



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 mai 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 24 octobre 2003 (J.O. du 18 novembre 2003)

KALETRA (80 mg + 20 mg) /ml, solution buvable 300 ml
Boîte de 5 flacons de 60 ml (CIP : 356 681-9)

KALETRA 133,3mg/33,3mg capsules molles
Boîte de 2 flacons de 90 capsules molles (CIP : 356 679-4)

KALETRA 200 mg / 50 mg, comprimés pelliculés
Boîte de 120 comprimés pelliculés (3 cartons de 5 plaquettes thermoformées de 8 comprimés) (CIP : 376 100-1)
Flacon de 120 comprimés pelliculés (CIP : 376 099-3)

KALETRA 100 mg/ 25 mg comprimés pelliculés
Boîte de 1 flacon de 60 comprimés pelliculés (CIP : 384 420-1)

Laboratoires ABBOTT FRANCE

Lopinavir/ritonavir
J05AE06 / J05AE03

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM et de ses rectificatifs (procédure centralisée) :

- KALETRA, solution buvable 300 ml : 20 Mars 2001
- KALETRA, capsule molle : 20 mars 2001
- KALETRA 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés : 27 juin 2006 ;
- KALETRA 100 mg/25 mg comprimés pelliculés : 18 mars 2008.

Derniers rectificatifs de l'AMM pris en compte : AMM du 24 novembre 2008.

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Lopinavir/ritonavir

1.2. Indication

« KALETRA est indiqué pour le traitement des adultes et des enfants âgés de plus de deux ans infectés par le VIH-1 en association avec d'autres antirétroviraux.

L'expérience clinique de KALETRA est issue principalement de son utilisation chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. Les données disponibles chez les patients multi-traités par des inhibiteurs de protéase sont limitées. Il existe peu de données sur le traitement de sauvetage chez les patients qui ont présenté un échec au traitement par KALETRA.

Chez les patients infectés par le VIH-1 et déjà traités par des inhibiteurs de protéase, le recours au KALETRA devrait être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et sur l'historique du traitement des patients (voir rubriques 4.4 et 5.1)»

1.3. Posologie

KALETRA doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Enfants de moins de 2 ans, insuffisance hépatique, insuffisance rénale : se référer au RCP.

Tableau des recommandations posologiques chez l'enfant : se référer au RCP.

- KALETRA capsules molles:

Chez l'adulte et l'adolescent : la posologie recommandée est de trois capsules, deux fois par jour, à prendre au cours d'un repas. La solution buvable est disponible pour les patients présentant des difficultés à avaler.

Chez l'enfant (âgé de 2 ans et plus) : la solution buvable est la forme recommandée chez l'enfant pour obtenir la posologie la plus précise, en fonction de la surface corporelle (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de KALETRA solution buvable).

- KALETRA solution buvable :

Chez l'adulte et l'adolescent : la posologie recommandée de KALETRA est de 5 ml de solution buvable (400/100 mg) deux fois par jour à prendre au cours d'un repas.

Chez l'enfant (âgé de 2 ans et plus) : la posologie recommandée de KALETRA est de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour au cours d'un repas, jusqu'à un maximum de 400/100 mg deux fois par jour.

- KALETRA comprimés 200 mg/ 50mg:

Chez l'adulte et l'adolescent : la posologie recommandée de KALETRA comprimé est de deux comprimés dosés à 200/50 mg, deux fois par jour, administrés au cours ou en dehors d'un repas.

Chez l'enfant (âgé de 2 ans et plus) : la posologie adulte de KALETRA comprimé (400/100 mg, deux fois par jour) peut être utilisée chez les enfants pesant 40 kg ou plus ou ayant une surface corporelle (SC) de plus de 1,4 m².

