvelles particules virales infectieuses. La mort des cellules infectées est consécutive au détournement de la machinerie des lymphocytes, qui ne peuvent plus fabriquer leurs propres molécules, ainsi qu'à la destruction de l'intégrité membranaire au moment de la sortie des virus néoformés. Par ailleurs, les cellules infectées exposent à leur surface membranaire des protéines virales (complexe *Env*). Ces protéines sont reconnues par des cellules immunitaires saines et s'accrochent aux lymphocytes infectés. S'ensuit un processus de « baiser de la mort » par lequel la cellule saine est détruite par activation de la voie de l'apoptose. La demi-vie d'un virus plasmatique est estimée en moyenne à 1 jour [35].

## 2.2.2 Histoire naturelle de l'infection par le VIH

Le terme d'histoire naturelle désigne l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection en dehors de toute intervention thérapeutique. Cette histoire est, dans le cas de l'infection par le VIH, bien connue grâce aux nombreuses études de cohorte mises en place dès les premières années de l'épidémie. Depuis cette époque, l'évolution de la maladie a changé du fait de l'introduction d'un traitement antirétroviral efficace, capable d'influencer le cours de l'infection.

L'histoire naturelle de l'infection par le VIH comporte classiquement trois phases cliniques (Fig. 3) de durées variables selon les patients, les variants viraux et les traitements antirétroviraux administrés : *la primo-infection*, *la phase de latence clinique*, et *le SIDA*.

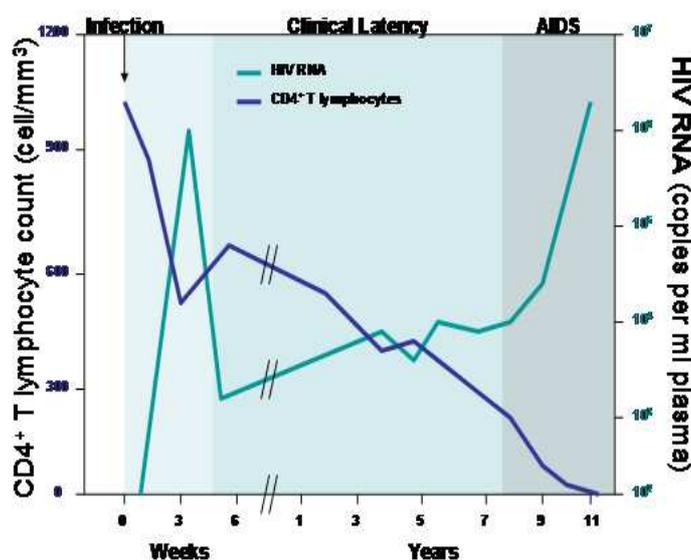


Figure 5: évolution de la charge virale et du système immunitaire

**Légende** : en violet, nombre de lymphocytes CD4 par mm<sup>3</sup> de plasma. En vert, nombre de copies de l'ARN viral par mL de plasma. Les valeurs temporelles de la phase de latence clinique, *clinical latency* (ou phase asymptomatique) ne sont qu'une moyenne.

**Sources** : Costin et al. [36].

### **2.2.2.1 La phase aigüe de primo-infection**

C'est l'entrée initiale du VIH dans l'organisme après une contamination et correspond à la phase de séroconversion. Au cours de cette période où le virus diffuse dans les organes lymphoïdes et le système nerveux central, on observe une baisse modérée des lymphocytes CD4 et un niveau de réplication virale très intense, le patient étant alors particulièrement contaminant à cette période. Cliniquement, la primo-infection peut être asymptomatique, mais dans 50 % à 80 % des cas elle s'accompagne de symptômes qui s'apparentent à un syndrome mononucléosique survenant entre 15 jours et 3 mois après la contamination et pouvant disparaître spontanément en quelques semaines. Les signes par ordre décroissant de fréquence sont : la fièvre, l'asthénie, les adénopathies, la pharyngite érythémateuse, le rash cutané et les céphalées. De façon rare : l'hépatosplénomégalie, les manifestations neurologiques aiguës (méningite, encéphalite, neuropathie périphérique), les candidoses orales, l'ulcération aphteuse et génitale [37]. On peut observer également une augmentation modérée des transaminases (dans 50 % des cas). Les primo-infections symptomatiques, l'âge au moment du diagnostic, les infections concomitantes et une souche virale résistante sont de plus mauvais pronostic [37].

### **2.2.2.2 La phase de latence clinique ou d'infection chronique**

Elle correspond à une phase où le virus est présent mais n'engendre pas de symptômes, même s'il peut exister à ce stade des adénopathies généralisées et persistantes, correspondant à la stimulation des défenses de l'organisme. Leur présence n'est pas un signe de progression de la maladie. Le sujet reste séropositif (test de dépistage positif) et il n'y a pas de latence virologique. La multiplication du virus est active mais partiellement contrôlée par le système immunitaire de l'organisme. Cet équilibre persiste jusqu'à épuisement des défenses immunes ou l'apparition d'une souche virale hautement virulente.

### **2.2.2.3 La phase SIDA**

Elle correspond au stade avancé de l'infection à VIH et survient pour 50 % des personnes dans les 10 à 11 années après la contamination [38]. La réplication virale déborde alors la réponse immune de l'hôte. Le nombre des lymphocytes CD4 chute rapidement et l'immunodépression s'installe. Apparaissent des infections opportunistes conduisant à terme à la mort du patient, dans les 10 à 26 mois qui suivent [38]. Il existe une très grande diversité de manifestation de la maladie SIDA. On les résume en trois grands groupes : 1- les cancers (lymphomes, maladie de Kaposi) ; 2- les infections opportunistes et 3- les manifestations neurologiques lorsque le VIH pénètre dans le cerveau. Celles-ci se caractérisant par des pertes de mémoire, une certaine

confusion de langage, une diminution de l'acuité visuelle, et divers troubles d'ordres psychiques nécessitant souvent l'intervention de psychiatres.

En pratique, il existe deux classifications pour décrire la progression de l'infection à VIH. Ces classifications sont fondées sur les manifestations cliniques et les anomalies biologiques : celle de l'OMS et celle de la CDC modifiée en 1993 [39, 40].

---

**1- Classification en stades cliniques proposées par l'OMS**

---

*Stade clinique1* patient asymptomatique ; adénopathies persistantes généralisées

*Stade clinique2* perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel ; manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermites séborrhéique, ulcérations buccales récurrentes) ; zona au cours des 5 dernières années ; infections récidivantes des voies respiratoires supérieures.

*Stade clinique3* perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel ; diarrhée chronique inexplicée pendant plus d'un mois ; fièvre prolongée inexplicée pendant plus d'un mois ; candidose buccale (muguet) ; leucoplasie chevelue buccale ; tuberculose pulmonaire dans l'année précédente ; infections bactériennes sévères (pneumopathies par exemple).

*Stade clinique4* pneumocystose ; toxoplasmose cérébrale ; maladie de Kaposi ; lymphome ; mycobactériose atypique généralisée et plus généralement toute affection grave apparaissant chez un patient infecté par le VIH et ayant une baisse importante de son immunité (taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup>).

---

Auparavant, ces stades étaient hiérarchisés et irréversibles. Avec la reconstitution immunitaire et l'amélioration du statut clinique grâce aux HAART, un nouveau concept relatif aux stades sous traitement (stades-T) était en cours de développement [41]. Il pourrait servir à indiquer le moment opportun pour changer de traitement.

La classification de la CDC est la plus utilisée en pratique clinique pour définir le stade de la maladie. Elle se présente de la manière suivante :

---

**2- Classification CDC (*Centers for diseases Control*) modifiée en 1993**

---

*Catégorie A* séropositivité aux anticorps du VIH en l'absence de symptômes (avant 1993, la séropositivité asymptomatique ne rentrait pas dans la classification « SIDA ») ; lymphadénopathie généralisée persistante et primo-infection symptomatique

---

*Catégorie B* manifestations cliniques chez un patient infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répond au moins à l'une des conditions suivantes : elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ; elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH. Cette catégorie correspond aux stades cliniques 2 et 3 de l'OMS.

---

*Catégorie C* cette catégorie correspond à la définition du SIDA chez l'adulte. Les critères cliniques sont les mêmes que le stade clinique 4 de l'OMS.

---

La plupart des infections opportunistes dont la survenue caractérise le stade SIDA surviennent lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200 cellules/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 2 : risque d'apparition des infections opportunistes selon le taux de CD4**

<b>CD4/mm<sup>3</sup></b>	<b>Manifestations possibles</b>
de 500 à 200	candidoses orales, infections ORL et respiratoire pyogène Maladie de kaposi
< 200	Pneumocystose, herpes cutanéomuqueux chronique cryptosporidiose, cryptococose leuco-encéphalite multifocale progressive candidose œsophagienne, toxoplasmose cérébrale lymphome, cancer
< 50	mycobactériose atypique infection à CMV toutes les infections sus-citées

Cette description en trois phases de l'évolution naturelle du VIH ne s'adapte pas aux populations particulières des *Non-progresseurs à long terme* et les *Contrôleurs du VIH*.

- **Non-progresseurs à long terme**

Les « asymptotiques à long terme » (ALT) ou « non progresseurs à long terme » (NPLT), sont des patients séropositifs infectés par le VIH mais qui ne développent pas le SIDA et qui, en l'absence de tout traitement, gardent un taux de lymphocytes CD4 normal et stable ou presque sur un certain nombre d'années au moins.

Un suivi plus long de ces patients a montré cependant que les taux de CD4 diminuaient lentement chez la majorité d'entre eux et un grand nombre finit par progresser dans la maladie, justifiant un traitement antiviral. Ceux qui maintiennent spontanément un taux de CD4 > 500 cellules/mm<sup>3</sup> sur plus de 10 ans ne représentent que 0,5 % à 8,0 % de la population séropositive [42].

- **Contrôleur du VIH**

Cette catégorie, fondée sur un critère virologique, est différente des ALT. Les « contrôleurs du VIH », sont des patients séropositifs infectés par le VIH, mais qui ne développent pas le SIDA et dont l'organisme parvient spontanément et durablement à contrôler la réplication virale, maintenant le virus indétectable ou presque dans le plasma (jusqu'à moins de 50 copies d'ARN viral / mL).

Cette notion, fondée sur un critère virologique, est apparue en 2004 afin de désigner des patients particulièrement résistants à l'infection par le VIH que les notions d'ALT ou NPLT, fondées sur un critère immunologique, ne parvenaient pas à caractériser. Les « contrôleurs du VIH » sont moins nombreux que ces derniers dont on peut dire qu'ils forment un sous-groupe [43, 44].

Ces deux groupes font l'objet de recherches (Etude ANRS EP 36 [45, 46]) qui pourraient conduire à des médicaments ou à un vaccin contre le VIH. Ces recherches sont très axées à la compréhension des mécanismes de résistance chez ces sujets. Un pourcentage élevé des patients ALT présente ainsi une mutation dans le gène qui code la protéine récepteur CCR5, à la surface des lymphocytes T (une délétion de 32 nucléotides). Ce récepteur est « utilisé » par le VIH pour pénétrer dans ces cellules. Cependant, ces délétions sur CCR5 ne suffisent pas à expliquer la lente progression du VIH chez les asymptotiques à long terme, ainsi, il a été découvert que la plupart d'entre eux ne possédant pas de délétions sur CCR5 ont une mutation sur le gène

FUT2 [47] présente chez 20 % des européens. Ces derniers sont appelés « non-sécréteur » d'antigène-H.

## 2.2.3 Diagnostic et Suivi

### 2.2.3.1 Tests diagnostiques sérologiques

- La méthode immuno-enzymatique (ELISA), dépiste la présence d'anticorps sériques spécifiques.
- Le test immunoblot (Western blot), met en évidence les anticorps dirigés contre différentes protéines du VIH. Il est considéré comme positif en la présence d'au moins un anticorps dirigé contre une protéine interne virale (anti p24) et contre une protéine d'enveloppe (anti gp41, anti gp120 ou anti gp160).

Le test ELISA est effectué en première intention (deux types de tests ELISA doivent être légalement effectués sur deux prélèvements différents) et en cas de positivité, le diagnostic d'infection doit être confirmé par un test en Western blot.

En cas de primo-infection ou d'exposition récente, on peut détecter le virus pendant la phase sérologiquement muette, soit par la recherche d'ARN viral plasmatique (positive au 10<sup>ème</sup> jour de la contamination) soit par l'antigénémie p24 (positive entre le 12<sup>ème</sup> et 26<sup>ème</sup> jour).

- **Autres méthodes.** Il existe d'autres techniques de détection d'une infection par le VIH, comme :
  - le test rapide : par exemple, le test INSTI VIH, qui permet de détecter les anticorps anti VIH-1/VIH-2 en une minute à partir de sang prélevé au bout du doigt ;
  - l'antigène p24 : utile lorsque la séroconversion n'a pas encore eu lieu complètement. Il se positivise entre j10 et j20 après le comptage. Le test devient donc négatif une fois la séroconversion effectuée, cela explique donc l'utilisation de la procédure précédemment décrite comme un standard ;
  - la méthode combinée : utilise l'antigénie p24 et la détection d'anticorps. Cette méthode est intéressante au tout début de la contamination, car elle réduit la fenêtre sérologique jusqu'à deux à cinq jours, tout en assurant la prise en compte des personnes totalement séroconvertis ;
  - l'isolement en culture : utilisé pour les nouveau-nés de mère séropositive, car ces derniers sont obligatoirement séropositifs (au sens immunologique du terme, les anticorps de la mère ayant été transmis). L'infection est confirmée si une activité de transcriptase inverse est détectée, ou bien des antigènes p24 ;
  - la détection de l'ARN viral : on cherche les gènes *gag* ou *pol* du VIH. Cette méthode tend à remplacer la méthode d'isolement par culture pour les nouveau-nés.

### **2.2.3.2 Bilan initial**

Selon le dernier rapport (2010) [23] du groupe d'expert français (rapport Yeni, page 83 ), le bilan initial d'un patient séropositif pour le VIH doit comporter les examens suivants :

- sérologie VIH. La séropositivité VIH-1 et/ou VIH-2 doit être confirmée sur un deuxième prélèvement et par un Western-blot sur l'un des prélèvements ;
- typage lymphocytaire CD4/CD8 ;
- ARN VIH plasmatique (charge virale) ;
- test génotypique de résistance VIH et détermination du sous-type VIH-1 ;
- hémogramme avec plaquettes ;
- transaminases,  $\gamma$ -GT, phosphatases alcalines ;
- créatininémie, clairance de la créatinine ;
- glycémie à jeun ;
- bilan lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides à jeun ;
- marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc ;
- sérologie de l'hépatite virale C ;
- sérologie de l'hépatite virale A ;
- sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL) ;
- sérologie de la toxoplasmose ;
- sérologie CMV.

### **2.2.3.3 Suivi**

En l'absence de traitement antirétroviral, le suivi est globalement réalisé tous les 3 à 6 mois. Il est de tous les 4 à 6 mois si le taux de CD4 est supérieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup> et tous les 3 mois s'il est compris entre 200 et 400 cellules/mm<sup>3</sup>. En cas de traitement antirétroviral, le suivi est de tous les 3 mois. Ce suivi comporte notamment une éducation thérapeutique et un bilan biologique : NFS-plaquettes, CD4 et CD8, ARN-VIH, transaminases. Selon le traitement, d'autres examens sont prescrits : glycémie, lipase, triglycéridémie, cholestérol avec de plus, les sérologies selon les résultats du bilan initial.

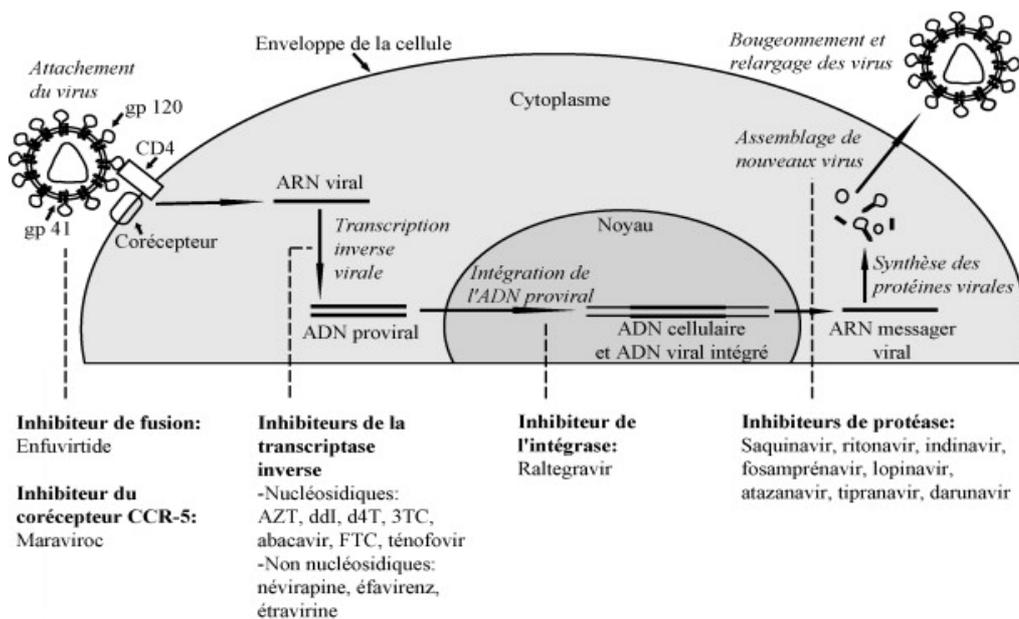
## **3 Chapitre III - Le traitement de l'infection par le VIH**

### **3.1 Introduction**

Le traitement de l'infection par le VIH est un ensemble d'interventions dans le cadre d'une prise en charge, incluant une thérapie rétrovirale, une prophylaxie (par exemple le cotrimoxazole), le soutien nutritionnel, les soins palliatifs et la prise en charge des infections opportunistes et autres pathologies associées. Malgré cet arsenal thérapeutique, et notamment les trithérapies rétrovirales qui permettent de contenir l'action du virus à de faibles niveaux de répliquions [48], la guérison du SIDA reste complexe et difficile. Seules quelques situations exceptionnelles de guérisons fonctionnelles sont rapportées : 1- la greffe de moelle osseuse pour le patient de Berlin ou les deux patients de Boston et 2- le traitement précoce pour le bébé de Mississipi ou les quatorze adultes de la cohorte ANRS EP 47 Visconti.

### **3.2 La thérapie antirétrovirale : définitions et classes pharmacologiques**

Les ARV sont des médicaments utilisés pour le traitement des infections liées aux rétrovirus dont le VIH. La difficulté rencontrée dans l'élaboration de ces composés est du même type que celle rencontrée pour les molécules anti-cancéreuses : la spécificité est liée au fait que, les rétrovirus ne possèdent que très peu de molécules qui leur soient propres. Ils parasitent la machinerie cellulaire et la détournent. Bloquer la machinerie de transcription des cellules saines pour bloquer celle du rétrovirus revient à tuer ces cellules saines. C'est une des raisons pour laquelle les molécules antirétrovirales sont dirigées contre les enzymes ou autres molécules spécifiques du virus. Les ARV sont regroupés en six classes pharmacologiques : 1- les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI), 2- les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI), 3- les Inhibiteurs de la Protéase (IP), 4- les Inhibiteurs de Fusion (IF), 5- les Inhibiteurs de l'Intégrase (I I) et 6- les inhibiteurs d'entrée (Anti CCR5). Les différentes classes d'agents antirétroviraux agissent en perturbant différentes étapes du cycle de répliquion du VIH (Figure 6 plus bas). Le but est d'empêcher la progression vers le SIDA en diminuant le nombre de virions présents dans l'organisme, mesuré par la "charge virale". Le traitement se traduit ensuite par une augmentation du taux de lymphocytes CD4 ( $CD4 > 500$  cellules/mm<sup>3</sup>), cellule parasitée par le VIH. Si l'efficacité immunovirologique du traitement est essentielle, d'autres objectifs sont très souvent simultanément recherchés. Il s'agit de la meilleure tolérance possible, à court, moyen et long terme ; de l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie.



**Figure 6** : antirétroviraux et site d'actions

Sources : Chaix et al. [49].

La plupart des directives nationales sur le traitement du VIH se conforment aux recommandations de l'OMS relatives aux traitements de première intention et au suivi clinique systématique. Les antirétroviraux sont le plus souvent administrés par voie orale sauf le T20 (Pentafuside® ou Fuzeon® un inhibiteurs de la fusion) dont la nature polypeptidique oblige l'injection sous cutanée (comme l'insuline, le T20 serait détruit par les enzymes digestives).

### 3.3 Bref aperçu historique de la thérapie anti-VIH et les arrêts de traitements

Cette partie rappelle les quelques grandes étapes des thérapies anti-VIH depuis la prise en charge par la médecine des maladies opportunistes jusqu'aux multithérapies actuelles et l'espoir de l'éradication du virus.

Avant 1987 les médecins ne disposaient d'aucun traitement antiviral contre le VIH. La prise en charge de la maladie consistait en une surveillance régulière du lent déclin du taux de CD4. Puis, quand ceux-ci avaient atteint le seuil critique des 200 cellules/mm<sup>3</sup> et/ou qu'une maladie opportuniste survenait, l'on donnait un traitement spécifique pour traiter cette infection, et éventuellement des traitements prophylactiques secondaires pour prévenir l'apparition de nouvelles infections.

A partir de 1987 aux USA et 1989 en France, la Zidovudine (AZT) est utilisée pour son action antirétrovirale en monothérapie, c'est-à-dire la molécule seule. L'AZT est un analogue nucléosidique. Si dans les premiers temps du traitement, l'AZT contribuait visiblement à freiner

la chute des CD4, cet effet ne s'avérait pas durable dans le temps. Dans la plupart des cas, au bout de trois ou quatre mois, la chute des CD4 reprenait. En effet, l'AZT seule n'étant pas assez puissante pour supprimer totalement toute réplication virale, des virus mutants se développent. Ceux-ci sont dits résistants au traitement parce que la molécule n'a plus d'effet sur eux, ou en a moins. A terme ce processus rend le traitement totalement inopérant.

Au tournant des années 80 et 90, le traitement antiviral s'est enrichi de deux nouvelles molécules, la Didanosine (ddI) et la zalcitabine (ddc), qui appartiennent à la même famille que l'AZT, les analogues nucléosidiques. Dès lors, des médecins et des malades ont pensé, pour améliorer la durée d'efficacité du traitement, à associer deux molécules (la bithérapie). Ces bithérapies avaient de meilleurs résultats : maintien et augmentation du nombre de CD4, mais leur efficacité ne se prolongeait pas non plus très longtemps dans la plupart des cas. Dès cette époque, la toxicité de ces molécules rendait parfois l'arrêt du traitement inévitable pour certains malades. Par ailleurs, quelques cliniciens avaient déjà envisagé et testé sur leurs malades des traitements intermittents, dans le but d'essayer de prolonger dans le temps l'efficacité de la monothérapie ou de la bithérapie, en même temps que de réduire leurs effets toxiques.

Un essai réalisé en 1995 par l'équipe de J. Izopet (hôpital Purpan de Toulouse) compare une bithérapie intermittente AZT+ddC à la même bithérapie chez des patients asymptomatiques. Il montre une différence significative en faveur du bras intermittent dans le taux moyen de CD4 après 54 semaines de suivi [50].

Au milieu des années 90 est mise à disposition des médecins et des malades une nouvelle famille de molécule, les IP. Celles-ci bloquent la réplication du virus en inhibant la protéase, un enzyme qui participe à la reconstruction des protéines servant à la fabrication des nouveaux virus. Avec les IP sont proposés des traitements associant trois molécules, les trithérapies. Celles-ci agissent à deux moments dans la chaîne de réplication du virus. Elles ont ainsi une indéniable puissance antivirale, pouvant aller jusqu'à rendre le virus indétectable dans le sang.

En 1996, au regard de l'efficacité visible des trithérapies, on a pu croire, comme l'avait prédit le docteur David Ho, que chez les séropositifs dont le traitement était efficace, ceux dont la charge virale était indétectable de façon prolongée, le virus du SIDA serait éradiqué tout au plus en deux ans [50]. Médecins et malades avaient acquis des réflexes : « Frapper fort pour éviter des résistances »; « Virémie supprimée = traitement continu = succès durable ». Ce maximalisme thérapeutique fut encore renforcé quand l'étude SMART montra en 2006 que le traitement intermittent était une fausse bonne idée [51, 52].

Mais dès 1997 déjà, les espoirs d'éradication du virus ont commencé à s'estomper. En plus des effets secondaires visiblement liés à la prise des médicaments (nausées, diarrhées, maux de tête etc.), sont apparus chez certains malades des troubles du métabolisme glucidique et lipidique, ainsi que des modifications inesthétiques de répartition des graisses corporelles (lipodystrophie). Par ailleurs, le contrôle de la réplication virale par les trithérapies avait permis chez un bon nombre de malades l'amorce d'une remontée du nombre de CD4 (restauration immunitaire), les mettant nettement au-dessus du seuil dangereux des 200 CD4. Avec l'affinement des analyses biologiques des chercheurs, il a été mis en évidence que, même indétectable dans le sang, le virus continuait à se répliquer dans des cellules infectées dites réservoirs.

### **3.4 Les lignes de traitements d'antirétrovirales**

Les lignes de traitements antirétroviraux sont des combinaisons de schémas thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de patients infectés par le VIH. Les schémas thérapeutiques donnés en première intention (premières lignes) visent à rendre la charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/mL) au plus tard 6 mois après le début du traitement. Au cours de cette période, des mesures intermédiaires de la charge virale sont réalisées pour s'assurer que cet objectif est susceptible d'être atteint. D'abord à un mois (M1), date à laquelle la charge virale doit avoir baissé d'au moins 2 log<sub>10</sub> copies/ml, puis à 3 mois (M3), date à laquelle la charge virale doit être inférieure à 400 copies/mL (seuil de 50 copies en France). Le non-respect de ces objectifs intermédiaires témoigne presque toujours d'une mauvaise observance, parfois d'interactions médicamenteuses ou d'un sous-dosage [53].

Actuellement plusieurs combinaisons issues de résultats d'essais thérapeutiques sont validées. La plupart des pays utilisent les associations recommandées par l'OMS. Elles sont composées d'au moins trois médicaments et comprennent pour les traitements de première intention 2 INTI et 1 INNTI et pour ceux de la deuxième ligne, une association de 2 INTI (dont un au moins est nouveau) et 1 IP potentialisé par le ritonavir. En France, le groupe d'expert de la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH fait appel très souvent à l'un des schémas "classiques" suivants pour un premier traitement : 2 INTI + 1IP ou 2INTI + 1INNTI.

## **3.5 Traitements antirétroviraux à l'échelle individuelle**

### **3.5.1 Contraintes et problématiques**

#### **3.5.1.1 Mise en route optimale d'une première ligne antirétrovirale**

A titre individuel, l'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le SIDA en maintenant ou en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 > 500 cellules/mm<sup>3</sup>, seuil important pour un meilleur pronostic. Lewden et al (2012) montrent d'ailleurs que la mortalité des hommes ayant un nombre de lymphocytes CD4 > 500 cellules/mm<sup>3</sup> depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale [54]. Pour atteindre ce but des CD4 > 500 cellules/mm<sup>3</sup>, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/mL), ce qui maximalise la restauration immunitaire et minimalise le risque de sélection de virus résistants.

Le moment optimal pour entamer une première ligne antirétrovirale reste un sujet de débat. Comparés aux patients chez qui l'initiation du traitement avait été différée jusqu'à ce que les CD4 baissent en deçà de 350 cellules/mm<sup>3</sup>, les patients traités précocement avec un taux de CD4 ≥ 350 cellules/mm<sup>3</sup> présentaient un meilleur bénéfice clinique dans les résultats issus des travaux de Kitahata et al. [55] ou Geng et al. [56]. A l'inverse certains auteurs comme Sterne et al. [57], la collaboration CASCADE [58] ou encore Lewden et al. [54] n'ont pas identifié un bénéfice patent des traitements précoces (entre 350 et 500 CD4) dans la réduction de la progression SIDA ou la mortalité liée aux VIH.

Toutefois, on sait d'une part, que l'éradication du VIH dans un proche future n'est pas possible avec les moyens thérapeutiques actuellement disponibles et d'autre part, que les interruptions de traitement antirétroviral sont délétères. L'introduction d'un traitement antirétroviral implique donc sa poursuite pour une longue durée, non définie « voire à vie ». Il convient, par conséquent, de mettre en balance les bénéfices (diminution de la morbi-mortalité liée au VIH) et les inconvénients d'une exposition prolongée aux antirétroviraux, essentiellement les effets indésirables à long terme qui peuvent impacter sur le succès du traitement HAART (surtout sur l'observance) et peuvent entraîner des complications de santé voire même des décès.

Dans ce contexte, l'OMS conseille aux cliniciens qui travaillent dans des établissements où il est possible de compter les CD4, d'envisager d'initier le traitement lorsque le nombre de CD4 des malades tombe au-dessous de 350 cellules/mm<sup>3</sup> et d'entamer le traitement chez tous les patients qui ont moins de 200 CD4 cellules/mm<sup>3</sup>. Lorsqu'il n'est pas possible de compter les CD4,

l’OMS recommande que la thérapie antirétrovirale soit commencée lorsque les malades montrent des signes cliniques d’une immunosuppression avancée ou grave [41]. Dans la logique du *Treatment as Prevention* (TasP), le Ministère en charge de la Santé aux Etats-Unis [59] recommande d’entamer une thérapie antirétrovirale chez tous les patients y compris ceux avec des CD4 supérieurs à 350 cellules/mm<sup>3</sup> (Panel on Antiretroviral Guidelines, 2013) . En France, les recommandations du groupe d’expert [23] en ce qui concerne le premier traitement sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous :

**Tableau 3 : synthèse des recommandations 2010 du groupe d’expert Français quant au moment de l’instauration du premier traitement antirétroviral**

<b>Situation</b>	<b>Recommandation*</b>
Patients symptomatiques (catégories B ou C), Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 350 cellules/mm <sup>3</sup> (ou < 15 %)	Débuter un traitement antirétroviral sans délai (A1a)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 cellules ≥ 500/mm <sup>3</sup>	Débuter un traitement antirétroviral (BIIa), sauf si le patient exprime qu’il n’est pas prêt (BII)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500 cellules /mm <sup>3</sup>	Données insuffisantes pour recommander l’instauration systématique d’un traitement antirétroviral (C) Il est toutefois possible de l’envisager dans les circonstances suivantes (BII) : – charge virale plasmatique > 100 000 copies/mL – baisse rapide et confirmée des lymphocytes CD4 – coïnfection par le VHC ou par le VHB – âge > 50 ans – facteurs de risques cardio-vasculaires – souhait de réduction du risque de transmission sexuelle
* Rappel - niveaux de force et de preuve des recommandations : –Niveau de force : A = élevé ; B = intermédiaire ; C = données insuffisantes pour émettre une recommandation –Niveau de preuve : I = au moins un essai randomisé ; II = essai non randomisé, cohorte ou étude cas témoins ; III = avis d’experts	
Source - Rapport 2010 sous la direction du Pr. Patrick Yéni, <i>Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH</i> . Paris : La documentation Française, 2010. Page 56 [23]	

### 3.5.1.2 Observance du traitement

L'observance est un comportement de prise du traitement avec assiduité et régularité optimales, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin. En d'autres termes c'est le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales.

L'adhésion correspond à l'ensemble des conditions (motivation, acceptation, information) qui permettent l'observance et nécessite la mobilisation du patient. Elle est jugée par l'adéquation des perceptions du patient aux perceptions du médecin et du traitement. Il s'agit de l'appropriation par le patient du discours du médecin [60].

L'observance représente un des éléments déterminants de la suppression virale et du succès thérapeutique. Le défaut d'observance expose à l'apparition des souches résistantes du VIH qui peuvent entraver l'efficacité des options de traitement ultérieures. Paterson et al. ont démontré qu'une observance de 95 % ou d'avantage<sup>4</sup> était nécessaire pour supprimer l'activité virale et minimiser la résistance aux médicaments dans le temps [61]. Une discontinuité ou une interruption de la thérapie est même encore plus dangereuse que le manque périodique d'observance [48]. Nemes et al. ont démontré en 2004 que le niveau d'observance des pays à revenu faibles ou intermédiaires était au moins équivalent ou supérieur au niveau notifié dans les pays à revenu élevé [62].

Les modalités de non-observance les plus fréquemment identifiées sont l'absence de prise médicamenteuse, la prise injustifiée, l'erreur de dose, l'erreur dans l'horaire de la prise, la prise de médicaments non prescrits par le médecin, le partage des médicaments, la diminution volontaire du nombre de prises ou de comprimés, la prise de médicaments par excès [60].

Les moyens couramment utilisés pour évaluer l'observance sont entre-autres : l'auto-questionnaire et l'entretien, le carnet, le dénombrement des comprimés, le taux de renouvellement des ordonnances, les dosages biologiques, l'observation directe du traitement, la dispensation thérapeutique directe et le pilulier électronique couplée à la mesure de la charge virale ou au dosage pharmacologique [60].

---

<sup>4</sup>Par exemple une observance de 95 % pour un traitement en deux prises par jour correspond à moins d'une erreur par semaine (oubli de prise, non-respect des contraintes alimentaires, décalage de plusieurs heures).

Les facteurs susceptibles d'influer sur l'observance sont multiples. On retrouve les contraintes de prise du traitement ou ses effets indésirables, essentiellement ceux perçus par le patient [53], son adhésion à la stratégie thérapeutique, ses conditions de vie et à leur évolution, la présence éventuelle d'une dépression, l'organisation du système de soins (compatibilité des horaires de consultations et de délivrances des médicaments avec le mode de vie du patient, ruptures de stock dans les centres de dispensation). S'agissant des contraintes de prise liés aux schémas thérapeutiques des ARV eux-mêmes, y compris le nombre de dose par jour, le nombre de comprimés par dose, et les restrictions diététiques, des progrès ont été faits pour mettre en place des schémas plus faciles à gérer et moins compliqués :

- augmentation du dosage (Lopinavir 200/100 mg, Saquinavir 500 mg, Fosamprenavir 700 mg) ;
- ou de formes combinées (Truvada<sup>®</sup>, Ténofovir DF + Emtricitabine 300/200 mg et Kivexa<sup>®</sup>, Abacavir + Lamivudine 600/300 mg) ;
- et la mise sur le marché de l'Atripla<sup>®</sup> (Ténofovir DF + Emtricitabine + Efavirenz 300/200/600 mg).

### 3.5.1.3 Effets secondaires des antirétroviraux /Tolérances

Les antirétroviraux ne sont pas des médicaments anodins. Ils présentent tous une toxicité certaine pour l'organisme responsable d'effets secondaires ou indésirables. Ces effets secondaires sont variés, bénins ou graves et différent selon le moment de leur apparition et la classe ou le type de molécule utilisée. Selon la période d'apparition, on distingue les effets secondaires à court, moyen et long termes.

Les données de tolérance à court terme sont en effet préoccupantes dans certaines cohortes et les essais. Dans l'étude QUEST, 58 % des patients avaient eu un effet indésirable sérieux, ou de grade 3-4, pendant les 48 premières semaines du traitement, et 21 % avaient interrompu leur traitement à cause d'une toxicité [53]. Les effets secondaires les plus courants varient en fonction des schémas thérapeutiques.

Les effets secondaires à court terme surviennent quelques jours à quelques semaines après le début du traitement et sont très souvent réversibles à l'arrêt du traitement. Ils comprennent :

**Les atteintes cutanées :** éruption cutanée, hypersensibilité, nodules sous-cutanés, et autres (atteinte des phanères « paronychie », sécheresse cutanée)

**La toxicité hématologique :** anémie, neutropénie, et autres (saignement spontané et d'hématomes chez les hémophiles)

**Les troubles digestifs :** diarrhées, nausées, vomissements,

**Les effets neuropsychiques :** vertiges, troubles du sommeil (insomnie, somnolence;35 % à 1 mois de traitement), de perturbations de l'activité onirique (cauchemars, rêves anormaux;48 % à 1 mois de traitement), de troubles de l'attention et de la mémoire dont l'incidence diminue après plusieurs semaines à plusieurs mois de traitement

**L'hépatotoxicité :** cytolysse hépatique, hyperbilirubinémie,

**La néphrotoxicité :** lithiases urinaires, coliques néphrétiques,

Les effets à moyen terme, comme la toxicité mitochondriale des INTI (atteinte des tissus riches en mitochondries comme le foie ou les nerfs), ou à long terme, comme les troubles du métabolisme des lipides avec modification inesthétique de la répartition des graisses (trithérapies en général), sont eux le plus souvent permanents.

Certaines données de la cohorte ANRS APROCO-COPILOTE [63], montraient une augmentation de la prévalence des anomalies de la tolérance au glucose avec, 12 ou 20 mois après la mise sous IP, une prévalence de diabète de 3,8 % et une résistance à l'insuline chez 40 % des patients. Après 8 ans, la glycémie à jeun est normale chez seulement 62 % des hommes et 76 % des femmes, et 9 % des patients présentent un diabète. Les antirétroviraux sont également suspectés dans la survenue de certaines pathologies chez les patients : maladies cardiovasculaires, ostéoporoses et atteintes rénales (néphropathie interstitielle aigue immuno-allergique, nécrose tubulaire et lithiases rénales, certains cancers). En France, la durée d'exposition aux IP a été identifiée comme l'un des facteurs expliquant le risque élevé de survenue de maladie cardiovasculaire chez les patients infectés par le VIH par rapport à la population générale.

Les effets déplaisants, souvent douloureux et parfois physiquement stigmatisant (lipodystrophie) ont souvent un impact négatif important sur la qualité de vie d'un individu et peuvent entraîner une diminution de l'observance thérapeutique, préjudiciable au contrôle de l'infection. Ils peuvent aussi constituer un facteur ajouté de morbi-mortalité. Les effets secondaires justifient l'arrêt d'un des antirétroviraux de la trithérapie et son remplacement par un autre, comme dans 18,4 % à 58,5 % selon les études [64, 65]. Le sexe féminin, le type de ligne thérapeutique (ligne contenant l'Indinavir ou le Ritonavir versus celles avec le Saquinavir) et la durée depuis la mise sous traitement sont prédictifs d'un arrêt de traitement pour cause d'intolérances [8].

Le tableau 4 ci-dessous présente la liste des différentes options habituelles de substitution en cas de toxicité survenant après l'utilisation d'ARV recommandés dans les schémas thérapeutiques de première intention [41].

**Tableau 4 : toxicité des antirétroviraux de 1<sup>ère</sup> ligne et substitutions recommandées par l’OMS pour les pays à ressources limitées.**

<b>ARV</b>	<b>Problème de toxicité fréquemment associé</b>	<b>Suggestion de substitution</b>
ABC (Abacavir)	Réaction d’hypersensibilité	AZT ou TDF ou d4T
AZT(Zidovudine)	Anémie sévère ou neutropénie Intolérance gastro-intestinale sévère	TDF ou d4T ou ABC
	Acidose lactique	TDF ou ABC
d4T (Stavidune)	Acidose lactique, lipoatrophie /syndrome métabolique	TDF ou ABC
	Neuropathie périphérique	AZT ou TDF ou ABC
TDF (Tenofovir)	Toxicité rénale (anomalie de fonctionnement des tubules rénaux)	AZT ou ABC ou d4T
EFV (Efavirenz)	Toxicité persistante et sévère sur le système nerveux central	NVP ou TDF ou ABC (ou IP quel qu’il soit)
	Effet tératogène potentiel (premier trimestre de la grossesse ou femme n’utilisant pas de contraception adéquate)	NVP ou ABC (ou IP quel qu’il soit)
NVP (Nevirapine)	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC (ou IP quel qu’il soit)
	Réaction d’hypersensibilité	TDF ou ABC (ou IP quel qu’il soit)
	Rash cutané sévère ou mettant en jeu le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson)	

*Sources : Guide pour le traitement antirétroviral de l’infection à VIH chez l’adulte et l’adolescent en situation de ressources limitées. OMS 2006 [41].*

### 3.5.1.4 Emergences de résistances virales

Une des limites majeures du traitement antirétroviral est le risque d'émergence de résistance [66] avec pour conséquence l'échec thérapeutique et la progression de la maladie.

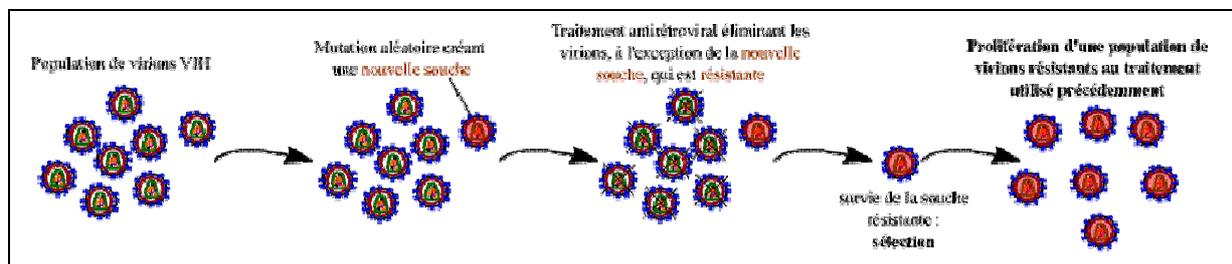


Figure 7 : émergence de la résistance virale aux trithérapies - des mutations adaptatrices

Sources : Germanaud et al. [66].

La perte d'efficacité rapide des monothérapies antirétrovirales est due à l'émergence de résistances virales c'est à dire que des doses normales de la molécule anciennement efficace n'arrivent plus à inhiber la réplication du virus. Cette résistance phénotypique est le résultat d'une modification génotypique, apparue par mutations liées à une réplication résiduelle sous traitement, de l'enzyme ciblé par le médicament utilisé (transcriptase inverse ou protéase) et lui permettant de fonctionner en présence de cet inhibiteur. Il s'agit de mutations spontanées et aléatoires<sup>5</sup> sur le génome viral qui réduisent la sensibilité du virus par rapport à celle observée chez un virus "habituel", soit par modification de la cible moléculaire de l'antirétroviral ou par modification d'autres protéines virales qui interfèrent indirectement avec l'activité des molécules antirétrovirales. Les virus résistants deviennent alors rapidement majoritaires dans l'organisme. Des doses normales de molécules anciennement efficaces n'arrivent plus à inhiber la réplication du virus.

Ces mutations se produisent lors des étapes de réplication du génome viral. La transcriptase inverse étant une enzyme peu fiable, en moyenne responsable d'une erreur mutationnelle à chaque cycle de réplication, elle génère une grande diversité mutationnelle au sein de la population de virus ce qui explique la rapidité de l'apparition de résistance. Cette apparition est donc d'autant plus rapide que le virus continue à se multiplier malgré le traitement. On comprend donc que l'association de plusieurs médicaments limite l'émergence de résistance. Lorsqu'un virus résistant à un des antirétroviraux de l'association apparaît, sa multiplication est bloquée par un des autres. La fréquence d'émergence de résistance au cours d'une période donnée diminue sensiblement lorsque trois molécules sont associées selon les modalités des trithérapies actuelles.

<sup>5</sup>: La réplication virale produirait  $10^9$  nouveau virus/jour avec des erreurs à chaque cycle. Du fait d'un taux d'erreurs parfois élevés supérieur à 1/10 000 nucléotides, les mutations préexistent sous formes de variants minoritaires.

L'incidence des résistances est cependant non négligeable et des circonstances particulières peuvent l'augmenter. En autorisant une réplication à bas bruit du virus, la mauvaise observance du traitement favorise l'émergence de résistance à un ou plusieurs des antirétroviraux. De même une charge virale très importante, témoignant d'une réplication intense, est une situation à risque d'apparition de résistance. L'acquisition d'une résistance à un antirétroviral utilisé en mono ou en trithérapie se traduit parfois par une résistance aux autres antirétroviraux de la même classe alors qu'ils n'ont jamais été utilisés contre cette souche virale (population de virus isolée chez un malade). Cette résistance croisée est décrite au sein des INTI, des INNTI et des IP. Elle pourrait exister entre INTI et INNTI mais ce type de résistance reste à documenter. Elle est par contre a priori impossible entre inhibiteurs de la transcriptase inverse et antiprotéase, puisque la modification de l'une des enzymes est sans effet sur l'autre.

Depuis l'apparition en 1992 des premiers cas de résistances à un anti-VIH (AZT), le virus n'a cessé de développer des parades contre de nouveaux médicaments utilisés même en multi-thérapie. En France, environ 50 % des patients diagnostiqués au cours de la primo-infection sont inclus chaque année dans l'étude de prévalence de la résistance [53]. En 2005-2006, chez 385 patients primo-infectés la fréquence de virus résistant à au moins un antirétroviral était de 10 % selon l'algorithme du groupe résistance de l'ANRS AC11 [67].

La sélection de mutations de résistance est liée à plusieurs déterminants : les facteurs pharmacologiques (concentrations plasmatiques sous-optimales d'antirétroviral consécutives à des difficultés d'observance ou à des interactions médicamenteuses) ; la puissance du traitement antiviral et la « barrière génétique » du virus vis-à-vis des différents antirétroviraux (nombre de mutations virales qui permet au virus d'être résistant) [53]. Dans la pratique clinique, on a de plus en plus recours aux tests de résistance (génotypiques et phénotypiques) pour guider le choix thérapeutique. Ces tests sont coûteux et ne sont réalisés que dans les pays à revenus élevés.

La connaissance de ces mutations caractéristiques de la résistance à un ou plusieurs antirétroviraux permet, en inversant le raisonnement, de prévoir le type de résistance phénotypique présenté par une souche virale à partir de la connaissance de son génotype (séquence des gènes de transcriptase inverse et de protéase). Cette démarche est utilisée en pratique pour adapter les traitements. La lutte contre l'émergence de souches virales résistantes passe par la limitation des situations à risque que sont les mono ou bithérapies, la mauvaise observance des traitements et les sous-dosages en médicament (mauvaise absorption digestive par exemple). Ces résistances sont contrées par la modification de l'association

antirétrovirale de la trithérapie. Cependant, cette course avec le virus peut devenir très complexe avec l'accumulation des résistances en particulier croisées, justifiant le passage à une quadrivoire pentathérapie (4 ou 5 antirétroviraux associés). Face à ces souches dites multirésistantes, les nouveaux antirétroviraux sont probablement une solution au moins temporaire. A l'inverse, les virus multirésistants sont souvent moins virulents (réplication moins rapide) ce qui traduit l'accumulation de mutations dans son génome et en particulier dans les enzymes ciblées par les médicaments (baisse d'efficacité enzymatique) : la résistance a un coût pour le virus.

### **3.5.1.5 Echec thérapeutique**

L'échec thérapeutique regroupe des situations très diverses, selon qu'il s'agit d'un échec clinique dans le cadre d'une infection évolutive, d'un échec immunologique avec persistance d'un déficit immunitaire ou d'un échec virologique résultant d'une réplication virale persistante sous traitement. En pratique clinique ce dernier constitue la situation la plus fréquente avec des causes multiples. La prévalence de l'échec thérapeutique est très dépendante du type de patient traité mais aussi des pays. Dans la cohorte EUROSIDA qui regroupe 60 centres cliniques d'Europe, le pourcentage de patients dont la charge virale reste supérieure à 10 000 copies/mL après avoir débuté une trithérapie de type HAART varie de 10 % à 28 % et de 8 % à 37 %, respectivement 12 et 48 semaines après le début d'un traitement antirétroviral comprenant un IP et selon les pays [68] . En France, environ 8 % des personnes séropositives au VIH sous traitement sont en échec thérapeutique. Soit 6 000 à 8 000 personnes avec des CD4 inférieurs à 200 cellules/mm<sup>3</sup> et une charge virale supérieure à 30 000 copies [69]. Ainsi l'échec du traitement antirétroviral chronique est une éventualité fréquente.

### **3.5.1.5.1 Échec clinique**

Il se caractérise par la survenue de manifestations cliniques, témoin de la progression de la maladie (symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste, rechute d'une infection préexistante ou survenue de tumeurs). Habituellement, ce stade d'échec clinique s'accompagne d'un échec biologique avec des lymphocytes CD4 effondrés et une charge virale élevée [70].

### **3.5.1.5.2 Échec immunologique**

Il est défini par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois. Ceci se voit plus volontiers chez les patients ayant initialement un taux de lymphocytes CD4 bas (inférieurs à 200 cellules/mm<sup>3</sup>) exposant au risque d'infections opportunistes. Cet échec peut s'accompagner d'un succès virologique (charge virale indétectable) ou d'un échec virologique. En Europe, la cohorte EuroSIDA, regroupant 52 centres hospitaliers de 17 pays européens, estime à 23 % la proportion d'échec immunologique chez 2347 patients HIV [71]. Dans la même étude le taux d'incidence d'échec thérapeutique était de 11,6 cas incidents/100 personnes-années de suivi (10,2–13,4) pendant les 12 premières mois de suivi [71]. En France une étude réalisée dans une cohorte de 2 236 patients de 68 hôpitaux français montrait une proportion de 17,3 % d'échec immunologique à six mois [72]. Les facteurs associés à l'échec immunologique ont été étudiés dans plusieurs études. Le taux de cellules CD4 avant la mise sous HAART, la réplication virale et l'usage de drogue intraveineuse lui semblent être liés.

### **3.5.1.5.3 Echec virologique**

Il constitue la situation la plus fréquente. Il a lieu quand le traitement ne parvient plus à contrôler la charge virale. Il pourrait stricto sensu être défini comme toute valeur détectable de la charge virale plasmatique comme dans les essais cliniques. En pratique, on classe l'échec virologique en fonction du niveau de la charge virale (CV).

- Échec virologique minime : CV < à 5 000 copies/mL. Une charge virale qui redevient positive alors qu'elle était sous le seuil de détection doit être vérifiée. Ceci est différent des « blips » qui sont des fluctuations non délétères de la charge virale [68]. Ils sont définis par une valeur de la charge virale détectable suivie d'un retour à l'indétectabilité sans aucune intervention thérapeutique.

- Échec virologique modéré : CV comprise entre 5 000 et 30 000 copies/mL. La réplication virale devient plus importante.
- Échec virologique majeur : CV > à 30 000 copies/mL. La réplication virale est très importante. Dans tous les cas deux mesures de la charge virale réalisées dans un intervalle maximal d'un mois sont nécessaires pour parler d'échec virologique.

La proportion d'échec virologique a été évaluée dans de nombreuses cohortes. Le succès thérapeutique est encourageant dans la majorité des cas, variant entre 70 % et 80 %. Au cours d'un suivi d'un peu plus de 2 ans et demi, 80 % des 1 469 des PVVIH de la cohorte EUROSIDA avaient une baisse de 500 copies/mL pendant le suivi (60,4 % à 6 mois depuis le début d'une combinaison HAART) [73].

#### **3.5.1.5.4 Mécanisme de l'échec virologique**

Les mécanismes qui conduisent à l'échec virologique sont d'origines multifactorielles et le plus souvent évolutives dans le temps. Au début d'un traitement, c'est le plus souvent un défaut d'observance qui conduit à la persistance d'une réplication virale, puis s'installent progressivement des mutations de résistance qui vont ultérieurement réduire l'efficacité antivirale des molécules. En règle générale, l'échec virologique résulte d'une inhibition sous-optimale de la réplication virale pouvant être liée :

- à une concentration plasmatique ou intracellulaire insuffisante de(s) molécule(s) antirétrovirale(s) le plus souvent par défaut d'observance, parfois en raison de posologies inadaptées ou d'interactions médicamenteuses etc. ; c'est la situation la plus fréquente aux phases initiales du traitement ;
- à la pré-existence de mutations de résistance vis-à-vis d'une ou de plusieurs molécules antirétrovirales; c'est la situation habituelle après plusieurs lignes de traitement.

### **3.5.2 Le rôle des traitements antirétroviraux dans la prévention du VIH à l'échelle individuelle**

L'intérêt préventif des traitements sur le plan individuel avait déjà été démontré à travers la prévention de la transmission materno-fœtale (TME) et le traitement post-exposition (TPE), aussi appelé traitement d'urgence. Les traitements antirétroviraux ont également démontré leur efficacité dans la réduction de la transmission du VIH lorsque la charge virale est indétectable.

#### **3.5.2.1 La prévention de la transmission materno-fœtale**

La transmission mère-enfant a lieu principalement au moment de l'accouchement (2/3 des cas) ainsi qu'en fin de grossesse. Cette période est donc cruciale pour la prévention de la TME, qu'il s'agisse de la prise en charge obstétricale ou de l'utilisation des antirétroviraux. En l'absence de traitement, le taux de TME est de l'ordre de 20 à 25 %, et la diffusion dans les pays industrialisés de stratégies préventives très efficaces basées sur l'utilisation des antirétroviraux est à l'origine d'une diminution spectaculaire du taux de transmission verticale. Ce taux est ainsi passé de 20 % avant 1994 à moins de 0,4 % [74, 75].

#### **3.5.2.2 Le traitement post-exposition (TPE) ou traitement d'urgence**

Initialement appliqué aux professionnels de santé, au début des années 1990, le TPE s'est étendu à partir de 1998 (circulaire DGS/DH du 9 avril 1998) à toute personne potentiellement exposée à un risque de transmission du VIH, qu'il s'agisse d'un accident d'exposition par voie sexuelle, par partage de matériel d'injection ou bien dans un contexte professionnel.

L'objectif du traitement antirétroviral après exposition, ou traitement prophylactique, est de tenter d'éviter une infection après contact avec le VIH. Le TPE est d'autant plus efficace qu'il est pris précocement, idéalement dans les 4 premières heures et il peut être initié au plus tard jusqu'à 48 h après l'exposition mais son efficacité en est réduite. La durée de prescription s'étale de 48 à 96 heures, à l'issue desquelles le patient est revu par un médecin référent VIH qui procède à une réévaluation du bien-fondé et de l'innocuité du traitement. Ce dernier pourra être amené à modifier le schéma thérapeutique voire à l'interrompre selon le contexte : résultat négatif de la sérologie VIH ou charge virale indétectable confirmée du patient source, réévaluation du risque ou mauvaise tolérance. Si le médecin référent décide de poursuivre le traitement, il reconduira la prescription pour une durée totale de 28 jours et un suivi adapté sera mis en place.

### 3.5.2.3 La Prophylaxie Pré-exposition (PrEP)

L'histoire des maladies infectieuses nous montre beaucoup d'exemples de traitement prophylactique qui en général sont à des posologies moindres que le traitement curatif et sur de courtes durées liées par exemple à un contact avec une personne infectée.

La PrEP consiste à proposer, de façon préventive, un traitement antirétroviral à une personne séronégative fréquemment exposée au risque VIH, afin de réduire le risque de contamination.

De nombreux essais thérapeutiques ont évalué l'efficacité des PrEP. Les résultats de l'essai iPrEX mené par l'équipe de Grant de San Francisco qui s'est déroulé dans six pays, Afrique du Sud, Brésil, Equateur, Etats-Unis, Pérou et Thaïlande auprès de 2 499 sujets, montrent une diminution de 44 % de l'incidence du VIH dans le groupe traité préventivement [76]. Cette étude, présentée dans le *New England Journal of Medicine* en 2010, montre que les antirétroviraux par voie orale peuvent être envisagés comme un outil additionnel de prévention destiné à réduire le risque d'infection VIH chez des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

L'essai Partners PreP, mené par le centre international de recherche clinique de l'Université de Washington, a suivi 4 758 couples sérodifférents (chez lesquels l'un des partenaires, homme ou femme, était infecté par le VIH) dans neuf sites répartis au Kenya et en Ouganda [77]. Parmi ces couples, un tiers des partenaires non infectés a pris chaque jour un comprimé de Ténofovir, un tiers une association Ténofovir/Emtricitabine (Truvada<sup>®</sup>) et un tiers un placebo. Par rapport au groupe ayant reçu le placebo, le nombre d'infections par le VIH a été inférieur de 62 % dans le groupe ayant reçu le Ténofovir et de 73 % dans celui ayant reçu le Truvada<sup>®</sup>.

L'étude CAPRISA 004, présentée dans la revue *Science* en 2010, a été menée en Afrique du Sud auprès de 900 femmes, dans une région où la prévalence du VIH chez les femmes de plus de 24 ans est de 50 % [78]. Sur la base de l'utilisation d'un gel microbicide vaginal de 3<sup>ème</sup> génération contenant un antirétroviral, le Ténofovir, l'étude a permis de mettre en évidence une diminution moyenne de la transmission du VIH de 39 %. Ce gel a également montré une efficacité sur la transmission du virus de l'herpès (51 % de réduction) dont la présence est un facteur supplémentaire de risque dans la transmission du VIH. Bien que ce gel ait été bien toléré par les femmes composant l'étude, son efficacité préventive doit faire l'objet d'améliorations et d'expérimentations nouvelles à plus grande échelle et dans d'autres modes d'exposition.

L'ONUSIDA et l'OMS ont salué les résultats de ces études montrant que la prise quotidienne d'un traitement antirétroviral peut éviter l'infection par le VIH chez les personnes séronégatives. Toutefois, l'efficacité d'un traitement prophylactique pris en continu a forcément des limites liées à un niveau maximal d'observance et aussi à son coût et à l'éthique à l'heure où l'accès aux ARV n'est pas assuré pour tous les malades.

### **3.6 Traitements antirétroviraux dans la prévention à l'échelle populationnelle**

Au plan individuel, si l'efficacité immunovirologique est l'objectif principal du traitement antirétroviral, d'autres objectifs sont souvent recherchés simultanément :

- la meilleure tolérance possible, clinique et biologique, à court, moyen et long termes,
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie,
- la réduction de la transmission du VIH.

Dans une perspective de prévention collective, des données récentes suggèrent que le traitement antirétroviral pourrait constituer un outil performant de réduction du risque de transmission du VIH. Plusieurs études observationnelles ont en effet démontré la réduction du risque de transmission sexuelle du VIH chez les patients sous traitement antirétroviral. Le rapport du Pr Yeni en 2010 (page 53) cite une étude longitudinale au sein d'une cohorte de couples sérodifférents en Afrique, dans laquelle on a pu calculer que l'efficacité protectrice du traitement antirétroviral du partenaire infecté vis-à-vis du partenaire non infecté est de 92 % (IC 95 % 43 - 99,8 %) [23]. Le souhait de réduire le risque de transmission sexuelle du VIH peut donc désormais constituer un argument en faveur d'une initiation d'un traitement antirétroviral. Se développe ainsi à l'échelle mondiale une nouvelle approche basée sur la notion de prévention combinée, associant prévention, dépistage et traitement précoce pour toute personne dépistée, le *Treatment as Prevention (TasP)*.

#### ***3.6.1.1 Le traitement des personnes infectées comme outil de prévention (TasP)***

Les traitements pré - et post-exposition visent à prévenir la transmission du VIH en traitant des personnes non contaminées potentiellement exposées au virus. Une autre approche du rôle du traitement comme outil de prévention réside dans l'action du traitement sur les personnes infectées qui diminue leur potentiel contaminant et donc permet une diminution de la transmission du VIH. Une des différences avec la prise en charge classique des personnes infectées réside dans l'initiation du traitement indépendamment des CD4 et donc indépendamment du statut clinique d'un patient et de sa balance bénéfique/risque à être traité.

### **Du *Swiss Statement* au *Treatment as Prevention* (TasP)**

En 2008, l'équipe suisse du Professeur B. Hirschel [79], s'appuyant sur des études épidémiologiques antérieures, affirme que les personnes séropositives suivant un traitement antirétroviral « à la lettre », avec une charge virale indétectable depuis six mois et en l'absence de toute autre IST ne transmettent pas le VIH au cours d'une relation sexuelle. Cette déclaration, connue comme le « Swiss Statement » [80], a dans un premier temps fait débat parmi les acteurs de la lutte contre le SIDA, scientifiques, associatifs, institutionnels et les personnes concernées elles-mêmes. Certains éléments incitaient à la prudence : les études publiées reposaient sur de petites cohortes, les couples sérodiscordants étudiés étaient tous hétérosexuels, et surtout les couples n'étaient pas randomisés, ce qui aurait permis un calcul du risque de contamination. Le « Swiss Statement » posait notamment le problème de la généralisation. Comme toutes les autres pratiques qui ne concourent pas à une protection totalement efficace, l'accompagnement du message en direction du public concerné est primordial. Depuis, d'autres publications [81, 82] et avis d'experts [83, 84] sont venus corroborer cette étude et le traitement s'est peu à peu imposé comme un des outils de la prévention combinée.

Les résultats de l'essai international HPTN 052 [81] mené sur quatre continents et impliquant 1 763 couples stables sérodifférents, se sont révélés particulièrement encourageants : ainsi, si une personne séropositive dans un couple hétérosexuel prend régulièrement un traitement anti-VIH, le risque de transmission du virus à son partenaire peut être réduit de 96 %.

Les principales réserves concernant ces études mettent l'accent sur le fait qu'il s'agit majoritairement de couples hétérosexuels stables. Même avec des restrictions prudentes, ces études sont un argument supplémentaire plaidant pour une bonne observance des traitements antirétroviraux et pour une large diffusion des traitements dans les pays du Sud et sont donc bénéfiques tant pour les personnes infectées que potentiellement pour le reste de la population.

A propos du rôle des traitements antirétroviraux sur le risque de transmission VIH, les auteurs du livre VIH Doin, édition 2011 [85], soulignent qu'il faut prendre en considération les éléments suivants :

- seules les personnes infectées par le VIH transmettent le virus,
- la charge virale est le facteur prédictif majeur du risque de transmission,
- les antirétroviraux abaissent la charge virale.

Les modélisations [86] suggèrent le potentiel considérable d'une stratégie de prévention associant dépistage généralisé avec traitement immédiat, la connaissance du statut sérologique étant évidemment une clé majeure de l'utilisation des antirétroviraux comme moyen de prévention.

### **3.6.1.1.2 Un changement de paradigme et la stratégie « Seek, Test, Treat and Retain »**

L'avis du Conseil National du Sida (CNS) sur l'intérêt du traitement comme outil novateur de la lutte contre l'épidémie de VIH, publié en avril 2009 [84], explique que le traitement permet de réduire très fortement le risque de transmission et peut éviter de nombreuses contaminations. Il explicite la notion de prévention collective qui passe par une stratégie individuelle des personnes infectées par le VIH.

En effet, le traitement antirétroviral comme outil de prévention dépasse les efforts de prévention individuelle pour se diriger vers une approche qui vise la réduction du nombre de nouvelles infections par le VIH dans une communauté ou une population entière. L'idée est que si un nombre suffisant de personnes vivant avec le VIH étaient diagnostiquées et traitées efficacement, la quantité de virus circulant dans la communauté serait moins importante. Cette réduction de la charge virale moyenne, sur de nombreuses expositions différentes au VIH au sein d'une population, se traduirait par une réduction du nombre de contaminations. La réduction des taux de transmission du VIH n'est possible que lorsque des groupes importants de personnes vivant avec le VIH sont efficacement traités. C'est la stratégie « **Seek, Test, Treat and Retain** » (STTR).

Une modélisation, publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2009, montre que l'accès universel aux traitements et un test de dépistage annuel volontaire, suivi d'une mise sous traitement immédiate pour toute personne testée positive quel que soit son nombre de CD4, entraînerait potentiellement une baisse de l'incidence mondiale annuelle de 95 % en 10 ans [86]. Les paramètres essentiels pour que les traitements aient un impact collectif sur la réduction de la transmission sont donc le pourcentage de personnes sous traitement parmi les personnes infectées, la précocité de l'initiation du traitement et la bonne observance. La quantité moyenne de virus circulant dans la communauté ne diminuera – et donc avec elle le risque de transmission – que si un nombre suffisant de personnes vivant avec le VIH est diagnostiqué, traité et suivi efficacement.

La méta-analyse de Marks, publiée en 2005 dans la revue JAIDS [87] a également démontré que les personnes qui connaissent leur statut de séropositif ont davantage tendance à prendre les mesures qui s'imposent pour protéger leur partenaire que celles qui l'ignorent. En conséquence, en augmentant le nombre de personnes qui savent qu'elles sont infectées par le dépistage, on réduit les situations à risque de transmission. Mais le fait de promouvoir le dépistage doit aussi permettre à plus de gens d'accéder aux soins et aux traitements nécessaires avec une meilleure espérance de vie, une meilleure qualité de vie et des économies de dépenses de santé. Avec en prime à long terme, la diminution de la quantité moyenne de virus circulant dans la population, et donc un risque plus faible de transmission du VIH.

Jusque-là, la lutte contre le SIDA avait toujours été scindée entre le traitement et la prévention, avec peu d'interactions entre ces deux parties. Un changement complet de paradigme est en cours depuis la conférence internationale de Vienne de juillet 2010, même s'il soulève encore du scepticisme parmi certains professionnels qui y voient un désaveu des mesures de prévention primaire et s'inquiètent de la non prise en compte des déterminants sociaux et politiques dans cette approche considérée comme trop biomédicale [75].

Le traitement comme outil de prévention constitue bien une perspective nouvelle visant à mettre un nouveau frein à l'épidémie de VIH. En dépit du large accès aux soins et au traitement en France, de nombreuses personnes sont néanmoins diagnostiquées tardivement et certaines décèdent sans même avoir reçu de traitement. Cette nouvelle approche avec une amélioration de l'accès au dépistage et au système de soins, doit également permettre aux personnes et aux communautés les plus marginales ou vulnérables de la société de bénéficier des mêmes prestations en matière de soins de santé que le reste de la population.

## **4 Chapitre IV - Interruption des premières lignes de traitements antirétroviraux à l'ère de la stratégie Seek, Test, Treat and Retain, STTR**

Comme le montrent les études de simulation à propos de l'impact de la stratégie STTR sur l'incidence de l'infection par le VIH, un des paramètres de succès de cette stratégie est le succès de la première ligne de HAART, impliquant une longue durée de traitement efficace, notamment dans les pays à ressource limitée. A titre d'illustration dans le modèle de Granich et al. [86], une proportion d'arrêt pour échec de la première ligne de HAART de 3 % et de 1 à 5% d'arrêt pour intolérance, effet secondaire, problème d'adhérence ont été choisies [86].

Ainsi la disponibilité de nouveaux traitements présentant potentiellement un meilleur profil de tolérance autorise à imaginer traiter toute personne infectée, y compris celle dont le statut clinico-biologique ne nécessite pas un traitement immédiat. Pour cette dernière, la balance bénéfique/risque de la mise en route d'un traitement se pose alors, faisant de l'analyse de la durabilité de la première ligne de HAART, des causes d'arrêt et de ses déterminants, un sujet d'importance à l'ère de la stratégie STTR.

### **4.1 Interruption thérapeutique : synonymes, définitions, raisons spécifiques**

L'étude des arrêts peut être considérée comme une conséquence d'une part de l'efficacité des HAART et d'autre part de leur contrainte, les deux étant liées. Dans le premier cas, depuis les années 1996, les HAART allongent la vie mais ne permettent toujours pas de guérir du SIDA. Dans le second cas, le traitement se prend à long terme alors même que le succès optimal requière une observance élevée et une surveillance clinique stricte pour gérer les effets secondaires et minimiser les mutations de résistance. Signe de l'intérêt de ce thème, dans les essais cliniques comme dans les études d'observations, au Nord comme au Sud, toutes les grandes cohortes de patients vivant avec le VIH ont évalué les causes d'arrêt des antirétroviraux.

## 1. Synonymes

A première vue, la dénomination des interruptions de lignes ne révèle pas un terme uniforme et standardisé. Les dénominations sont nombreuses et multiples selon les auteurs. Les termes et synonymes utilisés sont entre autres :

- « Interruption and Discontinuation » [88], « Stopping » [17], « Termination » [89], « Change » [90], « Switch » [91], « Modification » [92] ;
- « Sustainability » [93] et « Durability » [12].

## 2. Définitions et classification

Il est difficile de définir l'interruption ou même la continuité du traitement. Si les termes utilisés sont relativement communs, chaque auteur met sa définition pragmatique derrière le terme.