- KALETRA comprimés 100 mg/ 25mg:

Chez l'enfant (âgé de 2 ans et plus) : la posologie adulte de KALETRA comprimé (400/100 mg, deux fois par jour) peut être utilisée chez les enfants pesant 40 kg ou plus ou ayant une surface corporelle (SC)* de plus de 1,4 m². Chez les enfants pesant moins de 40 kg ou ayant une surface corporelle (SC)* entre 0,5 et 1,4 m² et capables d'avaler des comprimés, se référer aux tableaux de recommandations posologiques du RCP. Chez les enfants ne pouvant pas avaler des comprimés, veuillez vous reporter au RCP de KALETRA solution buvable. (Cf. RCP)

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 2 juillet 2003

KALETRA 133,3 mg/ 33,3 mg capsules molles et KALETRA (80 mg + 20 mg) /ml solution buvable

Dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

- lopinavir/ritonavir (KALETRA) capsules molles présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en terme d'efficacité par rapport aux autres inhibiteurs de protéase.

- lopinavir/ritonavir (KALETRA) solution buvable présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en termes d'efficacité par rapport aux autres inhibiteurs de protéase ayant une indication et une forme galénique adaptée à la pédiatrie.

A cette occasion, la Commission souligne l'intérêt de disposer d'un nouveau traitement bénéficiant d'une indication en pédiatrie et d'une forme galénique adaptée. De même, la forme solution buvable peut être utilisée chez des adultes ayant des difficultés à avaler.

Avis de la Commission du 19 juillet 2006

KALETRA 200 mg/50 mg comprimés pelliculés

Cette nouvelle forme pharmaceutique en comprimé pelliculé indiquée chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant pesant 40 kg ou plus ou ayant une surface corporelle de plus de 1,3 m² n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la présentation capsules molles.

La Commission souligne que cette nouvelle forme pharmaceutique, administrée à la posologie de 2 comprimés 2 fois par jour (au lieu de 3 capsules molles 2 fois par jour), sans contrainte par rapport aux repas et sans précaution particulière de conservation, contribuera à simplifier les modalités d'administration.

Elle précise que cette nouvelle spécialité KALETRA comprimé pelliculé conserve l'apport thérapeutique de KALETRA capsules molles reconnu par la Commission le 2 juillet 2003.

Avis de la Commission du 25 juin 2008

KALETRA 100/25 mg comprimés pelliculés

KALETRA 100/25 mg, comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à KALETRA solution buvable.

La Commission souligne que cette spécialité, sans contrainte par rapport aux repas et sans précaution particulière de conservation, contribuera à simplifier les modalités d'administration.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2009)

J	: Anti-infectieux généraux à usage systémique
J05	: Antiviraux à usage systémique
J05A	: Antiviraux à action directe
J05AE	: Inhibiteurs de protéase
J05AE03	: ritonavir
J05AE06	: lopinavir

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

KALETRA est le seul médicament associant un inhibiteur de protéase (lopinavir) au ritonavir. Les médicaments comparables sont constitués par les inhibiteurs de protéase (IP) utilisés dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 naïfs ou pré-traités (Cf. tableau 1 ci-après).

Tableau 1 : Inhibiteurs de protéase (IP) utilisés dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 naïfs et pré-traités

SPECIALITE (DCI) Forme pharmaceutique	Adultes/ enfants	Naïfs/pré-traités
Ritonavir (NORVIR) ¹ Capsules molles 100mg et solution buvable 80mg/ml	Adultes Enfants ≥ 2 ans	
Indinavir (CRIXIVAN) ² Gélules 100mg, 200mg, 400mg	Adultes Enfants ≥ 4 ans	Naïfs et pré-traités
Nelfinavir (VIRACEPT) ³ Comprimés pelliculés 250mg, poudre orale 50mg/g	Adultes Enfants ≥ 3 ans	Naïfs et pré-traités
Fosamprénavir (TELZIR) ⁴ Comprimés pelliculés 700mg, suspension buvable 50mg/ml	Adultes Enfants ≥ 6 ans	Naïfs et pré-traités
Atazanavir (REYATAZ) Gélules 150mg, 200mg, 300mg	Adultes	Pré-traités
Saquinavir (INVIRASE) Gélules 200mg, comprimés pelliculés 500mg	Adultes	Naïfs et pré-traités
Tipranavir (APTIVUS) Capsules molles 250mg	Adultes	Lourdement pré-traités
Darunavir (PREZISTA) Comprimés pelliculés 300mg, 400mg, 600mg	Adultes	Lourdement pré-traités

¹ Utilisé à faible dose, comme booster, en association à d'autres IP.