<b>Attributs et notions d'interruptions de la première ligne de traitement antirétroviral</b>	
	Diverses notions de l'interruption
Quelle interruption ?	Cessation ? Ajout ? Soustraction ? Variation de posologie ?
Interruption de quoi ?	D'une molécule ? De toutes les molécules ?
Quelle durée d'interruption ?	Quelle que soit la durée ? Au moins deux jours consécutifs ? Au moins une semaine ?

Schématiquement on peut catégoriser les arrêts en deux groupes : 1- les interruptions thérapeutiques planifiées et 2 - les interruptions subies ou non-planifiées.

### 4.1.1 Les interruptions thérapeutiques programmées : définitions et synonymes

Initialement subies et contre-indiquées les interruptions ont ensuite été étudiées puis proposées comme stratégies alternatives. Les promesses d'éradication du virus liées à l'arrivée des anti-protéases en 1996 avaient mis entre parenthèses les quelques stratégies de traitement intermittent timidement envisagées avant l'arrivée des trithérapies. L'absence d'espoir de guérison, la toxicité avérée des molécules et la bonne restauration immunitaire de certains malades permettaient à certains médecins, mais plus encore à certains séropositifs (en particulier dans les associations) d'envisager des pauses dans les traitements.

Une « interruption thérapeutique programmée » ou STI (Scheduled Therapeutic Interruption) est une stratégie d'arrêt/reprise de traitement dont on a convenu. Elle est planifiée et fait l'objet d'un suivi par la personne vivant avec le VIH/SIDA et ses médecins. Ces interruptions des antirétroviraux peuvent venir d'une décision prise entre le praticien et son patient dans une situation d'urgence (intolérance, effet indésirable grave) ou simplement par lassitude et besoin d'une pause. Elles peuvent également survenir par manque de disponibilité continue de drogues

ou d'événements imprévisibles (accidents, chirurgie, voyage, oubli etc.). Les « interruptions stratégiques de traitement » [94] sont souvent programmées au cours d'essais thérapeutiques. Plusieurs hypothèses et objectifs sont considérés :

1. stimuler l'immunité spécifique du VIH (chez le patient recevant un traitement efficace).  
Les interruptions de traitement programmées séquentielles, en réexposant à plusieurs reprises le système immunitaire au virus, auraient pour but de stimuler les défenses immunitaires spécifiques (CD4 et CD8) du VIH. C'est le concept de vaccination autologue. Ainsi, on pourrait espérer qu'à la suite d'une série séquentielle d'arrêts, réalisée avant un arrêt plus long, le niveau de la charge virale observé pendant cette dernière interruption serait plus bas qu'avant l'initiation du traitement antirétroviral. Les études suggèrent de distinguer deux cas, l'interruption pendant la primo-infection et l'interruption pendant la phase chronique de l'infection (délai depuis la séroconversion supérieur à un an ou inconnu) ;
2. permettre une repopulation par le virus majoritairement sauvage chez des patients en échec virologique : Chez des personnes en échappement virologique, l'arrêt du traitement antirétroviral permettrait de retrouver en partie du virus sauvage sensible aux traitements ;
3. limiter la toxicité liée au traitement et épargner les thérapeutiques. D'une part, en l'absence d'éradication du virus (même si des lueurs d'espoirs apparaissent), et d'autre part en raison de leur toxicité avérée, il semblait raisonnable pour la qualité de vie des malades, d'envisager des interruptions de traitement pour certains d'entre eux. Du moins pour les malades qui souffraient de lourds effets secondaires comme les lipodystrophies, certains troubles du métabolisme glucidique et lipidique, et des atteintes hépatiques et cardiovasculaires. Surtout si ces malades avaient obtenu sous thérapie antirétrovirale une bonne restauration immunitaire (CD4 supérieurs à 500 cellules/mm<sup>3</sup>) et une réplication virale sous contrôle (charge virale indétectable).

C'est dans ce contexte que l'auteur américain Anthony Fauci (de l'Institut national de l'allergie et des maladies infectieuses aux Etats-Unis), a présenté les résultats préliminaires de deux petites études de traitement intermittent [95, 96]. L'une [95] de ces études (10 patients virologiquement bien contrôlés avec un taux de CD4 au moins égal à 300 cellules/mm<sup>3</sup>) proposait une stratégie intermittente, faisant alterner 7 jours avec traitement suivi de 7 jours d'interruption. Après 68 semaines d'essai, il n'a pas été remarqué de modification significative ni du taux de lymphocytes CD4 ni de la charge virale. Il n'y a pas non plus eu de preuve de

développement de résistances. L'annonce des résultats préliminaires très encourageants de cette étude présentée pendant la 13<sup>ème</sup> conférence internationale sur le SIDA (Durban, juillet 2000) a déclenché l'enthousiasme dans les associations de malades, et a permis d'ouvrir des perspectives de recherche. A la suite de Durban, des malades ont arrêté leur traitement avec ou sans l'accord de leur médecin. De même, les interruptions de traitement ont fait l'objet d'essais thérapeutiques de plus grande envergure que celui de Fauci et al., pour évaluer leur intérêt, leur tolérance et leur sécurité.

En 2006 l'essai SMART [52] montre que les interruptions structurées, guidées par les CD4 élevés, n'étaient pas bénéfiques. En 2009, la plupart des recommandations d'experts déconseillent l'interruption de traitement quelle que soit la durée. Toutefois, dans le contexte d'une maladie que l'on ne sait pas guérir mais, dont le traitement actuel, par son efficacité, a changé le déroulement, l'intérêt des arrêts momentanés de la thérapeutique se posaient encore. Certains auteurs comme Leibowitch [97] continuent d'insister sur l'utilisation des interruptions thérapeutiques guidées.

#### **4.1.2 Les interruptions subies ou non-planifiées : définitions et synonymes**

Elles concernent les arrêts en dehors d'une interruption thérapeutique programmée. On peut regrouper les définitions des arrêts non planifiés de premières lignes utilisées par les auteurs en deux catégories :

1. premier cas de figure : la cessation d'au moins une molécule antirétrovirale de la combinaison et interrompant la première ligne de HAART [8]. Ne sont généralement pas considérées comme une cessation, les variations de posologies ou les changements d'une forme galénique (de comprimé en sirop par exemple) ou un changement de formulation (par exemple d'1 comprimé de la combinaison Tenofovir/Emtricitabine et Efavirenz à 1 comprimé de la combinaison Tenofovir/Emtricitabine /Efavirenz) ;
2. deuxième cas de figure : la cessation simultanée de l'ensemble des molécules antirétrovirales.

La plupart des auteurs ont utilisé un mixte des deux catégories [90, 98]. Certains les ont analysées distinctement [11, 99]. Les termes « modification » (pour le 1<sup>er</sup> cas de figure), et « interruption » ou « discontinuation » (pour le second) étaient alors différemment utilisés.

La définition de l'interruption de la première ligne, intègre généralement un délai de cessation hors molécules antirétrovirales s'étalant de deux jours consécutifs [88] à un mois [100, 101]

selon les auteurs. Mais l'énorme majorité des auteurs ont adopté le délai de deux semaines [4, 102, 103].

Les raisons des arrêts non planifiés sont diverses et peuvent être l'intolérance ou la toxicité, l'échec thérapeutique, la simplification thérapeutique, les problèmes d'observances et les causes autres et/ou inconnues, qui comprennent très souvent : le désir de grossesse, l'entrée dans un protocole d'essai thérapeutique, les adaptations pharmacologiques etc.

Dans des pays dans lesquels les traitements ne sont pas totalement pris en charge par les systèmes de santé, les interruptions pour une raison financière ne sont pas rares [16]. Dans certains pays d'Afrique, les comorbidités telles que la tuberculose sont souvent une raison d'interruption de la première ligne [104].

#### **4.2 Première ligne de traitement antirétroviral**

Dans la prise en charge des maladies chroniques telle que le cancer, la tuberculose ou les maladies liées au VIH, les stratégies thérapeutiques raisonnent très souvent en termes de lignes thérapeutiques. On parle alors de première ligne, seconde ligne, troisième ligne etc. Le but de cette section est de tenter de synthétiser la notion de première ligne de traitement antirétroviral. Les classes thérapeutiques utilisées en première intention sont les mêmes, mais les combinaisons diffèrent selon les pays du Sud et les pays du Nord.

Dans les pays du Sud, l'utilisation des premières lignes est fondée sur les recommandations de l'OMS, adaptées selon le contexte local du pays [105]. En octobre 2012, le guide « Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel, recommandations pour une approche de sante publique » était disponible [106].

L'OMS préconisait en traitement de première ligne les associations suivantes (tableau 5 suivant).

**Tableau 5 : ARV utilisés dans les schémas thérapeutiques de première et de deuxième intention - associations de médicaments en doses fixes (en co-formulation ou en co-blister)**

Associations de trois ARV en doses fixes	AZT + 3TC + ABC (co-formulation <sup>a</sup> et co-blister <sup>b</sup> )
	AZT + 3TC +NVP (co-formulation et co-blister)
	AZT + 3TC + EFV (co-blister)
	TDF + FTC + EFV (co-formulation) <sup>c</sup>
Associations de deux ARV en doses fixes	ABC + 3TC (co-formulation)
	AZT + 3TC (co-formulation)
	LPV/r (co-formulation)
	TDF + FTC (co-formulation)

<sup>a</sup>Co-formulation : deux produits pharmacologiques (ou davantage) dans la même gélule, le même comprimé ou la même solution.

<sup>b</sup>Co-blister : blister en plastique ou en aluminium contenant au moins deux gélules ou comprimés.

Sources : OMS. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel, recommandations pour une approche de sante publique. Suisse : OMS ; 2008. p. 112.

Le guide de l'OMS recommandant les premières lignes suit une approche de santé publique contrairement à l'approche individualisée des pays développés [90]. Cette approche de santé publique se caractérise par un nombre limité de traitements, la simplification du traitement et la standardisation de la surveillance clinique et biologique.

Dans les pays du Nord, l'approche dite individualisée permet aux médecins de prescrire à partir d'une large gamme de médicaments antirétroviraux disponibles, appuyés par des tests de résistance et de surveillances fréquentes de laboratoire. A titre d'illustration, une étude récente publiée en 2008, de Keiser et collaborateurs, intitulé « Public-Health and Individual Approaches to Antiretroviral Therapy: Township South Africa and Switzerland Compared » montrait qu'en Afrique du Sud les primo-traités n'avaient qu'une des quatre combinaisons de premières lignes contre trente-six en Suisse [90].

Au Nord, chaque pays émet ses propres recommandations. L'intitulé de quelques directives thérapeutiques internationales ont été répertoriées par *HIV InSite* (<http://hivinsite.ucsf.edu/global?page=cr-00-04> consultée le 22 octobre 2012) un projet du centre d'information sur le VIH de l'Université de Californie et de San Francisco.

En 2010, selon les recommandations du groupe d'expert [23], les premières lignes recommandées en France sont résumées dans les tableaux 6 et 7 ci-dessous.

**Tableau 6 : choix préférentiels et alternatifs pour un premier traitement antirétroviral en 2010 en France<sup>1</sup>**

<b>Choix préférentiels</b>		
<b>2 INTI</b>	<b>INNTI</b>	<b>Commentaires</b>
TDF/FTC <sup>2</sup>	EFV 600 mgx1	Faible barrière génétique d'EFV
<b>2 INTI</b>	<b>IP/r</b>	<b>Commentaires</b>
TDF/FTC <sup>2</sup>	ATV/r 300/100 mgx1	
	DRV/r 800/100 mgx1	
	LPV/r 400/100 mgx2	Ou LPV/r 800/200 mgx1
ABC/3TC <sup>3,4</sup>	ATV/r 300/100 mgx1	
	LPV/r 400/100 mgx2	
<b>Autres choix possibles</b>		
<b>2 INTI</b>	<b>3<sup>e</sup> agent</b>	<b>Commentaires</b>
TDF/FTC <sup>2</sup>	NVP 200 mgx2	Si syndrome dépressif, contre-indication aux IP, CD4<400 chez l'homme, <250 chez la femme-faible barrière génétique de NVP
	SQV/r 1000/100 mgx2	Faible risque coronarien, augmentation de l'espace QT
	RAL 400 mgx2	Efficacité démontrée dans un essai randomisé, bonne tolérance, pas d'interactions médicamenteuses ; tolérance cardio-vasculaire a priori bonne mais recul limité, faible barrière génétique de RAL
ABC/3TC <sup>3,4</sup>	EFV 600 mgx1	Cette association comporte deux médicaments susceptibles d'entraîner un syndrome d'hypersensibilité – faible barrière génétique d'EFV
	DRV/r 800/100 mgx1	L'association ABC/3TC+DRV/r n'a pas été évaluée dans un essai
	FPV/r 700/100 mgx2	Efficacité et tolérance similaires à LPV/r
ZDV/3TC	IP/r EFV 600 mg x1	Intérêt de ZDV en cas de grossesse ou d'encéphalite VIH

1 : Sources : Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Yéni. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Paris : ministère de la santé ; 2010. P.62

2 : précaution en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <80 mL/min) ou de risque de survenue d'insuffisance rénale.

3 : uniquement si HLA B\*5701. Nécessité de surveillance de survenue d'HSR même si HLA B\*5701 négatif.

4 : uniquement si CV<100 000 copies/mL

Le tableau 7 ci-dessous présente les médicaments et associations à ne pas utiliser pour un premier traitement antirétroviral.

**Tableau 7 : médicaments et associations à ne pas utiliser pour un premier traitement antirétroviral<sup>1</sup>**

	Commentaires
Stavudine	- La Stavudine est l'INTI qui expose au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé (lipoatrophie, neuropathie...). Il est toujours possible d'utiliser en première intention un INTI ayant un profil de tolérance plus favorable  - L'association Stavudine/didanosine expose à une toxicité très importante (cytopathie mitochondriale, lipoatrophie, acidose lactique); elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine  - L'association Stavudine/Zidovudine est antagoniste
Ténofovir + Abacavir + Lamivudine	Défaut de puissance – risque élevé de sélection de virus résistant
Ténofovir + Didanosine + N*	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI en bithérapie	Puissance insuffisante
1 INNTI +1 IP/r	Rapport bénéfice risque non favorable
1 IP/r	Puissance insuffisante
IP (±/r) + 1 INI	En cours d'évaluation

*1 : Sources : Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Yéni. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Paris : ministère de la santé ; 2010. P.63*

### Glossaire

- ABC, Abacavir
- ATV, Atazanavir
- DRV, Darunavir
- EFV, Efavirenz
- FPV, Fosamprenavir
- FTC, Emtricitabine
- IP, Inhibiteur de protéase
- LPV, Lopinavir
- NVP, Névirapine
- RAL, Raltégravir
- /r, Ritonavir comme booster
- SQV, Saquinavir
- TDF, Ténofovir
- 3TC, Lamivudine
- ZDV, Zidovudine

Dans la littérature au Nord comme au Sud, de nombreuses expressions sont utilisées pour désigner les premières lignes de traitement en fonction de l'approche utilisée :

- Pour les molécules on trouve entre autres : « First line regimen » ; « Initial HAART » ; « First regimen » ; « First HAART » ou « Initial regimen » ;
- Pour les patients l'expression la plus utilisée est *Treatment-naïve patient* [90]. Elle s'oppose à « *Treatment experienced patient* » [107] (patients pre-traités) et précède « *seconde line treatment patient* ». La première désignant l'ensemble des sujets initiant un traitement antirétroviral contre le VIH. La seconde regroupe les combinaisons antirétrovirales données en seconde intention après une première ligne.

Une première ligne se réfère ainsi au traitement initial, ou premier traitement recommandé. Il est habituellement le traitement standard donné lorsqu'un patient séropositif au VIH présente les critères cliniques de mise sous traitement.

Quelle que soient les terminologies de primo-traitements utilisées, les concepts veulent désigner les patients débutant un traitement antirétroviral pour la première fois. La population cible est donc bien entendu l'ensemble des sujets infectés par le VIH primo-traités par une HAART.

### **4.3 Facteurs de risque d'une interruption de la première ligne de traitement antirétroviral : analyse de la littérature**

« L'épidémiologie a été conçue pour répondre à la question : qui a quoi, quand, où et pourquoi ? »

Benjamin Simard, D.M.V.

Extrait du livre [108] *Epidémiologie Principes-Techniques-applications* de M. Jenicek et R. Cléroux Edidesm Maloine 1987. Page 95.

Dans la littérature on retrouve trois grands groupes de facteurs de risque : les facteurs liés au patient ; les facteurs clinico-biologiques, notamment liés à l'infection par le VIH et les facteurs liés au traitement.

#### **4.3.1 Facteurs liés au patient**

##### *Age*

Bien que certains articles ne retrouvent pas d'associations statistiquement significatives entre l'âge et la durabilité d'une première ligne [9], les sujets de plus de 40 ans ont en général un risque plus important d'interrompre le traitement [109]. Ce résultat est contraire à celui de Kilaru et al. où les plus de 40 ans ont plus de chance d'atteindre un succès virologique que les moins de 40 ans [110].

##### *Sexe*

Le sexe féminin est très souvent retrouvé comme facteur de risque d'arrêt de traitement [111]. Les concentrations plasmatiques des HAART, la non-adhérence, les symptômes dépressifs ou le statut socio-économique sont souvent cités pour interpréter ces résultats. Les constats concernant les femmes séropositives ne sont pas nouveaux. Les vulnérabilités touchant les femmes et révélant les inégalités hommes/femmes sont connues : moindre accès à l'éducation, à l'emploi, à la représentation politique, salaires inférieurs, travail domestique, violences etc. Ces inégalités atteignent souvent un niveau élevé chez les séropositives [112].

##### *Groupe ethnique*

Les résultats concernant le rôle du groupe ethnique sur la probabilité d'arrêt des premières lignes diffèrent. Dans une cohorte de patients suivis aux états unis, Yuan et al. ont trouvé un risque plus important d'interruption de traitement dans la population Afro-Américaine [64]. A l'inverse,

l'origine ethnique n'est aucunement prédictive d'un succès thérapeutique selon les résultats d'une étude de Pallela et al. réalisée aussi aux Etats-Unis [12].

#### *Mode de contamination*

La contamination par usage de drogue injectable a été retrouvée comme facteur prédictif de la durabilité. Le risque d'une courte durabilité thérapeutique était un peu plus grand chez les patients qui se sont contaminés par usage de drogue intraveineuse [102]. En effet, il peut exister des interactions entre les molécules antirétrovirales et certaines drogues. Aussi, les toxicomanes pourraient sous-estimer le risque de progression de la maladie et interrompre la prise des médicaments (difficulté d'observance). Par contre les résultats de l'étude suisse de Vo et al. n'associent pas la contamination par usage de drogue intraveineuse et un risque de changement ou d'arrêt thérapeutique [9].

#### *Mauvaise observance*

L'observance thérapeutique est une variable fréquemment analysée dans les travaux s'intéressant aux facteurs prédictifs d'une réponse thérapeutique. C'est un des déterminants importants d'une réponse virologique durable. Le défaut d'observance est associé à un échec thérapeutique dans la plupart des études revues et qui traitaient de cette variable quels que soient le pays et/ou la période considérée [113-116]. Autrement le succès thérapeutique est associé à une observance suffisante [117, 118].

### **4.3.2 Facteurs clinico-biologiques**

#### *Charge virale élevée*

Plusieurs études ont trouvé une association entre la charge virale élevée avant la mise sous traitement et le risque qu'un traitement antirétroviral échoue ou soit modifié [73, 110]. Toutefois l'étude de Chen et al. ne retrouvent pas d'association significative entre la charge virale et le risque d'avoir une courte durée de changement d'une première ligne de HAART [102].

#### *Stade avancé de la maladie*

Nombreux sont les patients qui sont vus à un stade déjà avancé de la maladie lors du dépistage, donc mis tardivement sous traitement. L'étude de Ledergerber et al. montre que les patients de la catégorie C de la classification de la CDC sont plus à risque d'une non-atteinte de la charge virale indétectable [119]. Dans le même ordre d'idée, Chen et al. ont montré que les antécédents

d'infections opportunistes étaient significativement associés à une plus courte durée de combinaisons antirétrovirales [102]. Des analyses comparables font état d'un risque d'arrêt d'une première ligne plus important chez les patients ayant des symptômes de SIDA avant la mise sous traitement [120].

#### *Taux bas de lymphocytes CD4*

La même étude de Ledergerber et al. révèle une association significative entre le taux élevé de CD4 de base et l'atteinte d'une charge virale indétectable après initiation du traitement [119], ainsi que celle de Grabar et al. [72]. D'autre part, la revue d'autres travaux [72, 109, 121] montre un risque d'arrêt plus important quel que soit le type de HAART lorsque le taux de CD4 est notamment inférieur à 100 cellules/mm<sup>3</sup>. Ceci est même un facteur prédictif de la survenue d'intolérances des HAART [109].

### **4.3.3 Facteurs liés au traitement**

#### *Types de traitement antirétroviral*

Le type de régime de traitement antirétroviral est associé soit à une courte durabilité ou à une durabilité plus longue. Ainsi, les combinaisons contenant le Saquinavir [72, 102], la Stavidine ou l'Indinavir/Ritonavir [9] comme IP sont associés à une durabilité plus courte, donc à un plus grand risque d'arrêt ou de changement de traitement. En revanche un risque plus faible est associé avec les INTI contenant le Tenofovir/Emtricitabine ou le Tenofovir/Lamivudine [9]. Une durabilité même plus longue a été observée avec les lignes contenant les INNTI [122]. Une part non négligeable de ce dernier, pourrait être attribuable à un nombre moins élevé de médicaments à prendre.

#### 4.4 Limites des études sur les arrêts de première ligne

La synthèse précédente sur les facteurs de risque d'arrêt de première ligne de HAART souffre de limites liées aux caractéristiques diverses des études existantes. Une des premières différences concerne le type de population étudiée (contexte différent, âge différent), mais aussi le délai de suivi (court, moyen, long), le schéma d'étude (cohorte prospective ou rétrospective, étude transversale [13]), la définition de l'arrêt de la première (variable selon les auteurs) ou encore la période d'étude. Les périodes récentes pendant lesquelles ont été utilisées de nouvelles molécules présentées comme ayant un meilleur profil de tolérance [3] sont peu souvent incluses dans les travaux existants. Ces différences limitent donc la possibilité de comparer les résultats et d'en tirer une synthèse pertinente à l'ère de la STTR.

Par ailleurs un aspect de méthodologie statistique fragilise encore la possibilité d'utiliser les résultats de ces travaux. Certains auteurs ont utilisé des modèles classiques, tels que le modèle logistique [9, 16] ou le modèle de Poisson [17], qui ne tiennent pas compte d'une particularité de l'analyse des arrêts de traitement. En effet l'analyse des arrêts des premières lignes relève d'une situation de risques compétitifs compte tenu des liens cliniques (ou biologiques) d'une cause impactant sur l'autre. Une intolérance peut modifier la probabilité de survenue d'un arrêt pour un problème d'observance. Ce dernier peut conduire à un traitement sous-optimal, modifiant le risque de survenue d'un arrêt lié à l'échec thérapeutique et aux mutations de résistances. Un succès peut aussi modifier la probabilité de survenue d'une interruption de première ligne pour simplification thérapeutique. Substantiellement, un facteur de risque pourrait avoir différents effets sur ces événements d'arrêts qui sont en concurrence. D'autre part, lors de la collecte des données, même si plusieurs causes d'arrêts apparaissent simultanément chez un patient, le médecin renseigne dans le dossier médical informatisé la cause prépondérante créant ainsi artificiellement une compétition entre celles-ci. C'est à dire que les causes d'arrêt sont considérées comme exclusives (si un sujet arrête pour intolérance, il n'arrête pas pour échec thérapeutique par exemple). Il y a donc une « compétition » entre les types d'arrêt pour ce qui est d'apparaître en premier. Chaque sujet est donc soumis à plusieurs risques d'arrêt en même temps, et l'observation s'interrompt au premier type d'arrêt observé.

Or dans l'analyse, la prise en compte ou non d'une situation de risques compétitifs est susceptible de modifier les résultats. Peu d'études portant sur l'analyse des arrêts se sont intéressées aux questions relatives à l'existence d'une compétition des risques. Par ailleurs, les études ayant eu recours à des modèles à risques compétitifs ont souvent utilisé l'une des deux approches populaires de l'analyse des risques concurrents (les approches causes-spécifiques de

Cox ou sous-répartition de Fine-Gray) et, très peu ont implémenté ces deux méthodes de façon conjointe, ce qui est l'approche dorénavant conseillée [20].

J'ai mené une recherche bibliographique en consultant les principales bases de données médicales (*MedLine, Google Scholar, BDSF, SciencesDirect, etc.*) et la littérature grise (rapports d'études ou de recherches, actes de congrès, thèses, brevets, etc.) de manière à recenser les principaux articles et ouvrages sur les 10 dernières années, à partir des mots clés suivants « HAART Interruption or Discontinuation » ; « Durability », « stopping », « switch » ; « Sustainability » ; « Change of ARV » ; « First antiretroviral termination ». Cette recherche bibliographique révèle que sur la majorité des études identifiées, 54,5 % (N=18) n'utilisaient que l'approche cause-spécifique. Les auteurs [4, 65], souvent cliniciens, ne la considérant pas comme une approche d'analyse des risques compétitifs. Le tableau 8 ci-dessous donne un bref aperçu des méthodes d'analyses fréquemment rencontrées dans la littérature.

**Tableau 8 : revue des principales méthodes d'analyses des études observationnelles des arrêts des premières lignes de HAART sur les 10 dernières années**

Analyse statistiques	n	%
<b>Modèles</b>		
<i>Logistique</i>	7	21,2
<i>Poisson</i>	1	3,0
<i>Autres</i>	2	6,1
<b>Modèles à risques compétitifs</b>		
<i>Cox cause-spécifique</i>	18	54,5
<i>Cox données dupliquées</i>	2	6,1
<i>Fine-Gray sous-répartition</i>	2	6,1
<i>Cox cause-spécifique &amp; Fine-Gray sous-répartition</i>	0	0,0
<i>Klein-Andersen pseudo-values</i>	1	3,0
<i>Autres</i>	0	0,0
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

Les auteurs ont souvent fait appel au modèle logistique lorsque le délai de censure était court tel que réalisée par dans l'étude de Vo et al. dans la cohorte suisse [9]. Dans plus de la moitié des cas (54,5 %) un modèle de survie classique, en l'occurrence le complément de l'estimateur de Kaplan-Meier [123] pour l'incidence cumulée et le modèle de Cox [18] cause-spécifique pour les facteurs de risque a été utilisé. L'estimateur CIF [124-126] ou le modèle de Fine-Gray [19], ont été très peu utilisés dans les études sélectionnées. Aucun article ne présentait les deux approches

simultanément alors même qu'une meilleure compréhension de l'effet des facteurs pronostiques sur les paramètres des risques compétitifs nécessite de modéliser en recourant à la fois à l'approche instantanée cause-spécifique de Cox et celle d'incidence cumulée sous-répartition de Fine-Gray [20, 127].

L'ensemble de ces limites fragilisent ainsi les résultats des études portant sur l'analyse de l'incidence et des causes d'arrêt des premières lignes de HAART et restreint de fait la possibilité d'en tirer une synthèse générale. Alors même que ces données sont essentielles aux modélisations jugeant de l'efficacité de la STTR, le fait de ne disposer que de peu d'études recourant à des méthodes statistiques appropriées à la situation spécifique de l'analyse des arrêts de première ligne (situation de risques compétitifs) et incluant les traitements récents pourraient rendre les hypothèses faites sur les taux d'arrêts caduques.

## 5 Objectifs de ce travail de thèse

L'objectif est d'évaluer, dans une cohorte de patients nouvellement traités, l'incidence et les déterminants des arrêts des premières lignes pour cause d'intolérance, d'échec immunovirologique et de simplification thérapeutique, en utilisant des méthodes statistiques appropriées à la situation des risques compétitifs, à l'ère de la stratégie de prévention dite STTR.

Une attention particulière sera donnée aux périodes récentes de traitement de manière à analyser si les nouvelles HAART réputées moins toxiques sont effectivement associées à une meilleure durabilité de la première ligne.

Les données utilisées dans ce travail sont issues d'une cohorte de patients primo traités que j'ai participé à constituer, tous ces patients étant suivis dans les centres participants au groupe Dat'AIDS®.

Le travail d'analyse se divise en deux parties :

- La première partie a pour but de mettre en évidence l'importance de la méthode statistique à travers une étude comparant l'effet sur les résultats du choix du modèle statistique utilisé ;
- Sur une base de données nationale, la seconde partie, enrichie de ce premier travail d'ordre méthodologique, s'applique à analyser avec les méthodes appropriées les arrêts de traitement.

Les résultats sont discutés à la lumière du contexte actuel autour de la stratégie STTR dans laquelle le succès et la durabilité de la première ligne de HAART constituent un enjeu important.

## **Deuxième partie – Méthodes**

## **6 Chapitre IV - La cohorte Dat'AIDS<sup>®</sup> ARV1**

La première partie de ce chapitre présente la base de données Nadis<sup>®</sup> ayant servi de source d'extraction pour constituer notre cohorte. La deuxième partie du chapitre est consacrée à la description de la constitution de cette cohorte d'étude.

### **6.1 La base de données Nadis<sup>®</sup>**

Nadis<sup>®</sup> est un dossier médical de spécialité conçu par des professionnels de santé pour répondre aux exigences du suivi des patients VIH/VHC/VHB et d'accident d'exposition au sang. De par son fonctionnement en réseau (<http://www.nadis.fr/>), l'ensemble de l'équipe soignante a accès à Nadis<sup>®</sup> en consultation en temps réel par les médecins ou en hospitalisation. L'accès se fait via un identifiant et un mot de passe. Les dossiers de la file active de patients sont centralisés et leurs analyses sont facilitées grâce à un module statistique spécifique. Nadis<sup>®</sup> peut être utilisé dans un service de médecine, dans plusieurs services du même hôpital, en collaboration avec des médecins libéraux dans le cadre de réseaux ville-hôpital ou dans plusieurs établissements dans le cadre de réseaux hospitaliers.

#### **6.1.1 Bref aperçu historique**

Nadis<sup>®</sup> s'inscrit dans la logique de développement des outils informatisés que connaît le champ de la médecine depuis trente ans, la mise en place d'un système médical informatisé apparaissant de nos jours comme un critère de qualité d'un service de soins. Ainsi au début des années 2000, une équipe pluridisciplinaire constituée de médecins cliniciens, épidémiologistes, informaticiens et réunissant les services de maladies infectieuses et tropicales de six centres hospitalo-universitaires (CHU) français a développé un nouvel outil informatisé, nommé Nadis<sup>®</sup> [128].

Le but est de répondre aux besoins de disposer d'informations longitudinales et actualisées sur la prise en charge des patients infectés par le VIH, d'un recueil facile et fiable, via le recours à un système informatique basé sur le dossier médical du patient et alimenté par les personnels. Les étapes du développement de l'outil Nadis<sup>®</sup> sont brièvement présentées ci-dessous :

#### **2000 : le partenariat autour de Nadis<sup>®</sup>**

- Mise en place d'un partenariat innovant public / privé : GSK / Fédialis Médica / Service Hospitaliers
- Six services hospitaliers rédigent le cahier des charges
- Fédialis Médica développe Nadis<sup>®</sup>

### **2001 : 1<sup>ère</sup> installation**

- Nadis<sup>®</sup> correspond à une amélioration d'un outil informatisé antérieurement utilisé dans le service des maladies infectieuses du CHU de Nice
- Nadis<sup>®</sup> est installé dans les 6 services pilotes (Toulouse, Tourcoing, Nantes, Nice, Marseille, Paris/Pitié Salpêtrière)

### **2003 : diffusion de Nadis<sup>®</sup>**

- Début de l'installation de Nadis<sup>®</sup> dans d'autres services

### **2005 : Développement de l'outil E-Nadis<sup>®</sup>**

- En plus des avantages liés à l'utilisation de Nadis<sup>®</sup>, le recours à l'outil E-Nadis<sup>®</sup>, en permettant de constituer des réseaux régionaux Nadis<sup>®</sup>, offre notamment les avantages de pouvoir :
  - Travailler avec un outil commun à l'ensemble des établissements du réseau constitué
  - Constituer une base de données régionale ou tout du moins centraliser les données régionales sur un serveur unique

En 2013, la base nationale représente près de 40 % de la file active hospitalière française.

### **6.1.2 Avantages de l'utilisation de Nadis<sup>®</sup>**

Des critiques sont souvent formulées sur l'utilisation d'un Dossier Médical Informatisé (DMI). Elles concernent entre autres :

- la difficulté de leur mise en route et de leur utilisation ;
- les modifications de fonctionnement qu'ils nécessitent dans la structure dans laquelle ils sont implémentés ;
- les modifications dans les pratiques médicales qu'ils engendrent ;
- les contrôles de qualité et le travail supplémentaire qu'ils entraînent dans les services ; le risque majeur est alors que les données ne soient pas correctement remplies dans la base de données, rendant caduque son utilisation.

Le développement de Nadis<sup>®</sup> prend en compte ces différents points afin d'en faire un outil utile pour les praticiens dans la prise en charge classique du patient infecté par le VIH. Les données collectées sont issues du dossier patient. Nadis<sup>®</sup> est utilisable en pratique courante par les médecins, avec saisie des données en direct lors de la consultation. Il est destiné à aider le clinicien dans la prise en charge du patient, et a pour but de :

- faciliter le recueil, la gestion et l'accès aux données nécessaires à la décision médicale grâce à de nombreuses fonctionnalités (bilans biologiques, génotypiques, historique médicamenteux). Apporter une aide à la décision et à la pratique médicale ;

- faciliter la saisie des données et pouvoir limiter les erreurs, et permettre de synthétiser, structurer et standardiser le recueil des données pour faciliter leur exploitation ;
- améliorer la qualité du suivi médical et la sécurisation de la prise en charge des patients (dossier complet et centralisé, en conformité avec la CNIL). Améliorer la communication entre les différents intervenants ;
- mettre à disposition des services utilisateurs une base de données de qualité facilitant la recherche, l'évaluation clinique et le développement de projets scientifiques (une structure de base de données identique pour tous les hôpitaux permet des collaborations de recherche multi-établissements) ;
- faciliter la communication entre les différents professionnels de santé engagés dans une prise en charge continue, pluridisciplinaire et centrée sur le patient (possibilité d'accès à plusieurs services d'un même établissement amenés à suivre des patients VIH, ou à des médecins libéraux) ;
- assurer la qualité et le respect des procédures de confidentialité (en collaboration avec la direction informatique de l'hôpital et en conformité avec la CNIL) ;
- permettre une participation aux évaluations nationales et à la surveillance épidémiologique (PMSI, DMI2, InVS, etc.).

### **6.1.3 Comité d'organisation**

La réalisation du logiciel a nécessité la création d'un Comité Scientifique de Développement (CSD) et un Comité de Pilotage (CP). Le CSD réunit les chefs de service des sites pilotes, des virologues, des pharmaciens, des épidémiologistes et des représentants de Fédialis Médica, l'entreprise chargée du développement de l'outil. Le CSD est garant des aspects éthiques du projet et définit les orientations stratégiques. Le CP réunit des médecins (cliniciens impliqués dans la prise en charge et la recherche thérapeutique, médecins de santé publique), des administrateurs référents des six sites pilotes, des représentants de Fédialis Médica et de la firme pharmaceutique Glaxo-Smith-Kline (GSK; GSK France, Marly le Roi, France), qui a un rôle de soutien financier et aucun accès aux données collectées. Il faut rajouter à ces deux instances, le Conseil Scientifique (CS), composé de médecins utilisateurs, épidémiologistes, virologues etc. et totalement indépendant de GSK, et de Fédialis. Ce conseil scientifique propose, développe et communique sur des projets de recherche effectués en analysant les données anonymes extraites des bases.

### **6.1.4 Utilisation**

Nadis<sup>®</sup> est actuellement utilisé depuis novembre 2000 dans les services de maladies infectieuses et tropicales de six centres hospitalo-universitaire pilotes : Nantes, Nice, Marseille, Paris (Pitié

Salpêtrière), Tourcoing, Toulouse. Ces six centres prennent en charge une file active d'environ 10 000 patients. En plus des centres pilotes, Nadis<sup>®</sup> a été diffusé dans 30 autres centres désireux de l'utiliser.

- 30 centres hospitaliers équipés de NADIS<sup>®</sup> (répartis dans 18 corevih)
- 40 services l'utilisent chaque jour



Figure 8 : répartition de l'utilisation de l'outil Nadis<sup>®</sup> en France

Tous les patients inclus dans la base ont préalablement signé un consentement permettant d'enregistrer les données de leur dossier médical. Nadis<sup>®</sup> est compatible et interfaçable avec les bases de données existantes (PMSI, DMI2) et a obtenu un accord d'utilisation de la CNIL.

### 6.1.5 Données de l'outil

- Les données recueillies dans Nadis<sup>®</sup> sont issues des recommandations nationales de prise en charge des patients infectés par le VIH et s'appuient sur des tables de référence standard. Les bases de données de références utilisées sont d'une part une table des diagnostics CIM10, une base médicamenteuse Claude Bernard, une table des actes basée sur la classification CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux) et enrichie d'examen spécifiques au VIH et aux VHB/C et, d'autre part, une table de signes cliniques définie de façon consensuelle par le comité de pilotage. Nadis<sup>®</sup> se présente sous forme d'onglets. Les onglets sont au nombre de 11 et contiennent chacun des données différentes : un volet « administratif » comprenant les noms, prénoms, adresse, date de naissance ainsi que le nom du médecin traitant du patient ;

- Un volet « social » comprenant la situation familiale, le nombre d'enfants, le type de logement, le niveau d'études, l'activité professionnelle, la catégorie socioprofessionnelle, les ressources financières, la couverture sociale et le statut sur le territoire
- Un volet « VIH » comprenant le type de virus (VIH 1 ou 2), le mode de contamination, la date de séropositivité, la date de contamination présumée, la date de la dernière sérologie négative, et le stade CDC ;
- Un volet « Hépatites » comprenant le type d'hépatite et le sous type de virus, le mode de contamination, la date de diagnostic, la date présumée de contamination ;
- Un volet « Antécédents ». Les antécédents comprennent les principaux antécédents chirurgicaux ou médicaux du patient, notamment les antécédents d'infections opportunistes, avec les dates correspondantes.
- Un volet « Histoire thérapeutique » qui comprend le type de molécule utilisée, la date de début et de fin de prescription, ainsi que les raisons d'arrêt des molécules. Les raisons d'arrêt sont classées en fonction de l'origine biologique, clinique, et thérapeutique avec dans chacune des trois parties diverses possibilités à choisir dans une liste prédéfinie ;
- Un volet « Examen clinique » comprenant les signes fonctionnels et l'examen clinique classique, les habitudes de vie du patient, à savoir la consommation tabagique, alcoolique, l'existence d'une toxicomanie active et le type de produit utilisé, l'utilisation d'un contraceptif, et l'activité sportive ;
- Un volet « Résultats biologiques » comprenant toutes les informations biologiques requises dans la prise en charge d'un patient infecté par le VIH ;
- Un volet « Résultats para-cliniques » autorisant la saisie du résultat de tout examen complémentaire nécessaire à la prise en charge du patient, prescrit dans le volet prescription d'examens ;
- Un volet « Prescriptions médicamenteuses » ;
- Un volet « Prescriptions d'examens » ;
- Un volet « Diagnostic et conclusion » permettant d'écrire le rapport de la consultation du jour.

Certaines variables sont à saisie obligatoire comme les données concernant l'état civil, les données concernant l'infection par le VIH comme la date de séropositivité, le mode de contamination, le stade CDC, et les données concernant l'examen clinique comme le poids et la

taille. Il est alors impossible de sortir du dossier patient tant que la donnée manquante n'est pas renseignée.

Les données recueillies dans Nadis<sup>®</sup> font l'objet d'un contrôle de qualité suivant un protocole prédéfini et validé par chacun des centres concepteurs de l'outil. Ce contrôle a pour but de veiller à la qualité et à la précision des informations saisies, et de veiller au recueil exhaustif de données prédéterminées. Le contrôle de qualité est réalisé par des techniciens d'études cliniques (TEC), sous la responsabilité du COREVIH local. Il est basé sur une surveillance automatisée de certaines variables, et une surveillance automatisée du déclenchement des systèmes experts et alertes.

Le rythme du contrôle de qualité est semestriel, sauf indication contraire (besoins pour une étude spécifique, baisse de la qualité constatée par des cliniciens). Les résultats des contrôles semestriels font l'objet d'une présentation brève à chaque réunion du conseil scientifique.

### **6.1.6 Fonctionnement/Structuration/Sécurité**

Nadis<sup>®</sup> est une application basée sur les dernières technologies Microsoft, utilisant une base de données relationnelle structurée. Nadis<sup>®</sup> fonctionne sous environnement Windows 2000 / 2003 utilisant la plate-forme Terminal Server (clients légers) ou à travers un navigateur Web Internet Explorer. Cette configuration permet de contrôler les évolutions de Nadis<sup>®</sup> et la sécurité des informations tout en garantissant un niveau de performance optimal adapté à chaque hôpital.

Nadis<sup>®</sup> gère la sécurité d'accès par profil utilisateur (médecin, infirmier, secrétaire, TEC, laboratoire, etc.). Chaque profil peut être autorisé à créer un dossier patient, créer un nouveau recours (consultation, hospitalisation classique ou de jour), le modifier, le visualiser ou le supprimer. Chaque onglet du dossier du patient est paramétrable en fonction du profil de l'utilisateur. Un niveau de sécurité supplémentaire peut être ajouté à Nadis<sup>®</sup> en utilisant les cartes CPS. L'installation de Nadis<sup>®</sup> dans un hôpital se fait en collaboration avec la direction informatique afin d'étudier les demandes d'interfaçage de Nadis<sup>®</sup> avec le système d'information existant. Selon les demandes, Nadis<sup>®</sup> est un outil qui peut communiquer avec :

- différentes filières administratives pour importer des données d'identité du patient et de mouvements ;
- un serveur central de résultats biologiques pour éviter la saisie des résultats dans le service ;
- un système de gestion centralisé des documents émis par différents dossiers (compte-rendu, ordonnances, etc.) ;
- des outils de prescription de médicaments ;
- des dossiers minimums communs partagés dans l'hôpital.

La base de données est sécurisée sur un serveur central dans chaque centre. L'accès est possible 24 heures sur 24 à partir d'ordinateurs prédéfinis. Les utilisateurs doivent fournir leur identification personnelle à chaque connexion pour assurer la confidentialité. Les modifications apportées au dossier du patient sont enregistrées à chaque connexion. Une copie automatique de la base de données est automatiquement sauvegardée chaque nuit. Si nécessaire, des programmes d'exploration standard des données sont fournis de la même façon dans chaque centre, permettant l'utilisation anonyme des données de la cohorte. Nadis<sup>®</sup> fournit un numéro unique pour chaque patient, ainsi qu'un numéro pour chaque unité médicale. Toutes les données jointes pour analyse sont donc anonymes. Pour assurer l'utilisation homogène de la base entre les centres, et la satisfaction des utilisateurs sur l'accès global à la recherche scientifique, des outils électroniques ont été développés (un site Web et des groupes de discussion).

En pratique, le médecin remplit chacun des onglets utiles au cours de la consultation. Cette structuration permet après un paramétrage initial une utilisation personnalisée du logiciel pour chaque service tout en conservant une structure de base de données patients et des référentiels identiques pour tous les sites pilotes. La personnalisation concerne l'édition de documents (bilans biologiques, ordonnances, lettres de sortie, synthèses thérapeutiques et cliniques), l'utilisation de prescriptions des bilans paracliniques prédéfinis, le choix dans la saisie et le suivi spécifique d'éléments biologiques. Nadis<sup>®</sup> propose également des messages d'alerte lorsque les prescriptions sont incohérentes, lorsque les sérologies demandées dans le suivi d'un patient séropositif ne sont pas contrôlées ou lorsque les visites annuelles chez d'autres spécialistes (gynécologue, ophtalmologiste) ne sont pas faites. En fonction des caractéristiques du patient considéré, les protocoles pouvant lui correspondre sont également proposés au médecin afin de faciliter les inclusions dans les protocoles de recherche clinique.

La base de données que constitue le logiciel permet de faire des requêtes dans un but d'analyse et d'évaluation de la prise en charge médicale. Elle permet d'extraire des données de manière précise et rapide, en reliant plusieurs variables entre elles et ainsi d'étudier et de suivre les patients de manière plus optimale. La visibilité de la file active et de la prise en charge en est ainsi optimisée. L'utilisation de la base de données a ainsi fait l'objet de plusieurs publications.

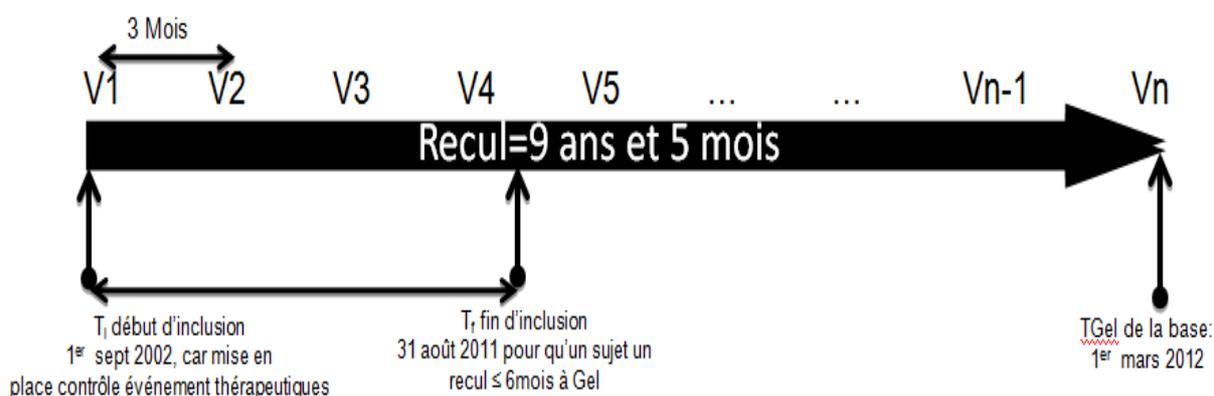
Tous les dossiers des patients déjà suivis dans les centres participants, avant le développement de cette base en 2000, ont été transférés et contrôlés dans ce dossier médical informatisé, les données des patients vus après 2000 ayant été saisies de manière prospective par les médecins lors des consultations.

## 6.2 Constitution de la cohorte Dat'Aids<sup>®</sup> ARV1

Pour rappel l'objectif de l'étude est d'évaluer l'incidence des arrêts des premières lignes et leurs facteurs de risque afin d'analyser leurs conséquences sur la stratégie STTR. Il nous fallait donc travailler sur une cohorte de patients primo-traités et suivis de manière longitudinale pour observer l'occurrence des arrêts de traitement. La constitution de cette cohorte s'est faite à partir de la base Nadis<sup>®</sup> précédemment décrite et cette constitution ainsi que sa validation ont représenté une part importante de mon travail de thèse.

### 6.2.1 Population de la cohorte

En 2013, la base Nadis<sup>®</sup> nationale représente près de 40 % de la file active hospitalière française. Elle est utilisée dans une trentaine de centres hospitaliers.



Notre cohorte inclus donc l'ensemble des patients adultes séropositifs mis sous une première ligne de HAART en France dans les centres utilisant Nadis<sup>®</sup>.

Une sélection de neuf CHU utilisant Nadis<sup>®</sup> a été réalisée dans le but de travailler uniquement avec des centres ayant un contrôle de qualité des données valides et actualisées. Il s'agissait des centres Strasbourg, Martinique, et Besançon, en plus des six centres pilotes Tourcoing, Paris (Pitié-Salpêtrière), Toulouse, Nantes, Nice et Marseille. Pour cette étude, le début du suivi était défini par la date d'initiation (T<sub>i</sub>) du traitement entre le 1<sup>er</sup> septembre 2002 (mise en place du contrôle des événements thérapeutiques) et le 31 août 2011. La date de point a été fixée au 1<sup>er</sup> mars 2012 de façon à obtenir un recul minimal de 6 mois nécessaire pour juger de l'efficacité immunovirologique du traitement.

### **6.2.1.1 Critères d'inclusion**

Ont été inclus de la cohorte les patients infectés par le VIH-1 :

- débutant une première HAART, dans l'un des 9 sites participants, entre le 1<sup>er</sup> septembre 2002 et le 31 août 2011 ;
- n'ayant jamais pris de traitement antirétroviral auparavant, « patients naïfs » ;
- ayant donné leur consentement éclairé pour être inclus dans la base Nadis<sup>®</sup> ;
- homme ou femme âgés d'au moins 18 ans ;
- suivis régulièrement (au moins un recours avec un prescripteur d'antirétroviral) pour leur séropositivité dans les sites participants.

### **6.2.1.2 Critères de non-inclusion**

Ont été non-inclus dans cette étude les patients :

- infectés par le VIH-2 ou VIH-1 & VIH-2 ;
- initiant une 1<sup>ère</sup> ligne de HAART avant le 1<sup>er</sup> septembre 2002 ou après le 31 août 2011 ;
- âgé de moins de 18 ans au moment de l'initiation du traitement antirétroviral ;
- débutant un traitement antirétroviral dans le cadre d'un essai thérapeutique (à l'exclusion de la participation dans des études de cohortes) ;
- initiant un traitement antirétroviral pour grossesse ;
- débutant un traitement pour Accident d'Exposition au Sang (AES) ;
- ayant une charge virale indétectable (inférieur à 100) et/ou manquante au moment de l'instauration de la première HAART (délai + ou - 1 mois) ;
- patients sans mesure du CD4 lors de l'instauration de la première HAART (délai + ou - 3 mois) ;
- patients pris en charge dans un des centres Nadis<sup>®</sup> après la date de mise sous 1<sup>ère</sup> ligne (ayant une date de prise en charge dans Nadis<sup>®</sup> supérieure à la date de première prescription d'une HAART).

## **6.2.2 Evénement d'intérêt**

Les événements d'intérêt ont été définis de la même manière.

### **6.2.2.1 Définition de l'arrêt d'une première ligne de HAART**

Il a été défini comme 1<sup>ère</sup> ligne de HAART, toute thérapeutique anti-VIH comprenant une ou plusieurs molécules antirétrovirales initiant la médication chez un patient séropositif. Nous avons considéré comme arrêt toute interruption d'un ou de plusieurs médicaments de la ligne, sans tenir compte des variations de posologies. Tout ajout ou retrait d'une molécule signifiait interruption

de la 1<sup>ère</sup> ligne. Dans Nadis<sup>®</sup> tout changement de traitement est notifié ainsi que la cause à partir de propositions préétablies. Pour cette étude quatre catégories d'arrêts avaient été considérées : 1- intolérance ; 2- échec thérapeutique ; 3- simplification thérapeutique ; et 4- « causes autres ». Le médecin était donc invité à cocher une seule cause parmi les possibilités suivantes :

- 1- Intolérance : effets secondaires cutanés, effets secondaires psychiatriques, effets secondaires ostéo-articulaires, effets secondaires cardiovasculaires, effets secondaires digestifs, effets secondaires neurologiques, effets secondaires rénaux, autres effets secondaires cliniques, toxicité pancréatique, autre toxicité biologique, , toxicité rénale, toxicité mitochondriale / myosite, toxicité hématologique, intolérance aux traitements, toxicité hépatique, syndrome d'hypersensibilité, hyperlactatémie, hyperbilirubinémie, hyperlactatémie, dyslipidémie /lipodystrophie, interaction médicamenteuse ;
- 2- Simplification thérapeutique ;
- 3- Echec thérapeutique : échec virologique, échec clinique, échec immunologique, échec immunologique et virologique) ;
- 4- « Causes autres » : inconnue, autre cause, fin de traitement, décision du patient, traitement provisoire, suspension thérapeutique programmée, désir de grossesse, début de protocole ou tout autres motifs thérapeutiques non listés ici. Dans l'analyse, les patients arrêtant pour non observance ont également été regroupés dans la catégorie « Causes autres » en raison de leur faible fréquence. La catégorie « Causes autres » n'a pas été étudiée en détail dans cette étude.

### **6.2.2.2 Définition générale de la durabilité d'une première ligne de HAART en plus de la définition opérationnelle**

Il s'agissait du délai écoulé entre la mise en route d'une première combinaison de HAART et soit la survenue d'un arrêt ou d'un changement thérapeutique, soit l'atteinte de la date de point ou la date des dernières nouvelles en l'absence de modification ou d'arrêt du traitement. Nous avons considéré cinq événements différents définis à partir de la date et du motif de l'arrêt et analysés séparément : 1- arrêt pour toutes causes, 2- arrêt pour cause d'intolérance, 3-arrêt pour simplification thérapeutique, 4- arrêt pour cause d'échec immunovirologique et 5- arrêts « causes autres ».

- *Arrêt toutes causes*

Correspondait à une variable dichotomique prenant 1 pour tous les sujets qui, avant la date de point avaient une date d'arrêt renseignée et 0 pour les patients n'ayant pas de date d'arrêt renseignée ou renseignée après la date de point.

- *Arrêt pour cause de toxicité/ou d'intolérance*

L'intolérance était définie comme tout effet indésirable consécutif à la prise d'au moins une molécule HAART et entraînant l'arrêt ou la modification de la ligne.

- *Arrêt pour simplification thérapeutique*

La simplification était une variation de traitement destinée à faciliter les prises par le patient : de deux à une fois par jour, ou moins de comprimés à chaque prise.

- *Arrêt pour cause d'échec immunovirologique*

L'échec thérapeutique recouvrait plusieurs notions : a- clinique, définie par la survenue de symptômes témoignant de la progression de la maladie. b- immunologique, caractérisée par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral et c- virologique définie par une réduction non optimale de la charge virale plasmatique à 6 mois ou une ré-ascension de la charge virale plasmatique après avoir été indétectable.

- *Arrêt pour « causes autres »*

Les « causes autres » étaient d'origine inconnue, dû à la volonté du patient, liées aux problèmes d'observance, d'allaitement ou de grossesse. Les interruptions thérapeutiques programmées, les traitements provisoires ou les arrêts liés à l'inclusion dans un essai clinique après la première ligne de HAART étaient également catégorisés dans les arrêts pour « causes autres ».

En pratique, lors du recueil des données, lorsque plusieurs événements d'intérêt étaient simultanément constatés chez un patient, le recueil privilégiait l'événement correspondant à l'état clinique le plus pertinent pour le médecin. Il ne cochant donc qu'une seule cause d'arrêt.

### **6.2.3 Variables collectées**

Les variables recueillies concernaient :

- variables démographiques : sexe, âge à l'initiation du traitement, l'indice de masse corporelle (IMC), le centre de prise en charge ;

- variables liées à l'histoire VIH du patient : date de séropositivité présumée ou date de dépistage, mode de contamination, antécédents médicaux d'infections opportunistes (IO), stade SIDA CDC, existence d'un génotype à l'instauration de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement ;
- variables « sociales » et « habitudes de vie » : catégorie socioprofessionnelle, niveau d'études, situation familiale, couverture sociale et statut sur le territoire. Les habitudes de vie ont concerné : les consommations tabagique et alcoolique, l'existence d'une toxicomanie active et l'utilisation de contraceptif ;
- variables liées à la première ligne de traitement : réalisation d'une consultation d'éducation thérapeutique, type HAART (exposition principale), type de traitement de premières lignes selon les recommandations françaises (stratégie recommandée, stratégie alternative et stratégie non-recommandée), date de début du traitement, date des dernières nouvelles ou date d'arrêt, motif de l'arrêt. Pour cette étude les raisons d'arrêt ont été regroupées en quatre catégories : intolérance, simplification thérapeutique, échec thérapeutique, et « causes autres » ;
- variables de comorbidités : valeurs et dates présumées des coinfections (VHB, VHC) et autres comorbidités au cours de la maladie (tuberculose, néoplasie, dyslipidémie, insuffisance rénale, diabète) ;
- variables biologiques : paramètres immunovirologiques (CD4, CD8 et ARN virale).

#### **6.2.4 Exploration, contrôle qualité et traitement des bases de données**

La constitution de la cohorte Dat'Aids<sup>®</sup> ARV1 s'inscrit dans un projet validé par le conseil scientifique de Nadis<sup>®</sup> et ayant pour but de constituer un laboratoire épidémiologique ouvert sur les premières lignes de HAART. L'utilisation de cette cohorte dépasse largement le cadre de ce projet de thèse et aidera à analyser une large gamme de problèmes scientifiques sur les premières lignes. D'autres projets de recherche, sur lesquels je reviendrai dans les perspectives de la thèse, seront développés à partir de cette cohorte.

Dans ce but, le travail principal de mon début de thèse a donc consisté à mettre en place cette cohorte en travaillant sur les requêtes nécessaires à l'extraction des données et en assurant notamment la qualité et la validité des données recueillies. Trois grandes catégories de vérifications ont été réalisées : 1- Bilan des informations recueillies, 2- Vérification des dossiers et 3- Cohérence des observations par rapport au protocole, aux connaissances sur le VIH et les

arrêts des premières lignes de HAART. Cette troisième partie était plus spécifique à mon sujet de thèse.

#### **6.2.4.1 Bilan des informations recueillies**

Le but de cette étape consistait à vérifier les critères d'inclusion de l'étude et d'identifier les patients inclus à tort. Un diagramme a résumé les étapes d'inclusions des patients. Le fichier global compilé des neuf centres participants avait été reçu sous format .mdb (Access). Il contenait une trentaine de tables (tables des CD4, CV, poids/taille etc.) et une quarantaine de requêtes initiales. La table principale contenait 17 286 patients à la date du premier gel (31/03/2010). Il était alors nécessaire d'organiser les données afin d'avoir un fichier final correspondant à ces critères d'inclusion dont les variables étaient dans différentes tables. Une fusion des différentes tables était alors nécessaire. Etant donné qu'il y avait plusieurs lignes par patient, l'un des défis était de sélectionner la ligne contenant l'information requise pour une variable donnée selon le bon délai autour de l'initiation du traitement (par exemple, pour la charge virale, plus ou moins un mois autour de l'initiation du traitement).

#### **6.2.4.2 Vérification des dossiers**

Une fois obtenu le fichier correspondant à nos critères d'inclusion et contenant l'ensemble des variables pronostiques et les événements d'intérêts, cette étape visait à contrôler qu'il n'y ait pas d'erreur lors de l'enregistrement informatique. Nous avons procédé :

- à des vérifications par « fourchette » par description unidimensionnelle de chaque variable. Celles-ci consistaient à afficher les valeurs minimales et maximales de chacune des variables et à contrôler les dossiers donnant les valeurs trop élevées ou trop basses (par exemple un âge supérieur à 110 ans, un taux de CD4 supérieur à 2000 etc.) ;
- nous avons donc établi une description univariée de chaque variable et affiché les graphiques en boîte à moustaches. L'étape permettait aussi de comptabiliser le nombre de données manquantes pour chaque variable. Pour les variables qualitatives (par exemple, le sexe), les effectifs et pourcentages ont été vérifiés ;
- nous avons fait des vérifications de codage des variables. Quand cela était nécessaire, certaines variables ont été recodées et/ou labélisées. Le groupe de référence a été codé 0 ;
- nous avons fait des vérifications « logiques » par description bidimensionnelle entre les variables. Elles visaient à vérifier la cohérence entre les valeurs relevées de différents variables ou patients.
  - rechercher les doublons ;
  - vérifier si toutes les dates étaient postérieures à la date de naissance du patient ;

- vérifier si les dates de censures (perte de vue, arrêt, décès, date de point) ou bilans immunovirologiques ou biologiques réalisés autour de la censure étaient postérieures à la date de début du traitement ou les dates qui lui sont proches (première consultation d'observance, premier bilan biologique, premier bilan immunovirologique) ou à la date de séropositivité ;
- vérifier si la date de séropositivité était antérieure ou égale à la date SIDA ou à la date du début de traitement ;
- vérifier si le délai entre la date de séropositivité et les 1<sup>ers</sup> bilans immunovirologiques ou biologiques était d'environ 3 mois ;
- vérifier si la date de SIDA était postérieure à la date de début de traitement ;
- vérifier s'il y avait une notion de grossesse (motif d'arrêt) chez les femmes de plus de 43 ans (notion de ménopause) ou chez les hommes (donnée aberrante) ;
- vérifier s'il y avait des retraités de moins de 55 ans ;
- vérifier s'il y avait des chômeurs employés.

En cas d'incohérence ou de valeurs aberrantes observées, une vérification des données sur la base de données d'origine et un retour au dossier par des cliniciens des centres concernés étaient faites avant de prendre une décision de la façon de les traiter. Pour les données manquantes dans la base d'origine, une décision d'équipe a établi la façon de les traiter.

### **6.2.4.3 Cohérence des observations par rapport au protocole et aux connaissances sur le VIH et les arrêts des premières lignes de HAART**

En complément de l'étape précédente où les données étaient vérifiées sujet par sujet, nous avons procédé à un premier traitement statistique des observations destiné à étudier leur cohérence globale et à faire le point avec les analyses statistiques qui devraient suivre. Ainsi nous avons pu :

- créer la variable délai de survenue de l'événement ;
- déclarer la variable délai de survenue de l'événement dans le logiciel ;
- rechercher les associations connues. Nous avons vérifié si certains facteurs de risque de la maladie habituellement cités dans la littérature étaient effectivement liés à l'arrêt dans nos données. Par exemple nous avons vérifié si les femmes avaient une probabilité plus importante d'arrêt.

Toutes ces étapes d'extraction de données, de constitution de la base, de contrôle des données, et d'aller-retour avec les dossiers médicaux dans chacun des centres ont constitué une part importante de mon début de thèse.

### **6.2.5 Considérations éthiques**

Les informations collectées visent à améliorer la qualité de la prise en charge et sont nécessaires à la recherche. Leur obtention a respecté un certain nombre de principes éthiques touchant aux droits fondamentaux des personnes interrogées :

- le consentement éclairé des patients a été demandé avant qu'ils ne soient inclus dans la base Nadis<sup>®</sup> ;
- les patients ont été informés des objectifs de la base Nadis<sup>®</sup> et de son utilisation future ;
- la confidentialité des informations recueillies a été également assurée. Toutes les données recueillies pour des fins de recherche étaient anonymes.

## **7 Chapitre V- Plan d'analyse statistique et méthodes d'analyses des risques compétitifs**

Les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel STATA<sup>®</sup> (version 11) et se sont appuyées sur des méthodes classiques de l'épidémiologie descriptive et analytique. Un aspect plus particulier a été consacré aux modèles à risques compétitifs.

### **7.1 Statistiques descriptives**

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence de chaque modalité et leur pourcentage. Pour les variables quantitatives la description a fait appel aux moyennes (ou médianes) ainsi qu'aux valeurs extrêmes et écart-types. Une analyse univariée de survie par l'approche des causes-spécifiques de Cox et sous-répartition de Fine-Gray a également comparé l'incidence de l'arrêt des premières lignes chez les sujets exposés à une caractéristique donnée à celui du groupe de référence. Par exemple la coïnfection VIH/Hépatite virale versus les patients séropositifs au VIH seulement ; le stade sida C versus les patients ne présentant pas un stade Sida C.

Les analyses de survie ont été complétées par une description des caractéristiques des individus dont le suivi a été incomplet et par une comparaison de ces individus perdus de vue aux individus ayant un suivi complet. Dans la comparaison des patients perdus de vue aux patients suivis, les variables qualitatives ont été comparées avec le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson au risque alpha ( $\alpha$ ) égal à 5 %. La comparaison des variables quantitatives a été faite à l'aide du test de Student. Lorsque les conditions d'utilisations de ces deux tests (effectifs théorique inférieur à 5 - normalité et homoscélasticité non respectées) n'étaient pas satisfaisantes, nous avons utilisé les tests non-paramétriques appropriés à cet effet : le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test de Man et Whitney pour les variables quantitatives.

### **7.2 Modèles d'analyses des risques compétitifs**

Pour l'analyse multivariée, une analyse tenant compte des risques compétitifs a été réalisée. Dans la partie ci-dessous la théorie relative à l'analyse des risques compétitifs est présentée en détail.

#### **7.2.1 Introduction**

Les modèles de survie analysent les incidences d'événements  $j$  en tenant compte du délai écoulé depuis une origine des temps et permettent d'identifier les facteurs de risque de l'évènement  $j$  à

un temps  $t$ . Ils tiennent compte du fait que  $j$  ne peut être observé chez tous les patients (données censurées) soit par :

- perte de vue (le sujet est sorti de l'observation sans subir un événement  $j$  avant la fin de l'étude pour des raisons « classiquement » supposées indépendantes de l'événement) ou
- par censure administrative (le sujet est resté sous observation sans subir un événement  $j$  avant la date de fin de l'étude (date de point), définie a priori par les investigateurs de la dite étude. On parle généralement d'exclus vivants.

Ces modèles constituent un ensemble d'approches pouvant être représentées à chaque instant  $t$  en au moins deux états (« absence d'événement,  $J=0$  » / « présence d'au moins un événement,  $J=1,2,\dots,k$ »).  $J=0$  correspond, soit à la perte de vue ou à la censure administrative.  $J \neq 0$  correspond au passage irréversible de l'état  $J=0$  à un des états  $J=1,2,\dots,k$ . Le modèle à risques compétitifs en est un exemple : « non-événement », « événements concurrents » et « événement d'intérêt ». La particularité de ce modèle est que le risque de survenue de l'événement principal  $j$  est estimé en tenant compte du fait qu'il peut être modifié ou altéré par la survenue des autres événements  $j$  [123]. La survenue de l'évènement d'intérêt n'est donc pas indépendante des autres évènements, que l'on nomme ainsi évènements concurrents. Par exemple en cancérologie ; mortalité due aux cancers (événement d'intérêt) et mortalité due aux causes « autres » (événement concurrent). Le cancer peut jouer sur des causes de décès autres. La survenue d'un décès autres causes chez un patient atteint d'un cancer peut donc être un risque concurrent au décès par « cancer ». Dans le domaine du VIH/SIDA de nombreuses situations se prêtent à l'analyse des risques compétitifs. A titre d'illustration :

- délai depuis la séroconversion jusqu'à la survenue d'un stade C SIDA (événement d'intérêt) ou un décès non lié au SIDA (événement concurrent) [129] ;
- délai depuis la séroconversion jusqu'à l'initiation du traitement de la première ligne (événement d'intérêt) ou la survenue d'un stade C SIDA (événement concurrent) [130] ;
- temps depuis l'initiation du traitement jusqu'à la survenue d'un échec virologique (événement de type 1), d'un arrêt pour une raison non-virologiques (événement de type 2) ou une suppression virologique (événement de type 3) [131] ;
- délai depuis l'initiation du traitement jusqu'à la survenue d'une modification de la première ligne (événement de type 1), d'une interruption de traitement (événement de type 2) ou d'un décès (événement de type 3) [132].

A ce titre l'analyse des causes d'arrêts des premières lignes de traitement HAART est une situation à risques compétitifs. Par exemple, la survenue d'un arrêt pour échec, peut impacter la survenue d'un arrêt pour intolérance.

Dans l'analyse des risques compétitifs, il existe de nombreuses approches :

### **Approche directe**

Cette approche doit son nom, au fait que l'estimation et l'inférence de l'incidence cumulée d'un événement d'intérêt  $J=k$  sont directement liées à celle de l'incidence instantanée de cet événement. Depuis Fine et Gray [19] en 1999, plusieurs techniques ont été proposées pour une régression directe estimant la fonction d'incidence cumulée CIF (Cumulative Incidence Function) : Fine [133], Klein et Andersen [134] ou Scheike et al. [135]. Ces techniques peuvent être implémentées dans les logiciels R ou SAS.

### **Approche indirecte**

Dans cette approche, l'estimation et l'inférence de l'incidence cumulée d'un événement d'intérêt  $J=k$  ne sont pas liées seulement à celle de l'incidence instantanée de cet événement. Elles dépendent aussi des incidences instantanées des événements concurrents. Cette approche est largement représentée par la méthode cause-spécifiques de Cox [18].