² Peu d'indications en première intention en 2008, compte tenu des autres options disponibles (rapport P. YENI 2008).

³ En juin 2007, les Autorités de santé européennes ont suspendu temporairement l'autorisation de mise sur le marché du VIRACEPT Cette suspension a été levée en octobre 2007 à la suite de garanties supplémentaires apportées par le laboratoire sur la fabrication du produit (www.afssaps.sante.fr).

⁴ Le fosamprénavir est une prodrogue de l'amprénavir, à laquelle il se substitue.

3.2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres antirétroviraux indiqués dans le traitement des patients infectés par le VIH-1.

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

1. Efficacité virologique

- Chez le patient naïf de traitement: (Cf. tableau 2 ci après) :

Le dossier comporte les résultats du suivi à 360 semaines (7 ans) de l'étude de phase II M97-720¹, présentée dans le dossier initial d'inscription, ayant évalué la réponse virologique de KALETRA associé à 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse à 72 et à 204 semaines (Cf. avis de la Commission du 2 juillet 2003).

Les résultats en termes de réponse virologique dans la population en intention de traiter sont les suivants à la 360^{ème} semaine de suivi :

- 59% (59/100) des patients ont eu une charge virale inférieure à 50 copies/ml ;
- 61% (61/100) des patients ont eu une charge virale inférieure à 400 copies/ml.

- Chez le patient prétraité :

Aucune étude publiée n'a été fournie par le laboratoire.

2. Profil de résistance

Le dossier comporte une étude du profil de résistance² de KALETRA à partir des résultats de l'étude M98-863 entre la 24^{ème} et la 108^{ème} semaine de traitement.

Aucune mutation primaire de résistance au lopinavir n'a été rapportée à 108 semaines sur le gène de la protéase du virus chez les patients (n=51) dont la charge virale est détectable dans le groupe lopinavir/ritonavir. (Cf. tableau 2 ci après).

Par ailleurs, le paragraphe « propriétés pharmacodynamiques » du RCP a été actualisé depuis le précédent avis en juin 2008. Les mutations I47A et L76V ont été ajoutées aux mutations observées sur des isolats de rebond virologique présentant une réduction de la sensibilité au lopinavir.

¹ Murphy R, da Silva B, Hicks C., et al. Seven year efficacy of a lopinavir/ritonavir based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-Infected Patients. HIV Clin Trials 2008;9(1):1-10.

² Kempf DJ, King MS, Bernstein B et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. J Infect Dis, 2004; 189: 51-60.

Tableau 2 : Actualisation des données cliniques disponibles (études publiées)