### **Autres approches**

Cox [136] ou Larson et Dinse [137] ont proposé d'autres modèles ne contraignant pas les risques à être proportionnels. Lau et al. ont également proposé un modèle hybride [130]. Ces modèles supposent toutefois que la distribution à la fois de l'événement d'intérêt que concurrent ait été correctement spécifiée. Sun et al. [138] ont également proposé un modèle de régression intitulé « *flexible additive-multiplicative hazard model* » permettant d'estimer à la fois les effets des variables dépendantes et non-dépendantes du temps.

Néanmoins parmi toutes ces approches, deux techniques restent les plus populaires : la méthode des risques sous-répartitions d'incidence cumulée CIF de l'approche directe et la méthode des risques cause-spécifiques de Cox de l'approche indirecte. Dans la première technique, l'incidence cumulée associée au risque instantané sous-répartition de l'événement de type  $J=k$  est estimée par l'estimateur CIF de Kalbfleisch–Prentice [124-126] et l'effet des variables est très généralement analysé par le modèle sous-répartition de Fine et Gray [19]. Dans la seconde technique l'incidence cumulée associée au risque instantané cause-spécifique de l'événement de type  $J=k$  est généralement estimée par l'estimateur 1-KM de Kaplan-Meier [123, 139] et l'effet des variables sur ce risque spécifique est généralement identifié par le modèle cause-spécifique de Cox [18].

A propos du calcul de l'incidence cumulée estimée par les deux approches, il ne fait plus aucun doute que l'approche des risques causes-spécifiques de Cox surestime l'incidence cumulée [123,140], et que l'approche des risques sous-répartitions de Fine-Gray est à privilégier. Quant à l'identification des facteurs de risque, le débat de la meilleure approche reste ouvert ; les

deux approches donnant parfois des résultats similaires [130, 141] et d'autres fois différents [141]. Le choix entre les deux modèles pourrait dépendre de la question de recherche, de l'étiologie, de l'impact différentiel passif ou actif de l'événement compétitif sur l'effectif à risque [130], de la rareté ou non de l'événement compétitif [142], de l'effet du facteur de risque sur l'incidence instantanée ou sur l'incidence cumulée [143]. En pratique le choix de privilégier l'une ou l'autre approche reste donc débattu. Récemment des auteurs suggèrent d'implémenter les deux approches et de synthétiser les interprétations des résultats afin de comprendre la dynamique des effets sur l'incidence instantanée et l'incidence cumulée [20, 127]. Néanmoins des questions restent en suspens et il n'existe pas de consensus final entre les techniques causes-spécifiques de Cox et sous-répartition de Fine-Gray.

Ces questions seront abordés de manière plus détaillées, notamment à travers un travail de simulation que j'ai conduit dans le but d'aider au choix de la technique la plus appropriée à l'analyse des facteurs de risque en situation de risques compétitifs. La suite de cette section se compose des parties suivantes :

- définition et synonymes des risques concurrents ;
- bref aperçu historique ;
- théorie statistique des risques concurrents et revue des méthodes statistiques d'analyses ;
- application des techniques cause-spécifique et sous-répartition sur les données des arrêts des premières lignes de traitement antirétrovirales (article original) ;
- une problématique de simulation.

### **7.2.2 Définition et Synonymes**

Les définitions sont nombreuses mais se recoupent. La définition de Gail [144] en 1982 dans l'encyclopédie des sciences statistiques, donne une vue générale du terme risques compétitifs. Ce terme s'applique aux problèmes d'analyse de survie dans lesquels un objet est exposé à deux ou plusieurs types d'événements. La société internationale d'épidémiologie, dans sa récente édition du dictionnaire d'épidémiologie 2008 [145] gagne en précision et définit le risque compétitif comme un événement qui soustrait un sujet d'être à risque de l'événement principal étudié. Par exemple, dans une étude sur le tabagisme et le cancer du poumon, un sujet qui meurt de maladie coronarienne n'est plus à risque de cancer du poumon, dans cette situation, la maladie coronarienne est un risque concurrent. Une définition explicite est fournie par des auteurs comme Gooley et al. Le risque compétitif est un événement dont la survenue empêche

l'apparition de l'événement principal sous examen ou modifie fondamentalement la probabilité d'occurrence de ce principal événement [123].

Le modèle statistique associé à l'analyse des risques compétitifs est souvent représenté par un schéma d'état. On distingue le modèle à risques compétitifs classique et le modèle à risques semi-compétitifs [127].

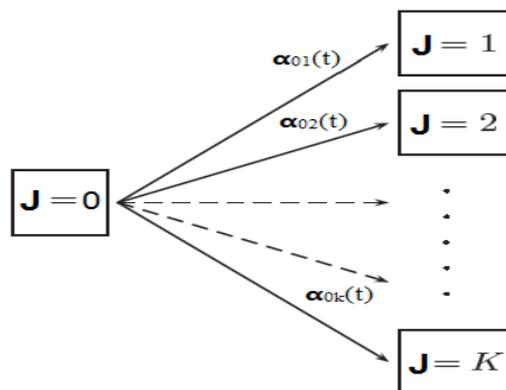


Figure 9 : modèles à j risques compétitifs

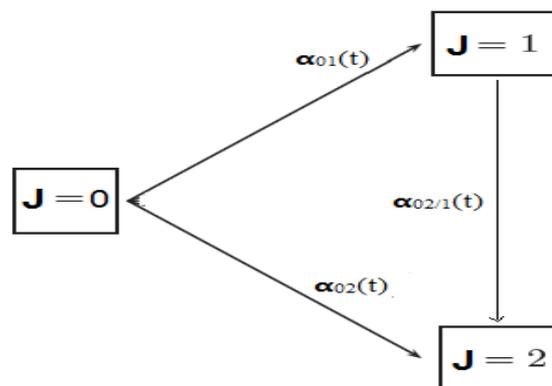


Figure 10 : modèles à risques semi-compétitifs pour deux événements

---

**Légende :** dans la figure 9 la survenue du premier événement empêche l'autre, alors que dans la figure 10 l'événement principal n'est pas possible lorsque l'événement compétitif se produit en premier, mais l'inverse étant possible [127].

Dans ces représentations, le modèle est considéré comme issu d'un processus multi-état. Celui-ci est un processus stochastique qui représente l'état occupé par un individu au cours du temps. L'espace des états est un ensemble discret (dénombrable). Lorsque  $j(t) = k$ , cela signifie que l'individu se trouve dans l'état  $k$  à l'instant  $t$ . Un état est une condition physique (sain, malade, mort, arrêt de première ligne, etc.). Un état est absorbant si aucune sortie de cet état n'est possible (exemple, le décès). La transition est un changement d'état. Par exemple le passage de  $j=0$  à  $j=1$ . Le modèle statistique spécifie quelles sont les transitions possibles et parmi celles-ci quelles sont les forces de passage entre états au moyen de probabilités de transition et fonctions de risque (ou hasard en anglais) instantané représenté sur la figure par  $\alpha_{01}(t)$ .

---

Dans la figure 9 ci-dessus, les événements compétitifs sont mutuellement exclusifs (si un sujet subit l'événement  $j=1$  par exemple, il ne peut subir l'événement  $j=2$ ).

La survenue de l'un modifie le risque de l'autre et vice versa. Cette situation se rencontre dans plusieurs disciplines : en démographie, en médecine, dans les assurances, dans l'industrie, etc. Dans la figure 10 représentant le modèle à risques semi-compétitifs, la survenue de l'un modifie le risque de l'autre et l'inverse n'est pas vrai. Par exemple, un individu peut avoir un stade SIDA et survivre, mais mourir par la suite d'une cause « autre ». Pour cet individu, on peut observer à la fois le temps d'événement SIDA et le temps de décès. Toutefois, si une personne décède sans avoir eu un événement SIDA, on ne peut observer que le temps de décès.

Quelques soient les nombreuses disciplines où les situations de risques concurrents se rencontrent, le terme « competing risks » ou « competing risk » est largement et uniformément employé dans la littérature anglophone. Toutefois d'autres terminologies ou synonymes sont utilisés par certains auteurs pour désigner l'analyse des risques concurrents. Certaines terminologies emploient les fonctions et quantités d'intérêts estimables pour l'incidence instantanée et l'incidence cumulée dans le cadre des risques concurrents. Caplan et al. utilisent « risk of cause-specific failure » [146]. Il est également aisé de trouver les appellations suivantes « *competing cause ; competing outcome ; competing endpoints ou competing events* » [147] voire même « *cause-deleted life table* » [145]. Dans la littérature francophone Com-Nougé et al. [148] préconisent le terme « risques concurrents » au lieu du très populaire terme « risques compétitifs » [149, 150] traduction semble-t-il inexacte de l'expression anglaise « competing risks ».

### 7.2.3 Bref aperçu historique

Le concept des risques concurrents remonterait au 17<sup>ème</sup> siècle dans plusieurs disciplines :

- dans les assurances, pour étudier les causes de décès et les incapacités afin d'octroyer les rentes viagères communes à l'une ou l'autre partie. L'Hôtel-Dieu de Paris offrait dès 1680 des rentes correctement évaluées [151].
- en médecine, Daniel BERNOULLI a étudié en 1760 les avantages de la vaccination contre la variole sur les types d'espérance de vie : espérance de vie de la population naturelle (cohorte de Halley) : 26 ans et 7 mois ; espérance de vie de la population sans variole et sans inoculation : 29 ans et 9 mois ; espérance de vie de la population sans variole mais avec inoculation : 29 ans et 7 mois [152].

- dans le secteur industriel, pour étudier la défaillance d'un élément d'une chaîne de production après la suppression d'une autre source de panne.
- en démographie, pour étudier la probabilité d'un couple de se marier ou de vivre en concubinage [150].

En recherche médicale, depuis les travaux de Bernoulli en épidémiologie, l'analyse des risques compétitifs a connu un regain d'intérêt dans de nombreux domaines. Si les situations y relevant sont formellement connues depuis le 17<sup>ème</sup> siècle, les techniques statistiques n'ont été performantes que récemment. Le modèle de Bernoulli a été résumé au concept de taux relatif ou taux *per capita*. L'idée consiste à ramener la variation totale d'une population à un seul individu en imaginant bien sûr un comportement homogène de ses membres [152]. Disposant de peu de données, Bernoulli avait utilisé les calculs différentiel et intégral, outil mathématique mis au point dans la seconde moitié du 17<sup>ème</sup> siècle entre autres par Newton ou Leibniz, pour extraire de la table d'Halley l'espérance de vie avec ou sans vaccination antivariolique [153].

En 2005 dans l'encyclopédie de Biostatistique, Tsiatis cite un article intitulé *on the law of mortality* de Makeham publié en 1874 [154], formulant la loi de composition des forces de décroissance et l'appliquant à la théorie des risques concurrents [155]. Un modèle de décroissance multiple est un modèle de Markov<sup>6</sup> à temps continu avec un état transitoire et k-état absorbant. Un état est absorbant si aucune sortie de cet état n'est possible (exemple, le décès).

Une autre approche modélisant les risques concurrents est celle des temps d'évènements latents (*latent failure time*) suggérés par Sampford en 1952 [156]. Dans cette approche chaque individu aurait deux temps latents  $T_1$  et  $T_2$ , où  $T_1$  correspondrait au temps d'évènement d'intérêt et  $T_2$  au temps d'évènement concurrent. Sampford assumait que  $T_1$  et  $T_2$  sont indépendants et normalement distribués et qu'un évènement survient à un temps  $T$  égal au minimum de  $T_1$  et  $T_2$ . En 1960, Berkson et Elveback [157] considèrent un modèle similaire pour l'étude de l'effet du tabac sur le cancer du poumon et assument que les temps latents sont des variables aléatoires indépendantes et exponentiellement distribuées. En 1971, David et Moeschberger généralisent cette idée à  $k$  types d'évènement avec l'ensemble des distributions d'analyse de survie [158].

De nombreuses critiques, résumées par Allignol et al. [159], ont été émises à l'encontre du modèle des temps d'évènements latents :

---

<sup>6</sup>Hypothèse de Markov : le passé est entièrement résumé par la seule connaissance de l'état présent.

1. la structure de dépendance créée entre  $T_1$  et  $T_2$  n'est en général pas identifiable [160] ;
2. puisque les temps latents  $T_1$  et  $T_2$  ne sont pas observables, ils ont alors quelque chose d'hypothétique, qui remet en cause leur plausibilité dans des contextes pratiques biomédicales [161] ;
3. le point de vue du modèle des temps d'événements latents peut être contesté et l'on peut se demander s'il constitue une approche encore fructueuse pour répondre à la question de base des risques concurrents [162].

En dépit de ces critiques le modèle des risques spécifiques des temps latents demeure encore l'approche prédominante pour simuler les données des risques concurrents.

Une alternative d'analyse du scénario des risques concurrents est l'approche des causes-spécifiques décrite par Beyersman et al. [163]. Les deux approches ont en commun la définition du temps  $T$  égal au minimum de  $T_1$  et  $T_2$  avec pour événement égal au type 1 ( $j=1$ ) si  $T_1 < T_2$  si non  $j=2$  correspondant à l'événement de type 2. Mais l'approche des causes-spécifiques ramène le problème d'analyse à un contexte multi-état et n'impose pas de structure supplémentaire entre  $T_1$  et  $T_2$ . Dans cette formulation, les auteurs considèrent le risque pour l'événement d'intérêt  $\alpha_{0_1}(t)$ , et le risque pour l'événement concurrent,  $\alpha_{0_2}(t)$  comme des quantités identifiables sur les données. Dans un souci de simplification, un seul événement concurrent a été considéré mais les interprétations sont généralisables à plusieurs événements. Les deux risques pouvant être estimés à partir des données, leur forme combinée, constituant le risque totale de survenu de n'importe quel événement, correspond à la somme  $\alpha(t) = \alpha_1(t) + \alpha_2(t)$ . Etant donné que les risques s'accumulent selon  $\alpha(t)$ , les temps d'événements sont observables. La survenue de l'événement d'intérêt ou concurrent n'est déterminée que par les deux composantes du risque total. L'événement sera celui d'intérêt avec une probabilité  $\frac{\alpha_1(t)}{\{\alpha_1(t) + \alpha_2(t)\}}$  ou celui concurrent avec une probabilité 1 moins cette dernière.

## 7.2.4 Théorie statistique des risques concurrents

### 7.2.4.1 Rappel sur les analyses de survie

Comme la plupart des modèles statistiques, le modèle à risques compétitifs répond à un certain nombre de questions. Comme vu plus haut, ces questions se sont développées à partir de la santé publique et des statistiques de mortalité. Connaissant les effectifs annuels de décès par classe d'âge (origine des temps : la naissance), et par causes de décès<sup>7</sup>, par exemple différentes maladies, le problème consistait à :

1. Estimer la courbe de mortalité correspondante à chaque cause
2. Analyser l'effet de covariables sur cette cause
3. Prédire l'effet d'une réduction de la mortalité associée à une cause sur les courbes de survie associées aux autres causes. C'est-à-dire si une population est exposée à plusieurs risques de décès, comment varie le taux de mortalité si l'un des risques est éliminé ?

Ces questions illustrent typiquement les concepts de nature statistique posés en analyse de survie. Parmi ces concepts on note :

1. l'échelle des temps : âge, temps calendaire, temps de participation ou délai d'événement, durée de l'étude, recul minimum, etc.
2. l'effectif à risque (*Risk set* ou *Disease-free individuals*) est le nombre de sujet qui sont à risque de subir l'événement à un temps donné. Cette notion est primordiale en analyse des données de survie et nous la rencontrerons par la suite (voir figure 13).

Pour une population donnée, on s'intéresse à la distribution de la variable aléatoire, continue positive, notée  $T$  et nommée délai d'événement, la loi de probabilité de  $T$  peut être caractérisée par plusieurs fonctions liées entre elles et qui sont définie sur  $\mathbb{R}^+$ , l'ensemble des réels positifs. Ces fonctions sont :

3. fonction de densité de probabilité,  $f(t)$  est la probabilité de subir l'événement dans un intervalle infinitésimal entre  $t$  et  $t + \Delta(t)$  pour un sujet.

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \quad (1)$$

4. fonction de répartition ou d'incidence cumulée, ou risque,  $F(t)$ . Elle représente la probabilité de subir l'événement entre 0 et  $t$ . C'est le paramètre global décrivant la

---

<sup>7</sup> Cela explique pourquoi on parle souvent de « causes » aussi bien que de « types d'événements »

fréquence de l'événement d'intérêt. Schématiquement elle correspond à la fraction du nombre de cas incident, entre 0 et t, divisé par l'effectif à risque. La fonction d'incidence cumulée intègre donc l'ensemble des événements observés avant t mais décrit mal la dynamique instantanée du processus. Cette dynamique s'exprime souvent sous la forme d'une fonction de risque instantané qui est le paramètre local décrivant la fréquence de l'événement d'intérêt. La relation entre la fonction de densité de probabilité et la fonction de répartition est :

$$F(t) = \int_0^t f(u) d(u) \quad (2)$$

La fonction de répartition est monotone et croît nécessairement entre 0 et t. On a :

$$F(0)=0 \text{ et } \lim_{t \rightarrow +\infty} F(t) = 1$$

La relation avec la fonction de survie est :  $F(t) = 1 - KM$

5. fonction de survie, S(t). Elle est préférée, en analyse de survie standard, à F(t) (ci-dessous). Elle représente la probabilité de subir l'événement au-delà de t, c'est à dire d'être encore "vivant" (synonyme de *indemne de*) en t. Elle décroît de 1 à 0, c'est à dire que la probabilité d'être indemne de l'événement en 0 est de 1 et que cette probabilité est nulle lorsque le temps est suffisamment important.

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t) \quad (3)$$

La fonction S(t) est estimée dans l'énorme majorité des cas par l'estimateur non-paramétrique de Kaplan-Meier [139]. Dans certains articles on note S(t) par KM [123].

6. Fonction de risque instantané (*instantaneous hazard*) ou incidence instantanée

$$\begin{aligned} \alpha(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t / T \geq t)}{\Delta t} \\ &= \frac{f(t)}{S(t)} \end{aligned} \quad (4)$$

$\alpha_{(t)} \Delta(t)$  est la probabilité de subir l'événement dans un intervalle infinitésimal entre t et t + Δ(t) pour un sujet, conditionnellement au fait que ce sujet est encore à risque à l'instant t. Son unité est le nombre d'événement par personne-temps. L'échelle du temps dépend de la nature d'événement d'intérêt et du choix de l'investigateur. La fonction de risque instantané est celle qui est le plus souvent utilisée dans les modèles de régression. Il faut remarquer que cette fonction peut croître, rester constante, ou décroître à mesure

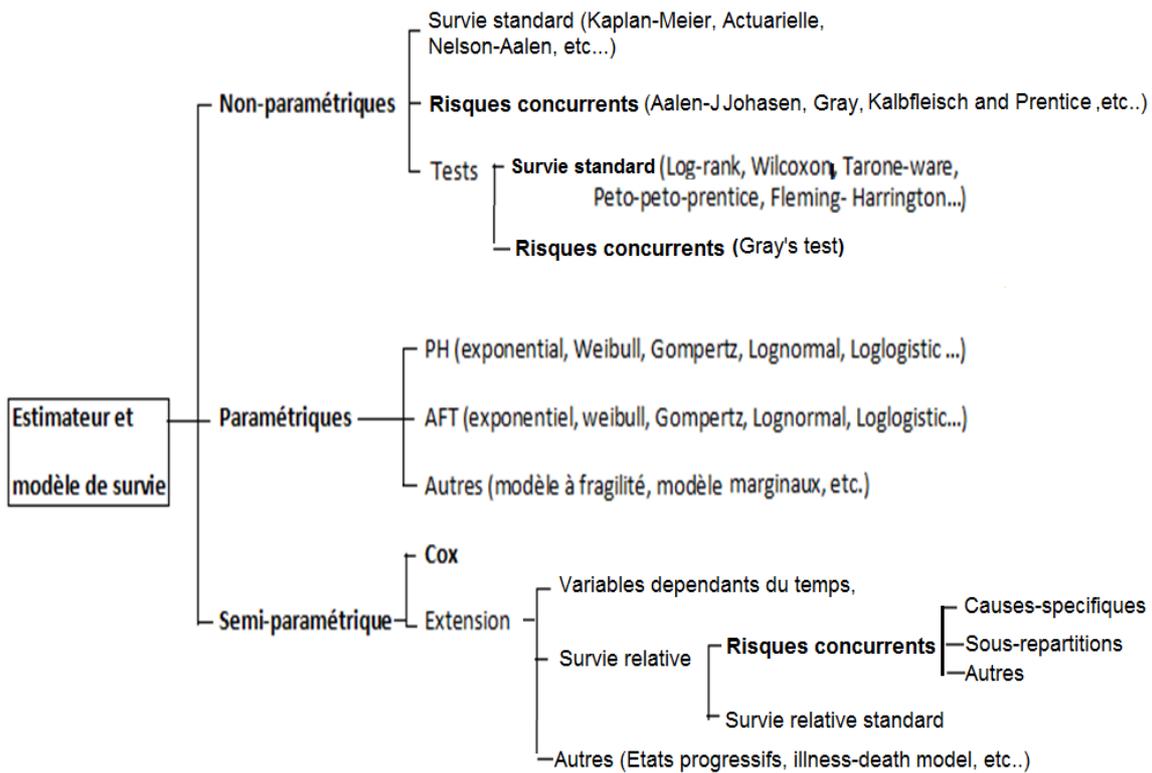
que le temps de suivi croît. Cette fonction de risque peut être paramétrable (exprimable sous forme d'une formule ou d'une loi mathématique). Une relation non-paramétrique entre la fonction de risque instantané et la fonction de survie  $S(t)$  est :

$$S(t) = e^{-\Lambda(t)} \text{ ou } F(t) = 1 - e^{-\Lambda(t)} \quad (5)$$

Où  $\Lambda(t)$  est la fonction de risque cumulé (*cumulative hazard*) ou l'intégrale de fonction de risque instantané. La relation (5) fondamentale en épidémiologie, est connue sous le nom de *one-to-one correspondence* (une relation de binôme) entre l'incidence instantanée et l'incidence cumulée sous l'hypothèse de censure à droite non-informative. Elle traduit que pour une fonction de risque instantanée donnée on peut obtenir la fonction de survie  $S(t)$  (ou par-delà la fonction d'incidence cumulée,  $F(t)$ ) et vice-versa. Pour une incidence cumulée donnée, la fonction de risque instantanée peut être calculée. Il s'agirait d'une relation de binôme dans laquelle la connaissance de la variation de l'un déduit celle de l'autre. Cela permet d'extrapoler les conclusions des modèles de régressions fondés sur l'incidence instantanée, à la probabilité de survenue de l'événement,  $F(t)$  et par-delà à la fonction de survie  $S(t)=1-F(t)$ . Sous l'hypothèse d'indépendance non-informative, la fonction de risque cumulé à un instant  $t$  peut être obtenue par l'estimateur de Nelson-Aalen,  $\hat{\Lambda}(t)$ . Il s'agit de la somme des fonctions de risque instantané à chaque temps d'événement.

$$\hat{\Lambda}(t) = \int_0^t \alpha(t) d(t) \quad (6)$$

Pour une vue d'ensemble, on peut systématiser les modèles de survie suivant qu'on paramètre ou non la fonction qu'on souhaite estimer. La figure 11 ci-dessous décrit une brève classification schématique des estimateurs et modèles d'analyses de survie.



**Figure 11** : classification schématique des estimateurs et modèles de survie

**Légende** - Paramétrique : exprimable sous forme d'une formule ou loi mathématique. Non-paramétrique : on ne fait pas d'hypothèse sur l'allure de la fonction au cours du temps. Semi-paramétriques : cette approche est un compromis entre les deux précédentes approches. Elle établit une relation paramétrique entre les variables explicatives et la distribution des survenues d'événements sans donner à celle-ci une forme spécifique. Pour cette approche, le modèle le plus couramment utilisé en analyse de survie est le modèle des risques proportionnels (Proportional Hazard model, PH). Modèle de temps de la survie accélérée (AFT pour Accelerated Failure-Time models).

### 7.2.4.2 Risques concurrents : qu'est ce qui est différent de la survie standard ?

En survie standard pour chaque patient, on ne considère qu'un événement. Imaginons la situation ci-dessous dans laquelle le critère de jugement est l'arrêt dû à l'intolérance.

- Patient1 | \_\_\_\_\_ | arrêt pour intolérance (critère de jugement)
- Patient2 | \_\_\_\_\_ | arrêt pour échec
- Patient3 | \_\_\_\_\_ | arrêt pour simplification
- Patient4 | \_\_\_\_\_ | arrêt pour causes « autres »
- Patient5 | \_\_\_\_\_ | exclu vivant
- Patient6 | \_\_\_\_\_ | perdu de vue

Dans un modèle de survie classique tout autre évènement autre que le critère d'intérêt (ici l'arrêt pour intolérance) est censuré : un tel cas est donc considéré comme n'ayant pas fait l'évènement. Cette façon de gérer la censure fait l'hypothèse que la survenue du critère d'intérêt n'est en rien liée à la survenue des autres évènements et vice versa, et que la probabilité de faire le critère de jugement chez les censurés (quelle que soit la cause de la censure) est la même que celle de la population encore à risque (on parle de censure non informative). Le modèle est très souvent schématisé en deux états [149, 164].

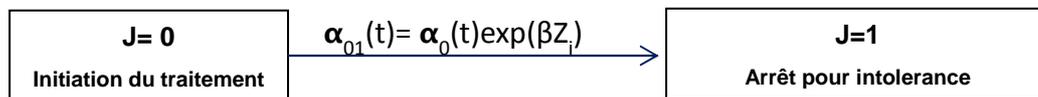


Figure 12 : modèles de survie standard, exemple d'arrêt pour intolérance

En analyse de risques concurrents plusieurs types d'évènements différents sont susceptibles de survenir mais on observe un seul événement par patient. Le modèle à risque compétitif fait l'hypothèse d'une censure informative et donc d'un lien possible entre l'évènement d'intérêt et les autres évènements concurrents. Ainsi le patient exclu-vivant est différemment traité que celui ayant fait un évènement concurrent, car la survenue de cet évènement concurrent (par exemple, l'arrêt pour échec) modifie la possibilité d'observer un arrêt pour intolérance chez ce même patient, liant de fait les deux évènements.

Le modèle est schématisé en processus multi-état (voir figure 9 et 10). Le problème des risques concurrents généralise donc le problème d'analyse de la durée de survie avec censure à droite de la façon suivante : le temps écoulé depuis une origine jusqu'à la survenue d'un événement unique est caractérisé, en plus des propriétés temporelles (densité temporelle de survenue, fonction de survie, risque instantané ou cumulé, etc.) par son type. Ce temps est le minimum

entre le temps de censure et le temps de survenue des divers événements. L'indicatrice du type d'événement est généralement codée 0 si l'observation est censurée, 1 si l'événement observé est celui d'intérêt, et 2, 3, 4 s'il s'agit d'un événement concurrent. Si on s'intéresse par exemple au temps depuis l'initiation du traitement jusqu'à l'arrêt pour échec en relation avec des facteurs de risques au début de l'étude (âge, sexe, CD4, etc.), la survenue d'un événement concurrent (par exemple, l'intolérance) peut modifier la probabilité de survenue de l'échec. Cela ne doit pas être confondu avec la censure à droite standard, telle que la perte de vue. Lorsqu'un patient est perdu de vue il est encore considéré comme à risque de subir l'arrêt pour intolérance (même risque que la population encore à risque et sous observation) — c'est juste que l'investigateur n'est pas en mesure de collecter précisément le temps auquel celui-ci survient. En revanche, l'échec est un état théoriquement considéré comme permanent qui empêche une survenue future de l'intolérance de la première ligne. Alors que la censure à droite standard empêche simplement d'observer l'événement d'intérêt, un événement concurrent empêche l'événement d'intérêt de se produire. La conséquence majeure de cette situation se traduit dans les estimations de la probabilité (incidence cumulée) de survenue de l'événement d'intérêt et de ses facteurs de risques. Elle conduit à la perte du *one-to-one correspondence* [140, 165] entre l'incidence instantanée et l'incidence cumulée avec pour effet capital que les modèles de régression identifiant les facteurs de risques et fondés sur l'incidence instantanée ne peuvent pas immédiatement extrapolés leurs conclusions sur l'incidence cumulée et par-delà sur la fonction de survie  $S(t)$ .

La perte du *one-to-one correspondence* est donc la principale caractéristique des risques concurrents [140]. Cela a deux implications importantes sur l'estimation de l'incidence cumulée et sur celle de l'effet des covariables liées à cette incidence cumulée :

1. sur l'estimation de l'incidence cumulée, l'estimateur 1-KM de la survie standard qui traite les événements concurrents comme des censures à droite standard (perdu de vue, censure administrative) est biaisé [166, 167]. L'analyse des raisons de ce biais se situerait principalement sur la manière d'estimer l'effectif à risque. Le complément 1-KM considère que la population suivie n'est soumise qu'au seul risque  $\alpha_1(t)$  de l'événement d'intérêt. Comme la perte de vue, une personne ayant subi un événement concurrent n'est plus comptabilisé dans l'effectif à risque. Le dénominateur constitué de cet effectif à risque diminuant (voir la figure 13 plus bas), la quantité 1-KM devient grand au fur et à mesure que survienne un événement concurrent. L'interprétation nécessite des risques indépendants<sup>8</sup> et un contexte virtuel (contrefactuel) où l'événement de type 1 ne se produit pas en

---

<sup>8</sup>L'hypothèse de censure indépendante en survie suppose qu'un individu censuré au temps  $t$ , doit être représentatif des sujets qui sont toujours à risques à ce moment. En d'autres termes, ceux censurés ne doivent pas être des personnes présentant systématiquement des risques élevés ou faibles de l'événement d'intérêt.

compétition [127,140,168]. Cela oblige à faire l'hypothèse que  $\alpha_1(t)$  n'est pas altéré ou modifié par l'événement concurrent dont le risque instantané serait nulle ( $\alpha_2(t) = 0$ ). Celle-ci est une hypothèse assez forte et difficilement vérifiable. Récemment, dans le manuel d'analyse de survie du logiciel STATA11 (*A Stata Press Publication*, 2009, page 199) [168], il est d'ailleurs admis qu'indépendamment du fait que l'hypothèse d'indépendance tienne ou non, l'estimateur 1-KM n'est encore pas représentatif de l'incidence cumulée estimée dans un contexte de risques concurrents. La notion de risques concurrents indépendants est évasive et insaisissable, et ne peut être vérifiée sans hypothèses restrictives supplémentaires. Elle n'est plus nécessaire pour l'inférence sur l'incidence instantanée ou cumulée [140]. Le débat semble donc être clos sur ce point.

2. La deuxième implication concerne l'estimation de l'effet des covariables liées à l'incidence cumulée. La manière dont les covariables sont associées à la fonction de risque instantané, estimant l'incidence instantanée (modèle de Cox classique) peut ne pas coïncider avec la façon dont elles sont associées à la fonction estimant l'incidence cumulée (modèle de Fine-Gray). Sous l'hypothèse du *one-to-one correspondence*, la survie standard considère l'effet d'une covariable comme identique sur l'événement d'intérêt et l'événement concurrent. Or l'effet peut différer selon l'événement comme l'a illustré Gray en 1988 [165]. C'est-à-dire que, même si une covariable donnée n'a pas d'effet direct sur l'incidence instantanée de l'événement d'intérêt, elle peut encore influencer son incidence cumulée en affectant l'incidence instantanée d'un des événements concurrents. Inversement, il est possible qu'une covariable puisse avoir un impact significatif sur l'incidence instantanée de l'événement d'intérêt, mais n'ait aucun impact sur son incidence cumulée.

Ces deux implications de la perte du *one-to-one correspondence* doivent rester à l'esprit lorsqu'on décide de faire une inférence avec les techniques de la survie standard dans un contexte de risques concurrents. Puisque les événements concurrents sont donc distincts de la censure standard, l'analyse des risques concurrents nécessite une nouvelle méthodologie. En dépit des événements concurrents, l'idée principale consiste à rétablir cette *one-to-one correspondence* entre l'estimateur de l'incidence instantanée, sur laquelle est fondée la majorité des modèles de régression, et l'estimateur de l'incidence cumulée qui permet d'interpréter la notion du risque en épidémiologie ou probabilité d'événement.

### 7.2.4.3 Estimation de la probabilité d'événements

Les approches étendent l'analyse de survie standard. Soit :

- $J$  indiquant l'état ( $J \geq 2$ ) dans lequel se trouve un patient à chaque instant
- $T_j$  pour  $j \in \{1, \dots, j\}$  : la durée jusqu'à l'apparition d'un événement du  $j^{\text{ième}}$  type en l'absence des autres risques. On observe seulement :
- $T = \min(t > 0 / j \neq 0)$  ;  
 $k = j$  lorsque  $\min(T_1; \dots; T_J) = T_j$  : par exemple  $k = j$  lorsque l'événement est dû au  $j^{\text{ième}}$  risque parmi les  $J$  causes possibles.

En présence des événements concurrents, la fonction de répartition estimant la probabilité de survenue d'un événement d'intérêt est disloquée en trois fonctions : 1- la fonction de répartition de la probabilité brute « *crude probability* » ; 2- la fonction de répartition de la probabilité nette « *net probability* » associée au  $j^{\text{ième}}$  type et 3- la fonction de répartition de la probabilité spécifique « *partial crude probability* » associée au  $j^{\text{ième}}$  type.

1. la fonction de répartition de la probabilité brute,  $F(t) = P[T \leq t]$

C'est la probabilité de subir l'événement d'un type spécifique en présence de tous les autres risques qui agissent sur la population [155]. Cela est aussi appelé *risque absolu*. Un exemple de probabilité brute est la réponse à la question : quelle est la probabilité pour un patient primo-traité de subir un arrêt pour intolérance ?

2. la fonction de répartition de la probabilité nette associée au  $j^{\text{ième}}$  type,  $F_j(t) = P[T_j \leq t]$

C'est la probabilité de subir l'événement dans la situation hypothétique qu'un risque spécifique est le seul risque agissant sur la population [155]. En d'autres termes, c'est la probabilité d'événement si un type d'événement spécifique est éliminé de la population. Par exemple, quelle est la probabilité d'être indemne d'événement si l'intolérance était la seule cause d'arrêt des premières lignes d'antirétroviraux ?

3. la fonction de répartition de la probabilité spécifique associée au  $j^{\text{ième}}$  type,  $F^j(t) = P[T \leq t, k=j]$

C'est la probabilité de subir l'événement d'un type spécifique si certains types d'événements étaient éliminés de la population [155]. Par exemple, quelle est la probabilité pour un primo-traité de subir un arrêt pour intolérance si l'échec ou la simplification ou les causes « autres » d'arrêts des premières lignes d'antirétroviraux étaient éliminés ?

On a toujours :

$$F = \sum_{j=1}^k F^j$$

Si les risques concurrents sont indépendants alors on a

$$1 - F = \prod_{j=1}^k (1 - F_j). \text{ NB : } F^j(\infty) < 1 \text{ et } P[T > t, j = k] \neq 1 - P[T \leq t, j = k]$$

La répartition concerne également la fonction de risque instantané

1. Fonction de risque instantané global

$$\alpha(t) = \frac{\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} P(t \leq T < t + \Delta t / T \geq t)}{\Delta t} \quad (7)$$

2. Fonction de risque instantané nette associée au  $j^{\text{ième}}$  type

$$\alpha_j(t) = \frac{\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} P(t \leq T_j < t + \Delta t / T_j \geq t)}{\Delta t} \quad (8)$$

3. Fonction de risque instantané spécifique associée au  $j^{\text{ième}}$  type

En risque concurrent, c'est cette fonction qui est appelée *cause-spécifique hazard function* (CSH)

$$\alpha^j(t) = \frac{\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} P(t \leq T < t + \Delta t, k = j / T \geq t)}{\Delta t} \quad (9)$$

On a toujours

$$\alpha = \sum_{j=1}^j \alpha^{(j)} \quad (10)$$

### 7.2.4.3.1 Méthode d'analyse basée sur la fonction de risque cause-spécifique (Approche indirecte)

L'équivalent de la fonction *instantaneous hazard* en analyse des risques compétitifs est la fonction *cause-specific hazard* (CSH)<sup>9</sup>. Au lieu que l'incidence cumulée de l'événement d'intérêt ne dépende que du seul *cause-specific hazard*  $\alpha_1(t)$ , elle est ici fonction de l'ensemble des *cause-specific hazard*  $\alpha_1(t) + \alpha_2(t)$ . L'estimateur  $F(t)=1-KM$  de l'incidence cumulée en survie standard sera nommé par la suite CIF dans le cadre des risques concurrents.

$$CIF = P(T \leq t, J = 1) = \int_0^t P(T > u-) \alpha_1(u) du \text{ pour } j = 1, 2$$

$$\text{et } P(T > t) = e^{-\int_0^t (\alpha_1(u) + \alpha_2(u)) du} \quad (11)$$

Elle est liée à la fonction de survie par l'expression (12)

à partir de de la relation 4 on a pour l'événement d'intérêt :  $\alpha_1(t) = \frac{f_1(t)}{S(t)}$

$f_1(t)$  est la fonction de densité de probabilité de l'événement de type 1

$S(t)$  est la fonction de survie. Dans le cadre des risques concurrents  $S(t) = 1 - [F_1(t) + F_2(t)]$  (12)

Afin de faire une inférence pour l'estimateur CIF, il est nécessaire de modéliser l'ensemble des deux fonctions *cause-specific hazard* [141]. Ceci rend difficile l'interprétation des résultats issus de l'approche indirecte des *cause-specific hazard*. Le CIF de l'événement de type 1 n'est pas directement lié à son seul *cause-specific hazard*  $\alpha_1(t)$ . Pour rendre ce lien direct, une approche dénommée approche de la fonction d'incidence cumulée « cumulative incidence function approach » a été proposée.

---

<sup>9</sup>Afin de standardiser les notations désignant les abréviations des fonctions *Cause-Specific Hazard* et *Subdistribution Hazard*, Latouche et al. (2013) proposent respectivement CSH et SH ou pour leur ratio, CSHR et SHR.

Pour les notations des lettres grecques Fine et Gray (1999) avaient utilisés  $\lambda$  pour la fonction *Subdistribution Hazard*. Latouche et al. (2007) ou Beyersman et al. (2007) ont utilisé  $\alpha$  pour la fonction *Subdistribution Hazard* et  $\lambda$  pour la fonction *Cause-Specific Hazard*.

### 7.2.4.3.2 Méthode d'analyse basée sur la fonction d'incidence cumulée « cumulative incidence function approach, CIF » (Approche directe)

L'estimateur CIF est connu sous plusieurs dénominations « absolute cause-specific risk », « crude incidence function » [127]. La technique la plus utilisée est celle développée par Fine-Gray en 1999 [19] et fondée sur la fonction de risque sous-répartition (*Subdistribution Hazard, SH*) [165]. Dans cette approche, les auteurs ont construit un inconvenient temps  $\tau$  d'événement d'intérêt '*improper failure time*' pour que le lien entre les estimations de l'incidence instantanée et incidence cumulée soit directement interprétable.

$$\tau := \min(t > 0 / J_t = 1)$$

Le temps  $\tau$  est une « pseudo » variable aléatoire, égale à T si T correspond au délai jusqu'à l'apparition de l'évènement  $j$  étudié, et à l'infini sinon. En effet, étant donné que dans cette approche, tout se passe comme si seul l'évènement  $j$  est étudié, le délai jusqu'à l'évènement  $j$  est considéré assimilé à l'infini si un patient ne subit pas cet évènement. Par exemple s'il subit l'évènement concurrent. Toutefois ceci pose une difficulté dans l'inférence habituelle, où l'on suppose généralement connaître le minimum entre le temps d'évènement et le temps de censure C. Néanmoins si un évènement concurrent est observé pour un sujet, l'observation de ce patient s'arrête. Autrement dit si l'évènement est par exemple l'échec, la simplification ou les « causes autres », le temps  $\tau$  pour l'intolérance est considéré proche de l'infini. Le temps de censure C est égal à  $\min(\tau, C)$ . Mais puisque l'observation est interrompue on ne peut pas connaître ce potentiel futur temps de censure. Ce problème a été résolu par Fine et Gray [19] à l'aide de la technique de pondération de la probabilité inverse de censure (IPCW method) décrite par Robins et al. (1992). Récemment, une alternative potentiellement plus accessible sur la base des imputations multiples a été proposée par Ruan et Gray [169]. L'idée de base est que les temps de censures inconnus sont imputés par tirages au sort à partir de la distribution de censure conditionnelle étant donné que la censure de l'évènement d'intérêt s'est produite après la survenue de l'un des évènements concurrents. L'approche des imputations multiples a un avantage sur la méthode IPCW puisqu'elle ne nécessite aucun logiciel spécial et permet facilement l'analyse de certaines situations (exemple, analyse stratifiée, cluster). Une autre approche vient d'être également proposée par Geskus [170], reposant sur un estimateur produit-limite pondéré.

La fonction d'incidence instantanée  $\lambda$  associée à  $\tau$  est dénommée ici fonction de sous-répartition.

$$\lambda^j(t) = \frac{\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} P(t \leq \tau < t + \Delta t, k = j / \tau \geq t)}{\Delta t} \quad (13)$$

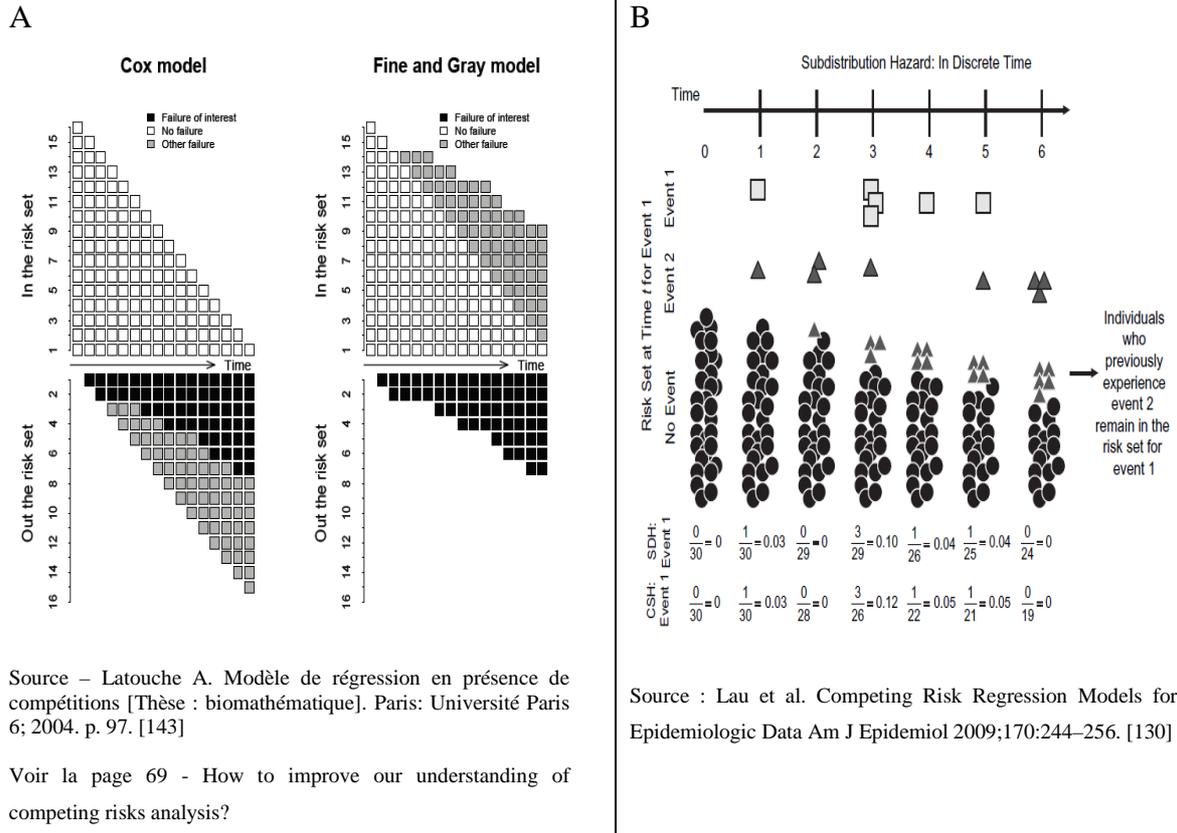
Elle est liée à la fonction d'incidence cumulée par l'expression (14)

$$\lambda^j(t) = \frac{f^j(t)}{1 - F^j(t)} \quad (14)$$

Suivant l'effectif à risque cette expression de  $\lambda$  est donnée par l'expression (15)

$$\lambda^j(t) = \frac{\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} P(t \leq T < t + \Delta t, k = j / T \geq t \cup (T \leq t \cap k \neq 1))}{\Delta t} \quad (15)$$

Dans cette approche, il est à noter que l'ensemble des personnes à risques n'est pas naturel car il est composé des personnes n'ayant pas subi d'évènements avant le temps  $t$  ainsi que des personnes ayant subi un évènement autre que l'évènement  $j$  avant  $t$  (voir la figure 13 plus bas). Tout se passe comme si les patients ayant eu un évènement concurrent étaient remis dans le pool des personnes encore à risque de faire l'évènement d'intérêt. Les auteurs Fine et Gray remarquent qu'une telle construction à des précédents en analyse de survie, notamment dans les modèles de guérison d'analyse de survie [171], dans lesquels un sous-groupe de population ne faisant pas l'évènement est pourtant inclus dans l'effectif à risque pour le calcul de la fonction de survie. Ces sujets fictifs sont nommés par Lau et al. [130] comme des « *placeholder* ». Cette définition de l'ensemble des personnes à risque diffère de celle utilisée pour la modélisation de la fonction de risque cause-spécifique qui considère qu'une personne ayant subi un évènement n'est plus dans l'effectif à risque. La figure 13 montre deux exemples illustrant le calcul de l'effectif à risque dans les approches cause-spécifique de Cox et sous-répartition de Fine-Gray.



**Figure 13 : effectif à risque dans les approches cause-spécifique de Cox et sous-répartition de Fine-Gray, avec deux exemples d'illustration**

**Légende :** la Figure13 A donne une représentation schématique du calcul de l'effectif à risque et la Figure13 B donne un exemple numérique de ce calcul selon l'approche CIF et CSH. Dans l'approche CIF (ici noter, Fine –Gray model pour la Fig 13 A et SDH pour la Fig 13 B), les événements concurrents (*Other failure* pour la Fig 13 A et triangles pour la Fig 13 B) sont maintenus dans l'effectif à risque alors qu'ils sont éliminés dans l'approche cause-spécifique.

Pour un temps fini,  $\lambda^j(t)$  a l'avantage d'être directement associé à la fonction d'incidence cumulée CIF selon la relation :

$$\lambda^j(t) = -\frac{d}{dt} \log(1 - CIF^j(t)) \quad (16)$$

L'inférence des fonctions CIF et sous-répartition est décrite dans l'article original de Fine et Gray [19].

Kalbfleisch et Prentice [124] proposent une méthode d'estimation simple et non-paramétrique de l'estimateur CIF inspirée de la survie standard. Elle se décompose en deux étapes [125]. La première étape consiste à estimer la fonction de survie globale par la méthode de Kaplan-Meier, fournissant une estimation de cette survie à chaque temps d'évènement, que ce temps

corresponde à l'évènement d'intérêt  $j$  ou non. Dans la seconde étape la probabilité conditionnelle de subir l'évènement d'intérêt  $j$  est estimée. La fonction  $CIF^j(t)$  est ensuite calculée en multipliant ces deux estimations.

Dans le cas paramétrique, reposant sur une hypothèse de distribution pour la fonction de risque, une forme particulière pour la fonction de risque cause-spécifique doit être spécifiée. Par exemple, l'utilisateur peut supposer que chaque fonction de risque cause-spécifique suit une distribution de Weibull (ou exponentielle, ou autre), chacune ayant ses propres paramètres d'échelle et de forme. Pour l'approche de la fonction de risque de sous-répartition, un modèle paramétrique a été proposé par Jeong et Fine [172] dans lequel la fonction de risque de base de sous-répartition suit une distribution de Gompertz. L'estimation des paramètres de ce modèle repose sur la méthode du maximum de vraisemblance.

### 7.2.4.3.3 Relation entre les méthodes cause-spécifique et sous-répartition

Pour les modèles à risques proportionnels, Latouche et al. [173] ont explicitement abordé dans un article méthodologique la relation entre les fonctions cause-spécifique et sous-répartition.

$$\alpha_1(t) = \frac{1}{S(t)} \frac{dF_1(t)}{dt} \quad \text{et} \quad \lambda_1(t) = \frac{1}{1-F_1(t)} \frac{dF_1(t)}{dt} \quad \text{On a } S(t) = 1 - [F_1(t) + F_2(t)]$$

d'où

$$\alpha_1(t) = \frac{1-F_1(t)}{S(t)} \lambda_1(t) \quad \text{ou} \quad \alpha_1(t) = \left(1 + \frac{F_2(t)}{S(t)}\right) \lambda_1(t)$$

$$\text{Pour plusieurs événements concurrents on a } \alpha_1(t) = \left(1 + \frac{P[T \leq t, j = 2,3]}{S(t)}\right) \lambda_1(t) \quad (17)$$

Remarque :  $\alpha_1(t) \geq \lambda_1(t)$  et très souvent si les hypothèses de proportionnalité du modèle cause-spécifique sont vérifiées, celles du modèle sous-répartition ne le sont pas.

Leurs résultats sur les données de simulation ont été similaires à ceux retrouvés sur les données réelles par Beyersman et al. [141]. La relation montre que, puisque  $S(t)$  ne peut pas être égal à zéro (il y a toujours des sujets à risque avant la fin de l'observation), le contexte où  $\alpha_1(t) = \lambda_1(t)$  correspond aux situations où  $P[T \leq t, j = 2,3] = 0$ , c'est-à-dire que les événements ne concourent pas ou que les concurrents sont rares. Dans cette situation les deux modèles aboutissent généralement aux mêmes résultats.

### 7.2.4.4 Estimation de l'effet des covariables sur la probabilité d'événement

Pour examiner l'effet d'une covariable sur la probabilité de survenue d'un événement en présence de risques concurrents, les deux approches développées plus haut sont les plus utilisées. L'approche de la fonction cause-spécifique utilise largement le modèle semi-paramétrique de Cox [18]. L'approche de la fonction sous-répartition utilise largement l'extension du modèle semi-paramétrique de Cox décrite par Fine et Gray [19]. Le modèle de Fine-Gray compare la fonction d'incidence cumulée (CIF) de l'événement d'intérêt entre les exposés et les non-exposés de la covariable étudiée, soit directement ou en modélisant la fonction d'incidence instantanée de sous-répartition associée à CIF. Une implication de l'utilisation de ces deux approches est que l'effet d'une variable explicative de chaque fonction peut être différent, comme l'a montré Gray [165]. Les questions posées ne sont pas non plus les mêmes. Par exemple si on s'intéresse à l'effet d'un traitement sur un événement d'intérêt, l'approche du modèle de Cox classique analyse uniquement l'effet du traitement sur l'événement d'intérêt. Le modèle de Fine-

Gray peut permettre en plus d'étudier si le traitement a un effet parce qu'il influence l'évènement étudié ou parce qu'il influence les autres évènements.

#### **7.2.4.4.1 Méthode d'analyse basée sur la fonction de risque cause-spécifique (modèles de Cox)**

##### **7.2.4.4.1.1 Modélisation séparée**

Lorsque l'investigateur est intéressé par l'étude de facteurs pronostiques d'un évènement particulier dans un contexte de risque concurrent une analyse séparée peut être implémentée. Pour l'analyse multivariée, le modèle semi-paramétrique à taux proportionnels de Cox permet de comparer la ou les covariables du patient ayant l'évènement au temps  $t$  aux covariables des patients à risque au temps  $t$ , c'est-à-dire les patients encore suivis dans l'étude et n'ayant pas eu l'évènement d'intérêt. Le modèle ne suppose aucune forme particulière pour le taux de base. En pratique il est nécessaire de créer une variable indicatrice d'évènement égale à 1 si le patient présente cet évènement et 0 sinon (le patient est censuré pour tous les évènements autres que celui d'intérêt). Il est également possible d'utiliser un modèle de Cox paramétrique en faisant l'hypothèse d'une distribution particulière (exponentielle, Weibull, ou autre) du taux de base.

##### **7.2.4.4.1.2 Modélisation conjointe**

En plus d'estimer l'effet de facteurs pronostiques, il peut être intéressant de comparer et tester leurs effets sur les différents types d'évènements. Par exemple un objectif supplémentaire serait de savoir si le traitement a un effet identique sur les différents types d'évènements en concurrence. Pour répondre à cette question certains auteurs [174] ont proposé une approche permettant d'utiliser directement les logiciels statistiques standard. Cette approche repose sur une adaptation du modèle à risque proportionnels de Cox nécessitant des manipulations de données : 1- une duplication de données et 2- la création d'un ensemble de variables indicatrices  $j$  ( $j=2,\dots,k$ ), chacune définissant un type d'évènement spécifique et introduites comme covariables « artificielles » dans le modèle. Les covariables  $z$  sont incluses dans le modèle, ainsi que l'interaction entre les covariables et les covariables indicatrices « artificielles ». Un des avantages de ce modèle est la possibilité simple et immédiate de tester si l'effet d'une covariable est différent sur deux types d'évènement en utilisant les tests classiques de Wald ou du rapport de vraisemblance avec comme hypothèse nulle  $H_0 : \beta_j = 0$ . L'approche qui a été ainsi proposée reposait sur une extension du modèle semi-paramétrique de Cox mais d'autres modèles

peuvent être envisagés tel que le modèle de Weibull, en appliquant le même principe de duplication de données et de création de variables indicatrices des événements spécifiques.

#### **7.2.4.4.2 Méthode d'analyse basée sur la fonction d'incidence cumulée « cumulative incidence function approach » (modèle de Fine- Gray)**

La méthode cause-spécifique est considérée comme une approche indirecte étant donné que l'effet sur le CIF dépend de l'ensemble des causes-spécifiques. L'effet de la variable sur l'incidence instantanée pouvant différer de l'effet de la variable sur l'incidence cumulée ; l'hypothèse nulle de la fonction  $\alpha_1(t)$  entre les différentes modalités de la variable peut ne pas correspondre à celle de la fonction CIF. L'effet sur la fonction de sous-répartition est une alternative directe. En analyse univariée le test du log-rank (ou log-rank pondéré) n'étant donc pas applicable, Gray [165] a proposé un test équivalent, non-paramétrique, pour différentes fonctions de sous répartition des événements concurrents. En analyse multi-variée le modèle populaire est celui qu'ont développé Fine et Gray [19].

#### **7.2.4.5 Hypothèse de proportionnalité, adéquation du modèle, variable dépendant du temps**

Que ce soit le modèle de Cox ou de Fine-Gray, les deux reposent sur l'hypothèse clé de proportionnalité des fonctions de risque cause-spécifique ou sous-répartition. Elle suppose que le ratio des cause-spécifiques (CSHR) ou des sous-répartitions (SHR) ne dépendent pas du temps. Cette hypothèse peut être vérifiée par diverses méthodes telles que les méthodes graphiques, le test de la fonction de lien, les résidus (Cox-Snell, Schoenfeld, Martingale) etc. Lorsque l'hypothèse de proportionnalité n'est pas plausible pour une variable explicative donnée, la stratification sur cette variable est souvent conseillée si l'effet de cette variable sur l'événement concurrent n'est pas d'un intérêt primordial. Cela a été récemment étendu au modèle de Fine-Gray par Zhou et al. [175]. En plus de la stratification on peut inclure un terme d'interaction entre le temps et les covariables. Ce terme permet de tester l'effet des covariables contrairement à la stratification.

##### **7.2.4.5.1 Relation entre les méthodes cause-spécifique et sous-répartition - interprétation et sens de variation de la relation**

Dans un article publié dans la revue *American journal of Epidemiology*, Lau et al. [130] se basent notamment sur les travaux de Latouche et al. [173] pour exposer l'interprétation et le sens de variation des fonctions CSHR et SHR. Par exemple pour une variable d'exposition binaire X prenant les valeurs 0 et 1 la relation est ci-dessous :

$$CSHR_{j=1}(t) = \frac{\left[1 + \frac{CIF_{12}(t)}{S(t/X=1)}\right]}{\left[1 + \frac{CIF_{02}(t)}{S(t/X=0)}\right]} \times SHR_{j=1}(t) \quad (18)$$

$CSHR_{j=1}(t)$  est la mesure d'association d'une exposition  $X$  sur l'événement d'intérêt sachant que l'événement concurrent contribue passivement à retirer les individus de l'effectif à risque (censure non informative).

$SHR_{j=1}(t)$  est la mesure d'association reflétant à la fois l'association de l'exposition avec l'événement d'intérêt et la contribution active de l'événement concurrent (censure informative) maintenant les individus ayant fait un événement concurrent dans l'effectif de la population à risque de faire l'événement principal. Cette interprétation appelle ainsi à la prudence lors de l'application de l'approche CIF à d'autres populations. L'extrapolation de l'estimation peut être discutable si la distribution des événements concurrents diffère de la population d'origine. Cela est dû au fait que l'effectif à risque pour les exposés et les non-exposés pourrait être impacté différemment par les changements de la distribution des événements concurrents.

Lorsque le ratio  $CSHR_{j=2}(t)$  est différent de 1, l'effectif à risque pour l'événement d'intérêt chez les exposés et les non-exposés à une covariable donnée est différemment modifié. Lorsque le ratio  $CSHR_{j=2}(t)$  est supérieur à 1, une grande proportion de l'effectif à risque pour l'événement d'intérêt aurait subi l'événement concurrent (et vice versa lorsque  $CSHR_{j=2}(t) < 1$ ) chez les exposés à une covariable donnée comparés aux non-exposés. Conséquemment le ratio  $SHR_{j=1}(t)$  entre les exposés et les non-exposés ne sera pas équivalent au ratio  $CSHR_{j=1}(t)$ . Une question légitime est alors : en présence des données concurrentes étant donné que le ratio  $CSHR_j$  est souvent différent du ratio  $SHR_j$  comment choisir entre les deux ?

#### **7.2.4.5.2 Faut-il choisir l'approche cause-spécifique ou l'approche sous-répartition ou les deux ?**

Les deux estimateurs CSH et SH abordent en fait différents aspects à partir des mêmes données, et répondent ainsi à des questions différentes. La question n'est alors pas de savoir quelle est la bonne approche mais à quels types de questions permettent de répondre ces deux approches dans une analyse de survie.

Lau et al. [130] suggèrent que le choix doit être fonction de la question de recherche. Alors que l'approche CSH est appropriée pour étudier une association étiologique entre un facteur de

risque et l'événement d'intérêt, l'approche CIF serait indiquée pour prédire les risques individuels. Par exemple dans l'étude de l'association entre un traitement A et un événement de santé  $Y_1$ . Deux questions de recherche sont susceptibles d'être soulignées. : 1/ Est-ce l'utilisation du traitement A est directement associé à l'événement  $Y_1$  ? et 2/ indépendamment de l'association directe, est-ce les individus prenant le traitement A sont plus susceptibles de présenter l'événement  $Y_1$  ? Pour la première question, l'approche CSH pourrait être plus appropriée étant donné que cette mesure évaluera à chaque instant  $t$  si les individus sous traitement A ont un risque instantané relatif accru pour l'événement  $Y_1$  parmi l'ensemble des individus restés indemnes de tous les événements  $Y$  avant ce temps  $t$ . Pour la seconde question, l'approche SH pourrait être la meilleure mesure d'association. Celle-ci peut être illustrée en assumant que le traitement A n'est pas directement associé à l'événement  $Y_1$  (CSHR=1 pour l'association du traitement A avec l'événement  $Y_1$ ). Il reste encore possible que les enquêteurs peuvent encore s'attendre à une probabilité plus élevée de l'événement  $Y_1$  chez ceux prenant le traitement A si les individus ne prenant pas le traitement A étaient plus susceptibles de mourir ( $Y_2$ ) avant l'évènement  $Y_1$ . Conséquemment le ratio SHR serait supérieur à un pour ceux sous traitement A. Mais cela est dû à la réduction de mortalité du traitement A et au maintien dans l'effectif à risque des individus survivants et susceptibles de subir l'évènement  $Y_1$ .

Dans la même logique, Beyersman et al. [141] soulignent que si l'intérêt est d'étudier l'effet sur la fonction CIF alors une analyse des risques proportionnels de la fonction de sous-répartition constitue une alternative appropriée. A l'inverse l'analyse semble adéquate avec celle sur les risques proportionnels causes-spécifiques pour l'événement d'intérêt, s'il n'y a pas d'effet sur les événements concurrents. En outre l'approche CSH a l'avantage de permettre la compréhension du processus stochastique des événements concurrents ; c'est-à-dire l'évolution de l'apparition des événements concurrents. Pour Varadhan et al. [127] si l'objectif principal est d'estimer l'incidence cumulée CIF, indépendamment d'un ensemble donné de covariables, il est possible de construire des modèles de Cox pour chaque CSH et d'utiliser donc l'approche indirecte. Elle sera valable à condition que l'hypothèse des risques proportionnels pour les modèles de CSH individuels soit raisonnable. Toutefois, si l'objectif n'est pas l'estimation de l'incidence cumulée, mais l'estimation de l'effet de covariables sur l'incidence cumulée, l'approche directe CIF des fonctions sous-repartitions est mieux appropriée. C'est à dire que le CIF est utile pour l'évaluation de l'effet d'une covariable sur la probabilité d'apparition d'un événement d'un type particulier sur une période significative. Il est mieux adapté pour le calcul du risque absolu, la prédiction du risque, l'analyse bénéfice/risque d'un traitement, ou l'identification de sous-groupes les plus susceptibles d'avoir les retombées bénéfiques d'un traitement par exemple. A titre d'illustration Varadhan et al. [127] fournissent l'exemple de la Warfarine dans la prise en charge des

fibrillations auriculaires. La Warfarine réduit le risque d'accident vasculaire cérébral mais augmente aussi le risque d'hémorragie.

Toutefois il peut être instructif pour le chercheur d'explorer les deux paramètres à estimer (CSH, SH) lors de l'analyse des données, bien qu'il ne soit pas nécessaire de reporter tous les résultats, surtout si les objectifs de l'étude imposent clairement l'utilisation d'un estimateur particulier. Il convient de préciser que ces deux approches ne s'opposent pas mais sont plutôt complémentaires, puisqu'en réalité elles ne répondent pas véritablement aux mêmes questions comme illustrer dans les exemples précédents. Des auteurs préconisent de fait d'implémenter les deux approches sur l'événement d'intérêt et concurrent afin de mieux apprécier la dynamique de l'effet des covariables [20, 127].

### **7.2.5 Dans les logiciels statistiques**

L'estimation du modèle pour l'approche cause-spécifique ou le modèle de Fine-Gray peut être effectuée en utilisant les logiciels implémentant les risques proportionnels de Cox. Par exemple l'incidence cumulée peut être estimée dans les logiciels R (package `cmprsk`, fonction `cuminc`) et Stata (`stcompet.ado`). L'application du modèle de Fine-Gray sous l'hypothèse de censure aléatoire à droite peut être obtenue dans R en utilisant le programme `cmprsk` et sa fonction `crr`, et dans Stata 11 avec la commande `stcrreg`. Il semble que le package `mstate` de R soit le seul qui permette une prédiction de la fonction CIF à partir de modèle à risque proportionnel cause-spécifique. L'approche des imputations multiples estimant les paramètres du modèle Fine-Gray peut être facilement mis en œuvre dans R avec l'utilisation du package `kmi`.

Pour l'implémentation pratique de nos données nous avons utilisé le logiciel stata (Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LP).

## **Troisième partie– Résultats**

## **8 Chapitre VI - Comparaison des techniques cause-spécifique de Cox versus sous-répartition de Fine-Gray dans l'étude des causes d'arrêt de première ligne : application à la sous-cohorte Nadis<sup>®</sup> de Toulouse**

### **8.1 Introduction**

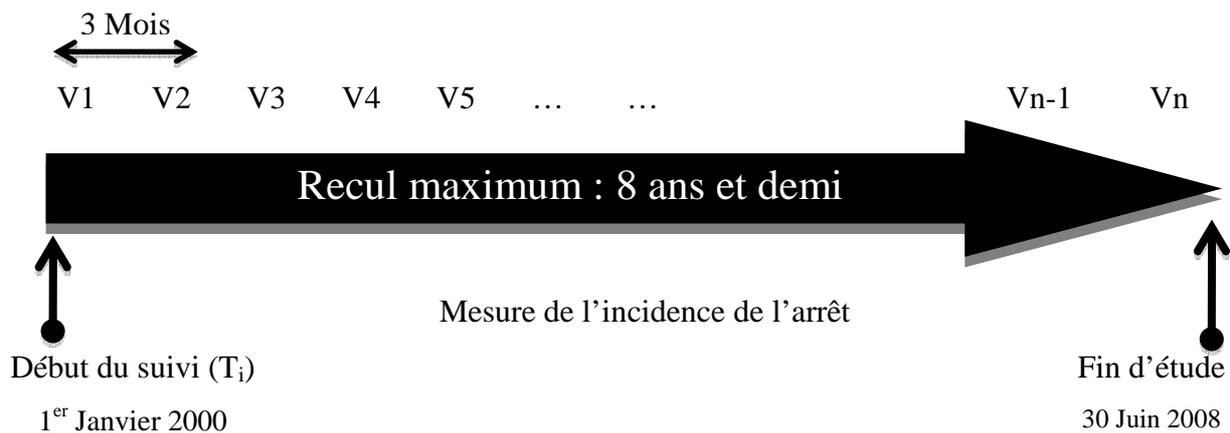
Avant de conduire l'analyse sur la cohorte Dat'Aids<sup>®</sup> ARV1, il nous est paru nécessaire de montrer l'importance d'utiliser les approches méthodologiques appropriées à la situation des risques compétitifs. En effet la grande majorité des études s'intéressant à l'incidence des causes d'arrêt de la première ligne de HAART, et leur déterminants, utilisent le modèle de survie classique sans s'interroger sur l'existence d'une situation de risques compétitifs entre les causes d'arrêt (cf pages 76 et 77 de ce document). Or la prise en compte dans l'analyse d'une situation à risque compétitif est susceptible de modifier les résultats. Pour analyser l'influence sur les résultats de la prise en compte ou non de la situation à risque compétitif, nous avons donc mené une étude dont l'objectif était double : d'une part le but était de montrer en quoi cette question méthodologique peut influencer les résultats et d'autre part de définir la démarche à adopter pour ce genre d'analyse et donc pour ce travail de thèse.

A partir d'un sous-groupe de la cohorte Dat'Aids<sup>®</sup> ARV1, n'incluant que les patients suivis au CHU de Toulouse, une étude a été conduite dans le but de comparer les résultats obtenus à partir des deux approches - une approche classique par modèle de Cox et une approche par *risques compétitifs* de Fine-Gray – sur l'analyse des incidences d'arrêts (intolérance, échec thérapeutique ou simplification thérapeutique) de la première ligne de HAART et de ses facteurs pronostiques. Ce travail a été publié dans la revue *Journal of Aids and clinical research* et est disponible sur le lien suivant <http://www.omicsonline.org/2155-6113/2155-6113-3-187.php?aid=10116>.

### **8.2 Méthodes**

Dans ce travail ont été utilisées les données issues uniquement de la file active de Toulouse concernant 1136 patients adultes séropositifs au VIH initiant un premier traitement antirétroviral (HAART) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 30 juin 2008. L'étude n'a concerné que les patients VIH - 1 « naïfs » d'antirétroviraux et âgés d'au moins 18 ans. Les patients participants à un essai clinique ou ceux ayant une charge virale indétectable à l'initiation du traitement n'ont pas été inclus dans l'étude.

L'initiation d'une multi-thérapie antirétrovirale correspond au début du suivi ( $t=0$ ) où chaque patient est considéré être à l'état 0. A l'initiation du traitement, les covariables suivantes ont été collectées : sexe, âge en année, mode de contamination, année calendaire d'initiation du traitement, consultation d'observance, stade sida C, durée de séropositivité, CD4 en cellules/mm<sup>3</sup>, charge virale en log<sub>10</sub>copies/mL.

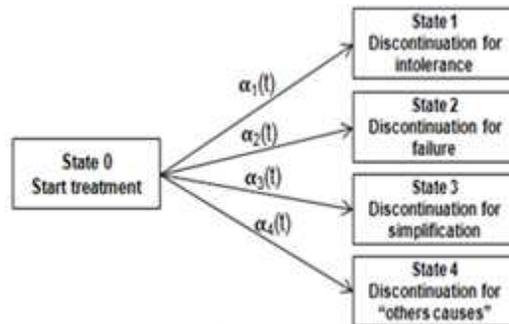


Le but était d'identifier le moment où un individu quitte l'état initial 0 (pas d'évènement) pour entrer dans l'état dans lequel il entre en quittant l'état initial (type d'évènement survenu ou censure). Etant donné que le risque de survenue d'une cause d'interruption pour échec pouvait par exemple être modifié par celui d'un autre évènement (intolérance), nous avons assumé être dans un contexte de risques compétitifs. Par exemple, la survenue d'un arrêt pour intolérance peut modifier la probabilité de survenue de l'échec, ce qui peut rendre caduque l'hypothèse de censure non-informative posée dans un modèle de survie classique, dans lequel un évènement autre que l'évènement d'intérêt est considéré comme un perdu de vue censuré à la date des dernières nouvelles (avec une probabilité de faire l'évènement d'intérêt assumé comme égale à celle de la population encore à risque : censure non informative).

Le *temps de participation ou temps de suivi* a été défini comme suit :

- pour les patients n'ayant pas arrêté et dont la date des dernières nouvelles est au plus identique à la date de point, c'était le délai entre la date de dernières nouvelles et la date de début de suivi (date de début de traitement) ;
- pour les patients n'ayant pas arrêté et dont la date de dernières nouvelles est postérieure à la date de point, c'était le délai entre la date de point et la date de début de traitement ;
- pour les patients ayant arrêté le traitement au cours de l'étude, c'était le délai entre la date d'arrêt et la date de début du traitement.

Les variables sociodémographiques, les variables liées à l'infection à VIH ainsi que les variables relatives au traitement de la première ligne ont permis d'étudier l'incidence des arrêts dans différents groupes de patients. Quatre événements d'intérêts d'arrêt avaient été considérées : 1- intolérance ; 2- échec thérapeutique ; 3- simplification thérapeutique ; et 4- « causes autres ».



**Figure 14 : competing risks model in first-line HAART discontinuation**

Les incidences cumulées d'un événement ou probabilité d'événement ont été estimées en utilisant le complément 1-KM ( $\pm$  intervalle de confiance à 95 %) de la méthode non-paramétrique de Kaplan-Meier en approche classique [123, 139]. L'approche des risques compétitifs a utilisé l'estimateur CIF (Cumulative Incidence Function) [124, 125] dont la programmation, téléchargeable sur [fmwww.bc.edu/repec/bocode/s/stcompet.ado](http://fmwww.bc.edu/repec/bocode/s/stcompet.ado), a été rendue disponible dans Stata en 2004 par Coviello et Boggess [126]. Les facteurs de risque ont été analysés par les modèles de Cox et de Fine-Gray pour l'une ou l'autre approche.

### 8.3 Principaux résultats

Sur 1136 patients, 776 (68,31 %) ont arrêté leur première ligne dont 265 cas d'intolérances ; 136 pour simplification thérapeutique et 101 pour échec thérapeutique. Dans cet échantillon, le décès n'était pas une cause de censure puisqu'aucun décès n'est survenu au cours du suivi. Les premières lignes de traitement utilisées faisaient appel essentiellement à l'une des deux associations "classiques" : 2INTI+1IP/IP<sub>b</sub> dans 35,7 % des cas et 2INTI+1INNTI dans 33,5 % des cas. Le tiers restant (30,8 %) correspondait à d'autres schémas : monothérapie, bithérapie ou quadrithérapie.

### *Incidence des causes d'arrêt de la première ligne de HAART*

A un an, l'incidence cumulée globale ou la probabilité d'avoir l'un des 4 événements (en premier événement) était de 44,3 %. Cette incidence ne correspondait pas à la somme des probabilités spécifiques (53,4 %) estimées en survie classique (modèle de Cox). Elle était par contre équivalente aux estimations en risque compétitif (44,3 %) qui étaient à chaque fois inférieures à celles estimées par survie classique pour le même événement. Pour l'intolérance, l'incidence à un an était de 16,8 % et de 19,0 % respectivement pour l'estimateur CIF et l'estimateur 1-KM en survie classique. Concernant l'échec thérapeutique les incidences étaient respectivement de 4,5 % contre 6,3 %. Concernant la simplification thérapeutique les incidences étaient de 5,7 % contre 8,0 %. Enfin pour les arrêts « causes autres » les incidences étaient de 17,0 % versus 20,3 %. Quelle que soit l'approche, la part du risque globale imputable à l'intolérance parmi les trois critères de jugement retenus était toujours plus grande : 19,0/44,3 (42,9 %) en approche classique versus 16,8/44,3 (37,9 %) en approche risque compétitif.

### *Facteurs de risques des causes d'arrêts de la première ligne de HAART*

Excepté pour la cause d'arrêt pour intolérance pour laquelle les mêmes facteurs de risque étaient identifiés par les modèles de Cox et de Fine-Gray, les facteurs associés à l'échec thérapeutique et à la simplification thérapeutique différaient selon le modèle utilisé.

- Arrêt pour intolérance. Les deux modèles de Cox et de Fine-Gray ont identifié les facteurs suivants : l'âge, la consultation d'observance, le stade sida C et la charge virale.
- Arrêt pour échec thérapeutique. Les deux modèles de Cox et de Fine-Gray ont identifié les facteurs suivants : type de combinaison HAART et durée de séropositivité. La différence entre les facteurs identifiés par les deux modèles se situait au niveau des variables stade sida C et année d'initiation du traitement. Le stade sida C a été identifié par le modèle de Cox et pas par le modèle de Fine-Gray. A l'inverse, l'année d'initiation n'a pas été identifiée par le modèle de Cox mais a été identifiée par le modèle de Fine-Gray.
- Arrêt pour simplification thérapeutique. Les deux modèles de Cox et de Fine-Gray ont identifié les facteurs suivants : année d'initiation du traitement et mode de contamination. La différence entre les facteurs identifiés par les deux modèles se situait au niveau des variables type de traitement et charge virale. La charge virale à l'initiation du traitement a été identifiée par le modèle de Cox et pas par le modèle de Fine-Gray (à limite de la significativité de 5 %). Le modèle de Cox et de Fine-Gray n'ont pas identifié le type de combinaison HAART mais l'effet de la variable était au seuil de la significativité de 5 % pour le modèle de Cox.

## 8.4 Discussion et implication des résultats

### 8.4.1 Résumé des principaux faits

Nos résultats ont montré que, comme attendu, l'estimateur 1-KM surestime les incidences cumulées, confirmant [127] que pour estimer l'incidence cumulée en présence des risques compétitifs l'approche classique n'est pas adaptée. Concernant les facteurs de risque d'arrêts, il semble que pour des événements fréquents comme les arrêts pour intolérance, les deux modèles donnent des résultats similaires. Les arrêts pour intolérance sont fréquents et surviennent précocement dans le suivi des patients, notamment les intolérances à court termes. Ils sont ainsi moins exposés à la concurrence des autres causes d'intérêts analysées dans cette étude (échec et simplification). A l'inverse, pour des causes plus tardives et plus rares, potentiellement plus exposées à un risque compétitif, comme c'est le cas pour les arrêts de première ligne pour échec, les deux modèles donnent des résultats différents. La précocité ou non et la fréquence de survenue d'un événement semblent donc être des facteurs à considérer pour aider au choix du modèle le plus pertinent. Ainsi en cas d'événement d'intérêt fréquent et rapide, l'approche classique par le modèle de Cox offre de bons gages de performance.

Le caractère « commun » ou « spécifique » d'un facteur de risque donné pourraient également jouer un rôle dans le mode d'emploi entre les modèles de Cox et de Fine-Gray dans un contexte observationnel d'événements concurrents. Le modèle de Cox paraîtrait plus robuste pour détecter un facteur commun à la fois à l'événement d'intérêt que compétitif. Le modèle de Fine-Gray détecterait davantage un facteur spécifique à un événement d'intérêt donné. Par exemple le stade SIDA C est associé à la fois à l'arrêt pour intolérance que pour échec thérapeutique. Le stade SIDA C est donc un facteur commun qui n'est pas spécifique à un type d'arrêt donné.

Ces résultats suggèrent, qu'au cours d'un suivi à long terme, lorsque les épidémiologistes sont intéressés à estimer l'ampleur d'un phénomène multiple d'événements concurrents et à en mesurer les incidences l'approche de l'estimateur CIF serait mieux adaptée. Pour les facteurs de risque, les différences constatées entre les modèles semblent dépendre de la fréquence ou du temps de survenu des événements concurrents ainsi qu'à *a priori* de la nature « commune » ou non des facteurs de risque. Notre présomption est que si l'effet d'un facteur sur l'événement d'intérêt étudié n'est pas modifié ou influencé par un lien éventuel entre ce facteur et un événement concurrent alors le modèle de Cox est approprié à l'analyse. A l'inverse, en cas d'un facteur de risque commun à l'événement étudié et aux événements concurrents, alors l'effet de ce facteur

sur l'évènement étudié pourrait être influencé par son effet sur les évènements concurrents. Cette hypothèse a fait l'objet d'un approfondissement statistique que j'ai mené à la suite de ce premier travail.

#### **8.4.2 Ouverture à un travail d'approfondissement statistique**

L'effet d'un facteur est mesuré par le risque relatif correspondant au rapport de l'incidence cumulée de l'évènement d'intérêt selon l'exposition. En situation compétitive, l'incidence cumulée d'un évènement d'intérêt estimée par le modèle cause-spécifique de Cox peut ne pas correspondre directement à la somme des incidences instantanées. Elle dépend aussi des risques instantanés des évènements compétitifs [141], impliquant pour un évènement d'intérêt considéré la perte du *one-to-one correspondence* entre l'incidence instantané et l'incidence cumulée [140,165]. Lorsqu'un facteur d'exposition présente un effet à la fois sur l'évènement d'intérêt et sur les évènements compétitifs, le modèle de Cox semble plus robuste pour détecter cet effet.

A l'inverse, pour le modèle de Fine-Gray le risque instantané est directement lié à l'incidence cumulée [19]. Ainsi lorsque l'exposition est spécifique à un évènement d'intérêt il pourrait alors être plus facilement détectable par le modèle de Fine-Gray. Par exemple chez les patients infectés par le VIH, le stade SIDA à l'initiation du traitement est un facteur commun augmentant, au cours du temps, la probabilité de modification du traitement à la fois pour cause d'intolérance (évènement d'intérêt) ou pour cause d'échec thérapeutique (évènement compétitif). Le modèle de Cox pourrait plus facilement identifier le stade SIDA comme facteur associé à l'arrêt (de manière générale) que le modèle de Fine-Gray.

Afin de vérifier cette hypothèse j'ai conduit des travaux supplémentaires à travers un jeu de données simulées. L'idée était donc de tester à travers une simulation l'effet de la spécificité ou non d'un évènement de santé par rapport à un facteur de risque afin d'aider au choix du modèle entre les modèles cause-spécifique de Cox et sous-répartition de Fine-Gray.

Une analyse de la littérature sur la notion d'association spécifique a été réalisée. Pour Boyer et al. (2007) une relation entre une cause et son effet est spécifique si la cause étudiée est présente chez tous les malades (ou presque) et seulement chez eux, et ce pour cette seule maladie. Globalement une cause produit un seul effet et, un effet n'est produit que par une seule cause. Jenicek et Cleroux [108] indiquent (page 150) que la spécificité peut être mesurée dans les calculs par la fraction étiologique du risque (FE). Par exemple dans une étude de cohorte chez les

exposés à une cause donnée  $FE = \frac{RR - 1}{RR}$  où RR=Risque Relatif. Quoique discutée [176, 177], la spécificité est l'un des critères de causalité de Bradford Hill [178]. En 2002, Weiss a plaidé pour une réhabilitation de la spécificité comme critère important d'une hypothèse causale dans un article intitulé "Can the "Specificity" of an Association Be Rehabilitated as a Basis for Supporting a Causal Hypothesis ?" [179]. Il renvoie la spécificité aux trois notions suivantes :

1. Spécificité par rapport à la susceptibilité (*Specificity with regard to susceptibility*)

Des personnes ayant une caractéristique particulière qui leur rendraient sensibles à un effet d'une exposition spécifique. Par exemple, prise de Sulfamide chez les déficients de l'enzyme G6PD (X) et survenue de l'anémie hémolytique (Y). La spécificité de l'association s'exprime exactement de la façon prédite en se basant sur une compréhension de la toxicologie ; hypothèse selon laquelle il s'agit d'une association causale.

2. Spécificité de l'exposition (*Specificity of exposure*)

Dans ce cas on observe réellement une association à un événement de santé que chez les seules exposés à une caractéristique donnée (ou sous-catégorie d'exposés) initialement prévue à être associée à cet événement. Par exemple chez les personnes âgées, l'usage des hypnotiques/anxiolytiques à longue durée d'action (X1) et incidence de la fracture de la hanche (Y). La relation peut être considérée spécifique dans le sens où une association similaire n'a pas été observée pour les hypnotiques/anxiolytiques à courte durée d'action (X2).

3. Spécificité de l'événement d'intérêt (*Specificity of Outcome*)

Elle correspond à une situation dans laquelle il y a une base solide pour qu'une exposition prédise simultanément une association avec l'événement d'intérêt et ne pas avoir d'association avec un autre événement ; les données pertinentes correspondant aux deux prédictions. Par exemple le dépistage par sigmoïdoscopie (X) réduit la mortalité par tumeurs du rectum et du côlon distal (Y<sub>1</sub>) mais pas celle du côlon proximal (Y<sub>2</sub>).

C'est ce dernier type de spécificité qui nous a intéressés dans la situation des risques compétitifs. Pour le facteur commun que Attena [180] nomme « aspecificity », il s'agira d'un facteur qui prédit simultanément l'événement d'intérêt (Y<sub>1</sub>) et l'événement concurrent (Y<sub>2</sub>). Une sorte de *many-to-many relationship* [181].

Pour le design de simulation, les données de 1500 patients ont été simulées. « X » était considérée comme le facteur de risque dont la distribution suit une loi binomiale de

paramètre (n, p). « n » correspond au 1500 patients et p à la proportion de patient porteur de la caractéristique d'exposition. Nous avons ainsi considéré « X » comme une variable binaire. Cela avait l'avantage d'étudier l'effet de X en affichant les graphiques d'évènements d'intérêts et compétitifs stratifiés sur les modalités de cette variable X. Mais les résultats étaient transférables aux variables quantitatives. Nous avons également supposé que l'effet du facteur « X » précédait les événements d'intérêts et compétitifs. Nous avons fait le postulat qu'il n'y avait ni biais de sélection, ni biais de mesure ou biais de confusion. Quatre échantillons différents avaient été considérés où la proportion porteur de la caractéristique d'exposition était respectivement fixée à 10 %, 25 %, 50 % et 75 %. Pour chaque échantillon 15 scénarios ont été considérés comme ci-dessous :

#### **A- l'événement $Y_1$ est spécifique au facteur de risque « X »**

##### ***1. le facteur de risque « X » a un effet sur l'événement d'intérêt $Y_1$ mais pas sur l'événement compétitif $Y_2$ : $RR_1 > 1$ et $RR_2 = 1$***

1. petit effet sur l'événement de type 1 ( $RR_1=1,20$ ), pas d'effet sur l'événement de type 2 ( $RR_2=1$ )
2. fort effet sur l'événement de type 1 ( $RR_1=5$ ), pas d'effet sur l'événement de type 2 ( $RR_2=1$ )
3. très fort effet sur l'événement de type 1 ( $RR_1=15$ ), pas d'effet sur l'événement de type 2 ( $RR_2=1$ )

En inversant cette fois le rôle des  $Y_1$  et  $Y_2$ <sup>10</sup>, l'événement d'intérêt était  $Y_2$  et l'événement compétitif est  $Y_1$ .

##### ***2. le facteur de risque « X » n'a pas d'effet sur l'événement d'intérêt $Y_2$ mais a un effet sur l'événement compétitif $Y_1$ : $RR_2 = 1$ et $RR_1 > 1$***

Ce scénario peut correspondre par exemple à celui d'un traitement qui n'a pas d'effet sur l'événement d'intérêt mais présente des effets secondaires sur l'événement compétitif.

1. pas d'effet sur l'événement de type 2 ( $RR_2=1$ ), petit effet sur l'événement de type 1 ( $RR_1=1,20$ )
2. pas d'effet sur l'événement de type 2 ( $RR_2=1$ ), fort effet sur le type 1 ( $RR_1=5$ )
3. pas d'effet sur le type 2 ( $RR_2=1$ ), très fort effet sur le type 1 ( $RR_1=15$ )

#### **B- Les événements $Y_1$ et $Y_2$ sont communs au facteur de risque « X »**

---

<sup>10</sup>Cela est facile à faire dans le logiciel et peut être obtenu lors de la déclaration de la variable survie. Par exemple dans stata `stset stime, failure(event==1) id(id_bis)` pour déclarer que  $Y_1$  est l'événement d'intérêt ou `stset stime, failure(event==2) id(id_bis)` pour déclarer que  $Y_2$  est l'événement d'intérêt.

1. Effet de “X” avec  $RR_1 > RR_2 > 1$ . Par exemple  $RR_1=3,5$  et  $RR_2=3,1$  et vice-versa
2. Effet de “X” avec  $RR_1=RR_2>1$ . Par exemple  $RR_1=5$  et  $RR_2=5$
3. Effet de “X” avec  $RR_2>RR_1>1$ . Par exemple  $RR_1=3$  et  $RR_2=15$  et vice-versa
4. Effet de “X” avec  $RR_1<1$  et  $RR_2>1$ . Par exemple  $RR_1=0,3$  et  $RR_2=3$  et vice-versa
5. Effet de “X” avec  $RR_1<1$  et  $RR_2<1$ . Par exemple  $RR_1=0,31$  et  $RR_2=0,35$  et vice-versa.

Nous avons ensuite simulé le temps de survie de deux événements compétitifs et un risque relatif (RR) du facteur « X » sur l'événement de type 1 et 2 fixés a priori via une distribution de Weibull à deux paramètres (paramètre d'échelle, *gamma* et paramètre de la pente *lambdas*). Le principe était de comparer laquelle des deux techniques, « cause-spécifique » ou « sous-répartition », approchait le mieux le risque relatif fixé a priori. L'unité de temps considérée ici était l'année. Les valeurs des paramètres ont été fixés de sorte que l'événement de type 1 soit fréquent et le type 2 soit moins fréquent. Le paramètre d'échelle, *gamma*, a été fixé à 0,7 pour chacun des deux types 1 et 2. Le paramètre de la pente, *lambdas*, a été fixé à 1,1 pour l'événement de type 1 et à 0,2 pour l'événement de type 2. Le temps de survie maximal a été censuré à 5 unités de temps de manière à uniformiser l'ensemble des reculs maximums de chaque échantillon et avoir un recul suffisant pour apprécier l'effet de « X ». Le temps a été considéré en année. Dans le logiciel stata le programme *survsim*, créé par Lambert et Crowther [182] et fondé sur l'algorithme des causes-spécifiques de Beyersmann et al. [163] a permis de générer les données compétitives. En lieu et place de la fraction étiologique de risque pour mesurer la spécificité, ont été préférées les quantités CSHR et SHR, interprétables comme des risques relatifs, plus facile à obtenir et, ayant le même sens de variation que la fraction étiologique de risque. Ils ont été estimés à travers les commandes *stcox* et *stcrreg* en analyse univariée avec un risque de première espèce à 5 %.

Les résultats de ce travail de simulation montrent que selon l'hypothèse d'un effet d'un facteur sur les événements d'intérêts et compétitifs, les estimations sont davantage proche de l'approche cause-spécifique de Cox que celle sous-répartition de Fine-Gray, ceci-ci que le facteur soit spécifique ou non et ce quelle que soit la proportion de l'exposition dans la population. La principale explication de ces résultats favorables à l'approche cause-spécifique de Cox serait que notre modèle de simulation présenterait un défaut d'indépendance avec le modèle de Weibull ayant servi à générer les données. En effet pour générer les données compétitives dans le logiciel stata, le programme utilisé, *survsim*, est fondé sur l'algorithme des causes-spécifiques de Beyersmann et al. [163], donc sur le modèle de Cox. L'utilisation de cet algorithme a donc vraisemblablement conduit à générer des données selon un modèle de Cox expliquant

probablement les meilleures performances de ce modèle dans nos résultats de simulation. Les autres limites de ce travail étaient entre autre :

- le fait de ne pas présenter les incidences cumulées des événements d'intérêts et compétitifs stratifiés sur le facteur X comme le suggèrent certains auteurs [20] ;
- il aurait été plus adéquat de comparer les quantités CSHR et SHR au moyen d'un test statistique et décider à partir de la p-value.

Les résultats de ce travail de simulation ont amené à conclure qu'une publication en l'état n'était pas possible et qu'un travail d'approfondissement théorique, au niveau statistique et mathématique, notamment en générant des données à partir d'algorithmes indépendant de l'approche cause spécifique et sous répartition, était nécessaire pour clarifier les situations dans lesquelles le modèle de survie classique et le modèle à risque compétitif donnent des résultats différents quant à l'identification de facteurs de risque.

Les perspectives pourront être :

- intégrer d'autres scénarii tel que pour le facteur spécifique, une covariable X qui n'aurait pas d'effet sur l'événement d'intérêt mais un effet protecteur sur l'événement compétitif et vice-versa. Pour le facteur commun une covariable X n'ayant pas d'effet ni sur l'événement d'intérêt ni sur l'événement concurrent.
- sur la base des données observationnelles, re-simuler le jeu de données à partir d'un modèle indépendant de l'approche cause-spécifique et sous-répartition, tel que les polynômes fractionnelles [163].
- il pourrait également être intéressant de re-simuler les données suivant différentes distributions, ne serait-ce qu'à titre exploratoire, telles que : exponentielle, log-normal ou d'autres [183].
- étant donné les a priori sur les effets, ce serait utile d'implémenter un modèle bayésien tel que proposé par certains auteurs [184, 185].

Ces perspectives constituent une partie du travail de thèse d'un Doctorant dans l'équipe Statistique et Probabilités de l'Institut de Mathématiques de l'Université Toulouse III. Cette thèse à laquelle je collabore a débutée en Septembre 2013 sous la direction du Dr Nicolas SAVY et du Pr Jean-Yves DAUXOIS.

L'article intitulé « *Incidence and risk factors of first-line HAART discontinuation: is it worth choosing competing risk or standard survival approaches?* » comparant les techniques cause-spécifique de Cox versus sous-répartition de Fine-Gray dans l'étude des causes d'arrêt de première ligne avec une application à la sous-cohorte Nadis<sup>®</sup> de Toulouse est présenté dans les pages suivantes.



## Incidence and Risk Factors of First-Line HAART Discontinuation: Is it Worth Choosing Competing Risk or Standard Survival Approaches?

Momory Keita<sup>1\*</sup>, Cécile Chouquet<sup>2</sup>, Lise Cuzin<sup>3</sup>, Mohamed Cissé<sup>4</sup>, Thierry Lang<sup>1</sup> and Cyrille Delpierre<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMR1027 Inserm-Université de Toulouse III, 37 allées Jules Guesde, F-31062 Toulouse, France

<sup>2</sup>Institut de Mathématique de Toulouse, 118 Route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 9, France

<sup>3</sup>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, COREVIH-Hôpital Purpan, F-31059 Toulouse, France

<sup>4</sup>Service de Dermatologie-Vénérologie, Hôpital Donka, B.P. 5845, Conakry, Guinée, France

### Abstract

**Objectives:** To estimate the incidences of first-line HAART discontinuation (for intolerance, treatment failure or treatment simplification) and their risk factors by standard survival (1-KM, Cox model) or competing risk approach (CIF, Fine-Gray model) in HIV infected patients.

**Methods:** We studied 1136 patients receiving first-line Highly Active Antiretroviral Therapies (HAART), aged over 18 years, from the DafAIDS cohort, Toulouse, France, between January 2000 and June 2008. Cumulative incidence was estimated with 1-KM and CIF estimators and risk factors with Cox and Fine-Gray models.

**Results:** There were 265 discontinuations for intolerance, 138 simplifications, 101 treatment failure and 274 other reasons. One year incidences were 19.0% versus 18.8%, 8.0% versus 6.0%, 6.3% versus 4.8% and 20.0% versus 17.3%, with the estimators 1-KM and CIF, respectively. For intolerance, both models identified similar risk factors. For risk factors of simplification or treatment failure, results differed by the model.

**Conclusions:** As expected, the 1-KM overestimates the incidence of treatment discontinuation. For early and frequent events such as intolerance, the Cox and the Fine-Gray models appear to give similar results. For late and rare events, potentially exposed to competing risk, results differed. The common or specific nature of a factor may also play a role.

**Keywords:** First-line HAART discontinuation; Cumulative incidence; Cox model; Competing risks; Risk factors

### Introduction

From 1996 onward, the advent of antiproteases and the introduction of Highly Active Antiretroviral Therapies (HAART) have enabled considerable progress in survival [1]. To achieve these aims, the success of first-line HAART has been shown to be of particular importance. Subsequent treatment regimens were less likely to be successful after a first-line HAART discontinuation [2]. Patients interrupting first-line HAART within two months after treatment initiation had poorer clinical results than those who had not stopped [3]. Discontinuation due to intolerance could reduce compliance with later regimens, and interruptions due to failure (clinical and/or immunological and virological) may raise the risk of development of resistant viral strains [4]. In clinical practice, premature discontinuations are frequent, ranging from 36% to 61% at 12 months [5-10]. Discontinuation due to intolerance has been reported to be the main cause in most cohorts, followed by discontinuation due to failure or to problems of compliance. The risk factors for discontinuation found in the literature can be grouped into three categories: (1) patient-related factors: age, sex, race, educational level, mode of HIV acquisition; (2) disease-related factors: CD4, plasma viral load (VL) at baseline or at discontinuation, AIDS stage; and (3) treatment-related factors: once or twice daily, pill burden, type of treatment.

These results were generally yielded by two main models (Logistic models or Poisson models) and in the vast majority of studies, the estimator of the cumulative incidence, the complement 1-KM [11] of Kaplan-Meier and Cox model [12] for risks factors were applied. This "standard" approach makes the assumption of non-informative censoring. Concerning first-line HAART discontinuations, this means that the occurrence, for example, of a discontinuation for intolerance

does not affect the risk of observing another type of discontinuation (treatment failure, treatment simplification or other reasons). This assumption is questionable in a context of multiple events of interest such as first line HAART discontinuation. Indeed, the different types of discontinuations are in competition insofar as a patient who discontinued for any reason can no longer stop the treatment for another reason. By considering other events than the event of interest as censored observations, the standard approach could overestimate the incidence of the event of interest and bias the estimated effects of potential risk factor of discontinuation [11,13]. In the presence of competing risks, an alternative analysis of the cumulative incidence is based on the CIF estimator (Cumulative Incidence Function) [14] and Fine-Gray model for identifying the risk factors [15]. This "competing risk approach" considers the nature of informative censoring due to competing event, which is defined as an event whose occurrence alters the risk of occurrence of a main event under examination. Although competing risks may refer to events that are mutually non-exclusive [16], most calculation strategies are adapted to a follow-up which ends at the first event, thus (artificially) creating a competitive situation.

\*Corresponding author: Keita M, Inserm-UPS UMR1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, F-31062 Toulouse, France. Tel : 0033-561-145-635; Fax: 0033-562-264-240; E-mail: [kmomory@yahoo.fr](mailto:kmomory@yahoo.fr)

Received October 31, 2012; Accepted November 28, 2012; Published November 30, 2012

**Citation:** Keita M, Chouquet C, Cuzin L, Cissé M, Lang T, et al. (2012) Incidence and Risk Factors of First-Line HAART Discontinuation: Is it Worth Choosing Competing Risk or Standard Survival Approaches? *J AIDS Clinic Res* 3:187. doi:10.4172/2155-6113.1000187

**Copyright:** © 2012 Keita M, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Our aim in this cohort study was thus, to compare results obtained with the standard approach (1-KM, Cox model) and the competing risk approach (CIF, Fine-Gray model) in the estimation of the incidence of first-line HAART discontinuation (for intolerance, treatment failure or treatment simplification) and their risk factors in HIV infected patients.

## Methods

Originally called NADIS, DatAIDS is a multicenter cohort based on a computerized medical record that is used by clinicians in real time during their consultations. Overall follow-up is every three months, and the cohort was set up from 2000 onwards in six French teaching hospitals, including the Toulouse Teaching Hospital. The national DatAIDS database covers more than 10% of patients treated in French hospitals. Patients give their prior written informed consent to use their anonymous data for research and evaluation purposes. This tool has been described in detail by elsewhere [17].

### Study population

The study population consisted of all HIV-positive patients who started first-line antiretroviral therapy (HAART) between January 1, 2000 and June 30, 2008 in the department of infectious and tropical diseases of Toulouse teaching hospital. Only HIV-1 positive, antiretroviral-naïve patients older than 18 years were included in the study. Patients included in clinical trials or those with undetectable viral load at treatment initiation were excluded.

### Prognosis variables and data collection

Disease-related variables were: mode of HIV acquisition, inclusion in a therapeutic education program during the three months before HAART initiation or within two weeks afterwards, AIDS-defining illness at treatment initiation, date of first HIV positive diagnosis, year of treatment initiation in four classes ([2000–2001], [2002–2003], [2004–2005] and [2006–2008]), type of first-line regimen coded as follows : two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (2NRTI) with a boosted protease inhibitor or not (1PI/1PI<sub>b</sub>); two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (2NRTI) with one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (1NNRTI); and other alternative combinations (one or two drugs, other three drugs combinations, or four drugs). CD4 measurements and viral load (VL) were collected at treatment initiation, within a maximum of three months for CD4 levels and one month for VL. The peripheral blood CD4 lymphocyte count was obtained by flow cytometry (Epics Profile, Coulter, Hialeah, Florida, USA). It was expressed as the number of cells per mm<sup>3</sup> and divided into three categories: <200 cells/mm<sup>3</sup> (reference), (200–350) and ≥ 350. VL was measured using the Amplicor HIV-1 Monitor technique (Laboratoire Roche-Diagnostic, Meylan, France). It was expressed in log<sub>10</sub>-copies/ml and divided into three categories: ([1.7–4.0] [log<sub>10</sub> copies/ml] (reference), [4.0–5.0]) and ≥ 5.0. All these data were collected at or around treatment initiation.

### Events of interest and data collection

A discontinuation was defined as a change or a cessation of one or more drugs of the initial regimen, as recorded by the physician. The date on which it occurred was recorded. Dose modifications were not accounted for. Four events of interest were considered: (1) the intolerance, defined as an adverse effect after taking at least one HAART drug and leading to discontinuation or change of the treatment regimen. (2) The treatment failure: clinical onset of symptoms of disease progression; absence of increase in CD4 count in spite of antiretroviral treatment, non-optimal decrease in VL at 6 months or occurrence of an increase

in a previously undetectable VL. (3) The treatment simplification: a change in treatment intended to facilitate intake by the patient (once a day instead of twice, fewer pills at each time) and (4) the "other causes": mostly unknown or related to patient wish, problems of compliance, breast-feeding or pregnancy. When several events of interest were observed simultaneously in a given patient, data collection focused on the clinical event that the physician considered most relevant.

### Statistical analysis

The first step concerned the estimation of incidence. Our survival analysis was based on estimation of the cumulative incidence for one of the multiple events of interest, in the presence of competing risks. Death was not a cause of censoring, as no death occurred during follow-up. We first used the non-parametric Kaplan-Meier method that estimates usually the overall survival probability of an event of interest, noted by KM. The cumulative incidence was deduced from the complement 1-KM [11] of this probability, which is the probability of having the event of interest at a given time. In this standard approach, the observed events other than this of interest are considered as non-informative censoring. Then, we estimated the cumulative incidence in the context of competing risks by CIF estimator, proposed by Kalbflesih and Prentice in 1980 [14]. CIF estimator became available on STATA in 2004 [18].

In a second step, risk factors were analyzed. Two approaches were used: the Cox model [12] and the Fine-Gray regression model [15]. Cox model is based on the cause-specific hazard function and takes into account patients who had the event of interest, the other patients being treated as censored. The method proposed by Fine and Gray, models the subdistribution hazard function to take into account competing risks, by introducing the probability of having a competing event before the event of interest. It gives the possibility to express effects of covariates directly on the cumulative incidence function.

For each event of interest, the variables identified in the literature as being associated with discontinuation of first-line treatment (sex, mode of HIV acquisition, type of treatment, age, and immunological and virological measurements at baseline) as well as variables that were significant at a p<0.20 level in bivariate analysis were included in each of Cox and Fine-Gray regressions models. Significance was assessed by using the overall p-value of all the indicators of each variable, using the Wald test for Cox and Fine-Gray models. In order to compare the results of the two models for each event of interest, we run models on the same population by excluding patients who had at least one missing item for one of the studied risk factors. A manual stepwise descending strategy, adapted from the method of Hosmer and Lemeshow was used to eliminate successively the factors with p>0.05. We then tested the interactions which were of clinical significance. To obtain the final model, we compared the model without interaction containing the variables with p<0.05, with the model with interaction using the Akaike Information Criterion (AIC). Risks proportionality assumption was checked by using, for the Cox model, the test proposed by Grambsch and Therneau [19], and for the Fine-Gray model by testing the interaction between each variable and the logarithm of time. Lastly, we tested the robustness and goodness of fit of the model using Cox-Snell residuals for the Cox model and standardized score residuals for the Fine-Gray model. All analyses were carried out with STATA V11.2 software (Statacorp, College Station, TX).

## Results

### Population

Mean age (± standard deviation) at treatment initiation was 40 years

Baseline characteristics	Total (n = 1136)
Men/Women, n (%)	770 (67.8)/366 (32.2)
Age at HAART initiation (years)	
Mean (standard deviation)	40 (10.4)
[18–50], n (%)	963 (84.8)
[50–82], n (%)	173 (15.2)
Mode of HIV acquisition, n (%)	
Heterosexual	552 (48.6)
Homosexual/Bisexual	389 (34.2)
Injection drug use	84 (7.4)
Other/Unknown	111 (9.8)
Year of first HAART, n (%)	
[2000–2001]	313 (27.6)
[2002–2003]	242 (21.3)
[2004–2005]	253 (22.3)
[2006–2008]	328 (28.8)
Therapeutic education, Yes, n (%)	226 (19.9)
First HAART regimen, n (%)	
2NRTI+1PI/1PI <sup>‡</sup>	406 (35.7)
2NRTI+1NNRTI	380 (33.5)
Other regimens	350 (30.8)
Death, Yes, n (%)	0 (0.0)
AIDS-defining illness at HAART initiation, n (%)	
Yes	151 (13.3)
Missing data	44 (3.9)
Duration HIV seropositivity (years)	
Mean (standard deviation)	4.7 (5.7)
CD4 cell count at HAART initiation (cells/mm <sup>3</sup> )	
Mean (standard deviation)	264.9 (196.6)
Missing data, n (%)	210 (18.5)
Viral load at HAART initiation (log <sub>10</sub> copies/mm <sup>3</sup> )	
Mean (standard deviation)	4.6 (1.1)
Missing data, n (%)	307 (27.0)

<sup>‡</sup> PI = boosted protease inhibitor

Table 1: Characteristics at treatment initiation of the 1136 participants receiving first-line HAART between January 1, 2000 and June 30, 2008 among patients treated at Toulouse Teaching Hospital.

(± 10 years) and 67.8% (N=770) were men. The most frequent mode of acquisition was heterosexual (48.6%, N=552), with homosexual and/or bisexual acquisition accounting for 34.2% (N=389) of infections. Nearly 71.2% (N=808) of patients started first-line HAART between 2000 and 2005 and one-fifth of patients had undergone a treatment education program. The first-line regimens consisted of 2NRTI +1PI/1PI<sup>‡</sup> for 35.7% (N=406) of patients, 33.5% (N=380) received 2NRTI +1NNRTI, and 30.8% (N=350) received other treatment regimens. Half of the patients started treatment nearly two years after the diagnosis, and 13.3% (N=151) had AIDS-defining illnesses. CD4 counts ranged between 0 and 1341 cells/mm<sup>3</sup>. VL ranged between 1.7 to 7.0 log<sub>10</sub> copies/mm<sup>3</sup>. These data are summarized in table 1.

**Causes of discontinuation of first-line treatment**

As a whole, 776 of the 1136 patients discontinued first line regimen, including 265 for intolerance, 101 for treatment failure, 136 for treatment simplification, and 274 for other reasons. The estimated incidence was 34 (95% Confidence Interval, CI, [32–37]) per 1000 person-months. The cumulative incidence of discontinuation for all causes was 30.3% (27.6–31.6) at six months, 44.3% (41.3–47.3) at one year, 58.5% (55.4–61.6) at two years, 76.5% (73.5–79.5) at four years and 89.4% (85.5–92.6) at eight years. Median time to discontinuation, for any cause, was 15.3 months (InterQuartile Range, IQR, 4–45 months).

**Cumulative incidence of discontinuation according to the 1-KM (Standard survival) and CIF (competing risk) estimators**

With the 1-KM estimator, the median time to discontinuation for intolerance was 93.8 months. Median was not reached for treatment simplification or for treatment failure. With the CIF estimator, no cause reached the median. Figures 1 and 2 show the cumulative incidences estimated according to both approaches and using the CIF estimator respectively.

Whatever the approach used, the proportion of discontinuation because of intolerance was always greater than the proportions of the other causes of discontinuation. Using competing risk and standard

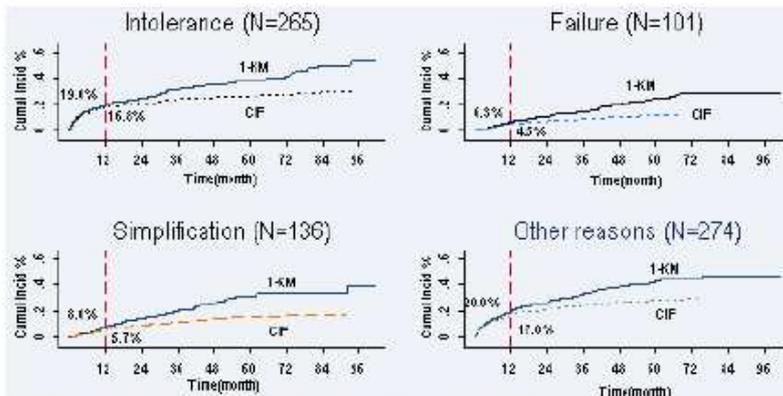


Figure 1: KM versus CIF, Cumulative incidence for types of first line HAART discontinuations in 1136 HIV infected patients  
Cumulative incidences according to 1-KM (standard survival) and CIF (competing risk approach) for first-line HAART discontinuations due to intolerance, treatment failure, treatment simplification and other causes. For each of the four events, 1-KM over estimates cumulative incidence. The differences between the two approaches were larger as the duration of follow-up increased.

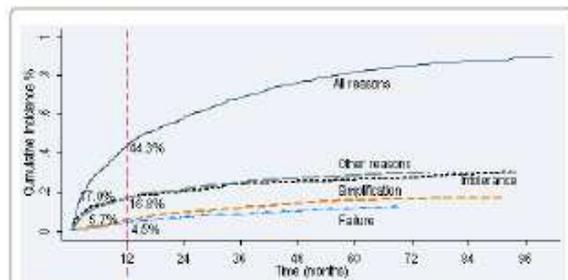
survival analysis, the estimations at one year were respectively 16.8% and 19.0% for intolerance, 4.5% and 6.3% for treatment failure, 5.7% and 8.0% for treatment simplification and, 17.3% versus (vs) 20.0% for other causes. The sum of specifics probabilities estimated by standard survival analysis was higher than the overall cumulative incidence (at one year, 53.3% vs 44.3%), which is not the case by using competing risk approach.

**Analysis of factors associated with discontinuation of first-line treatment according to the Cox (Standard survival) and Fine-Gray (competing risk) Models**

Multivariate analyses were applied for each model on the same population of 793 patients who had no missing data for all risk factors studied. For each cause of discontinuation, the interactions tested in the Cox or Fine-Gray model were not significant.

**Risk factors of discontinuation of first-line treatment due to intolerance**

Among the 793 patients, 191 discontinued treatment due to



**Figure 2:** All reasons of first-line HAART discontinuations and the CIF estimation for types of discontinuations in 1136 HIV infected patients. Cumulative incidences of all reasons and the CIF estimation for types of first-line HAART discontinuations. The sum of specifics probabilities estimates by standard survival analysis (see also figure 1) was higher than the overall cumulative incidence which is not the case by using competing risk approach. By example, one year cumulative incidences were 53.3% versus 44.3%. This analysis also showed over estimation of 1-KM.

intolerance. The remaining 602 were considered as conventional right censoring by the Cox model and classified as 348 censorings of concurrent events and 254 conventional right censorings by the Fine-Gray model. Similar risk factors were identified by both models (Table 2). Participation in a therapeutic education program, age over 50 years and high viral load were the three factors associated with a higher risk of discontinuation for intolerance in the two adjusted models. The Cox model also detected a trend towards significance of AIDS-defining illness ( $p=0.0562$ ), that was not identified as a risk factor by using competing risk approach.

**Risk factors of discontinuation of first-line treatment because of treatment failure**

Among the 793 patients included, 64 discontinuations for treatment failure were observed. The 729 remaining cases were considered as conventional right censoring by the Cox model and classified as 475 censorings concurrent events and 254 conventional right censorings according to the Fine-Gray model. The type of first-line treatment and the duration of HIV infection were similarly identified as risk factors in both the Cox model and Fine-Gray model. AIDS-defining illness at treatment initiation increased the probability of discontinuation for treatment failure with the Cox model, but not with the Fine-Gray model (Table 3).

**Risk factors of discontinuation of first-line treatment for treatment simplification**

Discontinuation for treatment simplification occurred in 107 of the 793 patients. The 686 remaining patients were considered as conventional right-censored data with the Cox model and classified as 432 censorings of concurrent events and 254 conventional right censorings with the Fine-Gray model. Risk factors are shown in table 4. Mode of HIV acquisition and year of treatment initiation were identified as risk factors in both the Cox model and in the Fine-Gray model. In the Cox model but not in the Fine-Gray model, patients receiving a regimen combining 2NRTI+1NNRTI tended to have a lower risk of discontinuation for simplification than patients who had received 2NRTI+1PI/1PI<sub>2</sub>. In the Cox model, the probability of discontinuation for treatment simplification was greater for patients with VL >5 log<sub>10</sub> copies/mm<sup>3</sup> than for those with VL between (1.7-4) log<sub>10</sub> copies/mm<sup>3</sup>

Characteristics	Occurrence		Bivariate analysis				Multivariate analysis, n =793			
	n =1136	%	HR <sup>*</sup> <sub>Cox</sub> [90% CI]	P	SHR <sup>†</sup> <sub>Fine-Gray</sub> [90% CI]	P	HR <sup>*</sup> <sub>Cox</sub> [95% CI]	P <sup>*</sup>	SHR <sup>†</sup> <sub>Fine-Gray</sub> [95% CI]	P <sup>*</sup>
<b>Age at T<sub>i</sub> (year)</b>				0.0048		0.0013		0.0264		0.0058
[18 – 50]	210	21.81	1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)	
[50 – 82]	55	31.79	1.53 [1.28–1.86]		1.61 [1.33–1.95]		1.47 [1.04–2.07]		1.60 [1.14–2.25]	
<b>Therapeutic education</b>				<0.0001		<0.0001		0.0241		0.0341
No	202	22.20	1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)	
Yes	63	27.88	1.77 [1.47–2.14]		1.57 [1.30–1.90]		1.43 [1.04–1.97]		1.39 [1.02–1.89]	
<b>AIDS-defining illness</b>	N=1092	100%		0.0006		0.0129		0.0511		0.1605
No	209	22.21	1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)	
Yes	47	31.13	1.74 [1.41–2.14]		1.50 [1.21–1.86]		1.45 [0.99–2.10]		1.31 [0.89–1.82]	
<b>VL (log<sub>10</sub> copie/mm<sup>3</sup>) T<sub>i</sub></b>	N=829	100%		0.0216		0.0173		0.0392		0.0308
[1.7– 4.0]	32	16.75	1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)	
[4.0– 5.0]	86	26.71	1.74 [1.33–2.27]		1.75 [1.35–2.28]		1.71 [1.12–2.60]		1.73 [1.15–2.60]	
≥ 5.0	79	25.00	1.66 [1.26–2.17]		1.66 [1.27–2.17]		1.41 [0.91–2.18]		1.48 [0.97–2.26]	

\* P-value obtained by backward stepwise regression

\*\* T<sub>i</sub> : Time of HAART initiation

§ Hazard Ratio obtained by Cox model

¶ Subdistribution Hazards Ratio obtained by Fine-Gray model

**Table 2:** Baseline risk factors of first line HAART discontinuation for intolerance: Cox and Fine-Gray models.

Characteristics	Occurrence		Bivariate analysis				Multivariate analysis, n = 793			
	n = 1136	%	Cox HR <sub>cox</sub> <sup>*</sup> [80% CI]	P	Fine-Gray SHR <sub>fg</sub> <sup>†</sup> [80% CI]	P	Cox HR <sub>cox</sub> <sup>*</sup> [95% CI]	P <sup>*</sup>	Fine-Gray SHR <sub>fg</sub> <sup>†</sup> [95% CI]	P <sup>*</sup>
<b>Year of first HAART</b>				0.1448		0.0043		0.3461		0.0191
[2000–2001]	43	13.74	1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)	
[2002–2003]	32	13.22	1.18 [0.87–1.59]		1.02 [0.76–1.38]		1.09 [0.59–1.98]		0.97 [0.55–1.73]	
[2004–2005]	16	6.32	0.72 [0.49–1.06]		0.50 [0.34–0.73]		0.53 [0.23–1.21]		0.36 [0.16–0.78]	
[2006–2008]	10	3.05	0.55 [0.34–0.87]		0.38 [0.24–0.59]		0.66 [0.27–1.72]		0.43 [0.17–1.06]	
<b>First HAART regimen</b>				0.0001		0.0001		0.0060		0.0444
2NRTI + 1PI/1PI <sub>b</sub> <sup>‡</sup>	19	4.68	1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)	
2NRTI + 1NNRTI	28	7.37	1.20 [0.82–1.77]		1.53 [1.04–2.24]		1.70 [0.79–3.67]		1.82 [0.84–3.94]	
Other regimens	54	15.43	2.66 [1.88–3.75]		2.86 [2.03–4.02]		2.94 [1.47–5.88]		2.38 [1.20–4.71]	
<b>HIV seropositivity duration (years)</b>				0.0032		0.0011		0.0094		0.0039
<0.169	28	9.89	1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)	
[0.16–1.83]	13	4.56	0.45 [0.29–0.69]		0.49 [0.32–0.76]		0.64 [0.29–1.39]		0.68 [0.30–1.52]	
[1.83–8.27]	18	6.34	0.56 [0.38–0.82]		0.65 [0.44–0.95]		0.80 [0.35–1.83]		0.68 [0.30–1.53]	
[8.27–24.02]	42	14.79	1.19 [0.87–1.63]		1.45 [1.06–1.99]		1.92 [1.04–3.54]		1.94 [1.05–3.58]	
<b>AIDS-defining illness</b>	n=1092	100%		0.0059		0.1239		0.0311		0.1201
No	78	8.08	1(Ref)		1(Ref)		1(Ref)		1(Ref)	
Yes	18	11.92	2.06 [1.47–2.88]		1.50 [1.07–2.11]		2.05 [1.06–3.95]		1.74 [0.86–3.50]	

\* P-value obtained by backward stepwise regression

\*\* Ti = Time of HAART initiation

‡ PI<sub>b</sub> = boosted protease inhibitor

§ Hazard Ratio obtained by Cox model

¶ Subdistribution Hazardis Ratio obtained by Fine-Gray model

Table 3: Baseline risk factors of first line HAART discontinuation for treatment failure: Cox and Fine-Gray models.

Characteristics	Occurrence		Bivariate analysis				Multivariate analysis, n = 793			
	n = 1136	%	Cox HR <sub>cox</sub> <sup>*</sup> [80% CI]	P	Fine-Gray SHR <sub>fg</sub> <sup>†</sup> [80% CI]	P	Cox HR <sub>cox</sub> <sup>*</sup> [95% CI]	P <sup>*</sup>	Fine-Gray SHR <sub>fg</sub> <sup>†</sup> [95% CI]	P <sup>*</sup>
<b>Mode of HIV acquisition</b>				0.0255		0.0373		0.0290		0.0119
Heterosexual	87	12.14	1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)	
Homosexual/Bisexual	57	14.65	1.18 [0.94–1.49]		1.22 [0.97–1.53]		1.45 [0.97–2.16]		1.62 [1.09–2.41]	
Injection drug use	6	7.14	0.51 [0.29–0.88]		0.52 [0.30–0.90]		0.99 [0.38–2.52]		0.77 [0.30–1.94]	
Other/Unknown	6	5.41	0.40 [0.23–0.70]		0.45 [0.26–0.78]		0.30 [0.09–0.97]		0.39 [0.12–1.28]	
<b>Year of first HAART</b>				<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001
[2000–2001[	30	9.58	1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)	
[2002–2003[	32	13.22	1.78 [1.28–2.48]		1.52 [1.10–2.10]		1.44 [0.80–2.59]		1.32 [0.75–2.31]	
[2004–2005[	60	23.72	4.48 [3.30–6.08]		3.15 [2.38–4.17]		3.02 [1.72–5.29]		2.54 [1.56–4.13]	
[2006–2008[	14	4.27	1.37 [0.88–2.13]		0.83 [0.55–1.25]		0.90 [0.41–1.98]		0.65 [0.32–1.32]	
<b>First HAART regimen</b>				0.0151		0.1588		0.0548		0.4172
2NRTI + 1PI/1PI <sub>b</sub> <sup>‡</sup>	52	12.81	1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)	
2NRTI + 1NNRTI	35	9.21	0.53 [0.40–0.70]		0.66 [0.50–0.87]		0.66 [0.34–0.91]		0.73 [0.46–1.16]	
Other	49	14.00	0.85 [0.66–1.11]		0.89 [0.69–1.15]		0.89 [0.55–1.44]		0.89 [0.55–1.43]	
<b>VL at Ti (log<sub>10</sub> copies/mm<sup>3</sup>)</b>	N= 829	100%		0.0018		0.0046		0.0266		0.0537
[1.7 – 4.0]	20	10.47	1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)		1(Reference)	
[4.0–5.0]	35	10.87	1.23 [0.85–1.76]		1.09 [0.76–1.56]		1.18 [0.65–2.13]		1.07 [0.60–1.90]	
≥ 5.0	57	18.04	2.21 [1.58–3.09]		1.95 [1.40–2.71]		1.90 [1.08–3.34]		1.69 [0.98–2.89]	

\* P-value obtained by backward stepwise regression

\*\* Ti : Time of HAART initiation

‡ PI<sub>b</sub> = boosted protease inhibitor

§ Hazard Ratio obtained by Cox model

¶ Subdistribution Hazardis Ratio obtained by Fine-Gray model

Table 4: Baseline risk factors of first line HAART discontinuation for treatment simplification: Cox and Fine-Gray models

(Hazard Ratio, HR=1.90, 95% CI 1.08-3.34). This difference was not strictly significant in the Fine-Gray model even though the relative risks did not greatly differ.

### Discussion

Whatever the approaches used, (1-KM) or CIF, our results show that without "other causes", the incidence of discontinuation was

in decreasing order of importance due to, intolerance, treatment simplification, and treatment failure. As expected, cumulative incidence was overestimated in standard survival (1-KM) compared with the CIF estimator of the competing risk approach. In contrast, regarding risk factors, our analyses showed that the identified risk factors could differ according to the statistical model (Cox or Fine-Gray) and the cause of discontinuation. Risk factors differed according to the statistical approach used, as observed for treatment failure and treatment

simplification. It was not the case for intolerance, where the same risk factors were identified by the Cox and Fine-Gray models.

Our study was limited to the population of one French center. However, the study has the merit of collecting data in real time of information, with a reasonably large sample and a prospective follow-up of eight years and a half, sufficient to achieve our objectives. Due to close monitoring during follow-up, few patients were lost to study.

With regard to estimated incidences, in our data, the differences between the two approaches were larger as the duration of follow-up increased. These differences could be explained by the way the "risk set" is calculated. The 1-KM complement considers that the population followed is exposed only to the risk of the event of interest, like in a context of independent concurrent events. Like subjects lost to follow-up, a subject who has undergone a concurrent event is no longer counted in the risk set. Conversely, by using the CIF approach, patients who have a competing event are considered in the calculation of overall survival, needed to estimate the cumulative incidence [20].

Regarding risk factors, our data showed that results are mixed according to the standard and competing risk approaches. They were the same for intolerance discontinuation but different regarding treatment failure and simplification. The time of occurrence and the frequency of an event of interest might explain these results. Intolerance is in fact frequent and occurred earlier, whereas treatment failure and simplification are less frequent, occurred later and thus are more exposed to competing risks. Wolbers et al. [21] indicated that when concurrent events are rare, the Cox model is equally appropriate as the competing risk model, which is what we found for discontinuation due to intolerance because it was not too much exposed to competing events. Conversely, discontinuations for simplification or failure were much more exposed to competing risk (discontinuation for intolerance) and consequently Cox model and Fine-Gray models gave different results. The "common" or "specific" nature of a given risk factor could also explain in part the difference observed between the two approaches. The Cox model would be more able to detect a risk factor common to different events and the Fine-Gray model would be more able to detect risk factors specific to a given event of interest. As an example, when considering discontinuations for intolerance or failure, in contrast with the Fine-Gray model, the Cox model identified AIDS-defining illness as a risk factor. One reason could be that this risk factor is a common cause of discontinuation, which is not specific to a type of discontinuation.

In conclusion, according to these results, recommendations have to make a clear distinction between estimation of incidence and identification of risk factors. As expected, 1-KM estimator overestimates the incidence of first-line HAART discontinuation, suggesting that the CIF estimator should be used in a situation where competing events are involved. With regard to identifying risk factors, use of the Cox model or the Fine-Gray model appears much more complex according to the research question. For early and frequent events, such as discontinuation due to intolerance in our example, the two models yielded similar results. Conversely, for later and rarer causes, more exposed to competing risk, the two models produced different results. The common or specific nature of a given factor might also play a role. To our knowledge, it is difficult to decide how these two models should be used in a context of multiple events, as shown in our example of treatment discontinuation. Further work is needed in order to clarify this question, probably through testing on simulated datasets. It should be emphasized that both models do not explore the same research question.

#### Acknowledgments

The authors wish to thank all the clinicians, patients, data managers, research nurses and clinical research workers who assisted in data collection. This work is one of three carried out as part of a thesis in clinical epidemiology. It was funded by the DatAIDS scientific committee (2010 grant). The opinions expressed in this paper are those of the researchers and are not necessarily those of the DatAIDS scientific board.

#### References

- Palella Jr FJ, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators (2002) Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS* 16: 1617-1626.
- Bini T, Testa L, Chiesa E, Adorni F, Abeli C, et al. (2000) Outcome of a second-line protease inhibitor-containing regimen in patients failing or intolerant of a first highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 24: 115-122.
- Park WB, Choe PG, Kim SH, Jo JH, Bang JH, et al. (2007) Early modification of initial HAART regimen associated with poor clinical outcome in HIV patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23: 794-800.
- (2000) [Therapeutic management of HIV-infected subjects. Report of the expert group under the direction of Prof. J.F. Delfrayssy, 1999]. *Presse Med* 29: 25-28.
- Barrón Y, Cole SR, Greenblatt RM, Cohen MH, Anastos K, et al. (2004) Effect of discontinuing antiretroviral therapy on survival of women initiated on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 18: 1579-1584.
- Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, et al. (2010) Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med* 170: 57-65.
- van Roon EN, Verzijl JM, Juttmann JR, Lenderink AW, Blans MJ, et al. (1999) Incidence of discontinuation of highly active antiretroviral combination therapy (HAART) and its determinants. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 20: 290-294.
- d'Aminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, et al. (2000) Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. *Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients*. *AIDS* 14: 499-507.
- Vo TT, Ledergerber B, Keiser O, Hirschel B, Furrer H, et al. (2008) Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000-2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis* 197: 1685-1694.
- O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P (2003) Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 34: 407-414.
- Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE (1999) Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 18: 695-706.
- Cox DR (1972) Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 34: 187-220.
- Touloumi G, Pantazis N, Antoniou A, Stimadel HA, Walker SA, et al. (2006) Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. *J Acquir Immune Defic Syndr* 42: 554-561.
- Satagopan JM, Ben-Porat L, Benwick M, Robson M, Kutler D, et al. (2004) A note on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer* 91: 1229-1235.
- Fine JP, Gray RJ (1999) A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc* 94: 496-509.
- Bakoyannis G, Touloumi G (2012) Practical methods for competing risks data: a review. *Stat Methods Med Res* 21: 257-272.
- Pugliese P, Cuzin L, Cabié A, Poizot-Martin I, Allavena C, et al. (2009) A large French prospective cohort of HIV-infected patients: the Nadis Cohort. *HIV Med* 10: 504-511.
- Coviello V, Boggess M (2004) Cumulative incidence estimation in the presence of competing risks. *The Stata Journal* 4: 103-112.
- Grambsch PM, Therneau TM (1994) Proportional Hazards Tests and Diagnostics Based on Weighted Residuals. *Biometrika* 81: 515-526.

20. Lau B, Cole SR, Gange SJ (2009) Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol* 170: 244-256.
21. Wolbers M, Koller MT, Witteman JC, Steyerberg EW (2009) Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology* 20: 555-561.

**Submit your next manuscript and get advantages of OMICS  
Group submissions**

**Unique features:**

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

**Special features:**

- 200 Open Access Journals
- 15,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing on PubMed (partial), Scopus, DOAJ, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at <http://www.omicsonline.org/submit>



## **9 Chapitre VII - Incidences et facteurs de risques des modifications de premières lignes antirétrovirales à l'ère de la stratégie “ Seek, Test, Treat, and Retain ”**

L'étude de la comparaison des modèles de Cox et de Fine-Gray ainsi que le travail d'approfondissement sur la performance des deux modèles en fonction de différents scénarii simulés nous ont confirmé dans l'idée que la meilleure approche pour analyser une situation à risques compétitifs était d'utiliser les deux modèles et d'interpréter de manière combinée les résultats. Cette approche est celle proposée par Latouche et al. [20, 127]. Ce chapitre présente donc les analyses d'incidence des arrêts des premières lignes de traitement antirétroviral dans la cohorte Dat'Aids<sup>®</sup> ARV1, en utilisant l'approche combinant les deux modèles. Les groupes à risques sont également identifiés. Une mise en perspective des résultats au regard de la stratégie STTR est ensuite proposée.

Ce travail est présenté en détail dans un article intitulé « *Incidence and risk factors of first-line HAART discontinuation: a limitation to the success of the « seek, test, treat, and retain » strategy?* ». Cet article joint à la fin de ce chapitre a été accepté au journal *AIDS Care*.

### **9.1 Introduction**

Depuis 1996, le bénéfice individuel immunovirologique des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) est largement prouvé. L'initiation du traitement était alors fonction des cellules CD4. Leur bénéfice sur le risque de transmission pré et post exposition, materno-fœtale et surtout sexuelle est désormais tout aussi établi [79, 81, 186]. Les recommandations actualisées promeuvent ainsi le traitement de tous les sujets séropositifs au VIH indépendamment des CD4 [59]. L'épidémie à VIH pourrait être « contrôlée » voire « éliminée » dans certaines modélisations [187], en traitant le plus tôt possible l'ensemble de la population infectée. La nouvelle stratégie « seek-test-treat-and-retain » est fondée sur cette logique de diminution de la transmission liée à la réduction de l'infectiosité des personnes vivant avec le VIH sous traitement. Les modélisations suggèrent un dépistage généralisé, un traitement précoce pour toute personne diagnostiquée séropositive pour le VIH et un suivi optimal sur une longue période (non définie) de manière à obtenir une charge virale à un niveau indétectable [86].

Le fait de traiter toute personne infectée indépendamment de son statut clinique pose néanmoins question. Comparés aux patients chez qui l'initiation du traitement est différée jusqu'à ce que les

CD4 baissent en deçà de 350 cellules/mm<sup>3</sup>, les patients traités avec un taux de CD4≥350 cellules/mm<sup>3</sup> présenteraient un bénéfice clinique dans les travaux de Kitahata et al. [55] ou Geng et al. [56]. Néanmoins d'autres auteurs comme Sterne et al. [57], la collaboration CASCADE [58] ou Lewden et al. [54] n'ont pas retrouvé un bénéfice patent chez les patients traités avec des CD4≥350 cellules/mm<sup>3</sup> dans la réduction de la progression vers le stade SIDA ou la mortalité liée aux VIH. Par ailleurs le rapport Yeni 2010 précise aussi que le niveau de preuve du bénéfice du traitement au-dessus de 350 CD4 est d'un niveau intermédiaire, non basé sur les essais contrôlés randomisés [23]. Ce débat autour de la balance clinique bénéfice/risque individuel à être traité précocement est bien résumé par Lockman et Sax en 2012 [188]. Chez les patients traités précocement (CD4≥500 cellules/mm<sup>3</sup>) Lockman et Sax insistent sur les risques individuels lors de l'instauration d'un traitement antirétroviral comme outil de prévention combinée. Etant donné que ces patients peuvent ne pas se percevoir malade alors qu'ils prennent de puissants médicaments antirétroviraux pour une durée plus longue, il existe un risque accru lié à moins observer le traitement, à subir la toxicité des HAART, à acquérir et propager de virus résistants. Certains auteurs comme Elzi et al. [6] observaient que l'intolérance survenait plus fréquemment chez les patients ayant un taux de CD4≥350 cellules/mm<sup>3</sup> à l'initiation du traitement. Ces patients ne nécessitant pas un traitement immédiat compte tenu de leur statut clinique pourraient avoir plus de difficultés à supporter un traitement.

Dans de nombreuses cohortes l'intolérance demeure la première cause d'arrêt des premières lignes [64, 65] alors même que les arrêts précoces pourraient avoir des conséquences sur les traitements ultérieurs [189], le pronostic biologique [190] et clinique [92]. Les dernières HAART présenteraient un meilleur profil de tolérance susceptible de rendre plus favorable la balance bénéfice risque lié à un traitement précoce. Smit et al. ont ainsi montré que la mise à disposition d'un traitement présentant un meilleur profil de tolérance permettrait d'améliorer les résultats cliniques du patient, surtout si ce nouveau traitement était prescrit en première ligne [3].

Un traitement précoce comme outil de prévention tel que proposé dans la STTR impose donc de disposer de traitement de première ligne efficace et bien toléré sur le long terme. Si la précocité du traitement entraîne des arrêts précoces des premières lignes de HAART, notamment pour intolérance et chez ceux ne nécessitant pas un traitement immédiat à titre individuel, on peut craindre qu'un tel phénomène limite le succès de la STTR. D'autant plus que l'intolérance peut réduire l'observance des traitements futurs et donc hypothéquer les chances de succès de la prise en charge à l'échelle individuelle.

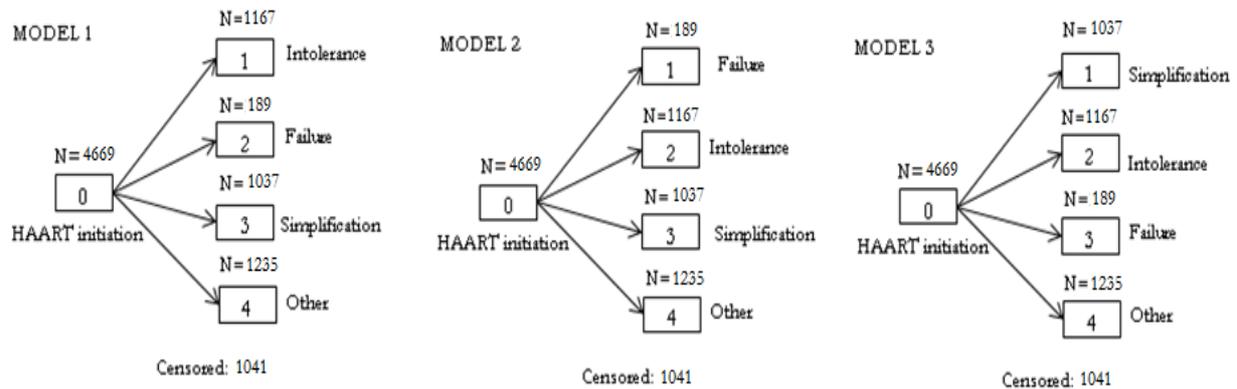
La balance bénéfice/risque pour une personne traitée très précocement est donc cruciale surtout à l'ère de la STTR. Dieffenbach et Fauci [191] écrivent ainsi: «... The question of whether life-

long treatment, initiated as early as possible (even before the time recommended by existing guidelines), provides long-term benefit to the individual that is not overcome by drug toxicities and long-term complications of the therapies is central to the test and treat research agenda and ultimately to the decision to implement such a policy... ». A l'ère de la STTR il est ainsi légitime d'analyser dans un contexte de disponibilité de nouvelles molécules réputées plus tolérables :

- l'incidence des arrêts de premières lignes HAART
- et les déterminants de ces arrêts dans le but d'identifier dans quels groupes de patients certains types d'arrêt sont susceptibles d'être les plus fréquents

## 9.2 Méthodes

Dans ce travail ont été utilisées les données de 4669 patients âgés d'au moins 18 ans, séropositifs au VIH1, initiant un premier traitement antirétroviral entre le 1<sup>er</sup> septembre 2002 et le 31 août 2011 dans l'un des neuf centres participant à l'étude. La date de point a été fixée au 1<sup>er</sup> mars 2012 de manière à obtenir un recul minimal de 6 mois nécessaire pour évaluer l'efficacité immunovirologique. La population d'étude est détaillée au chapitre IV. Le temps de suivi était le temps entre la date d'initiation et la date d'arrêt ou la date de fin de suivi (dernière visite clinique, décès, ou date de point). Les variables sociodémographiques (âge, sexe), les variables liées à l'infection à VIH ainsi que les variables relatives au traitement de première ligne ont permis d'étudier les déterminants associés aux différents arrêts. Pour cette étude l'événement d'intérêt au cours du suivi était l'interruption de la première ligne définie comme tout ajout ou retrait d'au moins une molécule sans tenir compte des variations de posologie. Quatre événements d'intérêts d'arrêt ont été considérés : 1-intolérance ; 2- échec thérapeutique ; 3-simplification thérapeutique (en raison de leur fréquence de plus en plus élevée de modification de la première ligne de HAART) et 4- « causes autres ». La catégorie « causes autres » n'a pas été étudiée en détail dans cette étude. Pour l'analyse de l'arrêt toute cause, nous avons utilisé le modèle cause-spécifique de Cox (événement binaire, arrêt en oui/non). Une indicatrice a été créée prenant 1 lorsqu'un patient interrompait/modifiait la première ligne (quelle que soit la cause) et 0 sinon. Pour l'analyse des causes d'arrêts, nous avons utilisé l'approche cause-spécifique de Cox (modèle classique) et l'approche sous-répartition de Fine-Gray (modèle à risques compétitifs). Pour le modèle de Fine-Gray, une indicatrice à cinq modalités (0 =non-arrêt, 1=intolérance, 2=échec, 3=simplification, 4= causes autres) a été construite dans chacun des trois modèles considérés comme illustré dans la Figure 15 ci-dessous. Dans les modèles 1, 2 et 3, l'événement principal était successivement l'arrêt pour intolérance, l'échec thérapeutique et la simplification thérapeutique. Dans chaque modèle, les événements d'intérêts autres que l'événement principal étaient les événements concurrents.