Etudes	Type d'étude	Objectifs	Patients	Design de l'étude	Critère principal	Résultats d'efficacité												
<p>M97-720</p> <p>Poursuite du suivi de S204 à S360 (soit 7 ans)</p>	<p>Etude de Phase II Randomisée Multicentrique En ouvert à partir de S48</p>	<p>Evaluer à 7 ans l'efficacité, la sécurité, la tolérance et la résistance de l'association du LPV/r avec 2 INTI</p>	<p><u>N = 100</u></p> <p>Adultes Naïfs CV > 5000 copies/ml</p>	<p>▪ LPV/r Groupe 1: (n=32) 200mg/100mg 2 fois par jour ou 400mg/100mg 2 fois par jour</p> <p>ou Groupe 2: (n=68) 400mg/100mg 2 fois par jour ou 400mg/200mg 2 fois par jour</p> <p>Tous les sujets ont reçu en ouvert la dose de 400mg /100mg 2 fois par jour à partir de S48</p> <p>▪ Associé à 2 INTIs stavudine+lamivudine</p> <p>Possibilité de remplacer stavudine par ténofovir après 6 ans d'étude (n=37)</p>	<p>Pourcentage de patients ayant une CV < 400 et < 50 copies /ml</p>	<p>Patients ayant CV < 400copies/ml (%)</p> <p>Rappel :S72 : 82% Rappel S204 : 71%</p> <p>S360 : 61% en ITT</p> <p>Patients ayant CV < 50 copies/ml (%)</p> <p>Rappel : S72 : 81% Rappel S204 : 70%</p> <p>S360 : 59% en ITT</p> <p>Augmentation moyenne du taux de CD4 par rapport aux valeurs initiales à S360 :</p> <p>501 cellules/mm3 (n=60)</p> <p>39 ont arrêté le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Effets indésirables : n=16 -Raisons personnelles/autres : n=10 -Perdus de vue : n=9 -Non compliance : n=4 												
<p>Analyse de résistance à partir de l'étude M98-863 entre S24 et S108</p>	<p>Etude de résistance à partir des isolats de rebond virologique des patients inclus dans l'étude M98-863 (étude de phase III, randomisée, double aveugle, multicentrique)</p>	<p>Comparer l'incidence de la résistance aux inhibiteurs de la protéase entre les 2 groupes</p>	<p><u>N= 653</u></p> <p>Adultes Naïfs CV > 400 copies/ml</p> <p><u>Etude de résistance</u> Patients dont CV> 400 copies/ml entre S24 et S108</p>	<p>▪ Groupe 1 : n= 326 LPV/r 400/100mg 2 fois/j + stavudine + lamivudine</p> <p>▪ Groupe 2 : n=327 NFV 750mg 3 fois/j + stavudine + lamivudine</p>	<p>Incidence de la résistance aux inhibiteurs de la protéase</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe 1 LPV/r</th> <th>Groupe 2 NFV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre de patients dont CV> 400 copies/ml entre S24 et S108</td> <td>74/326</td> <td>123/327</td> </tr> <tr> <td>Génotype disponible</td> <td>51/74</td> <td>96/123</td> </tr> <tr> <td>Mutations primaires de la protéase</td> <td>0/51 (0%)**</td> <td>43/96* (45%)**</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : mutations D30N et/ou L90M ** : p<0.001</p> <p>L'absence de résistance au lopinavir a été confirmée par une analyse phénotypique.</p>		Groupe 1 LPV/r	Groupe 2 NFV	Nombre de patients dont CV> 400 copies/ml entre S24 et S108	74/326	123/327	Génotype disponible	51/74	96/123	Mutations primaires de la protéase	0/51 (0%)**	43/96* (45%)**
	Groupe 1 LPV/r	Groupe 2 NFV																
Nombre de patients dont CV> 400 copies/ml entre S24 et S108	74/326	123/327																
Génotype disponible	51/74	96/123																
Mutations primaires de la protéase	0/51 (0%)**	43/96* (45%)**																

LPV/r : lopinavir/ritonavir ; NFV : nelfinavir ; INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; CV : charge virale

3. Tolérance (Actualisation du RCP depuis juin 2008)

Des mises en garde concernant l'allongement de l'intervalle PR et des effets sur l'électrocardiogramme ont été mentionnées dans le RCP.

Le 20/06/2008 : ajout des paragraphes ci-dessous mentionnés suite aux allongements des intervalles PR et QTc observés dans une étude menée chez des sujets adultes sains ayant pour objectif d'évaluer le risque d'allongement de ces intervalles.