**Figure 15 : modèles à risques compétitifs dans l'étude des arrêts spécifiques des premières lignes de HAART**

L'incidence cumulée pour les arrêts toutes causes a été déterminée par l'estimateur 1-KM [123, 139]. Dans le cadre des risques compétitifs, pour les différentes causes d'arrêts, les deux estimateurs CIF (Cumulative Incidence Function) [124-126] et 1-KM ont été utilisés. Dans chaque modèle l'effet potentiel des variables suivantes, collectées à l'initiation du traitement, a été évalué en analyse univariée :

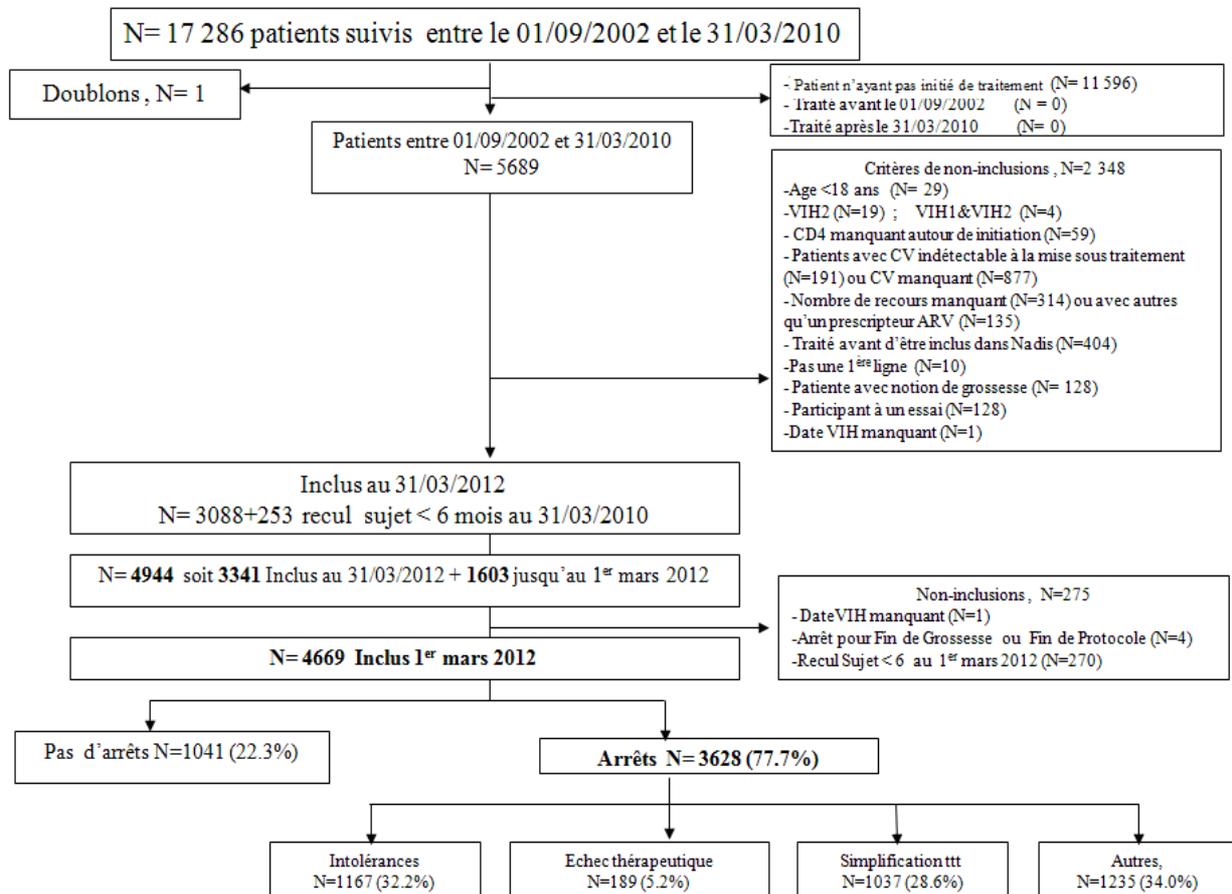
- sexe, âge, IMC, le centre Nadis® ;
- mode contamination, durée de séropositivité (délai entre date d'initiation et date de diagnostic), stade SIDA C de la classification CDC, coïnfection hépatite B ou C ;
- charge virale plasmatique, taux de CD4 du sang périphérique ;
- année d'initiation de la première ligne, type de première ligne comprenant 2NTI soit avec 1 IP/IP<sub>b</sub> ou avec 1NNTI et les « schémas autres » (monothérapie, bithérapie, autres trithérapie, quadrithérapie). Les associations de premières lignes ont également été groupées en trois catégories : recommandées, alternatives et non-recommandées en fonction des recommandations du groupe d'expert français pour les années 2002, 2004, 2006, 2008 et l'addendum de janvier 2009.

Les variables significatives au seuil de 20 % ont été introduites dans le modèle multivarié. Une procédure pas à pas descendante « manuelle » a permis d'obtenir le modèle final. Le seuil d'élimination était de 5 %. La significativité était appréciée à travers la p-value globale du test de Wald en hypothèse bilatérale. Dans les analyses une attention particulière a été portée à la variable année d'initiation du traitement afin d'examiner si les patients traités récemment présentaient moins de risque d'arrêt. Par conséquent la période 2010-2011 a été considérée comme la période de référence. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée en utilisant, pour le modèle de Cox, le test proposé par Grambsch et Therneau [192], et pour le modèle de Fine-Gray en testant l'interaction entre chaque variable et le logarithme du temps.

Nous avons enfin testé la robustesse et la qualité d'ajustement du modèle à travers les résidus de Cox-Snell pour le modèle de Cox et les résidus du score standardisés pour le modèle de Fine-Gray.

### 9.3 Principaux Résultats

La figure 16 ci-dessous présente l'échantillonnage ainsi que les proportions des causes d'arrêts des premières lignes de traitements antirétroviraux.



**Figure 16 : échantillonnage et proportions des causes d'arrêts**

Un total de 4669 patients a été inclus dans l'étude (27,3 % de femme). L'âge médian était de 39,6 ans (Intervalle interquartile : 32,7-47,0).

Les types de premières lignes étaient 2INTI+1IP/IP<sub>b</sub> pour 2900 patients (62,1 %), 1166 patients (25,0 %) avaient reçu 2INTI+1INNTI et 603 patients (12,9 %) avaient reçu une thérapie « autre ».

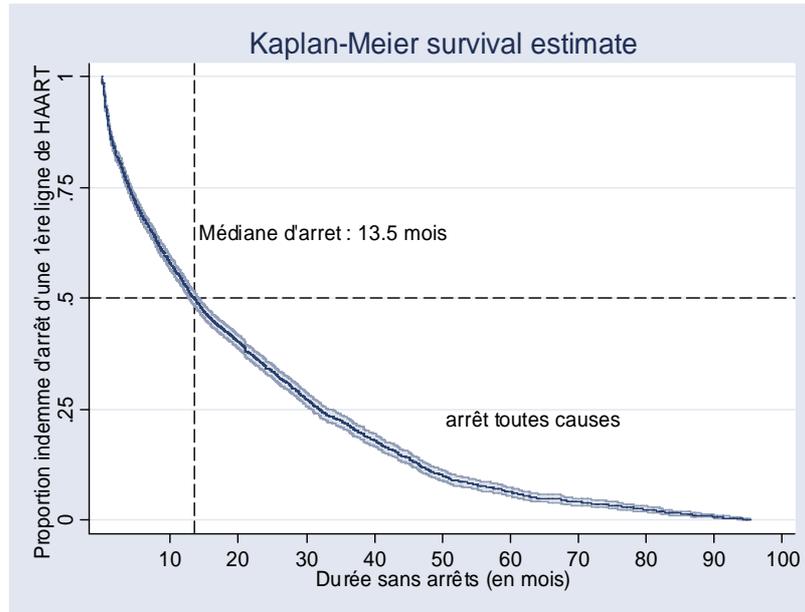
Le tableau 9 suivant résume les caractéristiques à l'initiation du traitement des 4669 patients ainsi que les pourcentages de modifications/interruptions des premières lignes de HAART selon les groupes d'expositions.

Tableau 9 : caractéristiques à l'initiation du traitement des 4669 patients et pourcentages de modifications/interruptions des premières lignes de HAART

	Total (N=4669)	Toutes causes %		Intolérance %		Simplification %		Echec %	
	n (%)	1 an	2 ans	1 an	2 ans	1 an	2 ans	1 an	2 ans
<b>Genre, Hommes</b>	3393 (72,7)	42,5	57,3	18,7	22,0	11,9	18,2	2,1	3,4
Femmes	1276 (27,3)	53,2	66,3	23,0	25,8	14,0	18,7	2,0	3,0
<b>Age à la 1<sup>ère</sup> ligne HAART (ans)</b>									
Moyenne (Ecart type)	40,5 (10,8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Médiane (Q1-Q3)	39,6 (32,7- 47,0)	-	-	-	-	-	-	-	-
[18-30[	777 (16,6)	44,6	61,5	18,8	20,2	13,6	18,9	2,5	3,3
[30-40[	1622 (34,7)	48,8	59,1	18,8	21,5	13,3	20,0	1,9	3,2
[40-50[	1451 (31,1)	44,7	59,5	19,6	23,6	11,7	17,5	2,1	3,1
[50-89[	819 (17,6)	45,2	60,1	23,4	27,8	11,2	16,2	2,1	3,5
<b>Indice de masse Corporelle, kg/m<sup>2</sup></b>									
Moyenne (Ecart type)	23,2 (4,5)	-	-	-	-	-	-	-	-
Médiane (Q1-Q3)	22,5 (20,6-25,0)	-	-	-	-	-	-	-	-
<18,5	356 (7,6)	49,2	62,9	21,9	25,0	11,5	15,4	1,7	2,8
[18,5-25,0[	3032 (64,9)	45,1	59,2	20,3	23,4	12,0	18,2	2,1	3,3
[25,0-30,0[	881 (18,9)	45,7	60,9	19,2	22,5	13,9	19,7	1,8	3,2
[30,0 et plus [	254 (5,4)	47,2	61,4	17,3	20,1	16,1	21,7	2,4	3,5
Données manquantes	146 (3,2)	39,7	54,1	15,0	19,9	10,3	15,7	4,1	4,1
<b>Mode de contamination</b>									
Hétérosexuel	2182 (46,7)	48,2	62,4	19,2	22,4	13,1	19,1	2,4	3,7
Homo-Bisexuel	1873 (40,1)	41,3	55,9	18,9	22,0	13,1	19,5	1,7	2,6
Usagers de drogue injectable	219 (4,7)	47,9	63,5	23,3	27,8	5,0	9,6	1,8	4,6
Autres-Inconnus	395 (8,5)	48,9	61,5	26,3	29,1	10,4	14,0	2,0	3,0
<b>Durée de séropositivité (ans)</b>									
Moyenne (Ecart type)	3,4 (5,0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Médiane (Q1-Q3)	1,2 (0,2-4,3)	-	-	-	-	-	-	-	-
< 0,15	1163 (24,9)	47,4	61,9	21,7	25,0	12,5	17,8	3,0	4,3
[0,15-1,15 [	1171 (25,1)	44,7	60,2	18,4	21,7	14,1	20,7	1,8	3,3
[1,15-4,27 [	1167 (24,1)	45,7	59,5	19,9	22,1	13,4	20,0	1,5	2,3
[4,27-30,42]	1168 (25,0)	43,9	57,5	19,5	23,5	10,0	14,9	2,0	3,2
<b>Année d'initiation 1<sup>ère</sup> HAART</b>									
[2002-2003]	468 (10,0)	52,1	68,4	24,6	29,5	9,0	12,8	4,3	7,2
[2004-2005]	788 (16,9)	55,5	71,8	26,1	29,6	16,0	25,5	1,9	3,4
[2006-2007]	914 (19,6)	42,4	60,8	19,4	23,9	11,0	20,5	1,6	2,8
[2008-2009]	1230 (26,3)	48,7	69,1	18,8	22,1	15,7	22,2	2,6	3,6
[2010-2011]	1269 (27,2)	35,8	39,4	15,7	16,9	10,0	10,8	1,2	1,6
<b>Première ligne HAART en schéma</b>									
2INTI+1IP/1IP <sup>boostées</sup>	2900 (62,2)	44,0	61,3	19,5	23,1	11,2	18,9	1,6	2,7
2INTI+1INNTI	1166 (25,0)	48,2	58,2	20,4	22,9	17,2	21,3	2,4	3,3
Combinaisons autres	603 (12,9)	47,1	55,9	20,4	23,0	9,5	10,3	3,6	5,8
<b>Première ligne HAART selon les recommandations françaises</b>									
Stratégies recommandées	3167 (67,8)	47,4	63,9	20,0	23,4	15,2	22,7	1,7	2,8
Stratégies alternatives	497 (10,7)	45,5	55,9	22,5	25,5	6,6	9,6	3,0	3,8
Stratégies non-recommandées	1005 (21,5)	39,4	48,8	18,1	20,9	6,7	8,9	2,9	4,3
<b>Primo-infection,</b>									
Non	4542 (97,3)	45,5	59,9	19,8	23,12	12,5	18,4	2,0	3,3
Oui	127 (2,7)	45,0	54,3	19,7	21,26	12,6	15,8	3,1	3,1
<b>Stade SIDA C,</b>									
Non	3907 (83,7)	44,0	58,5	18,8	21,9	13,1	19,0	1,8	3,0
Oui	762 (16,3)	53,0	66,4	25,3	29,0	9,3	15,0	3,5	4,6
<b>Coinfection Hépatite Viral/VIH</b>									
Non	4019 (86,1)	45,0	59,0	19,4	22,5	12,8	18,8	2,1	3,1
Oui	650 (13,9)	48,0	64,5	22,7	26,3	10,5	16,0	2,0	4,3
<b>CD4 (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>									
Médiane (Q1-Q3)	263 (149-359)	-	-	-	-	-	-	-	-
Moyenne (Ecart-type)	270,6 (180,2)	-	-	-	-	-	-	-	-
<200	1597 (34,2)	48,3	64,4	21,9	25,4	10,6	17,5	3,1	5,0
[200-350[	1819 (38,9)	44,0	60,1	18,8	22,4	14,0	20,7	1,8	3,0
≥ 350	1253 (26,9)	43,8	53,5	18,7	21,0	13,0	16,1	1,2	1,6
<b>Charge virale (log<sub>10</sub> copies/mL)</b>									
Médiane (Q1-Q3)	4,9 (4,3-5,4)	-	-	-	-	-	-	-	-
Moyenne (Ecart-type)	4,8 (0,8)	-	-	-	-	-	-	-	-
[1,7- 4,0 [	717 (15,4)	45,9	59,4	19,2	21,6	13,0	18,4	1,0	1,9
[4,0- 5,0 [	1913 (40,9)	43,0	57,0	18,6	22,8	13,0	17,7	1,7	2,5
≥ 5,0	2039 (43,7)	47,6	62,6	21,3	23,8	12,0	19,0	2,8	4,4

### *Incidences et facteurs de risque de l'arrêt toutes causes de la première ligne de HAART*

Au total 3628 modifications de premières lignes (77,7 %) ont été observées chez les 4669 patients au cours d'un suivi maximal de 9 ans et demi. Mais un patient sur deux a modifié sa première ligne avant la fin du 13<sup>ème</sup> mois de suivi.



**Figure 17 : durée sans arrêt de la 1<sup>ère</sup> ligne de HAART chez les 4669 patients**

En dehors des arrêts « causes autres » (n=1235 ; 34,0 %), la première raison d'arrêt était l'intolérance (n=1167; 32,3 %), suivie de la simplification thérapeutique (n=1037; 28,6 %) et de l'échec thérapeutique (n=189; 5,2 %).

Les patients initiant un traitement entre 2002 et 2005 avaient une probabilité plus élevée de modifier le traitement à 1 et 2 ans de suivi par rapport à ceux initiant un traitement en 2010 - 2011. Cette probabilité était également plus élevée chez les patients ayant initié un traitement en 2008 - 2009 (adjusted Cause Specific Hazard Ratio, CSHR : 1,31 [1,15-1,48] à 1 an et CSHR à 2 ans: 1,47 [1,31-1,64]) mais pas chez ceux traités pour la première fois en 2006-2007 (CSHR à 1 an : 1,02 [0,89-1,18 et CSHR à 2 ans : 1,12 [0,99-1,27]).

Le tableau 10 suivant synthétise les caractéristiques associées en analyse multivariée, par le modèle de Cox, des 1<sup>ères</sup> lignes HAART pour toutes causes de modifications/interruptions à 1 an et 2 ans de suivi chez les 4669 patients

**Tableau 10** : analyse multivariée‡, par le modèle de Cox, des 1<sup>ères</sup> lignes HAART pour toutes causes de modifications/interruptions de première ligne HAART à 1 an (n=2122) et 2 ans (n=2792) de suivi chez les 4669 patients

Caractéristiques	1 an		2 ans	
	<sup>I</sup> CSHR [95% IC]	P	<sup>II</sup> SHR [95% IC]	P
<b>Genre</b>				
Femmes versus Hommes	1,39 [1,27-1,53]	<10 <sup>-4</sup>	1,30 [1,20-1,42]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Age à la 1<sup>ère</sup> ligne HAART (ans)</b>		0,16*		0,19*
[18-30[	1,14 [1,00-1,29]	0,04	1,11 [0,99-1,24]	0,06
[30-40[	1	-	1	
[40-50[	1,03 [0,93-1,15]	0,48	1,03 [0,94-1,13]	0,51
[50-89[	1,10 [0,97-1,24]	0,13	1,09 [0,98-1,22]	0,11
<b>Mode de contamination</b>		0,32*		0,58*
Hétérosexuel	1		1	
Homo-Bisexuel	0,93 [0,83-1,04]	0,22	0,97 [0,88-1,07]	0,58
Usagers de drogue injectable	1,01 [0,80-1,27]	0,92	0,99 [0,80-1,21]	0,93
Autres-Inconnus	1,08 [0,92-1,27]	0,31	1,08 [0,93-1,24]	0,28
<b>Stade SIDA C</b>				
Oui versus Non	1,37 [1,23-1,53]	<10 <sup>-4</sup>	1,27 [1,15-1,40]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Coinfection Hépatite Viral/VIH</b>				
Oui versus Non	1,09 [0,96-1,23]	0,15*	1,12 [1,01-1,24]	0,03
<b>Année d'initiation 1<sup>ère</sup> HAART</b>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
[2010-2011]	1		1	
[2008-2009]	1,31 [1,15-1,48]	<10 <sup>-4</sup>	1,47 [1,31-1,64]	<10 <sup>-4</sup>
[2006-2007]	1,02 [0,89-1,18]	0,72	1,12 [0,99-1,27]	0,06
[2004-2005]	1,42 [1,24-1,62]	<10 <sup>-4</sup>	1,53 [1,35-1,73]	<10 <sup>-4</sup>
[2002-2003]	1,21 [1,03-1,43]	0,01	1,37 [1,19-1,58]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Première ligne HAART en schéma</b>		<10 <sup>-4</sup>		0,98**
2INTI+1IP/1IP <sup>boostées</sup>	1		1	
2INTI+1INNTI	1,31 [1,18-1,46]	<10 <sup>-4</sup>	1,00 [0,92-1,10]	0,85
Combinaisons autres	1,50 [1,27-1,76]	<10 <sup>-4</sup>	0,99 [0,88-1,11]	0,95
<b>Première ligne HAART des recommandations françaises (Reco)</b>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
Recommandées	1		1	
Alternatives	0,97 [0,84-1,12]	0,70	0,90 [0,79-1,03]	0,13
Non-recommandées	0,72 [0,63-0,83]	<10 <sup>-4</sup>	0,81 [0,73-0,90]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Charge virale, CV (log<sub>10</sub> copie/mL)</b>		0,01		0,02
[1,7- 4,0 [	1		1	
[4,0- 5,0 [	0,95 [0,84-1,09]	0,52	0,98 [0,87-1,09]	0,74
≥ 5,0	1,10 [0,96-1,25]	0,14	1,10 [0,98-1,23]	0,09
<b>CD4 (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		0,17*		0,58*
<200	1		1	
[200-350[	0,96 [0,86-1,07]	0,51	0,99 [0,90-1,09]	0,92
≥ 350	1,07 [0,94-1,21]	0,26	1,04 [0,93-1,17]	0,43

I- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1- Mode de contamination (p=0,318) ; 2-CD4 (p=0,167) ; 3-Age (p=0,162) et 4- Coinfection Hépatite Viral/VIH (p=0,146). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. Leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1-Primo-infection (p= 0,736) ; 2- Indice de masse corporelle (p= 0,354) et 3- Durée de séropositivité (p= 0,352).

II- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1-CD4 (p=0,583) ; 2- Mode de contamination (p=0,581) ; 3- Durée de séropositivité (p=0,502) ; et 4- Age (p=0,191). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. Leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1- Première ligne HAART (p= 0,977) ; 2- Indice de masse corporelle (p=0,824) et 3- Primo-infection (p= 0,910).

\* Valeurs en analyse multivariée au moment de l'élimination de la variable dans la stratégie de régression pas à pas descendant.

\*\* Valeurs en analyse univariée.

‡ Modèles ajustés sur la variable centre de prise en charge du patient.

A 1 an de suivi la proportion d'arrêt des premières lignes (tableau 9) était respectivement de :

- 52,1 % pour 2002-2003

- 55,5 % pour 2004-2005
- 42,4 % pour 2006-2007
- 48,7 % pour 2008-2009
- 35,8 % pour 2010-2011

Les femmes avaient une probabilité plus importante de modification à 1 an et à 2 ans : à 1 an, 53,2 % des femmes versus 42,5 % pour les hommes avaient arrêté ou modifié leur première ligne de HAART soit un CSHR égal à 1,39 [1,27-1,53]. A 2 ans, 66,3 % des femmes versus 57,3 % pour les hommes soit un CSHR égal à 1,30 [1,20-1,42] (tableau 10).

Un stade SIDA à l'initiation du traitement exposait à un risque plus important de modification/interruption. A 1 an de suivi, il y avait 53,0 % de modification/interruption chez les patients ayant un stade SIDA C contre 44,0 % chez ceux ne présentant pas de stade SIDA C à l'initiation du traitement ; soit un ratio ajusté CSHR égal à 1,37 [1,23-1,53]. A 2 ans de suivi, les proportions étaient de 66,4 % contre 58,5 % soit un ratio ajusté CSHR égal à 1,27 [1,15-1,40] (tableau 10).

Les patients coïnfectés VIH & Hépatite avaient une probabilité plus élevée de modifier leur traitement après 2 ans de suivi. A 1 an de suivi, le CSHR était égal à 1,09 [0,96-1,23] soit 48,0 % chez les patients coïnfectés VIH & Hépatite comparé à 45,0 % chez les patients infectés par le VIH seul. A 2 ans de suivi, le ratio ajusté CSHR était de 1,12 [1,01-1,24] soit une proportion de 64,5 % chez les patients coïnfectés VIH & Hépatite comparée à 59,0 % chez les patients infectés par le VIH seul (tableau 10).

A l'inverse, les patients traités avec une association non-recommandée avaient une probabilité plus faible de modifier leur traitement (à 1 an, 39,4 % versus 47,4 % pour les stratégies recommandées soit un CSHR de 0,72 [0,63-0,83]). A 2 ans il y avait 48,8 % de modification/interruption de la première ligne chez les patients traités avec une association non-recommandée versus 63,9 % chez les patients ayant reçu des traitements conformes aux stratégies recommandées soit un ratio CSHR de 0,81 [0,73-0,90] (tableau 10).

### *Incidences et facteurs de risque d'arrêts de la première ligne de HAART pour intolérance*

Sur les 4669 patients inclus dans l'étude, 1167 patients ont arrêté leur traitement pour cause d'intolérance/toxicité. L'incidence cumulée estimée par le complément 1-KM de Kaplan-Meier étant surestimée comme attendu, celle obtenue par l'estimateur CIF était à 1 mois de 8,1 %, à 3 mois de 12,7 %, à 6 mois de 16,3 %, à 1 an de 20,3 % et à 2 ans de 24,4 %. Les 92,3 % des 1167 modifications sont survenus dans les deux ans, dont 928 pendant la première année. Les trois premières causes étaient liées aux effets secondaires digestifs ( $n=292$  ; 25,0 %), hématologiques ( $n=132$  ; 11,3 %) et cutanés ( $n=117$  ; 10,0 %). L'analyse multivariée de l'effet des variables sur les incidences instantanées (modèle de Cox) et cumulées (modèle de Fine-Gray) montraient des résultats concordants, les deux modèles identifiant les mêmes variables.

A 1 an de suivi, à l'inverse des patients ayant débuté un traitement entre 2002 et 2005, ceux ayant débuté un traitement entre 2006 et 2009 n'avaient pas plus de risque de modification pour intolérance que les patients traités entre 2010 et 2011. Les proportions (tableau 9) et les risques relatifs (tableau 11) étaient respectivement de :

- 2002-2003 (24,6 %, soient un CSHR de 1,52 [1,20-1,92] et un SHR de 1,51 [1,20-1,91]) ;
- 2004-2005 (26,1 %, soient un CSHR de 1,65 [1,36-2,02] et un SHR de 1,64 [1,34-2,00]) ;
- 2006-2007 (19,4 % soient un CSHR de 1,15 [0,94-1,41] et un SHR de 1,18 [0,97-1,45]) ;
- 2008-2009 (18,8 % soient un CSHR de 1,20 [0,99-1,46] et un SHR de 1,17 [0,97-1,42]) ;
- et 2010-2011(15,7 %).

A 2 ans de suivi, initier un traitement avant 2010-2011 accroissait le risque de modification pour intolérance. Les proportions (tableau 9) et les risques relatifs (tableau 11) étaient respectivement de :

- 2002-2003 (29,5 %, soient un CSHR de 1,59 [1,27-1,97] et un SHR de 1,60 [1,29-1,99]) ;
- 2004-2005 (29,6 %, soient un CSHR de 1,63 [1,35-1,97] et un SHR de 1,62 [1,34-1,95]) ;
- 2006-2007 (23,9 % soient un CSHR de 1,20 [0,99-1,45] et un SHR de 1,26 [1,04-1,52]) ;
- 2008-2009 (22,1 % soient un CSHR de 1,22 [1,02-1,47] et un SHR de 1,19 [1,00-1,43]) ;
- et 2010-2011(16,9 %).

**Tableau 11 :** analyse multivariée<sup>‡</sup>, par les modèles de Cox et de Fine-Gray, des modifications/interruptions de première ligne HAART pour Intolérance à 1 an (n=928) et 2 ans (n=1077) de suivi chez les 4669 patients

Caractéristiques	1 an				2 ans			
	I <sup>Cox</sup>		II <sup>Fine-Gray</sup>		III <sup>Cox</sup>		IV <sup>Fine-Gray</sup>	
	C <sub>SHR</sub> [95% CI]	P	S <sub>HR</sub> [95% CI]	P	C <sub>SHR</sub> [95% CI]	P	S <sub>HR</sub> [95% CI]	P
<b>Genre</b>								
Femmes vs Hommes	1,44 [1,21-1,70]	<10 <sup>-4</sup>	1,40 [1,19-1,66]	<10 <sup>-4</sup>	1,39 [1,19-1,63]	<10 <sup>-4</sup>	1,34 [1,14-1,57]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Age en années</b>		0,003		0,004		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
[18-30[	1,02 [0,84-1,25]	0,79	0,99 [0,81-1,22]	0,98	0,98 [0,81-1,19]	0,90	0,94 [0,77-1,14]	0,57
[30-40[	1	1	1	1	1	1	1	1
[40-50[	1,09 [0,92-1,28]	0,28	1,08 [0,92-1,28]	0,30	1,15 [0,99-1,34]	0,06	1,15 [0,99-1,33]	0,07
[50-89[	1,39 [1,16-1,67]	<10 <sup>-4</sup>	1,37 [1,14-1,65]	0,001	1,45 [1,23-1,72]	<10 <sup>-4</sup>	1,43 [1,21-1,70]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Mode de contamination</b>		0,02		0,01		0,03		0,02
Hétérosexuel	1	1	1	1	1	1	1	1
Homo-Bisexuel	1,15 [0,97-1,37]	0,10	1,18 [1,00-1,40]	0,04	1,12 [0,96-1,32]	0,13	1,16 [0,99-1,35]	0,05
Usagers de drogue injectable	1,18 [0,88-1,60]	0,26	1,16 [0,86-1,56]	0,32	1,17 [0,89-1,55]	0,24	1,16 [0,88-1,52]	0,28
Autres-Inconnus	1,41 [1,13-1,76]	0,002	1,43 [1,14-1,78]	0,002	1,34 [1,08-1,65]	0,006	1,36 [1,09-1,68]	0,005
<b>Stade SIDA C</b>								
Oui vs Non	1,53 [1,30-1,80]	<10 <sup>-4</sup>	1,44 [1,22-1,69]	<10 <sup>-4</sup>	1,51 [1,30-1,76]	<10 <sup>-4</sup>	1,41 [1,21-1,64]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Année d'initiation 1<sup>ère</sup> HAART</b>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
[2010-2011]	1	1	1	1	1	1	1	1
[2008-2009]	1,20 [0,99-1,46]	0,05	1,17 [0,97-1,42]	0,09	1,22 [1,02-1,47]	0,02	1,19 [1,00-1,43]	0,05
[2006-2007]	1,15 [0,94-1,41]	0,16	1,18 [0,97-1,45]	0,09	1,20 [0,99-1,45]	0,05	1,26 [1,04-1,52]	0,01
[2004-2005]	1,65 [1,36-2,02]	<10 <sup>-4</sup>	1,64 [1,34-2,00]	<10 <sup>-4</sup>	1,63 [1,35-1,97]	<10 <sup>-4</sup>	1,62 [1,34-1,95]	<10 <sup>-4</sup>
[2002-2003]	1,52 [1,20-1,92]	<10 <sup>-4</sup>	1,51 [1,20-1,91]	<10 <sup>-4</sup>	1,59 [1,27-1,97]	<10 <sup>-4</sup>	1,60 [1,29-1,99]	<10 <sup>-4</sup>
<b>1<sup>ère</sup> ligne HAART</b>		0,20**		0,59**		0,62**		0,95**
2INTI+1IP/1IP <sub>boostées</sub>	1	1	1	1	1	1	1	1
2INTI+1INNTI	1,12 [0,96-1,30]	0,13	1,06 [0,91-1,24]	0,39	1,05 [0,91-1,21]	0,49	1,01 [0,87-1,16]	0,89
Combinaisons autres	1,14 [0,93-1,38]	0,18	1,07 [0,88-1,30]	0,47	1,07 [0,89-1,21]	0,41	1,02 [0,85-1,23]	0,76
<b>1<sup>ère</sup> ligne HAART des recommandations françaises (Reco)</b>		0,19*		0,18*		0,22**		0,24**
Recommandés	1	1	1	1	1	1	1	1
Alternatives	1,16 [0,95-1,42]	0,14	1,17 [0,96-1,43]	0,11	1,08 [0,89-1,30]	0,39	1,11 [0,92-1,34]	0,25
Non- Recommandés	0,93 [0,78-1,11]	0,48	0,94 [0,79-1,12]	0,53	0,90 [0,77-1,04]	0,18	0,92 [0,79-1,07]	0,31
<b>Charge virale, CV (log<sub>10</sub> copie/mL)</b>		0,19*		0,25*		0,27**		0,41**
[1,7- 4,0[	1	1	1	1	1	1	1	1
[4,0- 5,0[	1,00 [0,82-1,22]	0,97	1,00 [0,82-1,23]	0,92	1,04 [0,86-1,25]	0,65	1,06 [0,88-1,27]	0,52
≥ 5,0	1,13 [0,93-1,38]	0,21	1,12 [0,92-1,37]	0,24	1,13 [0,94-1,35]	0,17	1,12 [0,93-1,34]	0,21
<b>CD4 (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		0,43*		0,51*		0,71*		0,83*
<200	1	1	1	1	1	1	1	1
[200-350[	0,98 [0,83-1,16]	0,84	0,97 [0,82-1,15]	0,78	0,96 [0,83-1,12]	0,66	0,97 [0,83-1,12]	0,71
≥ 350	1,09 [0,91-1,32]	0,33	1,07 [0,98-1,29]	0,41	1,03 [0,87-1,22]	0,71	1,02 [0,86-1,20]	0,82

I- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1- Durée de séropositivité (p=0,602) ; 2- CD4 (p=0,430) ; 3-CV (p=0,190) ; 4-Reco (p=0,199) ; 5- Coïnfection Hépatite Virale/VIH (p=0,1355). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. Leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1-Primo-infection (p= 0,818) ; 2- Indice de masse corporelle (p= 0,392) et 3- 1<sup>ère</sup> ligne HAART (p= 0,201).

II- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1- CD4 (p=0,512) ; 2-CV (p=0,258) ; 3-Reco (p=0,188) ; 4- Coïnfection Hépatite Virale/VIH (p=0, 1713). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. Leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1-Primo-infection (p= 0,921) ; 2-1<sup>ère</sup> ligne HAART (p= 0,592) ; 3- Indice de masse corporelle (p= 0,418) et 4- Durée de séropositivité (p=0,207).

III- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1- Durée de séropositivité (p=0,809) ; 2- CD4 (p=0,717) ; 3- Coïnfection Hépatite Virale/VIH (p=0,153). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. Leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1-Primo-infection (p= 0,762) ; 2-1<sup>ère</sup> ligne HAART (p= 0,623) ; 3- Indice de masse corporelle (p=0,429) ; 4- CV (p=0,277) et 5-Reco (p=0,222).

IV- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1- Durée de séropositivité (p=0,831) ; 2- CD4 (p=0,833) ; 3- Coïnfection Hépatite Virale/VIH (p=0,201). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1-Primo-infection (p= 0,759) ; 2-1<sup>ère</sup> ligne HAART (p= 0,952) ; 3- Indice de masse corporelle (p= 0,426) ; 4- CV (p=0,419) et 5-Reco (p=0,243).

\*Valeurs en analyse multivariée au moment de l'élimination de la variable dans la stratégie de régression pas à pas descendant.

\*\* Valeurs en analyse univariée.

‡ Modèles ajustés sur la variable centre de prise en charge du patient.

Les femmes avaient un risque élevé de modification pour intolérance à :

- 1 an de suivi : 23,0 % versus 18,7 % chez les hommes soit CSHR égal à 1,44 [1,21-1,70] et SHR égal à 1,40 [1,26-1,57] (tableau 11) ;

2 ans de suivi : 25,8 % versus 22,0 % chez les hommes soit CSHR : 1,39 [1,19-1,63], SHR : 1,34 [1,14-1,57] (tableau 11).

Les patients présentant un stade SIDA à l'initiation du traitement avaient une probabilité plus importante d'arrêt à :

- 1 an de suivi : 25,3 % comparé à 18,8 % chez les patients non SIDA C soit un CSHR de 1,53 [1,30-1,80] et un SHR de 1,44 [1,30-1,60] ;
- 2 ans de suivi : 29,0 % comparé à 21,9 % chez les patients non SIDA C soit un CSHR de 1,51 [1,30-1,76] et un SHR de 1,41 [1,21-1,64] (tableau 11) ;

Les patients ayant plus de 50 ans avaient un risque élevé d'arrêt pour intolérance à :

- 1 an de suivi : 23,4 % versus 18,8 % chez les 30-40 ans soit un CSHR de 1,39 [1,16-1,67] et un SHR de 1,37 [1,22-1,55] (tableau 11) ;
- 2 ans de suivi ; 27,8 % versus 21,5 % chez les 30-40 ans soit un CSHR de 1,45 [1,23-1,72] et un SHR de 1,43 [1,21-1,70] (tableau 11) ;

Les modes de contaminations « autres » que l'hétérosexualité étaient associés à une probabilité plus élevée de modification pour intolérance à :

- 1 an de suivi : 26,3 % comparé à 19,2 % chez les hétérosexuels soit un CSHR de 1,41 [1,13-1,76] et un SHR de 1,43 [1,23-1,66] (tableau 11);
- 2 ans de suivi : 29,1 % comparé à 22,4 % chez les hétérosexuels soit un CSHR de 1,34 [1,08-1,65] et un SHR de 1,36 [1,09-1,68] (tableau 11).

*Incidences et facteurs de risque d'arrêts de la première ligne de HAART pour échec thérapeutique*

Parmi les 4669 patients, 189 patients (4,2 %) ont arrêté/modifié leur première ligne de HARRT pour échec. Sur les 189 événements, 152 sont survenus dans les 2 ans de suivi dont 97 à la première année de suivi. L'échec virologique était prédominant (153 de 189 ; 80,9 %). L'échec immunologique (n=16 ; 8,5 %), immunovirologique (n=14 ; 7,4 %) et clinique (n=6, 3,2 %) étaient peu fréquents. L'incidence cumulée estimée par le complément 1-KM de Kaplan-Meier étant surestimée comme attendu, celle obtenue par l'estimateur CIF était à 1 mois de 0,2 %, à 3 mois de 0,5 %, à 6 mois de 1,1 %, à 1 an de 2,2 % et à 2 ans de 3,7 %.

L'analyse multivariée de l'effet des variables montraient qu'à l'inverse des primo-traités entre 2002-2003 ou 2008-2009 ceux traités entre 2004 et 2007 ne modifiaient/interrompaient pas significativement plus pour échec que les primo-traités en 2010-2011. A 1 an de suivi on observait (tableau 9 et tableau 12) en :

- 2002-2003 : 4,3 % soit un CSHR de 2,86 [1,41-5,78] et un SHR de 3,19 [1,61-6,35] ;
- 2004-2005 : 1,9 % soit un CSHR de 1,51 [0,71-3,17] et un SHR de 1,45 [0,69-3,02] ;
- 2006-2007 : 1,6 % soit un CSHR de 1,36 [0,64-2,87] et un SHR de 1,40 [0,68-2,88] ;
- 2008-2009 : 2,6 % soit un CSHR de 2,50 [1,33-4,69] et un SHR de 2,26 [1,20-4,25] ;
- 2010-2011 : 1,2 %.

Les résultats (tableau 9 et tableau 12) avaient les mêmes sens à 2 ans de suivi :

- 2002-2003 : 7,2 % soit un CSHR de 2,69 [1,50-4,81] et un SHR de 3,48 [1,97-6,17] ;
- 2004-2005 : 3,4 % soit un CSHR de 1,49 [0,82-2,71] et un SHR de 1,66 [0,91-3,00] ;
- 2006-2007 : 2,8 % soit un CSHR de 1,29 [0,71-2,36] et un SHR de 1,54 [0,84-2,79] ;
- 2008-2009 : 3,6 % soit un CSHR de 2,09 [1,22-3,58] et un SHR de 2,04 [1,19-3,51] ;
- 2010-2011 : 1,5 %.

Les patients avec des taux de  $CD4 \geq 350$  cellules/mm<sup>3</sup> à l'initiation du traitement présentaient une probabilité plus faible de modification pour échec que ceux traités avec moins de 200 CD4 cellules/mm<sup>3</sup> (à 1 an de suivi, CSHR : 0,48 [0,25-0,90] et SHR : 0,47 [0,26-0,84] ; à 2 ans de suivi, CSHR : 0,38 [0,22-0,63], SHR : 0,41 [0,25-0,69]).

**Tableau 12 :** analyse multivariée<sup>‡</sup>, par les modèles de Cox et de Fine-Gray, des modifications/interruptions de première ligne HAART pour échec thérapeutique à 1 an (n=97) et 2 ans (n=152) de suivi chez les 4669 patients

Caractéristiques	1 An				2 Ans			
	I <sup>I</sup> Cox		II <sup>I</sup> Fine-Gray		III <sup>I</sup> Cox		IV <sup>I</sup> Fine-Gray	
	CSHR [95% IC]	P	SHR [95% IC]	P	CSHR [95% IC]	P	SHR [95% IC]	P
<b>Genre</b>								
Femmes vs Hommes	1,10 [0,70-1,73]	0,65**	0,97[0,62-1,52]	0,90**	1,02 [0,70-1,47]	0,89**	0,87 [0,60-1,24]	0,48**
<b>Mode de contamination</b>		0,40**		0,57**		0,10*		0,21**
Hétérosexuel	1		1		1		1	
Homo-Bisexuel	0,68 [0,44-1,06]	0,09	0,73 [0,47-1,14]	0,17	0,64 [0,44-0,91]	0,01	0,71 [0,49-1,01]	0,06
Usagers de drogue injectable	0,77 [0,28-2,15]	0,63	0,74 [0,27-2,06]	0,57	0,79 [0,40-1,56]	0,50	1,18 [0,61-2,26]	0,62
Autres-Inconnus	0,89 [0,42-1,87]	0,76	0,85 [0,40-1,79]	0,67	0,74 [0,40-1,36]	0,33	0,82 [0,44-1,51]	0,53
<b>Stade SIDA C</b>								
Oui vs Non	1,73 [1,06-2,84]	0,03	1,46 [0,87-2,44]	0,15*	1,31 [0,87-1,98]	0,18*	1,09 [0,70-1,70]	0,68*
<b>Année d'initiation 1<sup>ère</sup> HAART</b>		0,007		0,006		0,002		<10 <sup>-3</sup>
[2010-2011]	1		1		1		1	
[2008-2009]	2,50 [1,33-4,69]	0,004	2,26 [1,20-4,25]	0,01	2,09 [1,22-3,58]	0,007	2,04 [1,19-3,51]	0,009
[2006-2007]	1,36 [0,64-2,87]	0,42	1,40 [0,68-2,88]	0,36	1,29 [0,71-2,36]	0,40	1,54 [0,84-2,79]	0,16
[2004-2005]	1,51 [0,71-3,17]	0,28	1,45 [0,69-3,02]	0,32	1,49 [0,82-2,71]	0,19	1,66 [0,91-3,00]	0,09
[2002-2003]	2,86 [1,41-5,78]	0,003	3,19 [1,61-6,35]	0,001	2,69 [1,50-4,81]	0,001	3,48 [1,97-6,17]	<10 <sup>-4</sup>
<b>1<sup>ère</sup> ligne HAART</b>		0,04		0,32*		<10 <sup>-4</sup>		0,19*
2INTI+1IP/1IP <sub>b</sub>	1		1		1		1	
2INTI+1INNTI	1,58 [0,95-2,61]	0,07	1,36 [0,80-2,29]	0,25	1,36 [0,91-2,04]	0,13	1,13 [0,73-1,73]	0,57
Combinaison autres	2,23 [1,15-4,35]	0,02	1,62 [0,80-3,29]	0,17	2,53 [1,62-3,96]	<10 <sup>-3</sup>	1,58 [0,96-2,62]	0,07
<b>1<sup>ère</sup> ligne HAART des recommandations françaises (Reco)</b>		0,06		0,001		0,25*		0,003
Recommandées	1		1		1		1	
Alternatives	1,95 [1,08-3,52]	0,03	2,20 [1,22-3,98]	0,009	1,37 [0,82-2,28]	0,22	1,58 [0,94-2,65]	0,08
Non-recommandées	1,46 [0,81-2,62]	0,20	2,08 [1,30-3,31]	0,002	1,37 [0,86-2,17]	0,18	1,85 [1,27-2,69]	0,001
<b>Charge Virale (log10 copie/mL)</b>		0,006		0,01		0,001		0,005
[1,7- 4,0[	1		1		1		1	
[4,0- 5,0[	1,72 [0,75-3,90]	0,20	1,74 [0,76-3,96]	0,19	1,30 [0,72-2,37]	0,38	1,31 [0,72-2,38]	0,37
≥ 5,0	2,95 [1,32-6,56]	0,008	2,77 [1,26-6,09]	0,01	2,26 [1,27-4,03]	0,005	2,08 [1,18-3,68]	0,011
<b>CD4 (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		0,05		0,02		<10 <sup>-3</sup>		0,001
<200	1		1		1		1	
[200-350[	0,66 [0,40-1,08]	0,10	0,63 [0,40-1,01]	0,06	0,60 [0,41-0,86]	0,006	0,68 [0,47-0,98]	0,04
≥ 350	0,48 [0,25-0,90]	0,02	0,47 [0,26-0,84]	0,01	0,38 [0,22-0,63]	<10 <sup>-4</sup>	0,41 [0,25-0,69]	0,001

I- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1- Durée de séropositivité (p=0,669). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. Leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1- Coïnfection Hépatite Virale/VIH (p= 0,955) ; 2- Indice de masse corporelle (p= 0,921) ; 3- Age (p= 0,753) ; 4- Genre (p= 0,658) ; 5-Primo-infection (p= 0,412) et 6- Mode de contamination (p=0,408).

II- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1- Durée de séropositivité (p=0,716) 2-1<sup>ère</sup> ligne HAART (p=0,326) ; 3-Stade SIDA C (p=0,147). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. Leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1- Genre (p=0,906) ; 2- Indice de masse corporelle (p=0,889) ; 3- Coïnfection Hépatite Virale/VIH (p=0,862) ; 4- Age (p=0,848) ; 5- Mode de contamination (p=0,5769) et -Primo-infection (p= 0,361).

III- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1- Durée de séropositivité (p=0,781) ; 2- Coïnfection Hépatite Virale/VIH (p=0,497) ; 3- 1<sup>ère</sup> ligne HAART des recommandations françaises (p=0,259) ; 4- Stade SIDA C (p=0,183) ; 5- Mode de contamination (p= 0,108). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. Leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1-Primo-infection (p= 0,817) ; 2- Indice de masse corporelle (p= 0,962) ; 3- Age (p=0,833) et 4-Genre (p=0,899).

IV- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1- Durée de séropositivité (p=0,733) ; 2-Stade SIDA C (p=0,681) ; 3- Coïnfection Hépatite Virale/VIH (p=0,514) ; 4-1<sup>ère</sup> ligne HAART (p=0,192). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. Leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1- Indice de masse corporelle (p=0,939) ; 2- Age (p=0,933) ; 3-Primo-infection (p=0,897) ; 4- Mode de contamination (p= 0,218) et Genre (p=0,482).

\*Valeurs en analyse multivariée au moment de l'élimination de la variable dans la stratégie de régression pas à pas descendant

\*\*Valeurs en analyse univariée

‡ Modèles ajustés sur la variable centre de prise en charge du patient

Les patients présentant une charge virale  $\geq 5,0 \log_{10}$ copies/mL à l'initiation du traitement avaient une probabilité plus élevée de modification pour échec (à 1 an de suivi, CSHR : 2,95 [1,32-6,56], SHR : 2,77 [1,26-6,09] ; à 2 ans de suivi CSHR : 2,26 [1,27-4,03] et SHR : 2,08 [1,18-3,68]) (tableau 12).

Comparés aux patients prenant les traitements recommandés, les patients ayant reçu un traitement « alternatif » selon les recommandations françaises étaient plus à risque de modifier/interrompre la première ligne pour échec thérapeutique. A 1 an de suivi le CSHR était de 1,95 [1,08-3,52] et le SHR de 2,20 [1,22-3,98]. A 2 ans de suivi le CSHR était de 1,37 [0,82 - 2,28] et le SHR de 1,58 [0,94-2,65] (tableau 12).

Comparés aux patients prenant les traitements recommandés, les patients ayant reçu un traitement non-recommandé selon les recommandations françaises étaient plus à risque de modifier/interrompre la première ligne pour échec thérapeutique. A 1 an de suivi le CSHR était de 1,46 [0,81-2,62] et le SHR de 2,08 [1,30-3,31]. A 2 ans de suivi le CSHR était de 1,37 [0,86-2,17] et le SHR de 1,85 [1,27-2,69] (tableau 12).

*Incidences et facteurs de risque d'arrêts de la première ligne de HAART pour simplification thérapeutique*

Pour les 4669 patients les médecins ont modifié la première ligne pour simplification chez 1037 patients dont 583 (13,0 %) pendant la première année de suivi et 858 [ $858 \times 100 / (4669 - 583)$  soit 22,0 %] dans les deux premières années de suivi. L'incidence cumulée estimée par le complément de Kaplan-Meier étant surestimée comme attendu, celle obtenue par l'estimateur CIF était à 1 mois de 0,6 %, à 3 mois de 2,9 %, à 6 mois de 6,5 %, à 1 an de 13,0 % et à 2 ans de 20,5 %.

Les résultats de l'analyse multivariée des arrêts pour simplifications thérapeutiques sont résumés dans le tableau 13 plus bas. L'analyse multivariée de l'effet des variables montrait qu'à 1 an de suivi, excepté pour les patients primo-traités entre 2002 et 2003, la probabilité de modification pour simplification n'était significativement pas plus élevée chez les patients traités avant 2010 et 2011. Les proportions (tableau 9) et les risques relatifs (tableau 13) étaient respectivement de :

- 2002-2003 : 9,0 %, soit un CSHR de 0,56 [0,38-0,82] et un SHR de 0,54 [0,36-0,91] ;
- 2004-2005 : 16,0 % soit un CSHR de 1,18 [0,90-1,55] et un SHR de 1,09 [0,81-1,47] ;
- 2006-2007 : 11,0 % soit un CSHR de 0,71 [0,54-0,94] et un SHR de 0,76 [0,57-1,03] ;
- 2008-2009 : 15,7% soit un CSHR de 1,22 [0,97-1,55] et un SHR de 1,22 [0,96-1,56] ;
- 2010-2011 : 10,0 %.

A 2 ans de suivi, excepté pour les patients primo-traités entre 2006 et 2007 (CSHR : 1,11 [0,88-1,39], SHR : 1,24 [0,98-1,57]) et entre 2002 et 2003 (CSHR : 0,70 [0,50-0,98] et SHR : 0,67 [0,47-0,96]), la probabilité de modification/interruption pour simplification était significativement plus élevée chez les patients ayant débuté un traitement avant 2010.

- 2002-2003 : 12,8 %, soit un CSHR de 0,70 [0,50-0,98] et un SHR de 0,67 [0,47-0,96] ;
- 2004-2005 : 25,5 % soit un CSHR de 1,74 [1,38-2,19] et un SHR de 1,64 [1,28-2,10] ;
- 2006-2007 : 20,5 % soit un CSHR de 1,11 [0,88-1,39] et un SHR de 1,24 [0,98-1,57] ;
- 2008-2009 : 22,2 % soit un CSHR de 1,45 [1,18-1,80] et un SHR de 1,51 [1,21-1,87] ;
- 2010-2011 : 10,8 %.

**Tableau 13 :** analyse multivariée<sup>‡</sup>, par les modèles de Cox et de Fine-Gray, des modifications/interruptions de première ligne HAART pour simplification thérapeutique à 1 an (n=583) et 2 ans (n=858) de suivi chez les 4523 patients<sup>‡</sup>

Caractéristiques	1 an				2 ans			
	<sup>I</sup> Cox		<sup>II</sup> Fine-Gray		<sup>III</sup> Cox		<sup>IV</sup> Fine-Gray	
	CSHR [95% IC]	P	SHR [95% IC]	P	CSHR [95% IC]	P	SHR [95% IC]	P
<b>Genre</b>								
Femmes vs Hommes	1,42 [1,14-1,76]	0,002	1,23 [0,99-1,53]	0,06	1,21 [1,01-1,45]	0,04	1,02 [0,88-1,18]	0,76**
<b>Mode de contamination</b>		0,07		0,04		0,07		0,02
Hétérosexuel	1		1		1		1	
Homo-Bisexuel	1,04 [0,84-1,28]	0,71	1,03 [0,83-1,29]	0,75	1,06 [0,89-1,26]	0,46	1,04 [0,89-1,20]	0,58
Usagers de drogue injectable	0,48 [0,26-0,89]	0,02	0,44 [0,23-0,81]	0,009	0,62 [0,40-0,97]	0,04	0,56 [0,36-0,87]	0,01
Autres-Inconnus	0,86 [0,61-1,21]	0,40	0,83 [0,59-1,18]	0,32	0,85 [0,63-1,14]	0,29	0,82 [0,61-1,09]	0,18
<b>Stade SIDA C</b>								
Oui vs Non	0,91 [0,69-1,19]	0,51*	0,74 [0,57-0,96]	0,03	0,92 [0,76-1,13]	0,46**	0,75 [0,61-0,93]	0,008
<b>Année d'initiation 1<sup>ère</sup> HAART</b>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
[2010-2011]	1		1		1		1	
[2008-2009]	1,22 [0,97-1,55]	0,08	1,22 [0,96-1,56]	0,10	1,45 [1,18-1,80]	<10 <sup>-4</sup>	1,51 [1,21-1,87]	<10 <sup>-4</sup>
[2006-2007]	0,71 [0,54-0,94]	0,02	0,76 [0,57-1,03]	0,08	1,11 [0,88-1,39]	0,37	1,24 [0,98-1,57]	0,07
[2004-2005]	1,18 [0,90-1,55]	0,20	1,09 [0,81-1,47]	0,54	1,74 [1,38-2,19]	<10 <sup>-4</sup>	1,64 [1,28-2,10]	<10 <sup>-4</sup>
[2002-2003]	0,56 [0,38-0,82]	0,003	0,54 [0,36-0,81]	0,003	0,70 [0,50-0,98]	0,04	0,67 [0,47-0,96]	0,03
<b>1<sup>ère</sup> ligne HAART</b>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
2INTI+1IP/1IP <sub>b</sub>	1		1		1		1	
2INTI+1INNTI	2,39 [1,97-2,90]	<10 <sup>-4</sup>	2,17 [1,77-2,66]	<10 <sup>-4</sup>	1,69 [1,44-2,00]	<10 <sup>-4</sup>	1,62 [1,36-1,93]	<10 <sup>-4</sup>
Combinaisons autres	2,89 [2,02-4,15]	<10 <sup>-4</sup>	2,58 [1,75-3,80]	<10 <sup>-4</sup>	1,51 [1,10-2,07]	0,01	1,43 [1,02-2,01]	0,04
<b>1<sup>ère</sup> ligne HAART des recommandations françaises</b>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
Recommandées	1		1		1		1	
Alternatives	0,42 [0,29-0,60]	<10 <sup>-4</sup>	0,39 [0,27-0,57]	<10 <sup>-4</sup>	0,42 [0,31-0,57]	<10 <sup>-4</sup>	0,40 [0,29-0,55]	<10 <sup>-4</sup>
Non-recommandées	0,24 [0,17-0,34]	<10 <sup>-4</sup>	0,27 [0,18-0,39]	<10 <sup>-4</sup>	0,35 [0,26-0,46]	<10 <sup>-4</sup>	0,37 [0,28-0,50]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Charge Virale ,CV(log<sub>10</sub> copie/mL)</b>		0,87**		0,66**		0,26*		0,62*
[1,7-4,0 [	1		1		1		1	
[4,0-5,0 [	0,96 [0,76-1,22]	0,77	1,01 [0,78-1,28]	0,92	0,89 [0,72-1,09]	0,28	0,97 [0,80-1,19]	0,83
≥ 5,0	0,94 [0,74-1,19]	0,62	0,93 [0,73-1,18]	0,58	1,00 [0,81-1,24]	0,95	1,05 [0,26-1,27]	0,62
<b>CD4 (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		0,16*		0,16		0,22**		0,57*
<200	1		1		1		1	
[200-350[	1,14 [0,93-1,40]	0,18	1,19 [0,95-1,49]	0,12	1,08 [0,92-1,26]	0,30	1,09 [0,91-1,30]	0,30
≥ 350	1,24 [0,99-1,56]	0,06	1,27 [0,98-1,63]	0,06	0,93 [0,78-1,12]	0,49	1,04 [0,84-1,28]	0,69

I- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1- Stade SIDA C (p=0,512) ; 2- Durée de séropositivité (p=0,251) et 3- CD4 (p= 0,160). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1-Primo-infection (p= 0,948) ; 2- CV (p=0,876) ; 3- Coïnfection Hépatite Viral/VIH (p= 0,283) ; 3- Indice de masse corporelle (p=0,247) et 4- Age (p=0,238).

II- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle): 1- Coïnfection Hépatite Viral/VIH (p= 0,830) ; 2- Indice de masse corporelle (p=0,371) ; 3- Durée de séropositivité (p= 0,219) et 4- CD4 (p=0,161). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. Leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : Primo-infection (p= 0,948) ; 2- CV (p= 0,661) et 3-Age (p= 0,253).

III- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1-Age (p=0,301) ; 2- CV (p= 0,261) et 3-Durée de séropositivité (p=0,198). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial. Leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée. Ils s'agissaient des variables : 1- Primo-infection (p=0,861) ; 2- Stade SIDA C (p= 0,468) ; 3- Indice de masse corporelle (p=0,362); 4- Coïnfection Hépatite Viral/VIH (p= 0,307) et 5- CD4 (p=0,228).

IV- Stratégies de régression pas à pas descendant (et la p-value globale à l'élimination du modèle) : 1- Coïnfection Hépatite Viral/VIH (p=0,638) ; 2- CD4 (p=0,573) ; 3- Indice de masse corporelle (p=0,216) ; 4- Age (p=0,194) et 5- Durée de séropositivité (p=0,106). Les autres variables n'étaient pas sélectionnées pour le modèle multivarié initial, leur p-value étaient supérieur à 0,20 en analyse univariée: 1- Primo-infection (p=0,742); 2- Genre (p=0,766) et 3- CV (p=0,617),

\*Valeurs en analyse multivariée au moment de l'élimination de la variable dans la stratégie de régression pas à pas descendant.

\*\*Valeurs en analyse univariée.

‡ les modèles étaient ajustés sur la variable centre de prise en charge du patient. En outre pour permettre la comparabilité entre les modèles de Cox et Fine-Gray les estimations ont été faites sur la même population des 4523 ; étant donné que l'indice de masse corporelle était manquant pour 146 patients et que la variable était significative au seuil de 20 % en analyse univariée du modèle de Fine-Gray. La variable a donc été incluse dans le modèle multivariée.

Les femmes avaient un risque plus élevé de modification/interruption pour simplification.

- A 1 an de suivi : 14,0 % versus 11,9 % chez les hommes soit un CSHR de 1,42 [1,14-1,76] et un SHR de 1,23 [0,99-1,53] ;
- A 2 ans de suivi : 18,7% versus 18,2% chez les hommes soit un CSHR de 1,21 [1,01-1,45], et un SHR de 1,02 [0,92-1,12], la différence étant moins nette.

A 1 an de suivi, le stade SIDA avait un effet non-significatif dans l'analyse par modèle de Cox (CSHR : 0,91 [0,69-1,19] p-value=0,512) mais était significatif dans l'analyse par le modèle de Fine-Gray (SHR : 0,74 [0,57-0,96] p-value=0,027). Ce résultat était similaire à 2 ans de suivi CSHR : 0,92 [0,81-1,05], SHR : 0,75 [0,61-0,93]. Néanmoins l'effet est dans le même sens quelle que soit l'analyse.

Comparés aux trithérapies contenant 2NRTI+1IP/IP<sub>b</sub>, le risque de modification pour simplification était plus élevé pour les combinaisons contenant 2NRTI+1NNRTI à :

- 1 an de suivi : 17,2 % versus 11,2 % chez les patients recevant la combinaison 2NRTI+1IP/IP<sub>b</sub> soit un CSHR de 2,39 [1,97-2,90] et un SHR de 2,17 [1,77-2,66] ;
- 2 ans de suivi : 21,3 % versus 11,2 % chez les patients recevant la combinaison 2NRTI+1IP/IP<sub>b</sub> soit un CSHR de 1,69 [1,44-2,00] et un SHR de 1,62 [1,36-1,93].

Ce sur-risque existait aussi pour les combinaisons « autres » (incluant ici les bithérapies, autres trithérapies, quadrithérapies etc.) à :

- 1 an de suivi : 9,5 % contre 11,2 % chez les patients recevant la combinaison 2NRTI+1IP/IP<sub>b</sub> soit un CSHR de 2,89 [2,02-4,15] et un SHR de 2,58 [1,75-3,80] ;
- 2 ans de suivi : 10,3 % contre 11,2 % chez les patients recevant la combinaison 2NRTI+1IP/IP<sub>b</sub> soit un CSHR de 1,51 [1,10-2,07] et un SHR de 1,43 [1,02-2,01]. Cet inversement entre le rapport des proportions brutes et les risques relatifs ajustés est attribuable aux tiers facteurs « schéma des premières lignes selon les recommandations du groupe ».

En effet, en analyse univariée stratifiée sur la variable recommandation des premières lignes, les proportions d'arrêts pour simplification selon le schéma de premières lignes sont présentées dans le tableau 14 suivant :

**Tableau 14 – A 1 an de censure, proportion d’arrêt pour simplification selon le schéma de première ligne stratifiée ou non sur le schéma de première ligne des recommandations françaises**

		% Arrêt pour simplification		
		2INTI+IP/IP <sub>b</sub>	2INTI+INNTI	Autres
Proportion brute (%)	-	11,2	17,2	9,5
Proportion stratifiée sur les recommandations françaises de première ligne (%)	Recommandés	<b>11,5</b>	27,7	<b>13,8</b>
	Alternatives	9,5	0,0	1,8
	Non- Recommandés	10,6	0,5	9,4

Le tableau 14 montre que seule dans la strate des schémas recommandés la proportion d’arrêt pour simplification est supérieure chez les patients ayant reçu une combinaison « autres » comparés à ceux ayant reçus une combinaison de type 2INTI+IP/IP<sub>b</sub> (13,8 % versus 11,5 %).

La probabilité de modification pour simplification était plus faible pour les patients infectés par utilisation de drogues injectables comparativement aux personnes infectés par mode hétérosexuel :

- 1 an de suivi : 5,0 % versus 13,1 % chez les patients infectés par mode hétérosexuel soit un CSHR de 0,48 [0,26-0,89] et un SHR de 0,44 [0,23-0,81] ;
- 2 ans de suivi : 9,6 % comparé à 19,6 % chez les patients infectés par mode hétérosexuel soit un CSHR de 0,62 [0,40-0,97] et un SHR de 0,56 [0,36-0,87].

## **9.4 Discussion et implications des résultats**

Les résultats des facteurs de risques sont discutés en synthétisant les analyses des deux approches de Cox et de Fine Gray.

### **9.4.1 Résumé des principaux résultats**

#### **9.4.1.1 Arrêts toute cause**

Au total 3628 évènements ont été observés chez les 4669 patients soient 77,7 % de modifications/interruptions. Le temps moyen de suivis était de 15,9 mois. La médiane d'arrêt quelle que soit la cause était à 13,5 mois. A 1 et 2 ans de censure l'incidence cumulée était respectivement de 46,8 % [45,4-48,3] et 65,3 % [63,8-66,8].

A 1 an de censure les proportions de modifications/interruptions selon l'année d'initiation étaient : 2002-2003 (52,1 %), 2004-2005 (55,5 %), 2006-2007 (42,4 %) ; 2008-2009 (48,7 %) et 2010-2011 (35,8 %). A 2 an de censure les proportions de modifications/interruptions selon l'année d'initiation étaient : 2002-2003 (68,4 %), 2004-2005 (71,8 %), 2006 - 2007 (60,8 %) ; 2008-2009 (69,1 %) et 2010-2011 (39,4 %). Ces proportions montrent ainsi une baisse des arrêts à 1 an et 2 ans de suivis chez les patients traités depuis 2010.

Les femmes, le stade SIDA C à l'initiation du traitement et les coïnfectés VIH/Hépatites étaient les différents groupes à risque d'arrêts quelle que soit la cause. A l'inverse les patients recevant une première ligne « non-recommandée » selon les recommandations françaises présentaient un risque moindre d'arrêt quelle que soit la cause d'arrêt.

#### **9.4.1.2 Arrêts pour cause d'intolérance**

Le nombre de cas incidents d'intolérance était de 1167. Rapporté à l'ensemble de la population des 4669 suivis ou à la population des 3628 arrêts, les proportions d'arrêt pour intolérance correspondaient respectivement à 25,0 % et 32,3 % pour les 9 ans 5 mois de suivis. L'incidence cumulée d'arrêt était de 20,3 % à 1 an et 24,4 % à 2 ans.

A 1 an de censure, selon l'année d'initiation du traitement, les proportions d'arrêts étaient : 2002-2003 (24,6 %), 2004-2005 (26,1 %), 2006-2007 (19,4 %), 2008-2009 (18,8 %) et 2010-2011 (15,7 %) ; différences au seuil de la significativité ( $p$ -value globale=0,051), les arrêts pour intolérance étant plus fréquents chez les patients ayant débuté leur traitement entre 2002-2005. Les femmes, le stade SIDA C et les patients âgés de plus de 50 ans constituaient les différents groupes particulièrement à risque d'arrêts pour cause d'intolérance.

### **9.4.1.3 Arrêts pour cause d'échec thérapeutique**

Le nombre de cas incidents d'arrêt pour échec thérapeutique était de 189. Rapporté à l'ensemble de la population des 4669 suivis ou à la population des 3628 arrêts, les proportions correspondantes étaient respectivement de 4,0 % et 5,2 %. L'incidence cumulée d'arrêt était de 2,2 % à 1 an et 3,7 % à 2 ans. A 1 an de censure les proportions d'arrêts ne variaient pas significativement selon l'année d'initiation du traitement : 2002-2003 (4,3 %), 2004-2005 (1,9 %), 2006-2007 (1,6 %), 2008-2009 (2,6 %) et 2010-2011 (1,2 %). Une charge virale maximale ( $\geq 5,0 \log_{10}$ .copies/mL) et les patients recevant une première ligne « alternative » ou « non-recommandée » selon les recommandations françaises présentaient un sur-risque d'arrêt pour échec thérapeutique. A l'inverse les patients ayant un taux de  $CD4 \geq 350$  cellules/mm<sup>3</sup> étaient associés à un risque moindre d'arrêt pour cause d'échec thérapeutique.

### **9.4.1.4 Arrêts pour cause de simplification thérapeutique**

Il a été dénombré 1037 cas incidents de simplification thérapeutique. Rapporté aux 4669 patients suivis ou à la population des 3628 cas d'arrêts survenus, cela correspondait respectivement à une proportion de 22,2 % et 28,5 %. L'incidence cumulée d'arrêt était de 13,0 % à 1 an et 20,5 % à 2 ans.

Les proportions d'arrêts ne variaient pas statistiquement selon l'année d'initiation, à 1 an de censure : 2002-2003 (24,6 %), 2004-2005 (26,1 %), 2006-2007 (11,0 %), 2008-2009 (15,7 %) et 2010-2011 (10,0 %). Les femmes et les patients initiant un traitement avec une combinaison incluant 2NRTI+1NNTI constituaient deux groupes à risque d'arrêts pour cause de simplification thérapeutique. A l'inverse les patients ayant un stade SIDA C et les usagers de drogues injectables présentaient un risque moindre d'arrêt pour cause de simplification thérapeutique.

## 9.4.2 Interprétations, implications et comparaisons aux données de la littérature

### 9.4.2.1 Incidences des arrêts toutes causes

Dans notre étude la proportion brute des arrêts (3628/4669 soit 77,7 %) paraît plus importante que les 36 % à 61 % retrouvées dans la littérature [8-11, 64, 102, 103]. La proportion élevée dans notre étude pourrait être due à :

- au long suivi (9,5 ans de suivi maximal et une moyenne de 15,9 mois) en comparaison des études publiées ;
- à la définition de l'arrêt incluant les arrêts de moins de deux semaines contrairement à la plupart des études ;
- à la prise en compte des arrêts pour simplification thérapeutique qui sont très fréquents.

Toutefois des proportions similaires à la nôtre ont déjà été retrouvées ailleurs. Aux Etats-Unis dans une cohorte uni-centrique avec 9 ans de suivi l'équipe de Kempf et al. [98] retrouvait une proportion de 78 % d'arrêts sur un échantillon relativement petit (N=631). En Espagne une étude multicentrique de De la Torre et al. [122] publiée en 2008 retrouvait une proportion de 79,4 % d'arrêt sur un suivi de 7 ans.

L'examen de la fréquence élevée des arrêts selon le temps de suivi révèle une survenue non-linéaire et un caractère précoce de la survenue d'arrêt notamment dans les deux premières années d'initiation. Dans notre cohorte un patient sur deux interrompait sa première ligne avant la fin du 13<sup>ème</sup> mois. Cette médiane est plus courte que celle des 17,5 mois de De la Torre et al. [122] ou les 18 mois de Chen et al. [102]. Mais elle est plus grande que les 211 jours ( $\approx$ 7 mois) de Yuan et al. [64] et semblable au 11,8 mois retrouvée par Pallela et al. [12].

Dans notre cohorte une proportion non négligeable (37,9 %) de la population était sous combinaison incluant les non-nucléosides ou des « combinaisons autres » (12,9 %). En outre 26,9 % des patients avaient débuté leur traitement entre 2002 et 2005 dans notre étude, une période pendant laquelle les traitements utilisés avaient un profil de tolérance moins favorable et lors de laquelle les médecins utilisaient encore les stratégies d'interruptions thérapeutiques programmées avant les conclusions de l'étude SMART en 2006 [52]. Il est par ailleurs possible que même dans les années récentes (2006-2011) les médecins ont continué d'utiliser les molécules relativement « anciennes » avec l'idée qu'on ne change pas une équipe qui gagne. La constance dans les attitudes thérapeutiques des médecins, renvoyant à la question du suivi des recommandations mises à jour, méritent des investigations supplémentaires. Une autre explication de cette incidence élevée d'arrêt dans les 13 premiers mois du suivi est le

maximalisme thérapeutique. En effet à l'initiation du traitement le réflexe de médecin et patients peut être par exemple de « frapper fort pour éviter les résistances », au prix d'un risque de toxicité des molécules plus élevée pour le patient, et de maintenir plus tard le succès en simplifiant pour des molécules mieux tolérées, ce qui pourrait expliquer la proportion non négligeable d'arrêt pour simplification que nous observons.

Cette incidence élevée est surtout caractéristique des pays du Nord. Dans les pays du Sud :

- les patients sont plutôt sous les traitements génériques que les HAART de spécialité ;
- en raison de leur faible coût, les combinaisons d'INNTI sont uniformément utilisées en première ligne et une faible proportion est sous combinaison d'IP ;
- les HAART des lignes ultérieures (deuxième, troisième etc.) ne sont pas toujours disponibles ;
- le monitoring de la charge virale, qui est un soin standard dans les pays du Nord, est rarement utilisé en raison de son coût élevé. Ce faisant, les médecins se fient aux critères immunologiques et cliniques pour identifier l'échec du traitement. Les tests de résistance sont également très peu utilisés ;
- la gratuité des soins est souvent clamée par les gouvernements et les ONG. Mais en raison entre autres de conditions physico-chimiques de conditionnement (froid par exemple), et de ruptures fréquentes d'approvisionnement des HAART ou de réactifs pour les tests de laboratoires, la plupart des patients « payent de leur poches » les soins, faisant ainsi du coût de la prise en charge un issu majeur. Par exemple en Inde [16] la trithérapie la moins chère serait approximativement de 20 dollars par mois posant un substantiel fardeau pour un patient dans un pays où près de la moitié de la population vit avec moins d'1 dollar par jour.

Ces raisons expliquent en partie une durée de première HAART plus élevée dans les pays du Sud que dans les pays du Nord. Cette prise en charge dite approche de « santé publique » diffère de celle « individualisée » des pays du Nord [90]. En raison de cette différence de prise en charge il est difficile de comparer la proportion élevée des arrêts dans notre cohorte à celle relativement basse souvent retrouvée dans les pays du Sud. A titre d'illustration, à 1 an de suivi une proportion d'arrêt de 28 % est rapportée en Amérique latine (Caraïbe, Amérique du Sud et centrale) [101]. En Afrique du Sud, Keiser et al. retrouvent une proportion de 22 % à 2 ans de suivi [90]. En Côte d'Ivoire [104] une incidence de 24 % était retrouvée dans laquelle contribuait outre l'intolérance, l'échec thérapeutique, les arrêts pour grossesse et pour tuberculose. En Inde sur un suivi de 8 ans, seule une proportion de 20 % était observée par Kumarasamy et al. [16].

Les proportions d'arrêt de notre étude sont en général plus élevées que celles retrouvées dans les essais cliniques. Par exemple une incidence de 15 % était montrée dans l'essai randomisé de Gallien et al. [193]. Dans les essais cliniques, les critères d'inclusions/d'exclusions sont souvent très restrictifs. Par exemple les patients présentant des comorbidités sévères ne sont couramment pas inclus. En plus de la randomisation le suivi y est très souvent plus strict. La population sélectionnée n'est donc pas représentative de celle prise en charge dans la « vraie vie », que les cohortes observationnelles représentent mieux. Il paraît donc difficile de comparer cette incidence élevée dans notre cohorte à celle souvent plus basse rapportée dans les essais cliniques.

A propos des motifs d'arrêt, classiquement l'intolérance est la principale cause d'arrêt [8,9,109,122, 194]. Cela est similaire à ce qui est trouvé dans notre étude. Toutefois certains auteurs ont tout de même identifié l'échec virologique [98] ou le défaut d'observance [195] comme premier motif d'arrêt.

#### **9.4.2.2 Facteurs de risque des arrêts toutes causes**

##### 1. Sexe

Les femmes avaient une probabilité plus importante d'arrêt que ce soit à 1 ou 2 ans de censure quelle que soit la cause d'arrêt. Ce sur-risque était plutôt lié à l'intolérance et à la simplification qu'à l'échec thérapeutique. Aux Etats-Unis, Yuan et al. [64] montraient que dans les arrêts toutes causes confondues, même si la différence n'était pas statistiquement significative, les femmes arrêtaient plus que les hommes en raison de l'intolérance et de la non-observance. Mais pour l'échec thérapeutique elles arrêtaient moins que les hommes. Des résultats similaires mais cette fois statistiquement significatifs pour l'intolérance et la non-observance, sont rapportés en Italie par Cicconi et al. [65]. Mais dans cette étude les femmes enceintes ont été incluses dans l'analyse. Or il est admis que les événements indésirables liés aux médicaments peuvent affecter différemment cette population. De plus les femmes initiant une HAART pour la prévention de la transmission mère-enfant interrompent souvent un traitement après l'accouchement.

Cependant dans l'étude de Kempf et al. [98] les femmes interrompaient autant que les hommes, tout comme d'ailleurs dans les travaux de Chen et al. [102] et de Vo et al. [9]. Peu d'études montrent l'effet inverse où les femmes interrompent moins que les hommes. C'est le cas par exemple de l'étude publiée en 2001 par Mocroft et al. dans la revue AIDS [11]. Le site de l'étude (Royal Free Hospital) intégrait un service de consultation supplémentaire uniquement dédié aux femmes qui, pour les auteurs, aurait contribué à leur observance et prise en charge précoce de l'intolérance conduisant à un relatif moindre risque d'arrêt.

## 2. Stade SIDA de la classification CDC

Le stade SIDA C à l'initiation du traitement était associé, comme attendu, à un risque plus élevé d'arrêt. Dans l'analyse des causes spécifiques d'arrêt cet excès de risque était essentiellement lié à l'intolérance puisqu'être au stade SIDA réduisait le risque d'arrêt pour simplification et n'augmentait pas significativement le risque d'arrêt pour échec thérapeutique. Dans la cohorte suisse, Elzi et al. [6] montraient également qu'être au stade SIDA C à l'initiation du traitement augmentait le risque d'arrêt toute cause. Toutefois dans cette étude même si l'intolérance contribuait à ce risque, la différence n'était pas statistiquement significative.

## 3. Coïnfection VIH/Hépatite virale

La coïnfection VIH/Hépatite virale (B ou C) accroissait le risque d'arrêt toute cause, notamment à 2 ans de suivi. Mais dans la littérature cette association reste controversée. En 2005, Mocroft et al. du groupe EuroSIDA ont publié deux études [17, 196] montrant chez les coïnfectés une incidence croissante d'arrêt (pour intolérance ou pour décision du médecin/ patient). Pour les auteurs, l'exposition à la coïnfection virale accroissait le risque d'hépatotoxicité des HAART en plus de leur toxicité intrinsèque. A l'inverse deux études de la cohorte suisse [6, 9] n'ont pas identifié d'association statistiquement significative. Aux Etats-Unis, Hooshyar et al. [197] ont identifié une association marginale mais également non-significative.

### **9.4.2.3 Incidences des arrêts pour cause d'intolérance**

Dans notre population 32,2 % des 3628 arrêts étaient dus à l'intolérance soit la première cause d'arrêt comme dans la plupart des études. Si cette proportion était similaire aux 30,4 % de Mocroft et al. [17], elle était plus petite que les 48,8 % de Chen et al. [102] ou les 58,5 % de Cicconi et al. [65]. En revanche, elle était plus grande que les 25 % De la Torre et al. [122] et les 18,4 % de Yuan et al. [64].

Les données provenant des pays du Sud concernant le cas spécifique des arrêts pour intolérance sont hétérogènes. En comparant la Suisse à l'Afrique du Sud dans la même étude, Keiser et al. révèlent une proportion plus importante en Suisse (23,8 % versus 11,7 %) [90]. Dans la collaboration des Caraïbes, de l'Amérique centrale et du Sud pour recherche sur le VIH (CCASAnet), l'intolérance n'étaient observée que dans seulement 14,0 % des arrêts. Toutefois dans certains pays les proportions étaient plus importantes. Par exemple en Inde : 64,0 % [16], en Ethiopie : 67,6 % [14] et au Pérou : 65,0 % [198].

#### 9.4.2.4 Facteurs de risque des arrêts pour cause d'intolérance

##### 1. Année d'initiation du traitement

En ne tenant pas compte des années calendaires d'initiations comprises entre 2002 et 2005 (profil de tolérances des antirétroviraux moins favorables), nos analyses montraient que les années calendaires d'initiations récentes n'apparaissaient pas associées à une probabilité moindre de modification pour intolérance : 15,7 % pour 2010-2011, 18,8 % pour 2008-2009 et 19,4 % pour 2006-2007 (proportion plus faible en 2010-2011 mais non significative). La disponibilité dans les périodes récentes de traitements qui présentent de nouvelles formes galéniques et une tolérance théoriquement améliorée, ne se traduit pas, notamment à 1 an de suivi, par une fréquence plus faible des interruptions pour cause d'intolérance chez les patients traités dans ces périodes. Ce résultat est d'importance et suggère que si les années récentes correspondent à l'initiation de nouvelles molécules, les arrêts de première ligne, notamment pour intolérance, restent encore non négligeables, ce qui pourrait limiter le succès de la STTR. Des résultats similaires de l'effet non significatif de l'année d'initiation ont été retrouvés dans plusieurs études [4, 6, 100]. Dans la cohorte suisse, Vo et al. [9] montraient également que la durabilité des premières lignes était indépendante de l'année d'initiation entre 2000 et 2005. A l'inverse dans la cohorte italienne ICONA, l'étude de Ciconni et al. [65] mettait en évidence que si pour des arrêts toutes causes, les risques étaient comparables selon les périodes d'initiations ([1997-1999] ; [2000-2002] ; [2003-2007]), pour les arrêts spécifiques dus à l'intolérance le risque était significativement moindre pour la période [2003-2007] comparée à [1997-1999]. Les auteurs attribuent cette baisse à la tolérance des patients pour les nouvelles combinaisons de HAART. Comparé à la plupart de ces études, notre étude à l'avantage, d'inclure les périodes plus récentes (jusqu'à 2011). Même si la différence semble ne pas être significative, on ne peut pas dire que depuis les six dernières années, la fréquence des arrêts pour intolérance n'a pas véritablement diminué. A 1 an de suivi, cette proportion d'arrêt pour intolérance est ainsi passée de 18,8 % pour les patients traités en 2008-2009 à 15,7 % après 2010 (différence non significative). La question centrale est alors de s'interroger sur cette proportion : est-ce qu'une proportion d'arrêt pour intolérance de près de 16 % à 1 an est suffisamment « bonne », comparée à la performance des traitements antérieurs, pour penser que la balance bénéfique/risque est positive pour tout patient quelle que soient ces caractéristiques (genre, âge, immunologique) et ainsi traiter tous les patients dès le diagnostic ?

##### 2. Âge

Les patients âgés de plus de 50 ans avaient une probabilité d'arrêt pour intolérance supérieure aux patients de 30-40 ans. Les données de la littérature étudiant l'association entre l'âge et la

survenue d'un arrêt pour cause d'intolérance sont divergentes. En 2001, au centre hospitalier de la Royal Free Hospital au Royaume-Uni, Mocroft et al. [11] révèlent un effet protecteur du grand âge (les seniors) attribuable à leur mode de vie sédentaire favorisant l'adhérence et l'intégration des traitements complexes de HAART. En 2005, dans une cohorte d'homosexuels masculins aux Etats-Unis, Li et al. [88] retrouvaient un effet similaire attribuable aussi à la bonne adhérence des seniors.

A l'opposé, de nombreux auteurs retrouvent un effet de l'âge associé à une fréquence plus élevée d'arrêt pour intolérance. Ce risque pour Orlando et al. [91] s'explique par une faible adhérence chez les seniors, une incidence importante d'effets secondaires des HAART à court et long terme (métabolisme des lipides, système nerveux central et périphérique, fonction rénale etc.) et un haut score cardiovasculaire de Framingham. Pour Elzi et al. [6] de la cohorte suisse l'incidence élevée des effets toxiques des HAART chez les personnes âgées reflète une pharmacocinétique altérée, un métabolisme « altéré » et une fréquence élevée des co-médications (risque d'interaction HAART/Autres médicaments). Pour d'autres auteurs, les seniors arrêtent autant que les juniors. Par exemple Monforte et al. dans la cohorte italienne ICONA [8]. Aux Etats-Unis, dans la base de données de la *HIV OutPatient Study (HOPS)*, Yuan et al. [64] ne montraient pas, chez 3414 patients suivis, un effet de l'âge sur les arrêts dus à l'intolérance : 19,2 % chez les 65 ans et plus versus 16,5 % chez les moins de 34 ans. Dans cette étude, les plus de 65 ans avaient un risque moindre d'arrêt pour non-adhérence ou pour échec thérapeutique.

### 3. Sexe

Nos analyses montrent que le sexe féminin était associé à une incidence plus élevée d'arrêt pour intolérance (23,0 % comparé aux 18,7 % des hommes). Les réponses immunovirologiques ou cliniques aux HAART sont pourtant aussi bonnes chez les femmes que chez les hommes, voire même meilleures chez elles [199].

### 4. Stade SIDA de la classification CDC

Comme de précédentes études [4] nos analyses montraient qu'un stade SIDA C était associé à un arrêt pour cause d'intolérance (25,3 % chez les SIDA C versus 18,8 % chez les Non- SIDA C). Compte tenu des paramètres immunovirologiques péjoratifs, des infections opportunistes et de la très difficile remontée significative des CD4 chez les patients SIDA C, les médecins pourraient choisir de prescrire des traitements plus puissants. Ces derniers sont probablement plus toxiques en termes de tolérance, ce qui pourrait nuire à l'efficacité des HAART, à travers les problèmes thérapeutiques d'observance, augmentant ainsi le risque d'échec ou d'intolérance. Les traitements

prophylactiques prescrits pour couvrir les risques liés à l'immunosuppression sont aussi pourvoyeurs d'effets indésirables. En outre, comparés aux patients ayant un taux de  $CD4 < 200$  cellules/mm<sup>3</sup>, les patients ayant un taux de  $CD4 \geq 350$  cellules/mm<sup>3</sup> avaient aussi un risque élevé d'arrêt pour intolérance même si la différence n'était pas significative (CSHR égal à 1,09 [0,91-1,32] et SHR égal à 1,07 [0,98-1,29]). Dans certaines études la précocité ( $CD4 \geq 350$  cellules/mm<sup>3</sup>) du traitement exposerait à un risque élevée de modification de la première ligne, notamment pour intolérance [6, 17, 100]. Pour ces auteurs il est possible que chez les patients avec un statut immunologique très favorable, il puisse être estimé une moindre nécessité de continuer des traitements donnant lieu à une toxicité (surtout à court terme). D'autant plus que chez ces patients il y avait une indication moins urgente d'initier un traitement lorsqu'on les compare à ceux ayant un faible taux de CD4 et présentant un risque de progression clinique de la maladie plus élevé.

### **9.4.2.5 Incidences des arrêts pour cause d'échec thérapeutique**

Dans notre population 5,2 % des 3628 arrêts, était due à l'échec. Cette proportion était comparable aux 5,1 % de Monforte et al. [8], aux 5,9 % de Elzi et al. ou de Martin et al. [6, 89] et au 7,5 % de Yuan et al. [64]. Mais elle était plus petite que les 10,1 % de Cicconi et al. [65] ou les 15,0 % de De la Torre et al. [122]. Les données provenant des pays du Sud concernant le cas spécifique des arrêts pour échec sont tout aussi hétérogènes. En comparant la Suisse à l'Afrique du Sud dans la même étude, Keiser et al. révèlent une proportion similaire de 5,1 % (95 % IC 3,7 %–6,8 %) et 3,9 % (2,5 %–5,6 %) respectivement [90]. Dans la collaboration CCASAnet l'échec n'était observé que dans seulement 1,3 % des arrêts [101]. Toutefois dans certains pays les proportions étaient plus importantes. Par exemple en Inde (14,0 % dans l'étude de Kumarasamy et al. [16]), ou au Pérou (11 % dans l'étude de Willig et al. [198]). Globalement les proportions retrouvées dans les différentes études sont comparables sauf pour celles conduites à l'époque des inhibiteurs de protéase de première génération, plus compliqués à prendre, peut-être moins puissants, et donc associés à plus d'échecs. Néanmoins les définitions hétérogènes des échecs virologiques (changement de seuil d'indélectabilité), cliniques et immunologiques rendent les comparaisons difficiles notamment entre les pays du Nord et du Sud.

### **9.4.2.6 Facteurs de risque des arrêts pour cause d'échec thérapeutique**

#### 1. Année d'initiation du traitement

L'effet global de l'année d'initiation est lié aux périodes 2002-2003 et 2008-2009. Mais entre 2004 et 2007 la proportion d'arrêt pour échec n'est pas significativement différente de celle observée après 2010. A 1 an de censure, les proportions étaient de : 4,3 % pour 2002-2003, 1,9 % pour 2004-2005, 1,6 % pour 2006-2007, 2,6 % pour 2008-2009 et 1,2 % pour 2010-2011. Un effet non-significatif de l'année d'initiation sur la survenue des arrêts pour échec est retrouvé par Vo et al. [9] et Cicconi et al. [65]. Pour Cicconi et al. l'absence de tendance claire au fil des ans des arrêts pour échec serait attribuable aux attitudes de prévention des résistances virales de la part des médecins. En effet, l'attention des cliniciens serait plus éveillée sur le fait que même des faibles virémies, après un échec de traitement, peuvent sélectionner des virus mutants et résistants, capables d'épuiser les molécules ultérieures. En outre, la récente disponibilité des tests de charge virale ultrasensible pourrait favoriser une détection plus précoce de la réplication virale active et donc de l'échec virologique.

## 2. Charge virale à l'initiation du traitement

Nos résultats mettaient en évidence un effet dose-réponse entre la charge virale et l'arrêt pour échec. Le risque d'arrêt croissait à mesure que le niveau de la charge virale à l'initiation du traitement était élevé. Mais la différence était surtout significative avec la charge virale maximale ( $CV \geq 5,0 \log_{10}$  copie/mL). La charge virale élevée à l'initiation du traitement comme mesure prédictive des interruptions de premières lignes a été retrouvée dans d'autres études [6,99].

## 3. CD4 à l'initiation du traitement

Tout comme la charge virale, dans nos données, un effet du taux de CD4 sur l'arrêt pour échec était mis en évidence. Plus élevée était la mesure des taux de CD4, moins grand était le risque d'arrêt pour échec. Cet effet protecteur était surtout retrouvé chez les patients traités avec des  $CD4 \geq 350$  cellules/mm<sup>3</sup>. Le but premier des HAART est la réduction à un niveau indétectable de la charge virale et la restauration immunitaire. Lorsque le patient a déjà un bon capital immunitaire dès la ligne de départ et qu'il répond favorablement au traitement, il paraît logique qu'il arrête moins pour échec thérapeutique, lequel inclus dans sa définition des paramètres immunovirologiques péjoratifs. Un résultat similaire d'effet protecteur (mais non significatif) de la précocité du traitement est retrouvé par Zugna et al. [99].

#### **9.4.2.7 Incidences des arrêts pour cause de simplification thérapeutique**

L'arrêt pour cause de simplification thérapeutique n'est pas une cause d'arrêt comme l'échec ou l'intolérance notamment au niveau de ses conséquences sur le succès immuno-virologique. Toutefois compte tenu de sa fréquence élevée, cette cause d'arrêt mérite d'être analysée. Contrairement aux arrêts pour intolérance ou pour échec, les arrêts pour simplification avaient été peu étudiés dans les précédentes études. Dans notre population 28,6 % des 3628 arrêts étaient liés à la simplification. Ce résultat montre que les arrêts pour simplification sont très fréquents sans que l'on connaisse leur conséquence à long terme au niveau clinique, sur l'observance ou sur le maintien du patient dans une trajectoire de soins. Quel est le risque qu'un patient ayant un traitement simplifié banalise la suite du suivi et sorte de la trajectoire de soins ? L'impact des simplifications sur le « retain » de la cascade STTR mériterait d'être mieux exploré. Dans le peu d'études antérieures sur les arrêts dus à la simplification, les auteurs rapportent des incidences plutôt inférieures : 19,0 % pour De la Torre et al. [122], 9,1 % pour Martín et al. [89] et 5,2 % pour Cicconi et al. [65]. Une explication partielle de ces différentes proportions se traduit par les durées de suivi différentes, la faible disponibilité des lignes ultérieures dans les périodes anciennes ainsi que la disponibilité de traitement combiné (plusieurs ARV en un) de plus en plus fréquente. Les définitions variables d'un auteur à l'autre ou les habitudes de certains centres de prise en charge qui switchent plus que les autres contribuent aussi à cette différence.

Dans les pays du Sud l'incidence des arrêts pour simplification est encore plus faible. En Amérique centrale et latine, une incidence de 1,5 % est rapportée par une étude [101] de la collaboration CCASAnet du fait notamment de maigres possibilités des lignes ultérieures de HAART. Keiser et al. [90] révèlent qu'il y a plus de consommation de lignes thérapeutiques de HAART dans les pays du Nord que dans les pays du Sud, l'offre d'ARV créant donc aussi la demande.

#### **9.4.2.8 Facteurs de risque des arrêts pour causes de simplification thérapeutique**

##### **1. Année d'initiation du traitement**

L'effet global de l'année d'initiation est essentiellement lié à la période 2002-2003 où l'on simplifiait moins en raison de la faible disponibilité des lignes ultérieures. Mais entre 2004 et 2009 cet effet n'était pas significatif comparé à la période récente de 2010-2011. A 1 an de censure, les proportions étaient de : 9,0 % pour 2002-2003, 16,0 % pour 2004-2005, 11,0 % pour 2006-2007, 15,7% pour 2008-2009 et 10,0 % pour 2010-2011. Au début des années 2000, les simplifications étaient moindres puisqu'il y avait peu de possibilité de lignes ultérieures. Une

fois rendues disponibles, elles ont été largement utilisées avec un pic au milieu des années 2000 (effet de nouveauté lié à l'arrivée de nouvelles molécules plus simples à prendre et donc décision des médecins d'aller vers ce choix pour le confort du patient). Dans les cinq années suivantes de 2005, leur incidence baisse progressivement même si les proportions restent comparables. Une tendance à la baisse est aussi retrouvée par Martín et al. [89] : 2003 (7,6 %), 2004 (13,9 %) et 2005 (6,4 %). Les dernières molécules de HAART étant les plus simples à prendre (parfois 3 molécules en 1), il paraît difficile de simplifier ce qui est le plus simple. A l'inverse Cicconi et al. [65] rapportent un effet croissant des arrêts pour simplification au fil des années d'initiations. Mais ce résultat peut être interprété avec précaution en raison du faible nombre de cas incident. La question de savoir ce qui se passe chez un patient traité vite avec ces HAART simples et qui devrait, après échec, passer à des HAART plus compliquées à prendre, mérite d'être approfondie.

## 2. Sexe

Les arrêts pour simplification thérapeutique étaient plus incidents chez les femmes comparés aux hommes. Pourquoi simplifie-t-on plus chez les femmes comparées aux hommes ? Nous ne pouvons expliquer nettement cette question qui pourrait être l'objet d'une recherche supplémentaire.

## 3. Mode de contamination

L'effet global significatif du mode de contamination était essentiellement lié au statut des usagers de drogue injectables (UDI) « protégeant » contre le risque d'arrêt pour simplification. Dans nos données, comparés aux hétérosexuels, les toxicomanes avaient moins de combinaisons incluant un INNTI (15,5 % versus 21,7 %,  $p < 0,0001$ ) et plus de combinaison comportant un IP (23,3 % versus 12,0 %  $p < 0,0001$ ). En examinant de plus près le rôle confondant du type de schéma de première ligne dans la relation statut de consommateurs de drogues injectables et arrêt pour simplification, il a été constaté que cet effet protecteur n'est significatif et accentué que dans la strate des schémas contenant des IP. Des études antérieures ont montré que les UDI couraient un risque élevé d'interrompre la première ligne pour problème observance [98, 200]. Craignant une inobservance, les médecins initiaient plus volontiers un schéma contenant des IP qui à l'époque n'était pas toujours simplifiable. Ils se pourraient qu'ils craignent également les effets neuropsychiques de l'Efavirenz (Sustiva<sup>®</sup>) par exemple plus prévalent chez ces patients. Dans le nouveau contexte des molécules à profil réputé plus tolérable, le rôle éventuel de la crainte de l'inobservance des toxicomanes ou des troubles neuropsychiques sous Atripla<sup>®</sup> mérite d'être approfondi. A l'opposé, un effet de risque chez les UDI est retrouvé ailleurs. Aux Etats-Unis, pour Chen et al. [102] le niveau d'éducation, le statut socio-économique, la

complémentaire santé explique partiellement les mauvais paramètres immunovirologiques chez les UDI contribuant à exposer à plus de risque d'arrêt.

#### 4. Stade SIDA C de la classification CDC

Dans la littérature la relation stade SIDA C et arrêt pour simplification est peu évaluée. Nos analyses mettent en évidence que le stade SIDA C exposait à un risque moindre d'arrêt pour simplification. Dans nos données, les patients en stade SIDA initiaient plus les HAART avec les combinaisons d'IP/IP *IP<sub>boostés</sub>* (69,2 % versus 61,0 %  $p < 0,0001$ ) ou les « combinaisons autres » (15,6 % versus 12,4 %  $p < 0,0001$ ) telles que les quadrithérapies. Ils étaient moins sous combinaisons d'INNTI (15,2 % versus 26,9 %  $p < 0,0001$ ). Compte tenu de la difficile amélioration significative des critères immunovirologiques chez ces patients, les combinaisons d'IP/IP *IP<sub>boostés</sub>* pourraient être jugées par les médecins plus sûres pour les patients SIDA, les exposant à moins de risque de modification de la première ligne pour simplification thérapeutique.

#### 5. Type de traitement

Comparés aux combinaisons d'IP/IP *IP<sub>boostés</sub>* le risque d'arrêt pour simplification était plus élevé pour les patients initiant le traitement avec une combinaison d'INNTI ou une « combinaison autre » (effet dose-réponse). On aurait pu penser que certaines IP sont moins toxiques ou moins compliquées à prendre. Même si les d'IP/IP *IP<sub>boostés</sub>* sont de plus en plus utilisés sous de nouvelles formes galéniques (augmentation du dosage, Lopinavir 200/100 mg, Saquinavir 500 mg, Fosamprénavir 700 mg) en mono-prises, la simplification de combinaisons contenant une IP conduit très souvent au changement de classe en adoptant parfois une INNTI. Ainsi une explication plausible, de l'arrêt pour simplification plus élevé pour les patients initiant le traitement avec une combinaison d'INNTI, est celle liée à la disponibilité ces dernières années des traitements combinés pour les INNTI ayant conduit aux simplifications thérapeutiques. Par exemple l'Atripla disponible en 2008 et dont l'autorisation de mise sur le marché a été faite en décembre 2007. Les patients sous une combinaison 2INTI+1NNTI ont ainsi simplifié le traitement pour une association contenant toujours 2INTI+1NNTI.

Néanmoins il faut signaler le risque d'oubli de prise, probablement plus délétère pour ces schémas thérapeutiques en mono-prise quotidienne par rapport à ceux en deux prises par jour, en particulier pour les médicaments à demi-vie courte. L'efficacité à long terme de schémas thérapeutiques avec une IP/IP *IP<sub>boostés</sub>* ou une INNTI où tous les antirétroviraux sont administrés en une prise par jour, est peu évaluée et pourrait faire l'objet d'un protocole de recherche.

## 9.5 Limites de l'étude/Biais possibles

### 9.5.1 Biais de sélection

Notre étude étant une étude hospitalière, elle expose ainsi à un biais de sélection puisque les patients suivis en dehors de l'hôpital sont systématiquement exclus de l'étude. Par exemple les primo-traités ayant commencé leur traitement à l'étranger et non encore suivis dans un centre en France. Cependant l'effet potentiel de ce biais sur la représentativité de notre échantillon reste limité car la prise en charge des patients infectés par le VIH est essentiellement hospitalière en France. Selon le Professeur W. Rozenbaum [24] président du Conseil National du SIDA, la prévalence estimée de l'infection par le VIH en France en 2007 était comprise entre 113 000 et 141 000 personnes et le nombre de patients suivis à l'hôpital était variable entre 83 000 et 100 000 (ANRS CO4 et FHDH), le reste correspondant à des personnes ne connaissant pas leur infection.

Une autre forme de biais de sélection à discuter dans notre étude est la perte de vue. Dans notre échantillon des 4669 patients, 196 patients ont été perdus de vue soit une proportion de 4,2 %. Comparativement aux patients suivis, les proportions d'hétérosexuels (50,0 % versus 46,6 %), d'usagers de drogues injectables (10,2 % versus 4,5 %) étaient plus importantes chez les sujets perdus de vue. Par contre chez les patients perdus de vue il y avait moins d'homo/bisexuels (31,1 % versus 40,5 % ; p-value globale < 0,0001, test du chi<sup>2</sup> de Pearson). Les proportions d'initiation de traitement dans les années antérieures à 2010-2011 étaient également plus grandes chez les perdus de vue (p-value globale < 0,0001, test du chi<sup>2</sup> de Pearson), comme la prévalence des coinfections hépatites virales (20,9 % versus 13,6 % ; p-value globale < 0,004, test du chi<sup>2</sup> de Pearson). Ils étaient en moyenne plus jeunes (37,9 ans versus 40,6 ans p-value globale < 0,0001, test de Mann-Whitney), avaient un taux de CD4 inférieurs (246,7 cellules/mm<sup>3</sup> versus 271,6 cellules/mm<sup>3</sup>, p-value globale < 0,0012, test de Mann-Whitney) et la durée moyenne de séropositivité était plus grande (4,9 ans versus 3,3 ans, p-value globale < 0,0009, test de Mann-Whitney).

En dehors de ces variables, les caractéristiques des sujets suivis étaient semblables à celles des sujets perdus de vue. Il s'agissait de la charge virale, du sexe, de l'IMC, du stade SIDA C, du type de schéma en première ligne, du type de schéma en première ligne selon les recommandations françaises et enfin de la durée de primo-infection.

La proportion des 4,2 % de primo-traités perdus de vue est trop faible pour pouvoir affecter la validité de nos résultats comme nous le montre une analyse de sensibilité faite sur les

observations. En effet, l'estimation de la proportion observée de l'incidence cumulée d'arrêt pour toute cause était de 77,7 % (3628/4669). En considérant les 196 perdus de vue comme ayant arrêté leur première ligne, la proportion d'arrêt serait de  $(3628 + 196)/4669$  soit 81,9 %. Dans le cas où les 196 perdus de vue étaient considérés comme n'ayant pas arrêté, la proportion d'arrêt serait alors de  $3628/(4669-196)$  soit 81,1 %. Ainsi la vraie proportion varierait entre 77,7 % et 81,9 %. Elle est probablement plus proche de la proportion observée des 81,9 %, car les patients non suivis ont vraisemblablement arrêté.

### **9.5.2 Biais d'information**

Il convient de rappeler que nos données sont issues d'un dossier médical informatisé s'appuyant sur les tables de références standard en matière de prise en charge de l'infection à VIH (cf § Données de l'outil). La base Nadis<sup>®</sup> recueille l'information en direct lors de la consultation par un personnel spécialiste du VIH. Ce qui facilite la saisie, limite les erreurs et favorise une validité plus grande. L'année d'initiation, le sexe, l'âge, le mode de contamination et le stade CDC (définis suivant un protocole standard) sont même à saisie obligatoire.

Concernant le recueil des variables immunovirologiques, des précautions étaient prises pour restreindre un biais lié à la mesure. Ainsi pour limiter la variabilité inter-laboratoires et inter-tests, pour un même centre, c'est le même laboratoire et la même technique qui a été utilisée pour réaliser les mesures immunovirologiques à l'initiation du traitement. En raison d'une certaine standardisation des procédés, la variabilité entre les différents centres d'investigations était également réduite. Par ailleurs, le laboratoire n'était pas orienté sur le statut clinique des échantillons des patients qu'il recevait. Cela permettait à ce qu'un résultat donné (bas, normal, ou élevé) ne soit pas influencé par le laboratoire. De plus, pour faciliter l'interprétation des résultats et le suivi de l'évolution de la réplication virale chez les patients, les résultats ont été exprimés en logarithme du nombre de copie/mL pour la charge virale.

En outre, on pourrait évoquer un biais de surveillance chez les patients présentant un stade SIDA. Le fait qu'ils soient strictement suivis en raison de leur état clinique, pourrait conduire à une meilleure chance qu'on détecte facilement les arrêts chez eux par rapports aux patients non-SIDA. Néanmoins une fois l'infection opportuniste traitée, ces patients ont un suivi comparable à celui des patients non-SIDA.

La limite de notre travail concerne la mesure des causes d'arrêt. L'interruption d'une première ligne se présente en pratique selon deux cas de figures : le premier c'est la décision par l'équipe

médicale spécialisée au cours d'une consultation et en fonction de l'état clinique du patient, de l'efficacité/la tolérance du traitement et du résultat des analyses immunovirologiques. Le second correspond à une interruption volontaire de la part du patient lui-même.

Dans le premier cas, la date et le motif d'arrêt sont systématiquement recueillis par le médecin. Ici, il faut souligner la subjectivité du médecin dans le recueil des arrêts « inconnus et ou causes autres » ou des raisons d'interruptions survenant simultanément. Lorsque plusieurs motifs étaient concomitants le médecin n'a codé que la raison qui lui était la plus importante à ces yeux. Il est donc possible qu'une part de subjectivité existe dans ce choix pouvant biaiser la mesure du critère de jugement (intolérance ou choix du patient par exemple). Pour l'événement d'intérêt « échec », le seuil immunovirologique n'était pas uniforme au cours des années (mise à jour des recommandations). Entre les années 2000 et 2010, il a été progressivement abaissé de sorte que l'incidence observée des arrêts pour échec pourrait être en réalité surestimée malgré ce faible risque de base de 5,2 %. En outre les résultats de la censure à 1 an sont à interpréter avec précaution en raison d'une faible proportion d'événements.

Dans le second cas, c'est lors d'une consultation de suivi que le médecin précise sur Nadis<sup>®</sup> le moment de l'arrêt ainsi que la cause de celui-ci. Ce second cas pourrait être soumis à un biais de mémorisation si le patient ne se souvient exactement pas de la date d'arrêt. La date d'arrêt est ainsi peu précise limitant de fait la précision de nos analyses.

En raison de leur faible incidence les arrêts pour problèmes d'observances ont été classés dans la catégorie « causes autres » et n'ont pu être spécifiquement évalués dans notre étude alors qu'ils le sont dans la plupart des études antérieures. Etant donné la faible proportion des arrêts pour échec, la bonne observance de notre population contribue sûrement à ce résultat.

Un moyen de « juger » de la pertinence de la cause d'arrêt spécifiée aurait été d'analyser les paramètres immunovirologiques au moment de l'arrêt. Cette information aurait par exemple permis de savoir si un patient en échec l'était effectivement au niveau immunovirologique, ou si un patient arrêtant pour intolérance était aussi en échec. Néanmoins dans ce dernier cas de figure par exemple la cause d'arrêt peut tout à fait être l'intolérance qui a pu ensuite conduire à l'échec. En termes de causalité, utiliser cette information ne nous auraient pas forcément permis d'être plus pertinents. Or là c'est bien la causalité aux yeux du médecin que nous souhaitons approcher ce qui explique que la cause d'arrêt spécifiée par le médecin a été utilisée en tant que telle sans tentative de post validation.

Notre étude n'a pas distingué les interruptions de premières lignes résultant de la modification d'au moins une molécule de la ligne de celles impliquant la cessation de toutes les molécules de la ligne. Or ces deux types d'interruption peuvent différer et impacter distinctement l'évolution des critères immunovirologiques [88]. Des analyses plus fine des types de modifications (changement de classe, substitution/addition d'une même classe ; cessation pour un autre antirétroviral etc.) auraient pu être réalisées comme dans une étude [132] récente de la collaboration des cohortes de patients sous thérapies antirétrovirales.

Les hypothèses de proportionnalité des risques des modèles utilisés n'étaient pas valides pour certaines variables telles que le centre d'investigation et l'année calendaire d'initiation. Cependant les mesures d'associations rapportées peuvent être interprétées comme des effets moyens, comme le montrent Beyersman et al. [141].

### **9.5.3 Biais de confusion**

Les sujets inclus dans l'étude proviennent de neuf centres hospitaliers français. Même s'il existe des recommandations nationales pour tout le territoire, la prise en charge globale peut différer d'un centre à un autre, entraînant une hétérogénéité des patients. Celle-ci aurait pu conduire à un biais mais son effet potentiel a été pris en compte lors de l'analyse multivariée en ajustant tous les modèles sur la variable « centre d'investigation ».

Les résultats issus de nos analyses n'ont malheureusement pas été ajustés sur certaines variables sociales : situation maritale, niveau d'étude ou la profession, faute d'une qualité suffisante de ces données dans le dossier Nadis. Pourtant des enquêtes épidémiologiques et sociologiques récentes ont montré une grande fréquence des situations de précarité socio-économique chez les personnes infectées (jusqu'à 50 % des patients VIH ne travaillent pas [70]). Ces enquêtes récentes ont mis en évidence le rôle de certains facteurs sociaux (support social, niveau d'éducation) dans la probabilité d'arrêter son traitement, notamment en influençant le niveau d'observance [201-204]. Ces facteurs pourraient notamment influencer l'observance à travers leurs effets sur les capacités qu'a un individu de gérer des situations stressantes (coping) et leur impact sur la qualité de vie [205]. Il est difficile d'évaluer le potentiel effet de cette non-prise en compte de variables sociales dans nos analyses, ce que nous regrettons fortement.

Bien entendu comme dans toute étude de cohortes, nous n'avons pas évalué le rôle confondant de toutes les variables pertinentes, par exemple cliniques comme les comorbidités [104] ou les

symptômes dépressifs [88]. Il se peut donc que nous ayons omis des variables de confusion d'intérêt susceptibles d'influencer nos résultats.

# **Incidences and risk factors of first-line HAART discontinuation: a limitation to the success of the « seek, test, treat, and retain » strategy?**

M. Keita<sup>1</sup>, I. Perbost<sup>2</sup>, S. Pugliese-Wehrle<sup>3</sup>, S. Abel<sup>4</sup>, P. Pugliese<sup>2</sup>, P. Enel<sup>5</sup>, L. Cuzin<sup>6</sup>, T. Lang<sup>1</sup>, C. Delpierre<sup>1</sup>  
andDat<sup>1</sup> AIDS Group

<sup>1</sup>UMR1027 Inserm-Université de Toulouse III, F-31062 Toulouse, France

<sup>2</sup>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, -CHU Nice, F-06202 Nice, France

<sup>3</sup>Pharmacie Archet, Pôle Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, France

<sup>4</sup>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Corevih-Chu de Martinique, F-632 97561, Fort-de-France, Martinique, France

<sup>5</sup>Hôpital de la conception AP-HM, F-13385 Marseille, France

<sup>6</sup>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Corevih-Hôpital Purpan, F-31059 Toulouse, France

Corresponding author: Dr M. Keita, Inserm-UPS UMR1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, F-31062 Toulouse, France. Phone: 0033 561 145 635, Fax: 0033 562 264 240, e-mail: [kmomory@yahoo.fr](mailto:kmomory@yahoo.fr)

Running title: discontinuation of first-line HAART

Word count = 3482 (excluding the abstract, Competing Interests, Authors' Contributions, Appendix, Acknowledgments and References)

## Abstract

### Objective

To evaluate, the incidence of first-HAART modification for intolerance, treatment failure or treatment simplification and their risk factors in order to analyze their consequences on the STTR strategy.

### Methods

In nine centers of the French cohort Dat'AIDS<sup>®</sup>, in 1 year and 2 years of censorship, a competing risk analysis was implemented in HIV1 patients aged 18 or older first treated between September 2002-March 2012.

### Results

In 4669 patients, 3628 modifications (77.7%) were observed (median: 13.5 months). Cumulative incidence in 1 year: 46.8% [45.4-to-48.3]; in 2 years: 65.3% [63.8-to-66.8].

#### **Intolerance** (n=1167; 32.3%)

In 1 year, except first-treated from 2002-2005, modifications were not different: 2002-2003 (24.6%) 2004-2005 (26.1%) 2006-2007 (19.4%), 2008-2009 (18.8%) and 2010-2011 (15.7%). Women, AIDS stage, and those aged 50 and older had an excess risk.

#### **Therapeutic simplification** (n=1037; 28.6%)

In 1 year, except first-treated from 2002-2003, modifications were not different: 2002-2003 (9.0%), 2004-2005 (16.0%) 2006-2007 (11.0%), 2008-2009 (15.7%) and 2010-2011 (10.0%). Conversely to injecting drug users and AIDS patients, women and patients first-treated with non-nucleosides had an excess risk.

#### **Therapeutic failure** (n=189; 5.2%)

Contrary to first-treated between 2002-2003 or 2008-2009, in 1 year as in 2 years, modifications were not different. In 1 year, 1.9% for 2004-2005, 1.6% for 2006-2007 and 1.2% for 2010-2011. Maximum viral load  $\geq 5.0 \log_{10}$  copies/mL and CD4 < 200 cells/mm<sup>3</sup> had a high probability.

### Discussion/Conclusions

The study of first-HAART modifications suggests that in 1 year follow-up, the incidence of intolerance in the recent calendar year is still as frequent as the previous period which may constitute a limitation to the success of the STTR.

## Introduction

Since 1996, the individual benefits of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) combinations have been largely proven. Recently, it has also been argued that HAART could play a major role at the population level by decreasing the infectiousness of HIV-infected people and thus the incidence of new infections (Montaner, Lima et al. 2010; Cohen, Chen et al. 2011). Treatment may thus better control the epidemic; the new « seek, test, treat, and retain » strategy (STTR) fits into this logic. This strategy involves a large testing coverage, treatment initiation for all people diagnosed and a long duration of successful treatment (Cambiano, Rodger et al. 2011; Hayes, Sabapathy et al. 2011; Thompson, Mugavero et al. 2012). As a consequence, the most recent guidelines recommend treatment for a large part of HIV-infected patients (USA Panel Feb 2013).

However, the prevention benefit of STTR early treatment at the population level would not be weighed by the benefit imposed at an individual level for which it is still not conclusive to treat early regarding clinical outcomes. Although better clinical outcomes with early treatment compared to deferred treatment have been reported (Kitahata, Gange et al. 2009; Geng, Hare et al. 2012), some studies did not identify a patent benefit of early treatment in reducing AIDS progression or deaths (Sterne, May et al. 2009; 2011; Lewden, Bouteloup et al. 2012). This suggests that, apparently, there is still no final consensus on earlier initiation of therapy. All the more, even if the World Health Organization (WHO) strongly recommends to treat patients with CD4 count  $>350$  and  $\leq 500$  cells/mm<sup>3</sup> regardless of WHO clinical stage, but they specify that these recommendations are moderate-quality evidences (insufficient evidence) (World Health Organization- June 2013). Moreover, in some studies, side effects occurred more frequently for patients with high CD4 cell count (Elzi, Marzolini et al. 2010; 2013), which could limit the interest of early treatment. Indeed, early side effects could affect quality of life and adherence, where the later plays a major role in avoidance of resistance (may reduce therapeutic options at a later time), long-term virological and immunological outcomes (Knobel, Urbina et al. 2009; Ford, Darder et al. 2010) and survival (Garcia de Olalla, Knobel et al. 2002). Early side effects could also lead to first-HAART modification (Mocroft, Phillips et al. 2005; Yuan, L'Italien et al. 2006; Hart, Curtis et al. 2007; Cicconi, Cozzi-Lepri et al. 2010) that may have consequences on subsequent treatment regimens (Dieleman, Jambroes et al. 2002) and on prognosis (Keiser, Fellay et al. 2007; Park, Choe et al. 2007). Durable success is most likely with first HAART than with subsequent treatment (Palella Jr, Chmiel et al. 2002). These considerations underline the importance of the first-HAART.

So, success of the first-HAART over time is particularly challenging. Ideally, first-HAART should be effective and well tolerated for a long time. However, in literature, median duration varies between 10 and 18 months. Cumulative incidence of modification is between 36% and 61% in 12 months (d'Arminio Monforte, Lepri et al. 2000; Mocroft, Youle et al. 2001; Chen, Westfall et al. 2003; O'Brien, Clark et al. 2003; Yuan, L'Italien et al. 2006; Vo, Ledergerber et al. 2008; Willig, Abrams et al. 2008). These studies were mainly conducted before the use of new treatments, reputed to be better tolerated. The impact of

using new drugs in first-HAART on the incidence of drug modification is still poorly investigated and thus deserves to be studied in order to better assess the relevance of the STTR strategy in practice. In addition, few studies have evaluated the modifications for simplification (Cicconi, Cozzi-Lepri et al. 2010) which are yet more and more frequent.

Our aim was to evaluate, in a cohort of newly-treated patients, the incidence of first-HAART modification for intolerance, treatment simplification or treatment failure and their risk factors in order to analyze their consequences on the STTR strategy.

## **Method**

### **Study population**

Dat'AIDS<sup>®</sup> is a multicenter cohort based on a computerized medical record that is used by clinicians in real time during their consultations since 2000. By now, the national Dat'AIDS<sup>®</sup> database covers nearly 40% of patients treated in French hospitals. This tool has been described in detail elsewhere (Pugliese, Cuzin et al. 2009).

The study population consisted of all HIV-positive adult patients who started a first HAART between September 2002 and August 2011 in one of the 9 teaching hospitals participating in Dat'AIDS<sup>®</sup>. Excluded patients were followed elsewhere than in a Dat'AIDS<sup>®</sup> centre before treatment initiation, those included in clinical trials, pregnant women, patients with missing viral load (VL) or CD4 cell count at treatment initiation. Data were right-censored on March 1<sup>st</sup>, 2012 so as to obtain a minimum follow up of 6 months to evaluate immuno-virological treatment efficacy.

### **Prognosis variables and data collection**

Demographic-related variables were gender, age, body mass index (BMI) and clinical center. Disease-related variables were mode of HIV acquisition, known duration of HIV infection (time between date of positive HIV screening and date of first HAART), stage C AIDS, HAART initiation within 3 months of primary infection (yes/no), viral hepatitis C or B co-infection, year of treatment initiation (in five classes: [2002–2003], [2004–2005], [2006–2007], [2008–2009] and [2010–2011]), type of first-HAART encoded in three classes: two nucleosidic reverse transcriptase inhibitors (2NRTI) with a protease inhibitor either boosted or not (1PI/1PIb); 2NRTI with one non-nucleosidic reverse transcriptase inhibitor (1NNRTI); and other alternative combinations (one or two drugs, other three-drug combinations, or four drugs). According to the French recommendations at the time of initiation, first HAARTs were classified into three categories: 1- Recommended, 2- Alternatives and 3- Not recommended. CD4 measurements and VL were collected at treatment initiation, within the previous three months and one month respectively.

### **Events of interest and data collection**

Discontinuation was defined as a change or cessation of at least one drug in the first-HAART. Dose modifications were not accounted for. Four events of interest were considered: (1) Intolerance, defined as an adverse effect after taking at least one HAART drug and leading to discontinuation or change of the treatment regimen; (2) Therapeutic simplification: a change in treatment intended to facilitate intake by the patient (once a day instead of twice, fewer pills per dose); (3) Treatment failure: clinical onset of symptoms of disease progression; absence of increase in CD4 count in spite of HAART, non-optimal decrease in VL in 6 months or occurrence of an increase in a previously undetectable VL; and (4) "other causes": mostly related to patient requests, problems of compliance, structured treatment interruption strategies, provisional treatment, and pregnancy or inclusion in clinical trials after first-HAART. When several events of interest were observed simultaneously in a given patient, data collection focused on the

clinical event that the physician considered most relevant. First-HAART with a known modification date but an unknown reason for modification was classified as “other causes” during analysis.

### **Statistical analysis**

Means, standard deviations (SD), ranges, and percentages were used to describe population characteristics. The statistical approach used to study the discontinuation of first-HAART was appropriate to an analysis of time to first occurrence in the presence of competition. The time to occurrence of an event of interest was defined as the length of time between the start date and the end date of follow-up (due to treatment modification, death, loss to follow-up, or cut-off point reached for first occurrence). The date of loss to follow-up corresponded to the date of a patient’s last medical visit preceding the cut-off point by more than six months. In the regression models, deaths were considered classical right-censoring, as were the instances of loss to follow-up or non-discontinuation at the cut-off point. The causes (stroke, suicide, myocardial infarction, or other) were assumed independent from any treatment modification. For the specific types of modifications, as suggested by (Latouche, Allignol et al. 2013), we implemented cause-specific hazard approach (1-KM and separate Cox model) and subdistribution hazard approach (CIF and Fine-Gray model). For all cause discontinuations, only the cause-specific hazard approach was used, given that the event of interest corresponded to one global (intolerance, failure, simplification, or other causes) or nothing, and so had no competing event.

Discontinuation due to “other causes” was expressly not studied in detail. In each event of interest model, the potential effect of variables at baseline was evaluated via uni-variate analysis. Significant variables were introduced in the multivariate model at the threshold of 20%. A “manual” backward stepwise regression procedure allowed us to obtain the final model. The elimination threshold was 5%. Significance was determined using the global p-value of the two-sided Wald test.

Beyond the specific characteristics of a variable, a long follow-up process would increase the risk of an event occurring. Furthermore, most interruptions occurred in the subsequent two years of follow-up of first-HAART. All analyses were performed by censoring time of 1 and 2 years. All models were adjusted on the centre and performed by using STATA V11.2 software.

## Results

A total of 4669 patients were included in the study. Their characteristics are described in Table I.

[Table I about here]

### *Incidences and risk factors of any modification of first-line HAART*

The median time before all-cause modification was 13.5 months (IQR 3.9-31.9). The cumulative incidence was 11.6% [95% confidence interval (CI), 10.7-12.6] in 1 month; 21.4% [20.2-22.6] in 3 months; 31.9% [30.6-33.3] in 6 months; 46.8% [45.4-48.3] in 1 year (Figure II); 65.3% [63.8-66.8] in 2 years; 88.8% [87.5-89.9] in 4 years; and 99.3% [98.8-99.6] in 7.6 years of follow-up.

[Figure I about here]

Total of 3628 modifications (77.7%) were observed. Apart from “other causes” (N=1235 out of 3628 or 34.0%), the principal cause was intolerance (N=1167 or 32.3%) followed by therapeutic simplification (N=1037 or 28.6%) and therapeutic failure (N=189 or 5.2%). Such “other modifications” were essentially of unknown cause (554 out of 1235, or 44.8%) or were at the patient’s request (257 out of 1235, or 20.8%). In one year of follow-up, the proportion of discontinuation of first-HAART was 52.1% for 2002-2003, 55.5% for 2004-2005, 42.4% for 2006-2007, 48.7% for 2008-2009, and 35.8% for 2010-2011 (Table I).

In the Cox model multivariate analysis, patients initiating a treatment prior to 2010-2011 had a higher likelihood of modifying the treatment in 1 and 2 years of follow-up although this trend is less clear for the period 2006-2007. Women were more likely to modify treatment in 1 and 2 years, just as with AIDS patients at the beginning of their treatment and with patients co-infected with HIV and hepatitis. Contrarily, patients treated with a non-recommended drug combination were less likely to modify their treatment (CSHR= 0.72 [0.63-0.83] and CSHR= 0.81 [0.73-0.90] in 1 and 2 years).

### *Incidences and risk factors of first-line HAART modification due to intolerance*

Of the 4669 patients included, 1167 modified their first-HAART because of intolerance/toxicity. The cumulative incidence obtained via the CIF estimator was 8.1% in 1 month, 12.7% in 3 months, 16.3% in 6 months, 20.3% in 1 year (Figure II), and 24.4 % in 2 years. 92.3% of the 1167 modifications happened within 2 years, of which 928 (86.2%) happened in the first year. The three leading causes were linked to digestive side effects (n=292; 25.0%), hematological side effects (n=132; 11.3%), or cutaneous side effects (n=117; 10.0%). In 1 and 2 years of follow-up, the proportion of discontinuations for intolerance was, 24.6% and 29.5% for 2002-2003, 26.1% and 29.6% for 2004-2005, 19.4% and 23.9% for 2006-2007, 18.8% and 22.1% for 2008-2009, and 15.7% and 16.9% for 2010-2011, respectively.

Multivariate analysis of the effect of the variables on instantaneous incidence (Cox model) and cumulative incidence (Fine-Gray model) showed concordant results since the two models used the same

variables (Table II). In 1 year of follow-up, contrary to patients who started the treatment between 2002 and 2005, those who started between 2006 and 2009 did not have greater risk of modification for intolerance than patients treated in 2010-2011. In 2 years of follow-up, starting treatment before 2010-2011 increased the risk of modification for intolerance. Women had a high risk of discontinuation for intolerance in 1 year and in 2 years of follow-up, just as AIDS patients at treatment initiation and patients over 50 years old.

**[Table II about here]**

### *Incidences and risk factors of first-line HAART modification due to simplification*

Out of the 4669 patients, doctors modified first-HAART for simplification for 1037 patients, 583 during the first year of follow-up, and 858 in the first two years. The cumulative incidence obtained via CIF estimator was 0.6% in 1 month, 2.9% in 3 months, 6.5% in 6 months, 13.0% in 1 year (Figure I), and 20.5% in 2 years. In 1 and 2 years of follow-up, the discontinuation rate for simplification was, 9.0% and 12.8% for 2002-2003, 16.0% and 25.5% for 2004-2005, 11.0% and 20.5% for 2006-2007, 15.7% and 22.2% for 2008-2009, and 10.0% and 10.8% for 2010-2011, respectively, (Table I).

Multivariate analysis showed (Table III) that in 1 year of follow-up, except for patients first treated in 2002-2003 or 2006-2007 the probability of treatment modification for simplification was not significantly higher than in patients treated in 2004-2005 or 2008-2009 compared with those first treated in 2010-2011. On the other hand, in 2 years of follow-up, except for patients first treated in 2006-2007, the probability of modification for simplification was significantly higher for those whose treatment was initiated before 2010-2011. Women had a greater risk of modification for simplification in 1 and 2 years of follow-up, as with patients treated with 2NRTI+1NNRTI or “other” combinations. The discontinuation rate for simplification was lower for patients infected through intravenous drug use and for AIDS patients.

**[Table III about here]**

### *Incidences and risk factors of first-line HAART modification due to failure*

Of the 189 events, 152 (80.4%) occurred within the 2 years of follow-up, of which 97 (51.3%) happened in the first year. Virologic failure was predominant (N=153, 80.9%), followed by immunologic failure (N=16, 8.5%), immuno-virologic failure (N=14, 7.4%), and clinical failure (N=6, 3.2%). The cumulative incidence obtained by CIF estimator was 0.2% in 1 month, 0.5% at 3 months, 1.1% at 6 months, 2.2% at 1 year (Figure II), and 3.7% at 2 years. At 1 and 2 years of follow-up, the discontinuation rate due to failure was, 4.3% and 7.2% for 2002-2003, 1.9% and 3.4% for 2004-2005, 1.6% and 2.8% for 2006-2007, 2.6% and 3.6% for 2008-2009 and 1.2% and 1.6% for 2010-2011, respectively, (Table I).

Multivariate analysis (Table IV) showed that, contrary to those treated between 2004 and 2007, patients first treated in 2002-2003 and 2008-2009 modified their treatment due to failure more than those first treated in 2010-2011. Patients with a viral load  $\geq 5.0$  log.copies/mL at treatment initiation had a

higher probability of modifying regimens due to treatment failure in 1 and 2 years of follow-up, similar to patients who had “alternative” or non-recommended treatment. Patients with  $CD4 \geq 350$  cells/mm<sup>3</sup> at treatment initiation were less likely to modify regimens due to treatment failure than those whose CD4 was under 200.

**[Table IV about here]**

## Discussion

Our analyses show that by the end of the 13<sup>th</sup> month of follow-up, first-HAART has been modified in 1 out of 2 patients. Intolerance was a major cause for discontinuation despite the new drugs, which are reputed to have a better safety profile. As shown elsewhere (Prosperi, Fabbiani et al. 2012), in 1 year of follow-up, recent calendar years of initiation did not appear to be associated with lower modification rate for intolerance. Besides, they were not associated with either failure or simplification. If recent calendar years of initiation correspond with the initiation of new drugs, these results are important, and suggest that discontinuation of first-HAART, notably for intolerance, may constitute a limit to the success of the STTR strategy, which involves early treatment continued effectively over a long period of time, thus implying excellent tolerability. Additionally, according to current knowledge, second- and third-line treatments, which may be more expensive (particularly for resource-limited countries) (Pujades-Rodriguez, O'Brien et al. 2008; Pujades-Rodriguez, Balkan et al. 2010), may also be of shorter duration and less effective than first-HAART (Palella Jr, Chmiel et al. 2002), in particular in those with AIDS (Park, Choe et al. 2007) or those with a longer period of discontinuation (Elzi, Marzolini et al. 2010). Therapeutic effectiveness over a long time thus essentially depends on the durability of first-HAART. And yet, as our results show, early discontinuation of first-HAART remains frequent, even among those who began treatment in 2010-2011.

Our results also show that discontinuation due to simplification was very common. We do not know the long-term consequences of such behavior at the clinical level, on adherence and on patient management in a continuum of care. What is the risk that a patient with a simplified treatment will trivialize subsequent follow-ups and discontinues care? The question deserves further investigation. Discontinuation due to failure was rare, which underlines the effectiveness of available treatments and changes first primary objective from achieving immuno-virologic effectiveness to achieving patient tolerance over the long term.

The incidence of early first-HAART modifications varied according to causes of discontinuation and according to patients' characteristics. In our data, while first-HAART modification due to intolerance was not significantly reduced for any population group, first-HAART modification due to failure occurred very infrequently in subjects who underwent early treatment with  $CD4 \geq 350$  cells/mm<sup>3</sup>, and in homo- and bisexuals. Equally so for simplifications, which were rare among subjects first treated with AIDS or who were infected with HIV through intravenous drug use because, probably, than in those latter, doctors would fear their noncompliance with treatment or the occurrence of psychiatric disorders.

On the opposite side, risk groups of discontinuation were identified for each cause of discontinuation. Contrary to certain studies (Kempf, Pisu et al. 2009), but in agreement with others (Barber, Geretti et al. 2011), women discontinued their first-HAART more than men. This increased risk was observed for discontinuations due to intolerance and simplification, but no such significant effect was found for discontinuation due to failure. One explanation of gender difference regarding discontinuation for

intolerance could be genetic and metabolism factors (BMI) known to have an influence on HAART pharmacokinetics properties (Floridia, Giuliano et al. 2008). Discontinuation rate was higher in patients over 50 years old, which can be explained by a higher discontinuation rate due to intolerance that can be linked in part to age-related decline in hepatic, renal, and digestive absorption functions (Blanco, Caro et al. 2010) and in part to the interaction of HAART with polytherapy common at this age. Even though it reduces the discontinuation rate due to simplification, stage C AIDS increases the occurrence of interruptions due to failure (principally in 1 year) and due to intolerance for the remainder of follow-up. Given immunosuppression, doctors may choose to prescribe more powerful treatments that are probably more toxic in terms of tolerance, which could interfere with HAART effectiveness, through therapeutic problems of observances, thereby increasing the risk of failure or intolerance.

As far as simplification goes, the lower risk of modification in patients with stage C AIDS could be explained by the fact that doctors tend to choose treatment more likely to be effective and not to change this treatment given the potential higher difficulty of immuno-virologic improvement in such patients. Contrary to others (Collaboration ART-CC - 2013), compared with HAART containing protease inhibitors, those with NNRTI are associated with more discontinuation in our cohort, particularly for simplification. As seen elsewhere (Mocroft, Phillips et al. 2005), patients coinfecting with HIV and hepatitis have a higher risk of discontinuation attributed in part to intolerance. Higher viral load increases the risk of discontinuation due to failure but not for intolerance or simplification.

This study has several strengths. First, its unified interpretation of the effect of variables presented by the Cox and Fine-Gray models, contrary to other studies (Keiser, Orrell et al. 2008; 2013), which do not offer unified interpretations. Second, its long monitoring period and its analysis at different censoring times. Third, the multicentricity of collected data in real time and the availability of first-HAART initiated in recent calendar period which increase the relevance of our results.

The study has also several limits. The classification as discontinuation for “unknown” reasons, not standardized, or type of discontinuation collected when several events of interest were observed simultaneously in a given patient, depended on the doctor, is one of them. For failure, the immuno-virologic threshold was not uniform across all years. The increased risk for the calendar years 2008-2009 may be due to the lower threshold defining immunovirological failure from this period. Even if effects can be interpreted as average (Beyersmann, Dettenkofer et al. 2007), hypotheses risk rate for certain variables (centre, calendar year of initiation) were not valid and then the incidence of intolerance may have been overestimated. As shown elsewhere, as doctors are aware of the current wide availability of different therapies, they might interrupt treatment even for light intolerance (Cicconi, Cozzi-Lepri et al. 2010; Prospero, Fabbiani et al. 2012). Furthermore, in our data, a non-negligible proportion of our population (26.9%) started their first treatment between 2002 and 2005, a period when the treatments used had a less favorable tolerability profile. However, it is difficult to say that in recent calendar years (2009-2011) doctors did not initiate treatment with relatively old drug from 2006-2007-2008. Stability in the therapeutic attitudes of clinicians, bringing the issue of follow updates recommendations

by doctors, deserves further investigation. Another explanation for this high incidence of intolerance in the first 13 months is *therapeutic maximalism*. In fact, at the start of treatment the reflex of doctors and patients is to "strike strong to avoid resistance," in spite of increased toxicity, and then to maintain success by using a better tolerated treatment.

In conclusion, our analysis suggests that modification of first-HAART, especially for intolerance, is still frequent, which may be a limitation to the success of the STTR strategy. Additionally, it identifies certain groups for whom the incidence of modification is particularly high: women and category C AIDS patients for simplification and intolerance, patients over 50 for the latter alone, and patients with  $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$  or  $CV > 5 \log_{10} \text{copies/mm}^3$  for failure. One of the elements of the success of STTR would involve reducing the frequency of modification of first-HAART while maintaining efforts to produce less toxic HAART, particularly in some groups like woman or older patients, improving therapeutic education and practices to detect side effects earlier and manage or adjust the treatment as soon as possible.

## References

(2011). "Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters." *Arch Intern Med* 171(17): 1560-1569.

(2013). "Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009." *AIDS* 27(5): 803-813.

Barber, T. J., A. M. Geretti, et al. (2011). "Outcomes in the first year after initiation of first-line HAART among heterosexual men and women in the UK CHIC Study." *Antivir Ther* 16(6): 805-814.

Beyersmann, J., M. Dettenkofer, et al. (2007). "A competing risks analysis of bloodstream infection after stem-cell transplantation using subdistribution hazards and cause-specific hazards." *Stat Med* <http://mc.manuscriptcentral.com/ac-phm-vcy> 26(30): 5360-5369.

Blanco, J. R., A. M. Caro, et al. (2010). "HIV infection and aging." *AIDS Rev* 12(4): 218-230.

Cambiano, V., A. J. Rodger, et al. (2011). "'Test-and-treat': the end of the HIV epidemic?" *Curr Opin Infect Dis* 24(1): 19-26.

Chen, R. Y., A. O. Westfall, et al. (2003). "Duration of highly active antiretroviral therapy regimens." *Clin Infect Dis* 37(5): 714-722.

Cicconi, P., A. Cozzi-Lepri, et al. (2010). "Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients." *HIV Med* 11(2): 104-113.

Cohen, M. S., Y. Q. Chen, et al. (2011). "Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy." *N Engl J Med* 365(6): 493-505.

d'Arminio Monforte, A., A. C. Lepri, et al. (2000). "Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients." *AIDS* 14(5): 499-507.

Dieleman, J. P., M. Jambroes, et al. (2002). "Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort." *AIDS* 16(5): 737-745.

Elzi, L., C. Marzolini, et al. (2010). "Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008." *Arch Intern Med* 170(1): 57-65.

Floridia, M., M. Giuliano, et al. (2008). "Gender differences in the treatment of HIV infection." *Pharmacol Res* 58(3-4): 173-182.

Ford, N., M. Darder, et al. (2010). "Early adherence to antiretroviral medication as a predictor of long-term HIV virological suppression: five-year follow up of an observational cohort." *PLoS One* 5(5): e10460.

Garcia de Olalla, P., H. Knobel, et al. (2002). "Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 30(1): 105-110.

Geng, E. H., C. B. Hare, et al. (2012). "The effect of a "universal antiretroviral therapy" recommendation on HIV RNA levels among HIV-infected patients entering care with a CD4 count greater than 500/ $\mu$ L in a public health setting." *Clin Infect Dis* 55(12): 1690-1697.

Hart, E., H. Curtis, et al. (2007). "National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naïve patients." *HIV Med* 8(3): 186-191.

Hayes, R., K. Sabapathy, et al. (2011). "Universal testing and treatment as an HIV prevention strategy: research questions and methods." *Curr HIV Res* 9(6): 429-445.

Henard, S., E. Jeanmaire, et al. (2012). "Is total community viral load a robust predictive marker of the efficacy of the TasP strategy?" *J Acquir Immune Defic Syndr* 61(3): 400-402.

Keiser, O., J. Fellay, et al. (2007). "Adverse events to antiretrovirals in the Swiss HIV Cohort Study: effect on mortality and treatment modification." *Antivir Ther* 12(8): 1157-1164.

Keiser, O., C. Orrell, et al. (2008). "Public-health and individual approaches to antiretroviral therapy: township South Africa and Switzerland compared." *PLoS Med* 5(7): e148.

Kempf, M. C., M. Pisu, et al. (2009). "Gender differences in discontinuation of antiretroviral treatment regimens." *J Acquir Immune Defic Syndr* 52(3): 336-341.

Kitahata, M. M., S. J. Gange, et al. (2009). "Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival." *N Engl J Med* 360(18): 1815-1826.

Knobel, H., O. Urbina, et al. (2009). "Impact of different patterns of nonadherence on the outcome of highly active antiretroviral therapy in patients with long-term follow-up." *HIV Med* 10(6): 364-369.

Latouche, A., A. Allignol, et al. (2013). "A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions." *J Clin Epidemiol* 66(6): 648-653.

Lewden, C., V. Bouteloup, et al. (2012). "All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$ 500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration." *Int J Epidemiol* 41(2): 433-445.