Mise en garde spéciales et précautions d'emploi (extrait RCP) :

« Allongement de l'intervalle PR

Le lopinavir/ritonavir a causé un léger allongement asymptotique de l'intervalle PR chez certains sujets adultes sains. De rares cas de bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou du 3ème degré ont été observés, pendant le traitement par lopinavir/ritonavir, chez des patients présentant une cardiomyopathie sous-jacente ou des anomalies préexistantes du système de conduction ou chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle PR (vérapamil ou atazanavir par exemple). KALETRA doit être administré avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.1). »

Propriétés pharmacodynamiques (extrait RCP):

« Effets sur l'électrocardiogramme :

L'intervalle QTcF a été évalué dans une étude croisée, randomisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 39 sujets adultes sains, au cours de laquelle 10 mesures ont été effectuées sur une période de 12 heures au 3ème jour. Les différences maximales des moyennes [limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%] du QTcF par rapport au placebo ont été de 3,6 [6,3] et de 13,1 [15,8] pour respectivement la dose de 400/100mg deux fois par jour et la dose suprathérapeutique de 800/200mg deux fois par jour de lopinavir/ritonavir. L'allongement induit du complexe QRS de 6 ms à 9,5 ms avec la dose élevée de lopinavir/ritonavir (800/200 mg deux fois par jour) contribue à l'allongement de l'intervalle QT. Ces deux traitements ont conduit à des expositions de LPV/r au 3ème jour qui étaient approximativement 1,5 et 3 fois plus élevées que celles observées à l'état d'équilibre avec les doses recommandées de LPV/r en une ou deux fois par jour. Aucun sujet n'a présenté d'allongement du QTcF supérieur ou égal à 60 ms par rapport aux valeurs initiales ni d'intervalle QTcF excédant le seuil éventuellement cliniquement significatif de 500 ms.

Un léger allongement de l'intervalle PR a également été observé le 3ème jour chez les sujets recevant du lopinavir/ritonavir dans la même étude. Les modifications moyennes de l'intervalle PR par rapport aux valeurs initiales se sont réparties entre 11,6 ms et 24,4 ms dans les 12 heures post-dose.

L'intervalle PR maximal a été de 286 ms et aucun sujet n'a présenté de bloc cardiaque du 2ème ou du 3ème degré (voir rubrique 4.4). »

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Une étude avait été demandée par le CEPS le 20 octobre 2003. Cette étude avait pour objectifs de décrire les patients traités et les modalités de prescription, d'évaluer l'impact de ce médicament sur la santé des patients en termes de morbidité (notamment avec les effets secondaires métaboliques) et de décrire la stratégie et l'utilisation de soins et service de santé.

Les résultats intermédiaires de cette étude, ont porté sur la période 2000-2006 à partir de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH). Depuis, de nouveaux traitements et de nouvelles associations thérapeutiques sont apparus et ont modifié les stratégies de prise en charge. Le rapport final de l'étude est prévu en janvier 2010.

Au cours de cette étude, la part des patients débutant un traitement par KALETRA a augmenté entre l'année 2000 (15%) et l'année 2004 (36%). Elle a été de 30% en 2005.

KALETRA a été utilisé préférentiellement chez les patients les plus immunodéprimés.

Le plus souvent, KALETRA a été prescrit avec une association de zidovudine+lamivudine. Cependant, une diversification des produits associés a été constatée au sein des prescriptions depuis 2004.

La progression clinique (survenue d'un nouvel événement classant SIDA ou d'un décès) à 12 mois est de l'ordre de 10%.

Pour l'évolution des paramètres lipidiques, les effectifs sont insuffisants pour avoir des conclusions définitives, mais ces résultats indiquent une forte tendance à une élévation de ces paramètres. Parmi les patients qui ont reçu du KALETRA, il a été recensé 45 infarctus du myocarde (IDM) et 12 accidents vasculaires cérébraux (AVC) au cours de cette étude (incidences respectives de 2.48 /1000 patient/année et de 0.66/1000 patient/année).