Mocroft, A., A. N. Phillips, et al. (2005). "Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection." *AIDS Res Hum Retroviruses* 21(9): 743-752.

Mocroft, A., M. Youle, et al. (2001). "Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre." *AIDS* 15(2): 185-194.

Montaner, J. S., V. D. Lima, et al. (2010). "Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study." *Lancet* 376(9740): 532-539.

O'Brien, M. E., R. A. Clark, et al. (2003). "Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort." *J Acquir Immune Defic Syndr* 34(4): 407-414.

Palella Jr, F. J., J. S. Chmiel, et al. (2002). "Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients." *AIDS* 16(12): 1617-1626.

Park, W. B., P. G. Choe, et al. (2007). "Early modification of initial HAART regimen associated with poor clinical outcome in HIV patients." *AIDS Res Hum Retroviruses* 23(6): 794-800.

Prosperi, M. C., M. Fabbiani, et al. (2012). "Predictors of first-line antiretroviral therapy discontinuation due to drug-related adverse events in HIV-infected patients: a retrospective cohort study." *BMC Infect Dis* 12: 296.

Pugliese, P., L. Cuzin, et al. (2009). "A large French prospective cohort of HIV-infected patients: the Nadis Cohort." *HIV Med* 10(8): 504-511.

Pujades-Rodriguez, M., S. Balkan, et al. (2010). "Treatment failure and mortality factors in patients receiving second-line HIV therapy in resource-limited countries." *JAMA* 304(3): 303-312.

Pujades-Rodriguez, M., D. O'Brien, et al. (2008). "Second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: the experience of Medecins Sans Frontieres." *AIDS* 22(11): 1305-1312.

Sterne, J. A., M. May, et al. (2009). "Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies." *Lancet* 373(9672): 1352-1363.

Thompson, M. A., M. J. Mugavero, et al. (2012). "Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel." *Ann Intern Med* 156(11): 817-833.

USA Panel "Initiating Antiretroviral Therapy in Treatment-Naive Patients- 2012 Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - Last updated 2/12/2013 [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/glchunk/glchunk\\_10.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/glchunk/glchunk_10.pdf) visited 2/27/2013".

Vo, T. T., B. Ledergerber, et al. (2008). "Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000--2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study." *J Infect Dis* 197(12): 1685-1694.

Willig, J. H., S. Abrams, et al. (2008). "Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy." *AIDS* 22(15): 1951-1960.

World Health Organization. "Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach." [Internet]. 2013 [cited 7/09/2013]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>

Yuan, Y., G. L'Italien, et al. (2006). "Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort." *HIV Med* 7(3): 156-162.

## **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

## **Authors' contributions**

P. Pugliese created the database and online platform for Dat'AIDS<sup>®</sup>. S. Abel, L. Cuzin, P. Enel, I. Perbost and S. Pugliese-Wehrlen participated in data collection and participated in interpreting the data of the manuscript. M. Keita, and C. Delpierre participated in the statistical analysis of the data. T. Lang, M. Keita, P. Pugliese, I. Perbost and C. Delpierre participated in interpreting the data and drafting of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## **Acknowledgments**

The authors wish to thank all the clinicians, data managers, research nurses, participants and clinical research workers who assisted in data collection. This work is one of three carried out as part of a thesis in clinical epidemiology. It was funded by the Dat'AIDS<sup>®</sup> scientific committee(2010 grant). The opinions expressed in this paper are those of the researchers and are not necessarily those of the Dat'AIDS<sup>®</sup> scientific board.

## **Appendix: Members of Dat'AIDS<sup>®</sup> Group**

The Dat'AIDS<sup>®</sup> Study Group: P. Enel, V. Obry-Roguet, O. Faucher, S. Bregigeton, I. Poizot-Martin, (Marseille); B. Marchou, P. Massip, E. Bonnet, M. Obadia, M. Alvarez, L. Porte, L. Cuzin, P. Delobel, M. Chauveau, I. Lepain (Toulouse) ; P. Pugliese, L. Bentz, C. Ceppi, E. Cua, J. Cottalorda, J. Durant, S. Ferrando, JG Fuzibet, R. Garraffo, A. Naqvi, V. Mondain, I. Perbost, S. Pillet, B. Prouvost-Keller, C. Pradier, S Wehrlen-Pugliese, K. Risso, P.-M. Roger, E. Rosenthal, M. Vassallo, P. Dellamonica (Nice) ; C. Allavena, E. Billaud, C. Biron, B. Bonnet, S. Bouchez, D. Boutoille, C. Brunet-François, N. Feuillebois, T. Jovelin, O. Mounoury, P. Morineau, F. Raffi, V. Reliquet, H. Hue, D. Brosseau, S. Secher (Nantes) ; Y. Yazdanpanah, P. Choisy (Tourcoing) ; C. Duvivier, M.A. Valantin, R. Agher, C. Katlama, Michka Shoai-Tehrani, O. Lortholary, P.H. Consigny, G. Cessot, F. Touam, K. Benhadj (Paris) ; A. Cabié, S. Abel, S. Pierre-François, P. Hochedez, B. Liautaud (Fort de France) ; D. Rey, E. Ebel, P. Fischer, M. Partisani (Strasbourg); C. Chirouze, C. Drobacheff-Thiébaud, J.P. Faller, J.F. Faucher, A. Foltzer, H. Gil, B. Hoen, L. Hustache-Mathieu, C. Bourdeaux (Besançon).

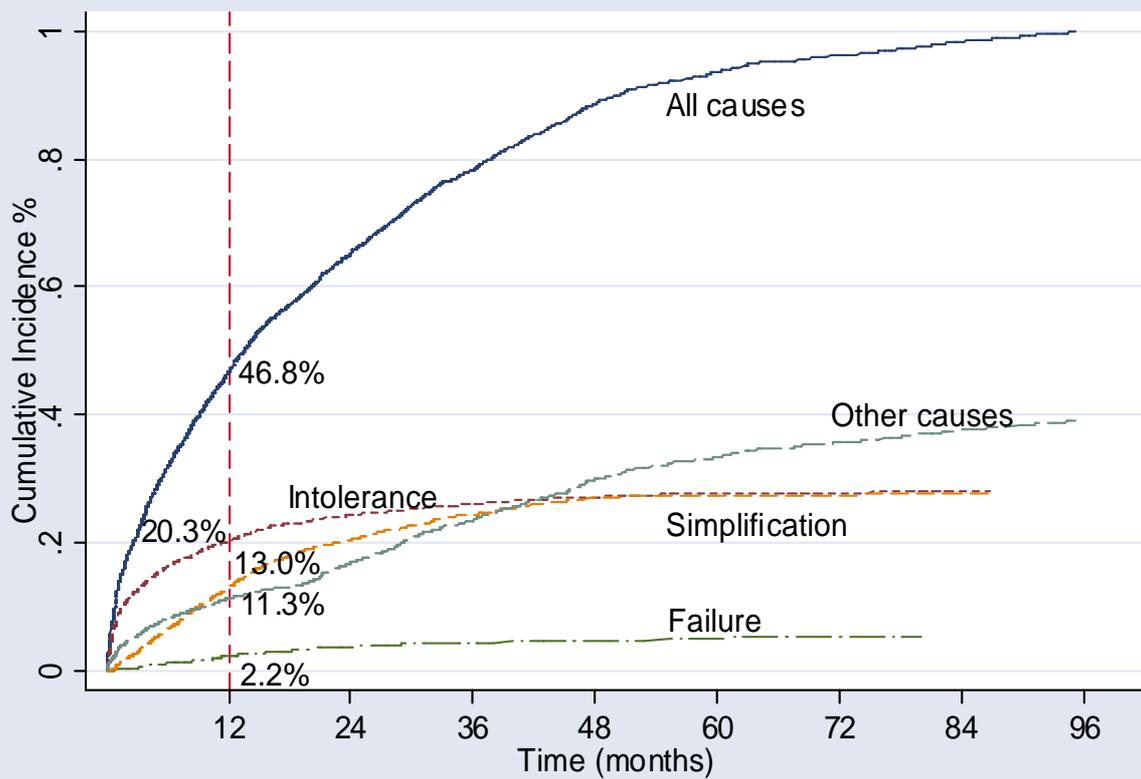


Figure 1: All reasons of first-line HAART discontinuations and the CIF estimation for types of discontinuations in 4669 HIV infected patients

**Tableau I : baseline characteristics of 4669 patients and percentage of first line HAART modification**

	Total (N=4669)	All causes %		Intolerance %		Simplification %		Failure %	
	n (%)	1 year	2 years	1 year	2 years	1 year	2 years	1 year	2 years
<b>Gender, Men</b>	3393 (72.7)	42.5	57.3	18.7	22.0	11.9	18.2	2.1	3.4
Women	1276 (27.3)	53.2	66.3	23.0	25.8	14.0	18.7	2.0	3.0
<b>Age at First HAART (years)</b>									
Mean (standard deviation)	40.5 (10.8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Median (Q1-Q3)	39.6 (32.7- 47.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
[18-30[	777 (16.6)	44.6	61.5	18.8	20.2	13.6	18.9	2.5	3.3
[30-40[	1622 (34.7)	48.8	59.1	18.8	21.5	13.3	20.0	1.9	3.2
[40-50[	1451 (31.1)	44.7	59.5	19.6	23.6	11.7	17.5	2.1	3.1
[50-89]	819 (17.6)	45.2	60.1	23.4	27.8	11.2	16.2	2.1	3.5
<b>Body Mass Index, kg/m<sup>2</sup></b>									
Mean (standard deviation)	23.2 (4.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
Median (Q1-Q3)	22.5 (20.6-25.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
<18.5	356 (7.6)	49.2	62.9	21.9	25.0	11.5	15.4	1.7	2.8
[18.5-25.0[	3032 (64.9)	45.1	59.2	20.3	23.4	12.0	18.2	2.1	3.3
[25.0-30.0[	881 (18.9)	45.7	60.9	19.2	22.5	13.9	19.7	1.8	3.2
[30.0 and plus]	254 (5.4)	47.2	61.4	17.3	20.1	16.1	21.7	2.4	3.5
Missing data	146 (3.2)	39.7	54.1	15.0	19.9	10.3	15.7	4.1	4.1
<b>Mode of HIV acquisition</b>									
Heterosexual	2182 (46.7)	48.2	62.4	19.2	22.4	13.1	19.1	2.4	3.7
Homo-Bisexual	1873 (40.1)	41.3	55.9	18.9	22.0	13.1	19.5	1.7	2.6
Injection drug use	219 (4.7)	47.9	63.5	23.3	27.8	5.0	9.6	1.8	4.6
Other-Unknown	395 (8.5)	48.9	61.5	26.3	29.1	10.4	14.0	2.0	3.0
<b>HIV Seropositivity duration (years)</b>									
Mean (standard deviation)	3.4 (5.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Median (Q1-Q3)	1.2 (0.2-4.3)	-	-	-	-	-	-	-	-
< 0.15	1163 (24.9)	47.4	61.9	21.7	25.0	12.5	17.8	3.0	4.3
[0.15-1.15 [	1171 (25.1)	44.7	60.2	18.4	21.7	14.1	20.7	1.8	3.3
[1.15-4.27 [	1167 (24.1)	45.7	59.5	19.9	22.1	13.4	20.0	1.5	2.3
[4.27-30.42]	1168 (25.0)	43.9	57.5	19.5	23.5	10.0	14.9	2.0	3.2
<b>Year of first HAART</b>									
[2002-2003]	468 (10.0)	52.1	68.4	24.6	29.5	9.0	12.8	4.3	7.2
[2004-2005]	788 (16.9)	55.5	71.8	26.1	29.6	16.0	25.5	1.9	3.4
[2006-2007]	914 (19.6)	42.4	60.8	19.4	23.9	11.0	20.5	1.6	2.8
[2008-2009]	1230 (26.3)	48.7	69.1	18.8	22.1	15.7	22.2	2.6	3.6
[2010-2011]	1269 (27.2)	35.8	39.4	15.7	16.9	10.0	10.8	1.2	1.6
<b>First HAART</b>									
2NRTI+1PI/1PI <sub>b</sub>	2900 (62.2)	44.0	61.3	19.5	23.1	11.2	18.9	1.6	2.7
2NRTI+1NNRTI	1166 (25.0)	48.2	58.2	20.4	22.9	17.2	21.3	2.4	3.3
Other regimens	603 (12.9)	47.1	55.9	20.4	23.0	9.5	10.3	3.6	5.8
<b>First HAART by French recommendations</b>									
Strategy recommended	3167 (67.8)	47.4	63.9	20.0	23.4	15.2	22.7	1.7	2.8
Alternatives strategy	497 (10.7)	45.5	55.9	22.5	25.5	6.6	9.6	3.0	3.8
Strategy not recommended	1005 (21.5)	39.4	48.8	18.1	20.9	6.7	8.9	2.9	4.3
<b>Primary infection</b>									
No	4542 (97.3)	45.5	59.9	19.8	23.12	12.5	18.4	2.0	3.3
Yes	127 (2.7)	45.0	54.3	19.7	21.26	12.6	15.8	3.1	3.1
<b>AIDS stage C</b>									
No	3907 (83.7)	44.0	58.5	18.8	21.9	13.1	19.0	1.8	3.0
Yes	762 (16.3)	53.0	66.4	25.3	29.0	9.3	15.0	3.5	4.6
<b>Viral hepatitis co-infection</b>									
No	4019 (86.1)	45.0	59.0	19.4	22.5	12.8	18.8	2.1	3.1
Yes	650 (13.9)	48.0	64.5	22.7	26.3	10.5	16.0	2.0	4.3
<b>CD4 (cells/mm<sup>3</sup>)</b>									
Median (Q1-Q3)	263 (149-359)	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean (standard deviation)	270.6 (180.2)	-	-	-	-	-	-	-	-
<200	1597 (34.2)	48.3	64.4	21.9	25.4	10.6	17.5	3.1	5.0
[200-350[	1819 (38.9)	44.0	60.1	18.8	22.4	14.0	20.7	1.8	3.0
≥ 350	1253 (26.9)	43.8	53.5	18.7	21.0	13.0	16.1	1.2	1.6
<b>Viral Load (log<sub>10</sub> copies/mm<sup>3</sup>)</b>									
Median (Q1-Q3)	4.9 (4.3-5.4)	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean (standard deviation)	4.8 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-	-
[1.7- 4.0 [	717 (15.4)	45.9	59.4	19.2	21.6	13.0	18.4	1.0	1.9
[4.0- 5.0 [	1913 (40.9)	43.0	57.0	18.6	22.8	13.0	17.7	1.7	2.5
≥ 5.0	2039 (43.7)	47.6	62.6	21.3	23.8	12.0	19.0	2.8	4.4

**Table II. Multivariate estimates<sup>‡</sup> of first line HAART modification for Intolerance at 1 year (n=928) and 2 years (n=1077) follow up in 4669 patients**

Characteristics	1 year				2 years			
	I Cox		II Fine-Gray		III Cox		IV Fine-Gray	
	CSHR <sub>[95% CI]</sub>	P	SHR <sub>[95% CI]</sub>	P	CSHR <sub>[95% CI]</sub>	P	SHR <sub>[95% CI]</sub>	P
<b>Gender</b>								
Women vs. Men	1.44 [1.21-1.70]	<10 <sup>-4</sup>	1.40 [1.19-1.66]	<10 <sup>-4</sup>	1.39 [1.19-1.63]	<10 <sup>-4</sup>	1.34 [1.14-1.57]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Age</b>		0.003		0.004		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
[18-30[	1.02 [0.84-1.25]	0.79	0.99 [0.81-1.22]	0.98	0.98 [0.81-1.19]	0.90	0.94 [0.77-1.14]	0.57
[30-40[	1		1		1		1	
[40-50[	1.09 [0.92-1.28]	0.28	1.08 [0.92-1.28]	0.30	1.15 [0.99-1.34]	0.06	1.15 [0.99-1.33]	0.07
[50-89]	1.39 [1.16-1.67]	<10 <sup>-4</sup>	1.37 [1.14-1.65]	0.001	1.45 [1.23-1.72]	<10 <sup>-4</sup>	1.43 [1.21-1.70]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Mode of HIV acquisition</b>		0.02		0.01		0.03		0.02
Heterosexual	1		1		1		1	
Homo-Bisexual	1.15 [0.97-1.37]	0.10	1.18 [1.00-1.40]	0.04	1.12 [0.96-1.32]	0.13	1.16 [0.99-1.35]	0.05
Injection drug use	1.18 [0.88-1.60]	0.26	1.16 [0.86-1.56]	0.32	1.17 [0.89-1.55]	0.24	1.16 [0.88-1.52]	0.28
Other	1.41 [1.13-1.76]	0.002	1.43 [1.14-1.78]	0.002	1.34 [1.08-1.65]	0.006	1.36 [1.09-1.68]	0.005
<b>AIDS stage C</b>								
Yes vs. No	1.53 [1.30-1.80]	<10 <sup>-4</sup>	1.44 [1.22-1.69]	<10 <sup>-4</sup>	1.51 [1.30-1.76]	<10 <sup>-4</sup>	1.41 [1.21-1.64]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Year of first HAART</b>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
[2010-2011]	1		1		1		1	
[2008-2009]	1.20 [0.99-1.46]	0.05	1.17 [0.97-1.42]	0.09	1.22 [1.02-1.47]	0.02	1.19 [1.00-1.43]	0.05
[2006-2007]	1.15 [0.94-1.41]	0.16	1.18 [0.97-1.45]	0.09	1.20 [0.99-1.45]	0.05	1.26 [1.04-1.52]	0.01
[2004-2005]	1.65 [1.36-2.02]	<10 <sup>-4</sup>	1.64 [1.34-2.00]	<10 <sup>-4</sup>	1.63 [1.35-1.97]	<10 <sup>-4</sup>	1.62 [1.34-1.95]	<10 <sup>-4</sup>
[2002-2003]	1.52 [1.20-1.92]	<10 <sup>-4</sup>	1.51 [1.20-1.91]	<10 <sup>-4</sup>	1.59 [1.27-1.97]	<10 <sup>-4</sup>	1.60 [1.29-1.99]	<10 <sup>-4</sup>
<b>First HAART</b>		0.20**		0.59**		0.62**		0.95**
2NRTI+1PI/1PI,	1		1		1		1	
2NRTI+1NNRTI	1.12 [0.96-1.30]	0.13	1.06 [0.91-1.24]	0.39	1.05 [0.91-1.21]	0.49	1.01 [0.87-1.16]	0.89
Other regimens	1.14 [0.93-1.38]	0.18	1.07 [0.88-1.30]	0.47	1.07 [0.89-1.21]	0.41	1.02 [0.85-1.23]	0.76
<b>French HAART recommendations</b>		0.19*		0.18*		0.22**		0.24**
Recommended	1		1		1		1	
Alternatives	1.16 [0.95-1.42]	0.14	1.17 [0.96-1.43]	0.11	1.08 [0.89-1.30]	0.39	1.11 [0.92-1.34]	0.25
Not-recommended	0.93 [0.78-1.11]	0.48	0.94 [0.79-1.12]	0.53	0.90 [0.77-1.04]	0.18	0.92 [0.79-1.07]	0.31
<b>Viral Load, VL</b>		0.19*		0.25*		0.27**		0.41**
(log <sub>10</sub> copie/mm <sup>3</sup> )								
[1.7- 4.0[	1		1		1		1	
[4.0- 5.0[	1.00 [0.82-1.22]	0.97	1.00 [0.82-1.23]	0.92	1.04 [0.86-1.25]	0.65	1.06 [0.88-1.27]	0.52
≥ 5.0	1.13 [0.93-1.38]	0.21	1.12 [0.92-1.37]	0.24	1.13 [0.94-1.35]	0.17	1.12 [0.93-1.34]	0.21
<b>CD4 cell count</b>		0.43*		0.51*		0.71*		0.83*
(cells/mm <sup>3</sup> )								
<200	1		1		1		1	
[200-350[	0.98 [0.83-1.16]	0.84	0.97 [0.82-1.15]	0.78	0.96 [0.83-1.12]	0.66	0.97 [0.83-1.12]	0.71
≥ 350	1.09 [0.91-1.32]	0.33	1.07 [0.98-1.29]	0.41	1.03 [0.87-1.22]	0.71	1.02 [0.86-1.20]	0.82

I- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1- HIV Seropositivity Duration (p=0.602); 2- CD4 (p=0.430); 3-VL (p=0.190); 4-Reco (p=0.199); 5- Viral hepatitis co-infection (p=0.1355). Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: 1-Primary infection (p= 0.818); 2- Body Mass Index (p= 0.392) and 3- First line HAART (p= 0.201).

II- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1- CD4 (p=0.512); 2-VL (p=0.258); 3-Reco (p=0.188); 4- Viral hepatitis co-infection (p=0.173). Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: 1-Primary infection (p= 0.921); 2-First line HAART (p= 0.592); 3- Body Mass Index (p= 0.418) and 4- HIV Seropositivity Duration (p=0.207).

III- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1- HIV Seropositivity Duration (p=0.809); 2- CD4 (p=0.717); 3- Viral hepatitis co-infection (p=0.153). Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: 1-Primary infection (p= 0.762); 2-First line HAART (p= 0.623); 3- Body Mass Index (p=0.429); 4- VL (p=0.277) and 5-Reco (p=0.222).

IV- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1- HIV Seropositivity Duration (p=0.831); 2- CD4 (p=0.833); 3- Viral hepatitis co-infection (p=0.201). Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: 1-Primary infection (p= 0.759); 2-First line HAART (p= 0.952); 3- Body Mass Index (p= 0.426); 4- VL (p=0.419) and 5-Reco (p=0.243).

\*Values in multivariate analysis at the time of variable elimination in the backward stepwise strategy.

\*\*Values in univariate analysis

‡ Model adjusted on center

**Table III. Multivariate estimates of first line HAART modification for simplification at 1 year (n= 583) and 2 years (n= 858) follow up in 4523 patients ‡**

Characteristics	1 year				2 years			
	I Cox		II Fine-Gray		III Cox		IV Fine-Gray	
	CSHR [95% CI]	P	SHR [95% CI]	P	CSHR [95% CI]	P	SHR [95% CI]	P
<b>Gender</b>								
Women vs. Men	1.42 [1.14-1.76]	0.002	1.23 [0.99-1.53]	0.06	1.21 [1.01-1.45]	0.04	1.02 [0.88-1.18]	0.76**
<b>Mode of HIV acquisition</b>		0.07		0.04		0.07		0.02
Heterosexual	1		1		1		1	
Homo-Bisexual	1.04 [0.84-1.28]	0.71	1.03 [0.83-1.29]	0.75	1.06 [0.89-1.26]	0.46	1.04 [0.89-1.20]	0.58
Injection drug use	0.48 [0.26-0.89]	0.02	0.44 [0.23-0.81]	0.009	0.62 [0.40-0.97]	0.04	0.56 [0.36-0.87]	0.01
Other	0.86 [0.61-1.21]	0.40	0.83 [0.59-1.18]	0.32	0.85 [0.63-1.14]	0.29	0.82 [0.61-1.09]	0.18
<b>AIDS stage C</b>								
Yes vs. No	0.91 [0.69-1.19]	0.51*	0.74 [0.57-0.96]	0.03	0.92 [0.76-1.13]	0.46**	0.75 [0.61-0.93]	0.008
<b>Year of first HAART</b>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
[2010-2011]	1		1		1		1	
[2008-2009]	1.22 [0.97-1.55]	0.08	1.22 [0.96-1.56]	0.10	1.45 [1.18-1.80]	<10 <sup>-4</sup>	1.51 [1.21-1.87]	<10 <sup>-4</sup>
[2006-2007]	0.71 [0.54-0.94]	0.02	0.76 [0.57-1.03]	0.08	1.11 [0.88-1.39]	0.37	1.24 [0.98-1.57]	0.07
[2004-2005]	1.18 [0.90-1.55]	0.20	1.09 [0.81-1.47]	0.54	1.74 [1.38-2.19]	<10 <sup>-4</sup>	1.64 [1.28-2.10]	<10 <sup>-4</sup>
[2002-2003]	0.56 [0.38-0.82]	0.003	0.54 [0.36-0.81]	0.003	0.70 [0.50-0.98]	0.04	0.67 [0.47-0.96]	0.03
<b>First HAART</b>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
2NRTI+1PI/1PI,	1		1		1		1	
2NRTI+1NNRTI	2.39 [1.97-2.90]	<10 <sup>-4</sup>	2.17 [1.77-2.66]	<10 <sup>-4</sup>	1.69 [1.44-2.00]	<10 <sup>-4</sup>	1.62 [1.36-1.93]	<10 <sup>-4</sup>
Other regimens	2.89 [2.02-4.15]	<10 <sup>-4</sup>	2.58 [1.75-3.80]	<10 <sup>-4</sup>	1.51 [1.10-2.07]	0.01	1.43 [1.02-2.01]	0.04
<b>French HAART recommendations</b>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>		<10 <sup>-4</sup>
Recommended	1		1		1		1	
Alternatives	0.42 [0.29-0.60]	<10 <sup>-4</sup>	0.39 [0.27-0.57]	<10 <sup>-4</sup>	0.42 [0.31-0.57]	<10 <sup>-4</sup>	0.40 [0.29-0.55]	<10 <sup>-4</sup>
Not-recommended	0.24 [0.17-0.34]	<10 <sup>-4</sup>	0.27 [0.18-0.39]	<10 <sup>-4</sup>	0.35 [0.26-0.46]	<10 <sup>-4</sup>	0.37 [0.28-0.50]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Viral load (log<sub>10</sub> copie/mm<sup>3</sup>)</b>		0.87**		0.66**		0.26*		0.62**
[1.7-4.0 [	1		1		1		1	
[4.0-5.0 [	0.96 [0.76-1.22]	0.77	1.01 [0.78-1.28]	0.92	0.89 [0.72-1.09]	0.28	0.97 [0.80-1.19]	0.83
≥ 5.0	0.94 [0.74-1.19]	0.62	0.93 [0.73-1.18]	0.58	1.00 [0.81-1.24]	0.95	1.05 [0.86-1.27]	0.62
<b>CD4 cell count (cells/mm<sup>3</sup>)</b>		0.16*		0.16		0.22**		0.57*
<200	1		1		1		1	
[200-350[	1.14 [0.93-1.40]	0.18	1.19 [0.95-1.49]	0.12	1.08 [0.92-1.26]	0.30	1.09 [0.91-1.30]	0.30
≥ 350	1.24 [0.99-1.56]	0.06	1.27 [0.98-1.63]	0.06	0.93 [0.78-1.12]	0.49	1.04 [0.84-1.28]	0.69

I- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1- AIDS stage C (p= 0.512); 2- HIV Seropositivity Duration (p=0.251) and 3- CD4 (p= 0.160); Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: 1-Primary infection (p= 0.948); 2- Viral Load (p=0.876); 3- Viral hepatitis co-infection (p= 0.283); 3- Body Mass Index (p=0.247) and 4- Age (p=0.238).

II- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1- Viral hepatitis co-infection (p= 0.830); 2- Body Mass Index (p=0.371); 3- HIV Seropositivity Duration (p= 0.219) and 4- CD4 (p=0.161). Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: Primary infection (p= 0.948); 2- Viral Load (p= 0.661) and 3-Age (p= 0.253).

III- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1-Age (p=0.301); 2- Viral Load (p= 0.261) and 3-HIV Seropositivity Duration (p=0.198). Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: 1- Primary infection (p=0.861); 2- AIDS stage C (p= 0.468); 3- Body Mass Index (p=0.362); 4- Viral hepatitis co-infection (p= 0.307) and 5- CD4 (p=0.228).

IV- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1- Viral hepatitis co-infection (p=0.638); 2- CD4 (p=0.573); 3- Body Mass Index (p=0.216); 4- Age (p=0.194) and 5- HIV Seropositivity Duration (p=0.106). Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: 1- Primary infection (p=0.742); 2- Gender (p=0.766) and 3- Viral Load (p=0.617).

\*Values in multivariate analysis at the time of variable elimination in the backward stepwise strategy

\*\*Values in univariate analysis

‡ Models were adjusted on center. In addition, to allow comparability between Cox and Fine-Gray, estimates were made on the same population of 4523, as body mass index, with 146 missing data, was significance at 20% in Fine-Gray univariate model and thereby included in the multivariate models.

Table IV. Multivariate estimates<sup>‡</sup> of first line HAART modification for immuno-virological or therapeutic failure at 1 year (n=97) and 2 years (n=152) follow up in 4669 patients

Characteristics	1 year				2 years			
	I Cox		II Fine-Gray		III Cox		IV Fine-Gray	
	CSHR [95% CI]	P	SHR [95% CI]	P	CSHR [95% CI]	P	SHR [95% CI]	P
<b>Gender</b>								
Women vs. Men	1.10 [0.70-1.73]	0.65**	0.97[0.62-1.52]	0.90**	1.02 [0.70-1.47]	0.89**	0.87 [0.60-1.24]	0.48**
<b>Mode of HIV acquisition</b>		0.40**		0.57-		0.10*		0.21**
Heterosexual	1		1		1		1	
Homo-Bisexual	0.68 [0.44-1.06]	0.09	0.73 [0.47-1.14]	0.17	0.64 [0.44-0.91]	0.01	0.71 [0.49-1.01]	0.06
Injection drug use	0.77 [0.28-2.15]	0.63	0.74 [0.27-2.06]	0.57	0.79 [0.40-1.56]	0.50	1.18 [0.61-2.26]	0.62
Other	0.89 [0.42-1.87]	0.76	0.85 [0.40-1.79]	0.67	0.74 [0.40-1.36]	0.33	0.82 [0.44-1.51]	0.53
<b>AIDS stage C</b>								
Yes vs. No	1.73 [1.06-2.84]	0.03	1.46 [0.87-2.44]	0.15*	1.31 [0.87-1.98]	0.18*	1.09 [0.70-1.70]	0.68*
<b>Year of first HAART</b>		0.007		0.006		0.002		<10 <sup>-3</sup>
[2010-2011]	1		1		1		1	
[2008-2009]	2.50 [1.33-4.69]	0.004	2.26 [1.20-4.25]	0.01	2.09 [1.22-3.58]	0.007	2.04 [1.19-3.51]	0.009
[2006-2007]	1.36 [0.64-2.87]	0.42	1.40 [0.68-2.88]	0.36	1.29 [0.71-2.36]	0.40	1.54 [0.84-2.79]	0.16
[2004-2005]	1.51 [0.71-3.17]	0.28	1.45 [0.69-3.02]	0.32	1.49 [0.82-2.71]	0.19	1.66 [0.91-3.00]	0.09
[2002-2003]	2.86 [1.41-5.78]	0.003	3.19 [1.61-6.35]	0.001	2.69 [1.50-4.81]	0.001	3.48 [1.97-6.17]	<10 <sup>-4</sup>
<b>First HAART</b>		0.04		0.32*		<10 <sup>-4</sup>		0.19*
2NRTI+1PI/1PI,	1		1		1		1	
2NRTI+1NNRTI	1.58 [0.95-2.61]	0.07	1.36 [0.80-2.29]	0.25	1.36 [0.91-2.04]	0.13	1.13 [0.73-1.73]	0.57
Other regimens	2.23 [1.15-4.35]	0.02	1.62 [0.80-3.29]	0.17	2.53 [1.62-3.96]	<10 <sup>-3</sup>	1.58 [0.96-2.62]	0.07
<b>French HAART recommendations</b>		0.06		0.001		0.25*		0.003
Recommended	1		1		1		1	
Alternatives	1.95 [1.08-3.52]	0.03	2.20 [1.22-3.98]	0.009	1.37 [0.82-2.28]	0.22	1.58 [0.94-2.65]	0.08
Not-recommended	1.46 [0.81-2.62]	0.20	2.08 [1.30-3.31]	0.002	1.37 [0.86-2.17]	0.18	1.85 [1.27-2.69]	0.001
<b>Viral load (log10 copie/mm<sup>3</sup>)</b>		0.006		0.01		0.001		0.005
[1.7- 4.0[	1		1		1		1	
[4.0- 5.0[	1.72 [0.75-3.90]	0.20	1.74 [0.76-3.96]	0.19	1.30 [0.72-2.37]	0.38	1.31 [0.72-2.38]	0.37
≥ 5.0	2.95 [1.32-6.56]	0.008	2.77 [1.26-6.09]	0.01	2.26 [1.27-4.03]	0.005	2.08 [1.18-3.68]	0.011
<b>CD4 cell count (cells/mm<sup>3</sup>)</b>		0.05		0.02		<10 <sup>-3</sup>		0.001
<200	1		1		1		1	
[200-350[	0.66 [0.40-1.08]	0.10	0.63 [0.40-1.01]	0.06	0.60 [0.41-0.86]	0.006	0.68 [0.47-0.98]	0.04
≥ 350	0.48 [0.25-0.90]	0.02	0.47 [0.26-0.84]	0.01	0.38 [0.22-0.63]	<10 <sup>-4</sup>	0.41 [0.25-0.69]	0.001

I- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1- HIV Seropositivity Duration (p=0.669). Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: 1- Viral hepatitis co-infection (p=0.955); 2- Body Mass Index (p=0.921); 3- Age (p=0.753); 4- Gender (p=0.658); 5- Primary infection (p=0.412) and 6- Mode of HIV acquisition (p=0.408).

II- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1- HIV Seropositivity Duration (p=0.716) 2-First line HAART (p=0.326); 3-AIDS stage C (p=0.147). Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: 1- Gender (p=0.906); 2- Body Mass Index (p=0.889); 3- Viral hepatitis co-infection (p=0.862); 4- Age (p=0.848); 5- Mode of HIV acquisition (p=0.5769) and -Primary infection (p=0.361).

III- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1- HIV Seropositivity Duration (p=0.781); 2- Viral hepatitis co-infection (p=0.497); 3- French HAART recommendations (p=0.259); 4- AIDS stage C (p=0.183); 5- Mode of HIV acquisition (p=0.108). Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: 1-Primary infection (p=0.817); 2- Body Mass Index (p=0.962) 3- Age (p=0.833) and 4-Gender (p=0.899).

IV- Backward stepwise regression (and global p-value at the time of elimination): 1- HIV Seropositivity Duration (p=0.733); 2-AIDS stage C (p=0.681); 3- Viral hepatitis co-infection (p=0.514); 4-First line HAART (p=0.192). Other variables were not selected for the initial multivariate model. Their p-value was higher than 0.20 in univariate analysis: 1- Body Mass Index (p=0.939); 2- Age (p=0.933); 3- Primary infection (p=0.897); 4- Mode of HIV acquisition (p=0.218) and Gender (p=0.482).

\*Values in multivariate analysis at the time of variable elimination in the backward stepwise strategy

\*\*Values in univariate analysis

‡ Model adjusted on center

## **Quatrième partie - Discussion générale de la thèse et conclusion**

## 10 Synthèse des résultats et discussion

Avec les progrès scientifiques accomplis la fin de la pandémie semble pour certains désormais envisageable si l'on dépiste tous les séropositifs, suivi d'un traitement immédiat et un monitoring strict de longue durée permettant d'obtenir une charge virale à un niveau indétectable sur de très longues périodes et, réduisant l'infectiosité du VIH. Dans cette nouvelle démarche de lutte contre l'épidémie, l'importance du succès de la première ligne de HAART est renforcée du fait des conséquences qu'une intolérance ou un échec initial peuvent avoir sur le succès immunovirologique à long terme. Nous avons ainsi analysé la durée d'interruption des premières lignes de traitements antirétroviraux avec une approche des risques compétitifs sur une cohorte de patients suivis au Nord, là où l'accès au traitement et le monitoring clinico-biologique sont les meilleurs, l'objectif étant d'évaluer l'incidence et les facteurs de risques des arrêts des premières lignes pour cause d'intolérance, d'échec immunovirologique et de simplification thérapeutique. Les questions de recherche étaient : à l'aide d'une approche statistique adéquate, quelle est l'incidence d'arrêt des premières lignes de HAART, en particulier dans les périodes récentes ? Dans quels groupes de patients l'arrêt de la première ligne est-il moins ou plus probable ? Quelles conséquences peuvent avoir ces résultats sur le succès de la stratégie STTR ?

Après une revue de la littérature sur le VIH/SIDA, les traitements HAART, la stratégie STTR et les arrêts des premières lignes d'antirétroviraux, nous avons tenté de répondre à ces questions initiales en utilisant les données de la cohorte multicentrique prospective Nadis<sup>®</sup> et implémentant une analyse statistique adaptée à la situation des risques compétitifs. Puisqu'il existe un débat sur l'intérêt et les limites des approches à utiliser dans une situation à risques compétitifs, nous avons d'abord comparé les deux approches les plus fréquemment utilisées dans ces situations sur un échantillon de la base de données Nadis<sup>®</sup> (données de Toulouse). Le but était d'explorer plus en profondeur leurs différences avant de décider de leur implémentation sur l'ensemble de la base nationale et multicentrique Nadis<sup>®</sup>.

## 10.1 Incidences des modifications des premières lignes antirétrovirales

Nos analyses montrent que :

### ○ **L'interruption est fréquente**

Nous estimons que plus 3 patients sur 4 interrompent la première ligne au bout de 9,5 ans de suivi et un délai moyen de suivi de 15,9 mois. La proportion élevée d'interruption de la première ligne toutes causes confondues est similaire à celle retrouvée par d'autres auteurs [98]. Dans notre étude, elle peut être attribuable à plusieurs faits : 1- la définition de l'interruption de la première ligne qui incluait, outre les retraits, les ajouts de molécules ; 2- le long suivi de la cohorte et 3- la survenue importante des arrêts pour simplification, conséquence de la disponibilité de traitement de seconde ligne et évoquant une prise en charge individualisée comme montré par d'autres auteurs [90].

A l'instar de la plupart des cohortes de primo-traités, les interruptions de première ligne pour cause d'intolérance sont fréquentes dans notre cohorte et demeurent la première cause d'arrêt depuis les années 2000. Depuis le milieu des années 2000, les interruptions de premières lignes pour simplification thérapeutique sont de plus en plus fréquentes et représentent la deuxième cause d'arrêt dans notre étude. Les interruptions de premières lignes pour échec thérapeutique sont peu fréquentes, stables voire en diminution. Au début des années 2000, la proportion d'arrêt pour échec variait entre 7 % et 20 %. Dix ans après, la proportion demeure dans les mêmes fourchettes. Mais le seuil virologique de définition des échecs s'abaissant au fil du temps, ce qui est défini comme un échec de nos jours ne l'aurait pas été il y a 10 ans.

### ○ **L'interruption est précoce**

Dans notre cohorte un patient sur deux interrompt son traitement avant la fin du 13<sup>ème</sup> mois de suivi. Cette précocité est essentiellement liée à l'intolérance (effet secondaire à court terme) et de plus en plus à la simplification, conséquence de la disponibilité des traitements et d'une prise en charge individualisée.

## 10.2 Facteurs de risque des modifications des premières lignes antirétrovirales

Nos analyses montrent que :

1. les déterminants impliqués dans l'arrêt sont différents selon les causes, justifiant une présentation des facteurs d'arrêt pour cause d'intolérance, d'échec immunovirologique et de simplification thérapeutique, séparément.
  - a. Arrêts toutes causes confondues

A l'initiation du traitement, les facteurs suivants représentent un sur-risque d'arrêt toutes causes confondues : l'année ancienne (2002-2005) d'initiation du traitement, les femmes, les patients ayant un stade SIDA C ainsi que le type de schéma de premières lignes recommandées selon les recommandations françaises.

b. Arrêt pour cause d'intolérance

Les groupes de patients suivants présentent une probabilité plus élevée d'interruption de la première : les femmes, les patients âgés d'au moins 50 ans, et les patients ayant un stade SIDA C. Contrairement à d'autres auteurs [9, 17], nos résultats ne retrouvaient pas de lien statistiquement significatif entre le taux de CD4 au moment du traitement et les arrêts pour intolérance. On aurait pu craindre que les patients avec des CD4 élevés arrêtent plus souvent pour intolérance. Or ce n'est pas le cas, ce qui va dans le sens de ceux qui soutiennent qu'on peut traiter tout le monde, indépendamment du statut clinique. Le problème serait donc plutôt la fréquence de l'intolérance que les caractéristiques immunovirologiques des patients.

c. Arrêt pour cause d'échec thérapeutique

Les patients présentant une probabilité plus importante de cette cause d'arrêt étaient : les patients ayant un taux de CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup>, ceux ayant une charge virale maximale CV > 5 log<sub>10</sub> copie/mL ainsi que les patients ayant reçu un schéma thérapeutique « alternatif » selon les recommandations françaises.

d. Arrêts pour cause de simplification thérapeutique

Le risque d'arrêt était plus élevé dans les groupes suivants : les femmes et les primo-traités par un schéma 2NTI+1NNTI contenant un non-nucléosidique. A l'inverse, les patients usagers de drogue injectable et les patients ayant un stade SIDA C présentaient un risque d'arrêt pour simplification moins élevé.

2. L'examen de ces facteurs montre qu'il existe des facteurs communs simultanément à plusieurs causes d'arrêts et d'autres spécifiques à une cause donnée d'arrêt. Ainsi le sexe, le type de combinaison antirétrovirale et le stade SIDA C apparaissent comme des facteurs communs. Les critères immunovirologiques et l'usage de drogue injectable semblent être spécifiques respectivement à l'arrêt pour simplification thérapeutique et à l'arrêt pour échec thérapeutique.

3. Les arrêts des premières lignes antirétrovirales, notamment pour intolérance, demeurent fréquents, même avec les molécules récentes pourtant réputées avoir un meilleur profil de tolérance et accroissant la durée de la première ligne [3]. Mais l'effet de la variable

« molécule récente » / « ancienne molécule » a été évalué à partir des années calendaires d'initiations de traitement. Les années récentes peuvent cependant ne pas correspondre stricto sensu à l'initiation des molécules récentes. Nos résultats montrant qu'il y a autant d'arrêts pour intolérance dans les années d'initiations récentes que les anciennes sont par ailleurs comparables à ceux d'autres auteurs [4, 9].

4. La fréquence élevée des arrêts des premières lignes antirétrovirales est plus élevée chez les femmes et les personnes âgées.

A propos des femmes, dans la base de données EuroSIDA, Mocroft et al. [17] supposent qu'il existe une plus forte concentration des HAART chez les femmes du fait de leur faible poids moyen, ce qui pourrait expliquer une plus grande fréquence d'intolérance par exemple. Les analyses d'Elzi et al. [6] montrent par ailleurs que les concentrations plasmatiques élevées d'Efavirenz par exemple accroissaient le risque d'arrêt. Dans la littérature, un défaut d'adhérence est également avancé comme explication [206]. L'observance thérapeutique tout comme les symptômes dépressifs, la réticence à prendre ouvertement les médicaments à la maison, ou le statut socio-économique sont également cités [207, 208].

Au regard de ces analyses, au moins deux principaux types d'interventions pourraient être envisagées : 1/ Au niveau des laboratoires fournisseurs. Il s'agira d'ajuster le dosage des médicaments pour éviter les effets secondaires dans la réponse au traitement. 2/ Au niveau du patient, il s'agira de renforcer l'éducation thérapeutique et des ressources soulignant et soutenant l'adhésion aux HAART, en particulier chez les femmes qui manquent de soutien pour prendre leurs médicaments dans leur vie quotidienne [208]. Comme suggérés par Ofotokun et al. [209], les dosages individuels fondés sur les niveaux de concentrations plasmatiques, qui sont réalisées en routine dans les pays du Nord, peuvent réduire les disparités sur les effets secondaires et sur l'arrêt thérapeutique.

En ce qui concerne les patients âgés de plus de 50 ans, ceux-ci avaient une probabilité d'arrêt (notamment pour intolérance) supérieure aux patients de 30-40 ans. Au moins trois raisons pourraient expliquer ce résultat.

La première est la baisse "naturelle" des défenses immunitaires et des fonctions des principaux organes (le rein, le foie et l'absorption digestive) qui interviennent dans les mécanismes pharmacodynamiques et cinétiques des antirétroviraux (HAART). Le Ténofovir (un INTI) par exemple est déconseillé en raison de son intolérance chez tout

patient présentant une diminution de la fonction rénale [53] qui par ailleurs est plus fréquente chez les patients âgés.

La seconde raison serait liée aux mauvais paramètres immunovirologiques dus au VIH. Dans notre échantillon, les sujets infectés d'âge supérieur à 50 ans avaient à l'initiation du traitement un déficit immunitaire plus important et une charge virale (48,96 %) plus élevée comparés aux 30-40 ans (44,80 %). Le dépistage tardif est en effet plus fréquent chez les plus de 50 ans, avec des conséquences sur les traitements instaurés plus agressifs.

La troisième serait l'interaction résultant de la comédication entre les HAART et les polythérapies plus fréquentes à ces âges (diabète, hypertension, cardiopathies, neuropathies dégénératives, cancers etc.). Dans nos analyses nous n'avons pas mesuré l'effet confondant des comorbidités et comédications. Toutefois une récente étude de la cohorte suisse [210] portant sur la prévalence et les implications cliniques des interactions médicamenteuses chez les PVVIH, retrouve une influence non significative sur l'incidence des arrêts.

### **10.3 Méthodes et techniques statistiques d'analyse des événements compétitifs, tels que les causes arrêts des premières lignes antirétrovirales**

L'objectif de la thèse était d'estimer l'incidence et les facteurs de risques des raisons de modifications/interruptions de la première ligne (toute cause, pour échec immunovirologique, pour intolérance et pour simplification thérapeutique), et de discuter des résultats au regard de leur implication sur la stratégie STTR.

Le schéma d'étude le plus adapté pour atteindre cet objectif est le suivi d'une cohorte observationnelle par une approche longitudinale avec une période suffisamment longue permettant d'observer des facteurs d'arrêt de la première ligne de HAART. De ce point de vue, nos données proviennent justement d'un recueil en temps direct de l'information des patients initiant une première ligne de HAART avec un suivi prospectif, long, de 9 ans et 5 mois et un échantillon d'analyse (4669 patients) important et raisonnablement suffisant pour atteindre nos objectifs. Il faut également noter d'autres points positifs lors de ce travail :

- l'inclusion des patients initiant un traitement dans les périodes récentes, à savoir 2010-2011 ;

- la multicentricité des données qui a permis d'extrapoler encore plus les résultats à la population VIH, d'autant plus que les neuf centres de l'étude intègrent géographiquement une représentativité du territoire de prise en charge des PVVIH et primo-traités en France ;
- l'utilisation d'une approche statistique adaptée à la situation à risques compétitifs. Nos analyses ont montré, comme attendu, que l'estimateur non-paramétrique CIF [124-126], affinant les incidences, paraissait mieux adaptée que l'estimateur 1-KM [123, 139] pour l'incidence d'un événement concurrent au cours d'un suivi à long terme. Pour les facteurs de risques, il semble que pour des événements précoces et fréquents comme l'intolérance, les modèles de Cox et Fine-Gray donnent des résultats similaires. Pour des événements tardifs et rares, potentiellement exposés à un risque compétitif, les résultats diffèrent. Le caractère « commun » ou « spécifique » d'un facteur donné pourrait jouer un rôle. L'utilisation formelle d'un modèle cause-spécifique de Cox ou sous-répartition de Fine-Gray ne devrait pas être systématique et doit tenir compte de la fréquence des événements concurrents ainsi qu'a priori de la nature « commune » ou « spécifique » des facteurs de risque. Cet aspect fait l'objet d'un travail spécifique de développement mathématique pour répondre précisément au rôle de la spécificité ou non d'un facteur de risque en présence des événements compétitifs. En l'état actuel, aucun consensus final n'existe sur le mode d'emploi entre les deux techniques. Des propositions sont tout de même faites comme celles [20] d'une approche synthétisant les résultats issus des deux techniques afin de comprendre la dynamique de l'effet d'une variable. L'interprétation de l'effet d'un facteur doit alors tenir compte des risques de base, de l'effet sur les incidences instantanées et cumulées (analyses graphiques) et sur les événements compétitifs [141], ce que nous avons fait dans ce travail. Notre analyse de l'interruption des premières lignes antirétrovirales s'est basée sur cette approche synthétique des résultats issus de la technique « cause-spécifique » de Cox et « sous-répartition » de Fine-Gray. Les études précédentes n'avaient analysé qu'avec l'une ou l'autre approche, parfois avec une approche non adaptée aux risques compétitifs.

## 10.4 Mise en perspective des résultats des arrêts des premières lignes avec la stratégie STTR

L'idée du traitement antirétroviral comme moyen de prévention de la transmission du VIH (*Treatment as prevention, TasP*) est en fait assez ancienne, puisqu'il s'agit du principe au cœur de la prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME) [211] existant depuis les années 1990. Mais c'est autour des années 2000 que le concept du TasP se formalise peu à peu avec une étude réalisée en Ouganda dans la cohorte *Rakai*<sup>11</sup> et publiée en mars 2000 dans le *New England Journal of Medicine*. Dans cette étude, parmi 415 couples africains sérodifférents hétérosexuels, dont l'un des partenaires est contaminé par le VIH-1, aucune contamination n'a été constatée lorsque le partenaire séropositif avait une charge virale < 400 copies [212]. Par la suite d'autres travaux réalisés en 2005 en Espagne [213], ou encore en 2006 au Brésil [82] montraient des résultats allant dans le même sens. Ces différentes études soulignaient le rôle prépondérant des HAART dans la réduction de la transmission du VIH.

L'idée du TasP connaît un essor notable, lorsqu'en 2008 le Professeur B. Hirschel et ses collègues relancent le débat en publiant un article dans le *Bulletin des médecins suisses*, annonçant que les personnes séropositives sous traitement antirétroviral efficace (charge virale indétectable depuis plus de six mois), sans autres infections sexuellement transmissibles et suivies médicalement, ne transmettaient plus le VIH par voie sexuelle [79]. A l'époque on parlait d'un « *pavé dans la mare* ». Cette déclaration connue sous le nom du *Swiss Statement* [80] intégrait une double révolution pour les personnes : 1/ l'espoir de pouvoir ne plus être considéré, ni de se considérer, comme une « bombe » virale. 2/ la possibilité d'ouverture et de choisir une méthode préventive adaptée à ses besoins. Après le temps des critiques au printemps 2008 (ANRS, Act Up-Paris etc.), la légitimité du traitement antirétroviral dans la prévention de nouvelles infections à VIH fut de moins en moins contestée après que l'OMS ait repris, en décembre 2008, les propositions du médecin et chercheur canadien J. Montaner [214] sur l'arrêt de l'épidémie, formulées dès 2006, à la conférence internationale sur le SIDA à Toronto. Néanmoins, il subsistait encore un scepticisme incitant à la prudence sur le fait qu'une virémie « indétectable dans le sang » ne voulait pas nécessairement dire « indétectable dans les sécrétions génitales », notamment dans le sperme. En 2010, une publication de la virologue française C. Rouzioux, dans la revue "AIDS" clôt une partie du débat sur la mauvaise relation entre les quantités de virus dans le sang et dans le sperme en montrant qu'avec les traitements

---

<sup>11</sup>La cohorte *Rakai* est une population suivie dans le cadre d'une longue étude sur l'infection au VIH. Au moment de l'étude, elle était constituée d'environ 15 000 personnes, avec une prévalence élevée (16,1 %).

actuels, en cas de virus indétectable dans le sang et de prise correcte des traitements, il n'y a pas de VIH dans le sperme, en l'absence d'IST [215]. En juillet 2011, le TasP a pris son envol planétaire à la conférence internationale sur le sida, à Rome, avec les résultats complets de l'essai HPTN 052, un essai majeur qui a assis les bases scientifiques du TasP en montrant que les personnes infectées par le VIH et traitées précocement par les ARV ont 96 % de risque en moins de transmettre le virus à leur partenaire [81]. Ce résultat clôt le long débat de savoir si les ARV peuvent être doublement utiles pour traiter les patients contre le virus et réduire en même temps son taux de transmission. Désormais, il est clair que les ARV peuvent à la fois traiter l'infection par le VIH et servir à sa prévention.

La stratégie du *Treatment as prevention (TasP)*, était ainsi de plus en plus admise. Le Tasp est fondé sur deux principales hypothèses :

1. le diagnostic précoce suivi d'un traitement immédiat indépendamment du taux des cellules CD4 diminueront le risque des problèmes de santé VIH/SIDA et non-VIH/SIDA chez les personnes vivant avec le VIH ;
2. la réduction de la charge virale à des niveaux indétectables réduira considérablement le taux de transmission actuelle du VIH.

Le TasP a donc deux principaux objectifs :

1. améliorer, par le traitement, l'état de santé des personnes infectées, donc une balance bénéfique/risque positive à l'échelle individuelle ;
2. réduire la transmission du VIH, car une personne qui connaît son statut, qui reçoit un traitement, et dont la charge virale est indétectable, est beaucoup moins susceptibles de transmettre l'infection aux autres [87].

Pour atteindre ces objectifs, le cadre du TasP comprend plusieurs éléments du système de soins :

- dépistage et identification des PVVIH dès que possible ;
- adhérence des personnes testées VIH positif aux services et soins de santé VIH (*Linkage* en anglais). Cela assure une transition entre le site de dépistage et le site de soins offrant les HAART au patient ;

- éducation thérapeutique du patient pour encourager l'auto-prise en charge et faciliter le maintien dans le continuum des soins, l'observance du traitement et la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST) ;
- services de soutien pour la promotion et l'entretien de la santé sexuelle ;
- suivi et évaluation du TasP par des mesures de performance.

L'approche STTR est ainsi un moyen de mise en œuvre du TasP. Elle correspond à un dépistage généralisé, un traitement précoce (par exemple  $CD4 > 350$  cellules/mm<sup>3</sup>) et un monitoring strict. L'objectif de la STTR est la réduction des problèmes de santé liés ou non au VIH/SIDA ainsi que la diminution de nouvelles infections VIH en baissant la charge virale à un niveau indétectable. Selon certaines modélisations, le VIH pourrait être « éliminé » sous une dizaine d'années. Les modélisations, notamment celle réalisée en 2009 par Granich et al. de l'OMS [86], rapportent que la STTR pourrait réduire l'incidence du VIH et la mortalité à moins d'un cas pour 1000 personnes par an d'ici 2016, ou dans les 10 ans de la mise en œuvre complète de la stratégie. D'ici 50 ans, la prévalence, quant à elle, serait réduite à moins de 1 %.

Ces modèles font cependant des hypothèses notamment sur la fréquence d'arrêt des premières lignes. Or les études disponibles sont discutables pour les raisons notamment méthodologiques présentées dans ce document. Ainsi si l'incidence annuelle des 3 % d'interruption de la première ligne pour échec assumée par le modèle de simulation de Granich et al. [86] est comparable à nos données observationnelles (2,2%), l'hypothèse assumant qu'en cas d'arrêt de la première ligne, le pronostic des patients en échec thérapeutique de premières lignes et mis sous seconde ligne est le même que celui des patients en première ligne est plus discutable. Des études observationnelles montrent une plus courte durabilité des lignes ultérieures comparées aux premières lignes [12]. Aux États-Unis, dans une étude parue en 2003 de Chen et al. affirmaient : «... *Successive regimens were considerably shorter in duration, which supports the dictum that the "first shot is the best shot..."* » [102]. Au Pays-Bas, dans la cohorte ATHENA, Dieleman et al. montraient que les patients arrêtant leur première ligne pour intolérance avaient une probabilité plus importante d'arrêt pour intolérance à la seconde ligne [189]. Dans la cohorte suisse cela affecte le pronostic biologique [190]. L'efficacité thérapeutique sur le long terme est ainsi fonction de la durabilité de la première ligne [12, 216]. Celle-ci est cruciale pour optimiser la probabilité d'obtenir une réponse virologique durable. Elle est encore plus importante pour les patients arrêtant précocement [92] ou ceux présentant une longue période de cessation hors HAART [88].

Pourtant, nos résultats montrent que les arrêts des premières lignes de HAART présentent des fréquences élevées notamment pour intolérance et pour simplification thérapeutique et que certains groupes de patients risquent une courte durabilité de la première ligne. La fréquence élevée des arrêts pour intolérance pourrait faire craindre pour la STTR que celle-ci ne constitue une limite de son succès, si on admet que les années d'initiations récentes correspondent aux nouvelles molécules. Ces nouvelles molécules (par exemple 2010-2011), réputées avoir un meilleur profil de tolérance [3] conduisent pourtant à un arrêt de la première ligne à des proportions non significativement différentes des molécules des années 2006-2009. Or le succès de la STTR qui se base sur des traitements réputés bien tolérés pourrait être limité par le profil de tolérance des derniers traitements pas nettement meilleur.

Même s'il n'existe encore pas de consensus final sur le moment optimal pour commencer une thérapie antirétrovirale, on aurait pu supposer, comme le rapportent plusieurs auteurs, que le risque d'arrêt pour intolérance est plus important chez les sujets traités précocement. Mais ce n'est pas le cas d'après nos résultats. Le problème pour la STTR n'est peut-être pas la précocité du traitement mais bien la fréquence d'arrêt notamment pour intolérance des HAART. La crainte spécifique est alors que l'intolérance réduise l'observance thérapeutique des premières lignes et des lignes ultérieures. Cette observance thérapeutique est décisive pour obtenir une virémie indétectable indispensable au succès de la STTR.

Ces interprétations contrastent celles d'Elzi et al. [6] concluant, dans la cohorte suisse, que même si l'intolérance demeure une cause fréquente des modifications des premières lignes, elle n'affecte pas le succès thérapeutique. Toutefois les analyses d'Elzi et al. [6] jugent l'impact de l'intolérance sur le succès thérapeutique sur un délai court. A l'inverse, nos analyses, dans le cadre de la STTR ont une portée sur un long terme en considérant le nombre de ligne consommées pour garder une charge virale indétectable.

Nos résultats montrent également que les arrêts pour simplification sont très fréquents sans que l'on ne connaisse leur conséquence à long terme au niveau clinique, sur l'observance ou sur le maintien du patient dans une trajectoire de soins. Quel est le risque qu'un patient ayant un traitement simplifié banalise la suite du suivi et sorte de la trajectoire de soins ? L'impact des simplifications sur le « retain » dans la cascade de la STTR mérite d'être exploré.

Nos analyses ont identifié des groupes à risques tels que les personnes âgées et les femmes, ce qui suggère des interventions ciblées. Pour les personnes âgées, les actions sont d'autant plus

justifiées que leur poids épidémiologique, croissant grâce en partie à l'allongement de la survie due aux HAART, constitue un défi majeur de la quatrième décennie de l'épidémie. D'ici 2015, 50 % des PVVIH dans les pays développés auront 50 ans ou plus et la tendance se maintiendra ailleurs (3 millions dans la seule région Afrique sub-saharienne) [217]. A l'ère de la STTR, son approche globale de dépistage suivi d'un traitement immédiat devrait être une opportunité permettant l'accès aux soins VIH pour cette sous population. La multi-morbidité fréquente dans cette population nécessitera sûrement une approche différente de la prestation des soins et des services, ainsi que du soutien des proches aidants et de la communauté.

D'après nos résultats, les femmes présentaient une probabilité plus importante d'arrêt de la première de HAART. Si les femmes sont plus susceptibles d'interrompre leur première ligne, une des craintes est que le succès des lignes ultérieures soit moins probant en raison d'un risque d'observance moins bonne. Dans ce cas, le risque d'échec thérapeutique et de charge virale élevée est majoré. Cela peut accroître l'infectiosité des femmes, d'autant plus que leur poids épidémiologique est croissant (en France, 32 % des nouveaux cas de séropositivité [112] en 2011) et qu'elles ont une grande vulnérabilité biologique (étendue des zones de muqueuses susceptibles d'être exposées, charge virale concentrée dans le liquide vaginal versus le liquide séminale, période de menstruations, grossesse, période suivant l'accouchement, ménopause etc.). Une autre crainte à l'ère du TasP et de la STTR est la susceptibilité ne plus « avoir à se protéger » lors des rapports sexuels lorsqu'on est sous traitement avec une charge virale indétectable. Si l'interruption du traitement est fréquente, il existe un risque de réplication virale favorisant la transmission et un risque d'éclosion de virus mutant limitant le choix de traitements ultérieurs.

Les résultats montrant le rôle péjoratif des paramètres immunovirologiques à l'initiation du traitement et prédisant l'interruption de la première ligne mettent en lumière l'intérêt du dépistage précoce et la mise en route immédiate du traitement antirétroviral. Les personnes de plus de 50 ans constituent à ce titre une population à risque de dépistage tardif ce qui doit être pris en compte dans les stratégies de prévention.

Etant donné qu'une très bonne qualité d'adhérence et de rétention dans les services de soins au VIH est essentielle pour que la STTR soit efficace, le monitoring de la charge virale depuis l'initiation du traitement peut représenter une mesure d'évaluation de ces items (adhérence et rétention dans le soin). En outre, puisque les patients ayant une charge virale élevée à l'initiation du traitement présentent un risque plus élevé d'arrêt pour échec, on peut supposer qu'au moment

de l'échec la charge virale récente n'a pas baissé significativement malgré le traitement initial. Cela accroît, à cet instant d'arrêt, l'infectiosité de ces patients.

Nos analyses n'ont pas ajustées sur l'effet de la charge virale récente (avant l'arrêt ou la censure) sur la probabilité d'arrêt. Or une charge virale récente élevée est un facteur prédictif d'arrêt [8,64]. Nos analyses suggèrent donc d'autres interrogations. Quel est l'effet de la précocité ou non du traitement sur la charge virale à l'arrêt pour intolérance par exemple ?

En somme, le succès de la STTR passe, entre autre, par la réduction de la fréquence de modification/interruptions des traitements de première ligne de HAART, et donc par le maintien des efforts de production de HAART moins toxiques. Certes les traitements prescrits dans les périodes récentes sont mieux tolérés mais la fréquence d'arrêt précoce pour intolérance reste élevée, bien plus élevée que les proportions utilisées dans les études modélisant l'impact de la STTR sur la transmission de l'infection. Il s'agira également de surveiller l'observance thérapeutique en encourageant les programmes d'éducation thérapeutique. Des recherches ultérieures sont toutefois nécessaires pour étayer l'idée que, si aux années d'initiations récentes correspondent celles des nouvelles molécules, alors l'intolérance pourrait constituer une limitation au succès de la STTR.

## 11 Conclusion

Cette étude met en perspective la fréquence des arrêts et leurs facteurs de risque au regard de la stratégie STTR. Elle montre qu'un patient sur deux interrompt la première ligne avant la fin du 13<sup>ème</sup> mois du suivi essentiellement en raison des arrêts pour intolérance et pour simplifications. L'incidence des arrêts pour échec est faible stable voire même baisse. Les années calendaires d'initiations influencent les arrêts. Si les années récentes correspondent aux nouvelles molécules HAART, alors l'incidence des arrêts pour intolérance reste non négligeable (16%) ce qui pourrait constituer une limite au succès de la stratégie STTR.

Nos analyses identifient également certains groupes pour lesquels l'incidence des modifications est particulièrement élevée. Il s'agit notamment, pour l'intolérance, des femmes, du stade SIDA C et des plus de 50 ans. Pour l'échec thérapeutique, il s'agit des conditions immunovirologiques ( $CD4 < 200$  cellules/mm<sup>3</sup>,  $CV > 5$  log<sub>10</sub>copies/mL). Un des éléments de la réussite de la stratégie STTR serait de réduire la fréquence d'interruption de la première ligne en maintenant les efforts de production de HAART moins toxiques et améliorant l'éducation thérapeutique, notamment envers ces groupes à risque. La connaissance des facteurs identifiés dans la présente étude pour un succès thérapeutique au long cours éclaire chercheurs et professionnels de soins dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH dans ce nouveau contexte de la STTR.

A propos de la méthodologie statistique des risques compétitifs dans l'analyse des arrêts, nous partageons l'approche préconisant d'analyser cette situation en synthétisant les résultats des approches causes-spécifiques de Cox et sous-répartition de Fine-Gray. Cette thèse a également servi à constituer une cohorte de primo-traités, la cohorte Dat'Aids<sup>®</sup> ARV1, qui va servir à conduire d'autres études, dont certaines sont déjà programmées. Il s'agit notamment de l'étude des déterminants du suivi des recommandations françaises de prescription des premières lignes de HAART ou de l'étude du coût des premières lignes de HAART. Cette cohorte est dorénavant disponible pour tout chercheur du groupe Dat'Aids<sup>®</sup> souhaitant travailler sur des patients primo-traités.

A l'ère des discussions autour de la possibilité de l'élimination de l'épidémie à VIH, la STTR met davantage en lumière l'importance de la durabilité des premières lignes. Jusqu'à présent, hormis les programmes de circoncision, la plupart des expériences de prévention dans le cadre de la lutte contre le VIH/SIDA ont été plutôt décevantes. Le discours euphorisant sur la STTR concernant l'élimination de l'épidémie invite par conséquent à la prudence. L'approche STTR

est un modèle prometteur de lutte contre l'infection à VIH. Si l'idée est simple et accessible à la compréhension, sa mise en œuvre pratique est par contre plus complexe. L'implémentation devra globalement tenir compte trois défis :

1. le dépistage massif des groupes les plus à risque. L'accès universel au dépistage et au traitement à l'échelle de la planète peut être illusoire et le traitement préventif des personnes séronégatives, débutées pour certaines populations des pays riches, va être difficile à mettre en place compte tenu du nombre de personnes à atteindre, et l'incapacité à traiter toutes les personnes atteintes. Pour atteindre son but d'élimination du VIH, l'approche STTR, devra continuer à encourager, les interventions préventives basées sur les modifications des comportements et un recours au dépistage
2. l'allocation des ressources adéquates. De nombreux modèles de simulation économique prédisent un succès de la STTR. Cependant dans la « vraie vie », le climat économique actuel rend difficile l'acquisition des ressources nécessaires pour les tests de routine. Cela est encore plus difficile dans la plupart des pays, notamment les pays du Sud, où la couverture sociale/maladie ne rembourse pas nécessairement l'ensemble de la prise en charge.
3. Le maintien des patients dans le continuum des soins : il s'agit de minimiser la proportion de perte de vue, de fournir les services adéquats et, encourager l'éducation thérapeutique. Pour cela le maintien des efforts pour développer des traitements le mieux tolérés possible, rendant favorable la balance bénéfice/risque pour tout patient infecté, indépendamment des caractéristiques immunovirologiques, est un enjeu majeur. Les résultats de ce travail de thèse nuancent la possibilité de disposer à l'heure actuelle de traitements présentant cette qualité pourtant fondamentale au succès de la STTR.

## **Annexes**

**Tableau 15 : modélisations mathématiques, éradication du VIH et hypothèses concernant les arrêts des premières lignes antirétrovirales**

Le tableau ci-dessous montre un aperçu des modèles mathématiques évoquant l'éradication du VIH et les hypothèses concernant les arrêts des premières lignes antirétrovirales. Une note de bas de tableau présente les principaux modèles.

«...Mathematical models can be used as health policy tools to guide public health decisions. However, a model is always an abstraction of reality and never a mirror of reality... » Blower et al. 2000-Science [218]

Auteur- Année- Journal	Population-Lieu- Type de modèle	Hypothèses relatives aux modifications/interruptions des 1 <sup>ères</sup> lignes antirétrovirales	Principaux résultats et commentaires
Blower et al. 2000- Science [218]	Hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) -USA Sans-Franisco (séroprevalence 30 %) - Modèle déterministe.	Intolérance : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent être mieux tolérés.	Proportion évitée de décès liés au SIDA : 33 % (médiane) en 10 ans si la couverture antirétrovirale est entre 50 et 90 % (médiane de 70 %).
		Echec : 10 % de résistances aux antirétroviraux par an selon les données de l'échec virologique.	Proportion évitée de nouvelles infections : 40 % (médiane) en 10 ans si la couverture antirétrovirale est entre 50 et 90 % (médiane de 70 %).
Velasco-Hernandez et al. 2002- Lancet [219]	HSH - USA -Sans-Franisco- (séroprevalence 30 %) - Modèle déterministe.	Intolérance : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent être mieux tolérés.	La probabilité, p, d'éliminer le VIH serait élevée (p=0,85) si les comportements à risque diminuaient d'environ 25 % et la couverture antirétrovirale a une médiane de 70 % sur au moins 50 à 100 ans.
		Echec : 10 % de résistances aux antirétroviraux par an selon les données de l'échec virologique.	
Montaner et al 2006 lancet [214]	- non spécifié.	Intolérance : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent être mieux tolérés.	Si on traite 100 % des séropositifs la prévalence diminuera de 7 cas pour 1000 habitants à moins de 0,1 cas pour 1000 dans 45 ans. Montaner et al. présente ensuite les paramètres de réussite de la stratégie : coût, logistique, infrastructure, assurance santé, résistance, acceptabilité des antirétroviraux.
		Echec : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent avoir moins d'échec et peu de résistance.	
Granich et al. 2009- Lancet [86]	Hétérosexuelles- Afrique du sud (séroprevalence 17 %) - Modèle déterministe.	Intolérance : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent être mieux tolérés.	Proportion réduite de nouvelles infections : moins d'1 cas par an pour 1000 personnes suivies d'ici 2016 ou 95 % en 10 ans d'implémentation totale de la stratégie. La séroprevalence sera de moins de 1 % dans 50 ans à partir de 2009.
		Echec : 3 % en 1 an.	
Wagner, et Blower- 2009 Nature Precedings [220]	Hétérosexuelles- Afrique du sud- (séroprevalence 17 %) – Modèle déterministe.	Intolérance : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent être mieux tolérés.	Même avec des conditions optimistes l'élimination du VIH est peu probable. Par exemple même en traitant 65 % de symptomatiques par an et qui restent non infectieux, le VIH restera endémique avec une prévalence de 34 % et une incidence annuelle de 2 %. Les auteurs recommandent que même si le traitement réduit l'infectiosité, il ne doit être utilisé que pour un but thérapeutique pour des sujets dont l'état clinique le nécessite (CD4 <350 cellules/mm <sup>3</sup> ).
		Echec : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent avoir moins d'échec et peu de résistance.	
		Arrêt : 5 % par an chez CD4 <350 cellules/mm <sup>3</sup> et 20 % par an chez CD4 >350 cellules/mm <sup>3</sup> .	
Dodd et al. 2010- AIDS [221]	Hétérosexuelles - Modèle déterministe.	Intolérance : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent être mieux tolérés.	Proportion réduite de nouvelles infections : 95 % en 30 ans. Mais il est peu probable que la stratégie <i>Tester et Traiter</i> élimine le VIH dans des contextes d'hyper-endémies.
		Echec : le taux de suppression virale sera constant sur plusieurs dizaines d'année.	
Bendavid, et al. 2010- Arch Intern Med [222]	Hétérosexuelles Afrique du sud- (séroprevalence 17 %) – Modèle de microsimulation	Intolérance : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent être mieux tolérés.	La séroprevalence sera réduite de 4,2 % d'ici 10 ans.
		Echec : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent avoir moins d'échec et peu de résistance.	
Walensky et al. 2010- Clin Infect Dis [223]	Hétérosexuelles – USA-Washington District de Colombie (séroprevalence 3 %) - Modèle déterministe.	Intolérance : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent être mieux tolérés.	Proportion réduite de nouvelles infections : 15 % en 5 ans. Gain d'espérance de vie : 1,1 an à partir d'une moyenne d'âge initial de la population à 41 ans. La stratégie <i>Tester et Traiter</i> augmentera l'espérance de vie, mais aura un impact modeste sur la transmission du VIH au cours des 5 prochaines années et il est peu probable de mettre fin à l'épidémie de VIH.
		Echec : 60–86% de suppression virale à 6 mois selon le type de schéma.	
Charlebois et al 2011- Clinical Infectious Diseases [224]	HSH - USA -Sans-Franisco- (séroprevalence 24 %) - Modèle déterministe.	Intolérance : ne précise pas une proportion mais évoque que les antirétroviraux doivent être mieux tolérés.	Réduction de la séroprevalence de 26,2 % à 12,8 % d'ici 20 ans. Proportion réduite de nouvelles infections : 76 % en 5 ans et 81 % en 10 ans. Leur modèle était moins sensible aux changements de proportions des individus en suppression virale.
		Echec : 80 % de suppression virale à 3 mois.	
		Interruption : 1 % par an.	

**Note :** de nombreux modèles mathématiques ont décrit l'impact des antirétroviraux sur le cours de la pandémie du VIH. Globalement on distingue [225] :

- les modèles de microsimulations qui suivent individuellement le comportement et le statut infectieux des personnes. Ces modèles utilisent des générateurs de nombres aléatoires pour simuler un événement particulier tel que la formation de nouveaux partenaires ou un événement de transmission de l'infection. A titre d'exemple, le modèle de Bendavid et al. [222] ;
- les modèles déterministes à compartiments qui stratifient la population en groupes selon les caractéristiques de chaque individu et le statut VIH. Ces modèles utilisent les équations différentielles pour suivre le mouvement des personnes entre ces groupes. A titre d'illustration, le modèle de Granich et al. [86].

En 1998, l'observance est décrite comme étant l'un des facteurs important affectant l'émergence de la résistance aux antirétroviraux [226]. Par la suite de nombreux auteurs ont montré le rôle des antirétroviraux dans la baisse de l'incidence du SIDA [227], dans l'augmentation de l'espérance de vie [228] et dans la baisse de l'incidence de séropositivité et de la mortalité liée au SIDA [218]. Le rôle d'un dépistage massif [228], l'impact des comportements à risques dans la baisse de l'incidence de la séropositivité [229-231] et les analyses économiques du rapport coût –efficacité des antirétroviraux [232] ont également été étudiés.

Cependant l'une des premières modélisations à évoquer le concept d'éradication de l'épidémie est celle réalisée en 2002 par Velasco-Hernandez et al. [219] dans la communauté homosexuelle de San Francisco. Velasco-Hernandez et al. concluaient que la probabilité,  $p$ , d'éliminer le VIH dans un délai de 50 à 100 ans serait élevée ( $p=0,85$ ) si les comportements à risque diminuaient d'environ 25 % et la couverture antirétrovirale large (médiane de 70 %). Le modèle assumait une proportion de 10 % d'échec des premières lignes par an conduisant à la résistance aux antirétroviraux. En 2006 Montaner et al. [214] concluaient également que si on traite 100 % des personnes vivant avec le VIH la séroprévalence diminuera de 7 cas pour 1000 habitants à moins de 0,1 cas pour 1000 dans 45 ans. Montaner et al. [214] ont ensuite présenté les paramètres de réussite d'une telle stratégie : coût, logistique, infrastructure, assurance santé, résistance et acceptabilité des HAART. Dans ces deux études [214,219] si la proportion des arrêts pour intolérance n'était pas expressément fixée, les auteurs évoquaient des antirétroviraux mieux tolérés pour le succès de la stratégie d'élimination du VIH. Les résultats obtenus dans ces études étaient alors apparus irréalistes à cause notamment de la toxicité des antirétroviraux en pratique clinique, du risque de sélection de virus résistants aux antirétroviraux, limitant les options thérapeutiques ultérieures et de la virémie résiduelle.

En 2008, les antirétroviraux sont réputés être moins toxiques, moins chers que par le passé, et plus simple : sans restrictions alimentaires, sans besoins accru de réfrigération, besoin limité de surveillance laboratoire et disponibilité de combinaisons de multithérapie à dose unique d'un comprimé une fois par jour. Ainsi l'idée d'utiliser massivement les antirétroviraux, dans la prévention de la transmission sexuelle démontrée par les études observationnelles, apparaissait plus réaliste. En 2009 compte tenu des progrès thérapeutiques récentes, les évidences des études observationnelles sur la prévention des antirétroviraux dans la transmission sexuelle et sur la base des deux précédentes publications de Montaner et al. [214] et Velasco-Hernandez et al. [219], Granich et al. [86] concluent, avec un modèle mathématique, qu'un dépistage massif, suivi immédiatement d'un traitement, mené en combinaison avec les stratégies préventives existantes, pouvaient éradiquer en moins de 10 ans une épidémie VIH de l'ampleur de celle que connaît l'Afrique du Sud où une personne sur cinq est séropositive Le modèle de Granich et al. [86] est généralement présenté comme celui qui a largement lancé les discussions internationales sur la stratégie *Tester et Traiter* promouvant l'utilisation combinée des antirétroviraux (prévention et traitement).

Malgré l'engouement qu'il a généré pour cette stratégie, ce modèle a été souvent critiqué. Lui était entre autres reproché l'optimisme des hypothèses sur lesquelles il reposait en ce qui concernait le taux de succès thérapeutique et de maintien dans les soins. Les autres critiques concernant son implémentation, notamment dans les pays du Sud, étaient : la pénurie des personnels de santé, l'insuffisance des infrastructures et des équipements, et la mauvaise répartition de personnels de santé ou des infrastructures risquant de ralentir la mise en œuvre d'un dépistage universel suivi d'une mise sous traitement immédiate des personnes dépistées séropositives. L'insuffisance des campagnes d'information et de sensibilisation au dépistage du VIH/SIDA et l'insuffisance des données concernant les connaissances thérapeutiques et épidémiologiques de la mise sous traitement précoce ont été également évoquées [233, 234].

Néanmoins à la suite de Granich et al. [86] d'autres modèles ont étudié le potentiel préventif de stratégies similaires et sont, à partir d'hypothèses de départ différentes, arrivées à des résultats moins favorables [222, 235], voire même sous certaines conditions à des résultats contraires [220] ou défavorables en terme de coût-efficacité [221]. Ainsi, en moins de deux ans, on a pu voir à peu près autant de conclusions différentes qu'il y a eu de modèles concernant la stratégie *Tester et Traiter*, sans réellement pouvoir discerner les causes majeures de ces différences. Afin de tendre à un consensus à partir des différentes modèles disponibles, une initiative originale a été conduite en 2012 par le Consortium de Modélisation du VIH [225, 236]. Les modèles, douze au total, ont tous été paramétrés à partir des mêmes données, celles de l'épidémie sud-africaine, et les résultats des différentes projections ont été comparés à l'aide d'indicateurs communs définis *a priori*. D'un point de vue qualitatif, les douze modèles donnèrent la même réponse : à de hauts niveaux d'accès et d'observance, les antirétroviraux peuvent significativement réduire les nouvelles infections VIH à l'échelle d'une population. Ainsi, pour un scénario où 80 % des personnes infectées étaient traitées en moyenne un an après que leur taux de CD4 ait chuté en dessous de 350 cellules/mm<sup>3</sup> et avec un taux de sortie des soins de 15 % à 3 ans, les modèles prévoyaient des diminutions d'incidence allant de 35 à 54 % huit ans après l'introduction des antirétroviraux, comparativement à un scénario sans traitement. Les résultats étaient néanmoins beaucoup plus variables sur le long terme (38 ans) concernant l'ampleur de cette réduction et sur la possibilité d'élimination de l'épidémie de VIH.

Un autre exemple d'initiative pour rendre la modélisation plus accessible a été récemment publié par Hontelez et al. [237]. Cette étude se proposait d'explorer les effets d'une complexification croissante, étape par étape, d'un modèle existant, afin de mieux comprendre l'impact des choix relatifs à la structure du modèle sur ses prédictions. Les prédictions concordaient toutes sur un point : quel que soit le degré de complexité du modèle, la stratégie *Tester et Traiter* pouvait conduire à l'élimination de l'épidémie. C'est l'horizon de temps pour y parvenir qui variait grandement : de 7 ans pour le modèle le plus simple (ce qui est cohérent avec le modèle de Granich et al.) à 17 ans environ pour le modèle le plus complexe.

## Résumé du modèle d'analyse de Granich et al. : un modèle d'éradication du VIH d'ici 50 ans à partir de 2009

En 2009, une équipe de chercheurs de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) conduite par le Dr. Reuben Granich a publié dans la revue *The Lancet* une étude [86] utilisant les modèles mathématiques pour étudier l'impact sur l'épidémie du VIH/SIDA d'une intervention qui consisterait à soumettre annuellement tous les volontaires à un test VIH, suivi d'une mise sous traitement immédiate de toutes les personnes dépistées séropositives. Leur étude a pour contexte l'Afrique du Sud, pays hyper endémique du VIH/SIDA où quasiment 1 personne sur 5 est porteuse du virus. Les auteurs concluent que l'épidémie pourrait décroître très fortement d'ici 2016 ou dans les 10 ans de l'implémentation complète de l'intervention jusqu'à l'élimination qu'ils fixent d'ici 50 ans. L'élimination étant définie comme la réduction de l'incidence à moins d'un cas pour 1000 personnes par an. Par ailleurs, les auteurs ont calculé que la stratégie offrant le traitement universel serait trois fois plus coûteuse que la stratégie ne traitant que les personnes avec des CD4 inférieurs à 350 cellules/mm<sup>3</sup> jusqu'en 2015 (3,4 milliards par an), puis le coût annuel de cette stratégie devrait diminuer et son coût serait inférieur à la stratégie ne traitant que les personnes avec des CD4 inférieurs à 350 cellules/mm<sup>3</sup> à partir de 2030 (1,8 milliard par an).

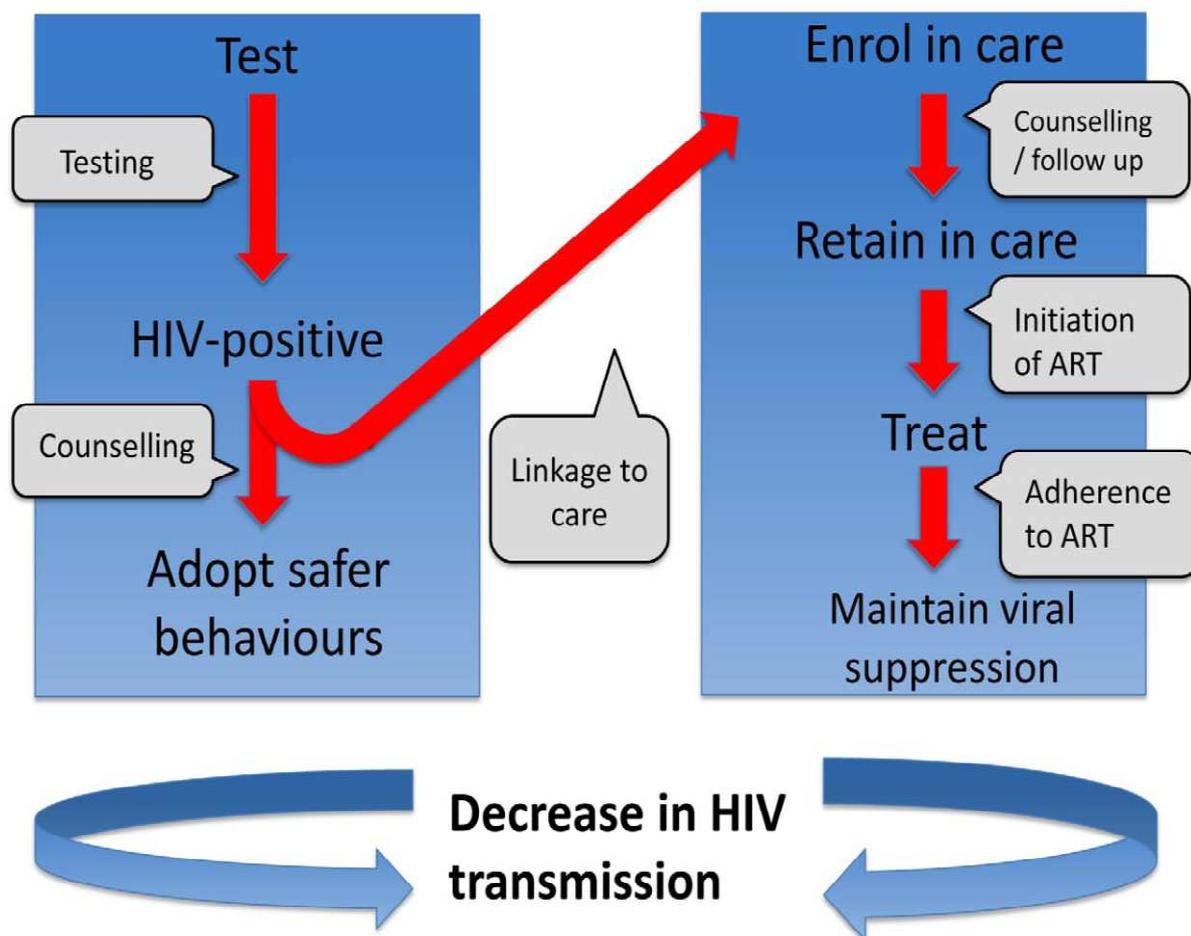
De précédents modèles [214, 219] avaient déjà montré l'impact des antirétroviraux réduisant la dynamique de transmission sexuelle de l'épidémie. Cependant, la charge virale élevée au cours de la phase aiguë de l'infection, la longue durée de contagiosité, le coût et la toxicité potentielle des antirétroviraux favorisaient la faible couverture d'utilisation des antirétroviraux dans leur réduction de la transmission. En examinant le potentiel d'élimination de la transmission du VIH par les antirétroviraux dans une optique de prévention, Granich et al. ont prêté attention à deux questions : combien de fois les personnes devraient être dépistées et combien de temps après le test positif doivent-ils commencer les antirétroviraux ?

Utilisant un modèle stochastique déterministe, l'analyse de Granich et al. repose essentiellement sur le « calcul de R0 », le nombre moyen de contaminations secondaires générées par un individu au cours de sa période d'infectiosité. R0 est un paramètre analytique important en épidémiologie des maladies infectieuses. Son calcul fait intervenir trois paramètres : la probabilité de transmission, le nombre de nouveaux partenaires par unité de temps et la durée moyenne de la période infectieuse. Si R0 est inférieur à un, c'est-à-dire si une personne porteuse du virus du VIH/SIDA transmet le virus à moins d'une personne au cours de sa vie, en théorie l'infection disparaît, sinon l'épidémie se développe. Ainsi y a-t-il deux façons de venir à bout de l'épidémie du VIH/SIDA : soit en réduisant les comportements à risque et donc le nombre de nouveaux partenaires contaminés, soit en réduisant la probabilité de transmission.

La structure de l'organigramme du modèle de Granich et al. a été construite en assumant les hypothèses suivantes :

- les individus ne peuvent être infectés par le VIH que par la transmission sexuelle, les autres modes de transmission (mère –enfant, usage de drogue injectable etc.) ne sont pas inclus ;
- la probabilité/risque de transmission de l'homme à la femme est égale à la transmission de la femme à l'homme ;
- après la contamination une personne progresse à travers quatre étapes avant de mourir du SIDA. Ces quatre compartiments sont indépendantes des phases d'évolutions du VIH ;
- la phase aiguë durerait deux mois et pendant cette période l'infectiosité serait dix fois plus élevée que dans la phase chronique. La phase finale durerait 5 % du temps de survie sans antirétroviral, temps pendant lequel l'infectiosité serait cinq fois plus élevée que dans la phase chronique ;
- la charge virale (et donc l'infectiosité) est la même à chacune des quatre étapes. Les individus peuvent être traités dans l'une des quatre étapes ;
- le modèle est homogène (par exemple, chaque individu dans le modèle est supposé avoir le même risque de contracter le VIH indépendamment de l'âge, du sexe ou de l'état de santé) ;
- le nombre de cellules CD4 diminue de 25 % immédiatement après la contamination et de façon linéaire par la suite ;
- étant donné que les antirétroviraux réduisent la charge virale plasmatique, dès l'initiation d'une thérapie antirétrovirale la contagiosité chute à 1 % de sa valeur avant le traitement ;
- l'accès au traitement et la couverture thérapeutique croitra logistiquement de 50 % en 2012 à 90 % en 2016 ;
- plus l'initiation du traitement est précoce plus longue sera la survie. Par exemple (en utilisant les valeurs des paramètres choisies par Granich et al.) une personne qui initie immédiatement un traitement après l'infection gagnera (en moyenne) 11 années. Mais une personne qui est mis sous traitement 6 ans après la contamination ne gagnera en moyenne que 5 années supplémentaires de temps de survie ;
- après le dépistage universel et le traitement immédiat, tous les individus réduiront leur comportement à risque ;
- les personnes traitées développent et transmettent très peu les souches résistantes de virus ;
- la proportion de perte de vue après l'initiation du traitement est assumée à 1,5 % par an ;
- l'échec des premières lignes est estimé à 3 % par an. En outre le modèle assume que le pronostic de ceux en échec thérapeutique et mise sous seconde ligne est le même que ceux initiant une première ligne ;
- les schémas thérapeutiques sont supposés être plus simples, moins toxiques et plus facile à observer.

Les résultats obtenus par Granich et al. [86] sont basés sur ces hypothèses. Si ces hypothèses ne sont pas satisfaites alors les résultats pourraient ne pas tenir. Si certains auteurs sont favorables [225] aux conclusions de Granich et al. d'autres [220] le sont moins. Les débats restent ouverts.



**Figure 18** – Traitement comme outil de prévention (*Tester et Traiter*) : série d'étape requise pour qu'un individu infecté par le VIH réduise la transmission.

**Source :** Wilson DP. HIV Treatment as Prevention: Natural Experiments Highlight Limits of Antiretroviral Treatment as HIV Prevention. PLoS Med. 2012;9(7):e1001231. [238]

**Légende :** dans cet article l'auteur décrit les endroits (Colombie britannique au Canada ; San Francisco aux Etats-Unis; France et Australie) où malgré une prise en charge naturellement proche (traitement quasi-précoce, bonne couverture thérapeutique, bonne rétention au soin, observance élevée) de celle promue par la stratégie *Tester et Traiter* l'incidence du VIH ne baisse pas comme théoriquement prévue. Outre les comportements à risque (Homme ayant des rapports sexuels avec les hommes, utilisateurs de drogues injectable etc.), les séropositifs migrants, l'auteur reprend quelques suggestions de Gardner et al. [239] et propose sur la Figure 18 une série d'étape limitant / favorisant l'incidence. Le traitement ne peut avoir un effet de prévention au niveau de la population que si une grande proportion de toutes les personnes infectées par le VIH (1) sont dépistées pour le VIH (Test), (2) sont liées aux soins cliniques en temps opportun (linkage to care), (3) sont retenues dans les soins (Retain in care), (4) reçoit une HAART efficace (Treat), et (5) sont observant au traitement avec un suivi régulier (Adherence to ART). Idéalement le succès de la stratégie *Tester et Traiter* requière qu'à chaque étape 90 % de la population passe à l'étape suivante. Les limites au succès de la stratégie *Tester et Traiter* peuvent provenir de changements de comportements, des difficultés reliant les patients avec les structures de soins cliniques et des différences dans l'efficacité des HAART pour différents modes de transmission du VIH.

## Bibliographie

1. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998 Mar 26;338(13):853-60.
2. Hill A, Pozniak A. A normal life expectancy, despite HIV infection? *AIDS.* 2010 Jun 19;24(10):1583-4.
3. Smit M, Smit C, Cremin I, Garnett GP, Hallett T, de Wolf F. Could better tolerated HIV drug regimens improve patient outcome? *AIDS.* 2012 Sep 24;26(15):1953-9.
4. Prosperi MC, Fabbiani M, Fanti I, Zaccarelli M, Colafigli M, Mondi A, et al. Predictors of first-line antiretroviral therapy discontinuation due to drug-related adverse events in HIV-infected patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012;12:296.
5. Barron Y, Cole SR, Greenblatt RM, Cohen MH, Anastos K, DeHovitz JA, et al. Effect of discontinuing antiretroviral therapy on survival of women initiated on highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004 Jul 23;18(11):1579-84.
6. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med.* 2010 Jan 11;170(1):57-65.
7. van Roon EN, Verzijl JM, Juttman JR, Lenderink AW, Blans MJ, Egberts AC. Incidence of discontinuation of highly active antiretroviral combination therapy (HAART) and its determinants. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999 Mar 1;20(3):290-4.
8. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS.* 2000 Mar 31;14(5):499-507.
9. Vo TT, Ledergerber B, Keiser O, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, et al. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000--2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis.* 2008 Jun 15;197(12):1685-94.
10. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 Dec 1;34(4):407-14.
11. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS.* 2001 Jan 26;15(2):185-94.
12. Palella Jr FJ, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS.* 2002 Aug 16;16(12):1617-26.

13. Kiguba R, Byakika-Tusiime J, Karamagi C, Ssali F, Mugenyi P, Katabira E. Discontinuation and modification of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected Ugandans: prevalence and associated factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jun 1;45(2):218-23.
14. Woldemedhin B, Wabe NT. The Reason for Regimen Change Among HIV/AIDS Patients Initiated on First Line Highly Active Antiretroviral Therapy in Southern Ethiopia. *N Am J Med Sci*. 2012 Jan;4(1):19-23.
15. Ribeiro FA, Tupinambas U, Fonseca MO, Greco DB. Durability of the first combined antiretroviral regimen in patients with AIDS at a reference center in Belo Horizonte, Brazil, from 1996 to 2005. *Braz J Infect Dis*. 2012 Jan-Feb;16(1):27-33.
16. Kumarasamy N, Vallabhaneni S, Cecelia AJ, Yepthomi T, Balakrishnan P, Saghayam S, et al. Reasons for modification of generic highly active antiretroviral therapeutic regimens among patients in southern India. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Jan 1;41(1):53-8.
17. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005 Sep;21(9):743-52.
18. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol*. 1972;34(2):187-220.
19. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94(446):496-509.
20. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jun;66(6):648-53.
21. OMS. Principales causes de mortalité dans le monde [En ligne]. Juillet 2013. [Cité le 18/09/2013]. Disponible : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/index.html>.
22. ONUSIDA. Rapport sur l'épidémie mondiale de sida [En ligne]. 2012 [Cité le 10/03/2013]. Disponible : [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_with\\_annexes\\_fr.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_fr.pdf).
23. Rapport 2010 sous la direction du Pr. Patrick Yéni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris: La documentation Française; 2010. 417 p.
24. Rozenbaum W. Le dépistage du VIH : intérêt individuel et collectif - changer de paradigme [En ligne]. Mai 2010 [Cité le 27/04/2013]. Disponible : [http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires\\_desc/2010-mai/Depistage-desc-mai2010-rozenbaum.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2010-mai/Depistage-desc-mai2010-rozenbaum.pdf).
25. Rosemary DS, Kayigan WA, Aubrière C, Marcellin F, Spire B, Lert F, et al. État de santé de la population vivant avec le VIH en France métropolitaine en 2011 et caractéristiques des personnes récemment diagnostiquées. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa 2. *BEH*. 2013;26-27:285-92.

26. ORS Midi-Pyrénées. Infection à VIH et sida [En ligne]. Décembre 2012 [Cité le 30/09/2013]. Disponible : <http://www.ormip.org/tlc/documents/vihsida2012.pdf>.
27. Velter A, Barin F, Bouyssou A, Guinard J, Leon L, Le Vu S, et al. HIV prevalence and sexual risk behaviors associated with awareness of HIV status among men who have sex with men in Paris, France. *AIDS Behav.* 2013 May;17(4):1266-78.
28. Le Vu S, Velter A, Meyer L, Peytavin G, Guinard J, Pillonel J, et al. Biomarker-based HIV incidence in a community sample of men who have sex with men in Paris, France. *PLoS One.* 2012;7(6):e39872.
29. Institut national de veille sanitaire (INVS). Enquête PREVAGAY- Premiers résultats d'une enquête de séroprévalence VIH auprès des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes fréquentant les établissements de convivialité gay parisiens [En ligne]. [Cité le 26/11/13]. Disponible : [http://www.invs.sante.fr/presse/2009/communiqués/resultats\\_enquete\\_prevagay\\_171109/resultats\\_prevagay.pdf](http://www.invs.sante.fr/presse/2009/communiqués/resultats_enquete_prevagay_171109/resultats_prevagay.pdf).
30. Roncier C. Les chiffres du sida en France en 2012 [En ligne]. 2012 [Cité le 25/02/2013]. Disponible : <http://www.vih.org/20121204/france-chiffres-sida-en-2012-33402>.
31. Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites Virales (ANRS). Connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH / sida dans la population générale adulte en Ile-de-France en 2010 - Situation en 2010 et 18 ans d'évolution [En ligne]. Décembre 2011 [Cité le 13/02/2013]. Disponible : <http://www.anrs.fr/Ressources-et-publications/Grandes-enquetes/Les-enquetes-KABP-Knowledge-attitudes-beliefs-and-practices>.
32. Ministère Français de la santé et du sport. Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014 [En ligne]. 2010 [Cité le 05/11/2012 ]. Disponible : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_lutte\\_contre\\_le\\_VIH-SIDA\\_et\\_les\\_IST\\_2010-2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf).
33. Daniel B. Coupe schématique du virus de l'immunodéficience humaine [Image en ligne]. 2005. [Cité le 04/05/2012]. Disponible : [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:VIH\\_sans\\_libel.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:VIH_sans_libel.png).
34. Zheng YH, Lovsin N, Peterlin BM. Newly identified host factors modulate HIV replication. *Immunol Lett.* 2005 Mar 15;97(2):225-34.
35. Shen L, Siliciano RF. Viral reservoirs, residual viremia, and the potential of highly active antiretroviral therapy to eradicate HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jul;122(1):22-8.
36. Costin JM. Cytopathic mechanisms of HIV-1. *Virol J.* 2007;4:100.
37. Do PH, Bricaire F. [Primary HIV infection, how to recognize it?]. *Praxis (Bern 1994).* 2000 Jan 13;89(3):70-8.
38. Delpierre C. Dépistage tardif de la séropositivité pour le VIH. Facteurs de risque dans deux études nationales (ANRS-EN12-VESPA, Nadis) [Thèse : épidémiologie]. Toulouse: Université Paul Sabatier Toulouse 3; 2006. 219 p.
39. Proposed 'World Health Organization staging system for HIV infection and disease': preliminary testing by an international collaborative cross-sectional study. The WHO

International Collaborating Group for the Study of the WHO Staging System. AIDS. 1993 May;7(5):711-8.

40. From the Centers for Disease Control and prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. JAMA. 1993 Jan 27;269(4):460.

41. OMS. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel recommandations pour une approche de sante publique [En ligne]. 2006 [Cité le 28/11/2010]. Disponible : <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/>.

42. Verschoore V. Reportage sur la conférence dissidente VIH/SIDA, Pont du Gard. 2012 [Cité le 25/03/2013]. Disponible : <http://www.agoravox.fr/actualites/sante/article/reportage-sur-la-conference-119142>.

43. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, Nguyen A, Goujard C, Meyer L, et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. Clin Infect Dis. 2005 Oct 1;41(7):1053-6.

44. Martinez V, Autran B. [HIV controllers: a new evolutionary entity of HIV infection?]. Med Sci (Paris). 2008 Jan;24(1):7-9.

45. Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites Virales (ANRS). Des cellules T CD4 mémoires particulièrement efficaces chez les patients contrôlant spontanément le VIH [En ligne]. 2010 [Cité le 03/04/2013] Disponible : <http://www.anrs.fr/VIH-SIDA/Recherche-fondamentale/Actualites/Actualites-de-la-Conference-sur-les-retrovirus-et-les-infections-opportunistes-CROI-2010>.

46. Observatoire National des "HIV Controllers". Etude ANRS EP 36 [En ligne]. 2006 [Cité le 27/06/2013]. Disponible : <http://csf.kb.inserm.fr/Hic/garde.html>.

47. Kindberg E, Hejdeman B, Bratt G, Wahren B, Lindblom B, Hinkula J, et al. A nonsense mutation (428G-->A) in the fucosyltransferase FUT2 gene affects the progression of HIV-1 infection. AIDS. 2006 Mar 21;20(5):685-9.

48. ONUSIDA. Rapport sur l'épidémie mondiale de sida [En ligne]. 2008 [Cité le 09/02/2011]. Disponible : [http://data.unaids.org/pub/globalreport/2008/jc1510\\_2008globalreport\\_fr.pdf](http://data.unaids.org/pub/globalreport/2008/jc1510_2008globalreport_fr.pdf).

49. Chaix F, Goujard C. [Antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infection: an update]. Rev Med Interne. 2009 Jun;30(6):543-54.

50. Act Up Paris. Les traitements : interruption et intermittence [En ligne]. [Cité le 30/09/2013]. Disponible : <http://www.actupparis.org/spip.php?article1152>.

51. Hirschel B. Interruptions brèves de traitement : Fallait oser [En ligne]. 2010 [Cité le 30/09/2013]. Disponible : <http://www.vih.org/20100208/interruptions-breves-traitement-fallait-oser-11036>.

52. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.

53. Rapport 2008 sous la direction du Pr. Patrick Yéni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris Flammarion; 2008. 412 p.
54. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$ 500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*. 2012 Apr;41(2):433-45.
55. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009 Apr 30;360(18):1815-26.
56. Geng EH, Hare CB, Kahn JO, Jain V, Van Nunnery T, Christopoulos KA, et al. The effect of a "universal antiretroviral therapy" recommendation on HIV RNA levels among HIV-infected patients entering care with a CD4 count greater than 500/ $\mu$ L in a public health setting. *Clin Infect Dis*. 2012 Dec;55(12):1690-7.
57. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009 Apr 18;373(9672):1352-63.
58. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med*. 2011 Sep 26;171(17):1560-9.
59. US department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. [Internet]. 2012 [Update 2013/02/12; cited 2013/02/27]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/10>.
60. Eholie SP, N'Dour C T, Cisse M, Bissagnene E, Girard PM. [Observance of antiretroviral treatments: African specificities]. *Med Mal Infect*. 2006 Sep;36(9):443-8.
61. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):21-30.
62. Nemes MI, Carvalho HB, Souza MF. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS*. 2004 Jun;18 Suppl 3:S15-20.
63. Saves M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002 May 15;34(10):1396-405.
64. Yuan Y, L'Italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med*. 2006 Apr;7(3):156-62.
65. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med*. 2010 Feb;11(2):104-13.

66. Germanaud D. Les trithérapies antirétrovirales - émergence de résistance virale aux trithérapies : des mutations adaptatrices [En ligne]. [Cité le 02/08/2013]. Disponible : [www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/trithérapie/](http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/trithérapie/).
67. Chaix M, Fichou J, Deveau C, Andre P, Bocket L, Bourlet T, et al. Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance over a decade (1996-2006) in France is likely explained by the increase of chronically treated patients in virological success. *Antivir Ther.* 2007;12:S49.
68. Katlama C. Les échecs thérapeutiques. *Médecine thérapeutique.* 2002;8:52-8.
69. Act Up Paris. La campagne contre l'échec thérapeutique en 6 rendez-vous [En ligne]. 1999 [Cité le 10/04/2010]. Disponible : <http://www.actupparis.org/spip.php?article2709>.
70. Rapport 2004 sous la direction du Pr. Delfraissy Jean Francois. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris Flammarion; 2004. 264 p.
71. Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, Viard JP, Hansen AB, Panos G, et al. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a EuroSIDA study. *J Infect Dis.* 2004 Jul 1;190(1):148-55.
72. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, Lancar R, Allavena C, Bentata M, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS.* 2000 Jan 28;14(2):141-9.
73. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, Lazzarin A, Barton SE, van Lunzen J, et al. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from the EuroSIDA study. *Arch Intern Med.* 2000 Apr 24;160(8):1123-32.
74. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis.* 2010 Feb 15;50(4):585-96.
75. Centre Régional d'Information et de Prévention du Sida - Provence-Alpes-Côte d'Azur. Le rôle des traitements antirétroviraux dans la prévention du VIH : dossier de synthèse documentaire et bibliographique [En ligne]. Août 2011 [Cité le 30/05/2013]. Disponible : [http://paca.lecrips.net/IMG/pdf/Le\\_role\\_des\\_traitements\\_antiretroviraux\\_dans\\_la\\_prevention\\_2011.pdf](http://paca.lecrips.net/IMG/pdf/Le_role_des_traitements_antiretroviraux_dans_la_prevention_2011.pdf).
76. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010 Dec 30;363(27):2587-99.
77. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012 Aug 2;367(5):399-410.
78. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science.* 2010 Sep 3;329(5996):1168-74.

79. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des médecins suisses*. 2008;89(5):165-9.
80. Kuzoe-Liengme B, Hirschel B, Schiffer V. [Swiss statements: a two-year follow-up]. *Rev Med Suisse*. 2010 Apr 7;6(243):714-8, 20.
81. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493-505.
82. Melo MG, Santos BR, De Cassia Lira R, Varella IS, Turella ML, Rocha TM, et al. Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, southern Brazil. *Sex Transm Dis*. 2008 Nov;35(11):912-5.
83. Australasian Society for HIV Medicine. Australasian Statement on HIV Antiretroviral Therapy and Infectiousness [En ligne]. [Cité le 06/06/2013]. Disponible : <http://www.ashm.org.au/images/publications/guidelines/australasian%20statement%20on%20hiv%20arv%20and%20infectiousness.final.11.08.08.pdf>.
84. Conseil National Du Sida. Avis suivi de recommandations sur l'intérêt du traitement comme outil novateur de la lutte contre l'épidémie d'infections à VIH [En ligne]. 2009 [Cité le 15/06/2013]. Disponible : <http://www.cns.sante.fr/spip.php?article294>.
85. Girard PM, Katlama C, Pialous G. VIH. Rueil-Malmaison : Doin, editor. Paris.2011. 839 p.
86. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):48-57.
87. Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, Janssen RS. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Aug 1;39(4):446-53.
88. Li X, Margolick JB, Conover CS, Badri S, Riddler SA, Witt MD, et al. Interruption and discontinuation of highly active antiretroviral therapy in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Mar 1;38(3):320-8.
89. Martin MT, Rovira M, Massanes M, del Cacho E, Carcelero E, Tuset M, et al. [Analysis of the duration of and reasons for changing the first combination of antiretroviral therapy]. *Farm Hosp*. 2010 Sep-Oct;34(5):224-30.
90. Keiser O, Orrell C, Egger M, Wood R, Brinkhof MW, Furrer H, et al. Public-health and individual approaches to antiretroviral therapy: township South Africa and Switzerland compared. *PLoS Med*. 2008 Jul 8;5(7):e148.
91. Orlando G, Meraviglia P, Valsecchi L, Mainini A, Schiavini M, Merli S, et al. cART durability and causes for treatment switching or discontinuation in HIV-positive patients older than 50 years of age. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Oct;55(2):e12-4.

92. Park WB, Choe PG, Kim SH, Jo JH, Bang JH, Kim HB, et al. Early modification of initial HAART regimen associated with poor clinical outcome in HIV patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Jun;23(6):794-800.
93. Braitstein P, Ayuo P, Mwangi A, Wools-Kaloustian K, Musick B, Siika A, et al. Sustainability of first-line antiretroviral regimens: findings from a large HIV treatment program in western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Feb;53(2):254-9.
94. Tubiana R. Les interruptions thérapeutiques dans le traitement de l'infection par le VIH. *La Lettre de l'Infectiologue*. 2001;16(7):224-30.
95. Dybul M, Chun TW, Yoder C, Hidalgo B, Belson M, Hertogs K, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Dec 18;98(26):15161-6.
96. Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, Hertogs K, Hallahan CW, Csako G, et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous highly active antiretroviral therapy for the treatment of chronic infection with human immunodeficiency virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis*. 2003 Aug 1;188(3):388-96.
97. Leibowitch J, Mathez D, de Truchis P, Perronne C, Melchior JC. Short cycles of antiretroviral drugs provide intermittent yet effective therapy: a pilot study in 48 patients with chronic HIV infection. *FASEB J*. 2010 Jun;24(6):1649-55.
98. Kempf MC, Pisu M, Dumcheva A, Westfall AO, Kilby JM, Saag MS. Gender differences in discontinuation of antiretroviral treatment regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Nov 1;52(3):336-41.
99. Zugna D, Geskus RB, De Stavola B, Rosinska M, Bartmeyer B, Boufassa F, et al. Time to virological failure, treatment change and interruption for individuals treated within 12 months of HIV seroconversion and in chronic infection. *Antivir Ther*. 2012;17(6):1039-48.
100. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS*. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
101. Cesar C, Shepherd BE, Krolewiecki AJ, Fink VI, Schechter M, Tuboi SH, et al. Rates and reasons for early change of first HAART in HIV-1-infected patients in 7 sites throughout the Caribbean and Latin America. *PLoS One*. 2010;5(6):e10490.
102. Chen RY, Westfall AO, Mugavero MJ, Cloud GA, Raper JL, Chatham AG, et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. *Clin Infect Dis*. 2003 Sep 1;37(5):714-22.
103. Willig JH, Abrams S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Varshney M, et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008 Oct 1;22(15):1951-60.
104. Messou E, Anglaret X, Duvignac J, Konan-N'dri E, Komona E, Gnokoro J, et al. Antiretroviral treatment changes in adults from Cote d'Ivoire: the roles of tuberculosis and pregnancy. *AIDS*. 2010 Jan 2;24(1):93-9.

105. Beck EJ, Vitoria M, Mandalia S, Crowley S, Gilks CF, Souteyrand Y. National adult antiretroviral therapy guidelines in resource-limited countries: concordance with 2003 WHO guidelines? *AIDS*. 2006 Jul 13;20(11):1497-502.
106. OMS. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel recommandations pour une approche de sante publique- mise à jour 2010 [En ligne]. [Cité le 28/10/2012]. Disponible : [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242599763\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242599763_fre.pdf).
107. Lagnese M, Daar ES. Antiretroviral regimens for treatment-experienced patients with HIV-1 infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Apr;9(5):687-700.
108. Jenicek M, Cléroux R. *Epidémiologie - Principes - Techniques - Applications*. Québec-Paris: Edisem-Maloine; 1987. 454 p.
109. Hawkins C, Achenbach C, Fryda W, Ngare D, Murphy R. Antiretroviral durability and tolerability in HIV-infected adults living in urban Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jul 1;45(3):304-10.
110. Kilaru KR, Kumar A, Sippy N, Carter AO, Roach TC. Immunological and virological responses to highly active antiretroviral therapy in a non-clinical trial setting in a developing Caribbean country. *HIV Med*. 2006 Mar;7(2):99-104.
111. Barber TJ, Geretti AM, Anderson J, Schwenk A, Phillips AN, Bansi L, et al. Outcomes in the first year after initiation of first-line HAART among heterosexual men and women in the UK CHIC Study. *Antivir Ther*. 2011;16(6):805-14.
112. Thiery D. Femmes et VIH - une double peine. *Le journal du sida*. 2012;224:19-24.
113. Robbins GK, Daniels B, Zheng H, Chueh H, Meigs JB, Freedberg KA. Predictors of antiretroviral treatment failure in an urban HIV clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jan 1;44(1):30-7.
114. Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RK, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Nov 1;40(3):324-8.
115. Ramadhani HO, Thielman NM, Landman KZ, Ndosu EM, Gao F, Kirchherr JL, et al. Predictors of incomplete adherence, virologic failure, and antiviral drug resistance among HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy in Tanzania. *Clin Infect Dis*. 2007 Dec 1;45(11):1492-8.
116. Gardner EM, Burman WJ, Maravi ME, Davidson AJ. Durability of adherence to antiretroviral therapy on initial and subsequent regimens. *AIDS Patient Care STDS*. 2006 Sep;20(9):628-36.
117. Oette M, Kroidl A, Gobels K, Stabbert A, Menge M, Sagir A, et al. Predictors of short-term success of antiretroviral therapy in HIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Jul;58(1):147-53.
118. Faucher JF, Challier B, Chirouze C, Drobacheff C, Fischer P, Lang JM, et al. [Predictive factors of virological response to primary antiretroviral treatment]. *Presse Med*. 2004 Mar 13;33(5):310-5.

119. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 1999 Mar 13;353(9156):863-8.
120. Pujades-Rodriguez M, O'Brien D, Humblet P, Calmy A. Second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: the experience of Medecins Sans Frontieres. *AIDS*. 2008 Jul 11;22(11):1305-12.
121. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun;30 Suppl 2:S177-84.
122. de la Torre J, Santos J, Perea-Milla E, Perez I, Moreno F, Palacios R, et al. [First antiretroviral therapy regimen in HIV-infected patients. Durability and factors associated with therapy changes]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 Aug-Sep;26(7):416-22.
123. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med*. 1999 Mar 30;18(6):695-706.
124. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley and Sons, editor. New-York.2002. 447 p.
125. Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer*. 2004 Oct 4;91(7):1229-35.
126. Coviello V, Boggess M. Cumulative incidence estimation in the presence of competing risks. *The Stata Journal*. 2004;4(2):103–12.
127. Varadhan R, Weiss CO, Segal JB, Wu AW, Scharfstein D, Boyd C. Evaluating health outcomes in the presence of competing risks: a review of statistical methods and clinical applications. *Med Care*. 2010 Jun;48(6 Suppl):S96-105.
128. Pugliese P, Cuzin L, Cabie A, Poizot-Martin I, Allavena C, Duvivier C, et al. A large French prospective cohort of HIV-infected patients: the Nadis Cohort. *HIV Med*. 2009 Sep;10(8):504-11.
129. Babiker A, Darbyshire J, Pezzotti P, Porter K, Rezza G, Walker SA, et al. Changes over calendar time in the risk of specific first AIDS-defining events following HIV seroconversion, adjusting for competing risks. *Int J Epidemiol*. 2002 Oct;31(5):951-8.
130. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol*. 2009 Jul 15;170(2):244-56.
131. Tan DH, Chan K, Raboud J, Cooper C, Montaner JS, Walmsley S, et al. Comparison of abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine among treatment-naïve HIV-infected patients initiating therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Sep 1;58(1):38-46.
132. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and N.America 2002-2009. *AIDS*. 2012 Nov 28.

133. Fine JP. Regression modeling of competing crude failure probabilities. *Biostatistics*. 2001 Mar;2(1):85-97.
134. Klein JP, Andersen PK. Regression modeling of competing risks data based on pseudovalues of the cumulative incidence function. *Biometrics*. 2005 Mar;61(1):223-9.
135. Scheike TH, Zhang MJ, Gerds TA. Predicting Cumulative Incidence Probability by Direct Binomial Regression. *Biometrika*. 2008;95(1):205–20.
136. Cox DR. The analysis of exponentially distributed lifetimes with 2 types of failure. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol*. 1959;21(2):411–21.
137. Larson MG, Dinse GE. A mixture model for the regression analysis of competing risks data. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat*. 1985;34(3):201–11.
138. Sun L, Liu J, Sun J, Zhang MJ. Modeling the subdistribution of a competing risk. *Statistica Sinica*. 2006;16:1367-85.
139. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457–81.
140. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012 Jun;41(3):861-70.
141. Beyersmann J, Dettenkofer M, Bertz H, Schumacher M. A competing risks analysis of bloodstream infection after stem-cell transplantation using subdistribution hazards and cause-specific hazards. *Stat Med*. 2007 Dec 30;26(30):5360-9.
142. Wolbers M, Koller MT, Wittman JC, Steyerberg EW. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology*. 2009 Jul;20(4):555-61.
143. Latouche A. *Modèle de régression en présence de compétitions* [Thèse : biomathématique]. Paris: Université Paris 6; 2004. 97 p.
144. Gail M. Competing risks. In: Kotz S, editor. *Encyclopedia of Statistical Sciences*. New York: Wiley; 1982. p. 1122-8.
145. *Dictionary of epidemiology*. 5th ed. Oxford New York: International Epidemiological Association; 2008. Competing risk; p. 48.
146. Caplan RJ, Pajak TF, Cox JD. Analysis of the probability and risk of cause-specific failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jul 30;29(5):1183-6.
147. Koller MT, Raatz H, Steyerberg EW, Wolbers M. Competing risks and the clinical community: irrelevance or ignorance? *Stat Med*. 2012 May 20;31(11-12):1089-97.
148. Com-Nougue C, Guerin S, Rey A. [Assessment of risks associated with multiple events]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1999 Mar;47(1):75-85.
149. Commenges D. [Competitive risks and multi-state models in epidemiology]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1999 Dec;47(6):605-11.

150. Courgeau D, Lelièvre É. Risques compétitifs et indépendance : cadre théorique d'une réflexion. *Population*. 1994;49(2):482-9.
151. Pradier PC. « Les bénéfiques terrestres de la charité » - Les rentes viagères des Hôpitaux parisiens, 1660-1690 [En ligne]. *Histoire & mesure*. [Modifié le 15/12/2011; cité le 14/05/2013]. Disponible : <http://histoiremesure.revues.org/4224>.
152. Dreyer N, Gabriel JP. Daniel Bernouilli et la variole [En ligne]. *Bulletin de la Société des Enseignants Neuchâtelois de Sciences*. Juin 2010 [Cité le 16/05/2013]. Disponible : <http://www.sens-neuchatel.ch/bulletin/no39/art3-39-dreyer-gabriel.pdf>.
153. Gabriel JP, De la Harpe P. « Daniel Bernoulli, pionnier des modèles mathématiques en médecine » - *Images des Mathématiques* [En ligne]. CNRS. 2010 [Cité le 14/05/2013]. Disponible : <http://images.math.cnrs.fr/Daniel-Bernoulli-pionnier-des.html>.
154. Makeham WM. On the law of mortality. *J Inst Actuar*. 1874;18:317-22.
155. Tsiatis A. Competing Risks. In: John Wiley and Son, editor. *Encyclopedia of Biostatistics*. New-York. 2005. p. 239-49.
156. Sampford MR. The estimation of response time distributions.II. Multistimulus distribution. *Biometrics*. 1952;8:307-53.
157. Berkson J, Elveback L. Competing exponential risks with particular reference to the study of smoking and lung cancer. *Journal of the American Statistical Association*. 1960;55:415-28.
158. David HA, Moeschberger ML. The theory of competing risks. Griffin's Statistical monograph & Courses N°39 Macmillan, editor. New-York. 1978. 103 p.
159. Allignol A, Schumacher M, Wanner C, Drechsler C, Beyersmann J. Understanding competing risks: a simulation point of view. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:86.
160. Tsiatis A. A nonidentifiability aspect of the problem of competing risks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975 Jan;72(1):20-2.
161. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Jr., Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics*. 1978 Dec;34(4):541-54.
162. Aalen O. Dynamic modelling and causality. *Scandinavian Actuarial Journal*. 1987;0000:177-90.
163. Beyersmann J, Latouche A, Buchholz A, Schumacher M. Simulating competing risks data in survival analysis. *Stat Med*. 2009 Mar 15;28(6):956-71.
164. Andersen PK, Abildstrom SZ, Rosthøj S. Competing risks as a multi-state model. *Stat Methods Med Res*. 2002 Apr;11(2):203-15.
165. Gray RJ. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics*. 1988;16(3):1141-54.

166. Biau DJ, Hamadouche M. Estimating implant survival in the presence of competing risks. *Int Orthop*. 2011 Feb;35(2):151-5.
167. Southern DA, Faris PD, Brant R, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML, et al. Kaplan-Meier methods yielded misleading results in competing risk scenarios. *J Clin Epidemiol*. 2006 Oct;59(10):1110-4.
168. Stata Press Publication. Competing-risks regression. In: Cleves MA, Gould WW, Gutierrez RG, Marchenko Y, editors. *Stata Survival Analysis and Epidemiological Tables Reference Manual*. Texas: Stata Press; 2009. p. 195-230.
169. Ruan PK, Gray RJ. Analyses of cumulative incidence functions via non-parametric multiple imputation. *Stat Med*. 2008 Nov 29;27(27):5709-24.
170. Geskus RB. Cause-specific cumulative incidence estimation and the fine and gray model under both left truncation and right censoring. *Biometrics*. 2011 Mar;67(1):39-49.
171. Othus M, Barlogie B, Leblanc ML, Crowley JJ. Cure models as a useful statistical tool for analyzing survival. *Clin Cancer Res*. 2012 Jul 15;18(14):3731-6.
172. Jeong JH, Fine JP. Parametric regression on cumulative incidence function. *Biostatistics*. 2007 Apr;8(2):184-96.
173. Latouche A, Boisson V, Chevret S, Porcher R. Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk. *Stat Med*. 2007 Feb 28;26(5):965-74.
174. Lunn M, McNeil D. Applying Cox regression to competing risks. *Biometrics*. 1995 Jun;51(2):524-32.
175. Zhou B, Latouche A, Rocha V, Fine J. Competing risks regression for stratified data. *Biometrics*. 2011 Jun;67(2):661-70.
176. Valleron AJ. [Demonstration of the facts and research of the causes in environmental epidemiology: methodological aspects]. *C R Acad Sci III*. 2000 Jul;323(7):617-28.
177. Rothman KJ, Greenland S, Timothy LL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Lippincott-William & Wilkins, editor. Philadelphia. 2008. 761 p.
178. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965 May;58:295-300.
179. Weiss NS. Can the "specificity" of an association be rehabilitated as a basis for supporting a causal hypothesis? *Epidemiology*. 2002 Jan;13(1):6-8.
180. Attena F. Causal models in conventional and non-conventional medicines. *Med Hypotheses*. 1999 Sep;53(3):177-83.
181. Buchanan AV, Weiss KM, Fullerton SM. Dissecting complex disease: the quest for the Philosopher's Stone? *Int J Epidemiol*. 2006 Jun;35(3):562-71.
182. Lambert PC, Crowther MJ. Simulating complex survival data. *The Stata Journal*. 2012;12(4):674-87.

183. Freidlin B, Korn EL. Testing treatment effects in the presence of competing risks. *Stat Med*. 2005 Jun 15;24(11):1703-12.
184. Gasbarra D, Karia SR. Analysis of Competing Risks by Using Bayesian Smoothing. *Scandinavian Journal of Statistics*. 2000;27(4):605-17.
185. Sen A, Banerjee M, Li Y, Noone AM. A Bayesian approach to competing risks analysis with masked cause of death. *Stat Med*. 2010 Jul 20;29(16):1681-95.
186. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2092-8.
187. Wagner BG, Blower S. Universal access to HIV treatment versus universal 'test and treat': transmission, drug resistance & treatment costs. *PLoS One*. 2012;7(9):e41212.
188. Lockman S, Sax P. Treatment-for-prevention: clinical considerations. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012 Mar;7(2):131-9.
189. Dieleman JP, Jambroes M, Gyssens IC, Sturkenboom MC, Stricker BH, Mulder WM, et al. Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort. *AIDS*. 2002 Mar 29;16(5):737-45.
190. Keiser O, Fellay J, Opravil M, Hirsch HH, Hirschel B, Bernasconi E, et al. Adverse events to antiretrovirals in the Swiss HIV Cohort Study: effect on mortality and treatment modification. *Antivir Ther*. 2007;12(8):1157-64.
191. Dieffenbach CW, Fauci AS. Universal voluntary testing and treatment for prevention of HIV transmission. *JAMA*. 2009 Jun 10;301(22):2380-2.
192. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional Hazards Tests and Diagnostics Based on Weighted Residuals. *Biometrika* 1994;81(3):515-26.
193. Gallien S, Journot V, Rozenbaum W, Yeni P, Morlat P, Poizot-Martin I, et al. Four year follow-up of simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine and efavirenz in HIV-infected patients (ALIZE ANRS 099 trial). *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jan;66(1):184-91.
194. Medeiros R, Diaz RS, Filho AC. Estimating the length of the first antiretroviral therapy regimen durability in Sao Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2002 Dec;6(6):298-304.
195. Ferrer E, Consiglio E, Podzamczar D, Grau I, Ramon JM, Perez JL, et al. Analysis of the discontinuation of protease inhibitor therapy in routine clinical practice. *Scand J Infect Dis*. 1999;31(5):495-9.
196. Mocroft A, Rockstroh J, Soriano V, Ledergerber B, Kirk O, Vinogradova E, et al. Are specific antiretrovirals associated with an increased risk of discontinuation due to toxicities or patient/physician choice in patients with hepatitis C virus coinfection? *Antivir Ther*. 2005;10(7):779-90.
197. Hooshyar D, Napravnik S, Miller WC, Eron JJ, Jr. Effect of hepatitis C coinfection on discontinuation and modification of initial HAART in primary HIV care. *AIDS*. 2006 Feb 28;20(4):575-83.

198. Willig JH, Echevarria J, Westfall AO, Iglesias D, Henostroza G, Seas C, et al. Durability of initial antiretroviral therapy in a resource-constrained setting and the potential need for zidovudine weight-based dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Feb;53(2):215-21.
199. Kremer H, Sonnenberg-Schwan U. Women Living with HIV Does Sex and Gender Matter? A Current Literature Review. *Eur J Med Res*. 2003 Jan 28;8(1):8-16.
200. van Asten LC, Boufassa F, Schiffer V, Brettle RP, Robertson JR, Hernandez Aguado I, et al. Limited effect of highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users on the population level. *Eur J Public Health*. 2003 Dec;13(4):347-9.
201. Spire B, Duran S, Souville M, Leport C, Raffi F, Moatti JP. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med*. 2002 May;54(10):1481-96.
202. Gebo KA, Keruly J, Moore RD. Association of social stress, illicit drug use, and health beliefs with nonadherence to antiretroviral therapy. *J Gen Intern Med*. 2003 Feb;18(2):104-11.
203. Godin G, Cote J, Naccache H, Lambert LD, Trottier S. Prediction of adherence to antiretroviral therapy: a one-year longitudinal study. *AIDS Care*. 2005 May;17(4):493-504.
204. Ammassari A, Antinori A, Cozzi-Lepri A, Trotta MP, Nasti G, Ridolfo AL, et al. Relationship between HAART adherence and adipose tissue alterations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Dec 15;31 Suppl 3:S140-4.
205. Delmas P, Delpierre C, Cote J, Lauwers-Cances V, Delon S. [Study of the promosud cohort. Predictors of adherence to treatment plans by French patients living with HIV]. *Perspect Infirm*. 2008 Sep-Oct;5(7):28-35.
206. Berg KM, Demas PA, Howard AA, Schoenbaum EE, Gourevitch MN, Arnsten JH. Gender differences in factors associated with adherence to antiretroviral therapy. *J Gen Intern Med*. 2004 Nov;19(11):1111-7.
207. Ahdieh-Grant L, Tarwater PM, Schneider MF, Anastos K, Cohen M, Khalsa A, et al. Factors and temporal trends associated with highly active antiretroviral therapy discontinuation in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Apr 1;38(4):500-3.
208. Sayles JN, Wong MD, Cunningham WE. The inability to take medications openly at home: does it help explain gender disparities in HAART use? *J Womens Health (Larchmt)*. 2006 Mar;15(2):173-81.
209. Ofotokun I, Pomeroy C. Sex differences in adverse reactions to antiretroviral drugs. *Top HIV Med*. 2003 Mar-Apr;11(2):55-9.
210. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H, et al. Prevalence of comedication and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2010;15(3):413-23.
211. Larmarange J. Le TasP toujours plus présent. *Transcriptases*. 2013;149:51.

212. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Mar 30;342(13):921-9.
213. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marinovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Sep 1;40(1):96-101.
214. Montaner JS, Hogg R, Wood E, Kerr T, Tyndall M, Levy AR, et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet*. 2006 Aug 5;368(9534):531-6.
215. Dulioust E, Leruez-Ville M, Guibert J, Fubini A, Jegou D, Launay O, et al. No detection of HIV 1-RNA in semen of men on efficient HAART in the past 4 years of a 2002-2009 survey. *AIDS*. 2010 Jun 19;24(10):1595-8.
216. Bini T, Testa L, Chiesa E, Adorni F, Abeli C, Castelnuovo B, et al. Outcome of a second-line protease inhibitor-containing regimen in patients failing or intolerant of a first highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Jun 1;24(2):115-22.
217. WESA13. HIV and Aging: The Challenge of the Epidemic's Fourth Decade-Non-Commercial Satellite [En ligne]. XIX International AIDS Conférence. Washington 2012 [Cité le 13/05/2013]. Disponible : <http://pag.aids2012.org/session.aspx?s=132:45>.
218. Blower SM, Gershengorn HB, Grant RM. A tale of two futures: HIV and antiretroviral therapy in San Francisco. *Science*. 2000 Jan 28;287(5453):650-4.
219. Velasco-Hernandez JX, Gershengorn HB, Blower SM. Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? *Lancet Infect Dis*. 2002 Aug;2(8):487-93.
220. Wagner BG, Blower S. Voluntary universal testing and treatment is unlikely to lead to HIV elimination: a modeling analysis. *Nature Precedings*. 2009;hdl:10101/npre.2009.3917.1.
221. Dodd PJ, Garnett GP, Hallett TB. Examining the promise of HIV elimination by 'test and treat' in hyperendemic settings. *AIDS*. 2010 Mar 13;24(5):729-35.
222. Bendavid E, Brandeau ML, Wood R, Owens DK. Comparative effectiveness of HIV testing and treatment in highly endemic regions. *Arch Intern Med*. 2010 Aug 9;170(15):1347-54.
223. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, Morris BL, Scott CA, Rhode ER, et al. Test and treat DC: forecasting the impact of a comprehensive HIV strategy in Washington DC. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 15;51(4):392-400.
224. Charlebois ED, Das M, Porco TC, Havlir DV. The effect of expanded antiretroviral treatment strategies on the HIV epidemic among men who have sex with men in San Francisco. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr 15;52(8):1046-9.
225. Eaton JW, Johnson LF, Salomon JA, Barnighausen T, Bendavid E, Bershteyn A, et al. HIV treatment as prevention: systematic comparison of mathematical models of the potential impact of antiretroviral therapy on HIV incidence in South Africa. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001245.

226. Zaric GS, Brandeau ML, Bayoumi AM, Owens DK. The effects of protease inhibitors on the spread of HIV and the development of drug-resistance HIV strains: a simulation study. *Simulation*. 1998;71(4):262-75.
227. Aalen OO, Farewell VT, De Angelis D, Day NE, Gill ON. New therapy explains the fall in AIDS incidence with a substantial rise in number of persons on treatment expected. *AIDS*. 1999 Jan 14;13(1):103-8.
228. Wood E, Schechter MT, Tyndall MW, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, Hogg RS. Antiretroviral medication use among injection drug users: two potential futures. *AIDS*. 2000 Jun 16;14(9):1229-35.
229. Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatments on HIV incidence. *AIDS*. 2001 Jul 6;15(10):1287-94.
230. Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling HIV incidence in gay men: increased treatment, unsafe sex and sexually transmissible infections. *AIDS*. 2002 Feb 15;16(3):499-501.
231. Gray RH, Li X, Wawer MJ, Gange SJ, Serwadda D, Sewankambo NK, et al. Stochastic simulation of the impact of antiretroviral therapy and HIV vaccines on HIV transmission; Rakai, Uganda. *AIDS*. 2003 Sep 5;17(13):1941-51.
232. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):824-31.
233. Supervie V. Un modèle d'éradication du VIH pour 2016 ? Théorie versus réalité [En ligne]. 2009 [Cité le 16 decembre 2013]. Disponible : <http://www.vih.org/20081216/modele-d-eradication-vih-pour-2016-theorie-versus-realite-1047>.
234. Lebouche B, Engler K, Levy JJ, Gilmore N, Spire B, Rozenbaum W, et al. French HIV Experts on Early Antiretroviral Treatment for Prevention: Uncertainty and Heterogeneity. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013 Jun 12.
235. Wagner BG, Kahn JS, Blower S. Should we try to eliminate HIV epidemics by using a 'Test and Treat' strategy? *AIDS*. 2010 Mar 13;24(5):775-6.
236. Imperial College London -Department of Infectious Disease Epidemiology. The HIV Modelling Consortium [Internet]. [Cited 2013/12/21]. Available from: <http://www.hivmodelling.org/plos-medicine-special-collection>.
237. Hontelez JA, Lurie MN, Barnighausen T, Bakker R, Baltussen R, Tanser F, et al. Elimination of HIV in South Africa through expanded access to antiretroviral therapy: a model comparison study. *PLoS Med*. 2013 Oct;10(10):e1001534.
238. Wilson DP. HIV Treatment as Prevention: Natural Experiments Highlight Limits of Antiretroviral Treatment as HIV Prevention. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001231.
239. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 15;52(6):793-800.

**AUTEUR :** Momory KEITA

**TITRE :** Etude des arrêts des premières combinaisons de traitements antirétroviraux à l'ère de la stratégie « Seek, Test, Treat, and Retain (STTR) »

**DIRECTEUR DE THESE :** Pr LANG Thierry  
**Co-DIRECTEUR DE THESE :** Dr Cyrille DELPIERRE

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31062 Toulouse, France, le lundi 30 juin 2014

---

### RESUME

Le but de ce travail de thèse était d'évaluer l'incidence et les déterminants des modifications/interruptions des premières combinaisons antirétrovirales pour cause d'intolérances, échecs, et simplifications thérapeutique à l'ère de la stratégie «*Seek, Test, Treat, and Retain, STTR*», en utilisant une approche méthodologique appropriée. Dans neuf centres de la cohorte Dat'AIDS<sup>®</sup>, une analyse des risques compétitifs (Cox et Fine-Gray) a été implémentée chez 4669 primo-traités entre septembre 2002-mars 2012. Nos résultats montrent qu'au 13<sup>ème</sup> mois de suivi, un patient sur deux interrompt, essentiellement lié à l'intolérance et à la simplification. L'échec, rare, est stable voire même diminue. A 1 an de suivi il y avait autant d'intolérance dans les années récentes 2010-2011(15,7%) que 2006-2007(19,4%) ou 2008-2009(18,8%) ; les femmes, les patients SIDA, et ceux âgés de 50 ans et plus présentaient un sur-risque. Les déterminants d'un arrêt pour échec étaient : une charge virale maximale >5.0 log<sub>10</sub>copies/ml et un Nadir CD4 <200 cellules/mm<sup>3</sup>. Pour l'arrêt pour Simplification; à l'inverse des toxicomanes et patients SIDA, les femmes et primo-traités par non-nucléosidiques présentaient un sur-risque. Les arrêts pour intolérance restaient fréquents même dans les années récentes. Ce résultat est d'importance à l'ère de la STTR qui suppose un traitement bien toléré sur le long terme pour assurer un succès thérapeutique durable.

**Mots clés :** Première ligne de HAART ; Modifications / Interruptions de traitement ; Stratégie *Seek;Test; Treat and Retain, STTR* ; VIH/Sida ; Modèle à risque compétitif ; Incidences et facteurs de risque

---

### SUMMARY

#### **Study of the first-lines HAART modifications/interruptions in the era of the strategy «Seek, Test, Treat, and Retain (STTR) »**

The aim of this thesis was to evaluate the incidence and Risk factors of first-line antiretroviral Discontinuations/Interruptions due to intolerance, failure, and therapeutic simplification in the era of the «*Seek, Test, Treat, and Retain, STTR*» strategy, using an appropriate methodological approach. In nine centers of Dat'AIDS<sup>®</sup> cohort, competing risks analysis (Cox and Fine-Gray) have been implemented in 4669 first-treated patients between September 2002 to March 2012. Our results show that by the end of the 13th month of follow-up one patient in two interrupts, mainly due to intolerance and with an increasing simplification. The therapeutic failure, infrequent, is stable or even decreases. In 1 year of follow-up there was as much intolerance in recent years 2010-2011 (15.7 %) than 2006-2007 (19.4 %) or 2008-2009 (18.8%) ; women, AIDS patients, and those aged 50 and older had an excess risk. Therapeutic failures determinants were: a maximum viral load > 5.0 log<sub>10</sub>copies/ml and Nadir CD4 <200 cells/mm<sup>3</sup>. For Discontinuations/Interruptions due to simplification conversely to drug addicts and AIDS patients, women and first-treated patients with non- nucleoside had an excess risk. Discontinuations/Interruptions due to intolerance remained as frequent as in recent years. This result is important in the era of the STTR which requires a well-tolerated antiretroviral on long- term for sustainable therapeutic success.

**Key words:** First-line HAART; Modifications/Interruptions of treatment; «*Seek, Test, Treat, and Retain (STTR) »* Strategy; Competing risks model; HIV/AIDS; Incidences and risks factors

---

### DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Epidémiologie

---

#### INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Département d'Epidémiologie, Economie de la santé, Santé Publique  
Université Toulouse III Paul Sabatier - Inserm UMR 1027, « Epidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps »  
Faculté de Médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde, 31062 Toulouse, FRANCE

---