A titre comparatif, le taux d'incidence d'IDM obtenu dans l'ensemble de la base FHDH en 2006 était de 1.50/1000 patient/année et le taux d'incidence d'AVC de 0.80/1000 patient/année. Dans la population générale de même âge et de même sexe, ces incidences sont de 0.98/1000 patient/année pour l'IDM et de 0.58/1000 patient/année pour l'AVC.

Les résultats d'une autre étude (cohorte DAD demandé par l'EMEA) indiquent un taux d'incidence d'IDM de 3.65/1000 PA entre 2000 et février 2005.

En termes d'utilisation des services de santé, 12 mois après le début du traitement par KALETRA, 20% des patients ont été hospitalisés (hospitalisation classique). Ils étaient 27% à 24 mois et 33% à 36 mois. Cependant l'incidence des hospitalisations classiques chez l'ensemble des patients mis sous KALETRA est en baisse depuis 2000, de 35,2% en 2000 à 18,6% en 2006.

L'ensemble des résultats de cette étude est présenté en annexe 1.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les données publiées fournies par le laboratoire et prises en compte dans cet avis, ainsi que les données de tolérance³ ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence. Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁴.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations relatives à la prise en charge des personnes infectées par le VIH (rapport YENI) ont été publiées en 2008 (cf. annexe 2).

Un addendum à ces recommandations a été publié le 20 avril 2009 (cf. annexe 3).

KALETRA fait partie des inhibiteurs de protéase à associer préférentiellement lors d'un premier traitement antirétroviral comportant un inhibiteur de protéase.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

6.3.1 Conditionnement : Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

6.3.2 Taux de remboursement : 100 %

Annexe 1 : Avis du groupe Intérêt de santé publique sur les résultats définitifs de l'étude post-inscription (conditions d'utilisation) janvier 2008

Annexe 2 : Place dans le stratégie thérapeutique - Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2008 sous la direction du Professeur Patrick YENI » (www.sante.gouv.fr).

Annexe 3 : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Addendum du 20 avril 2009

³ Douzième rapport périodique de pharmacovigilance (01/10/2007 – 30/09/2008).

⁴ Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2008. Recommandations du groupe d'experts.- Addendum du 20 avril 2009 au rapport de 2008.

ANNEXE 1

AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTÉ PUBLIQUE SUR LES RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES DE L'ÉTUDE POST-INSCRIPTION KALETRA (CONDITIONS D'UTILISATION) Rapport final de Janvier 2008

PROTOCOLE : Evaluation de l'intérêt en Santé Publique du Kaletra® à partir de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH)
VERSION : Rapport final de janvier 2008
SPECIALITE : Kaletra®
LABORATOIRE : **Abbott France**
DATE AVIS : 06/05/08 (complément de résultats)
26/02/2009 (complément d'information final)

I. RAPPEL DE LA DEMANDE

La demande a été inscrite dans la convention CEPS/laboratoire du 20/10/2003. Le libellé est :
« Le laboratoire s'engage à mener une étude épidémiologique sur une population représentative des patients traités par Kaletra®, en conditions réelles de prescription, et sur le long terme. Cette étude devra permettre :

- de décrire les modalités de prescription (indication, co-prescriptions, ...) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie en particulier traitements antérieurs, ...)
- d'évaluer l'impact de ce médicament sur la santé de la population concernée en termes de morbidité (en rapport notamment avec les effets secondaires métaboliques)
- d'évaluer l'impact de ce médicament sur la résistance aux anti-rétroviraux
- de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé. »

Validation du protocole de l'étude sur les « conditions d'utilisation » par le groupe ISP le 20/12/2005.

Les résultats présentés dans ce rapport concernent la description des patients traités, les modalités de prescription, l'évaluation de l'impact de ce médicament sur la santé de la population concernée en termes de morbidité, description de la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé et ne comprennent pas les aspects concernant l'impact de ce médicament sur la résistance aux anti-rétroviraux qui fait l'objet d'une autre étude en cours de réalisation

II. RÉSULTATS PRÉSENTÉS

L'étude a porté sur la période 2000- 2006 au sein de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH).

1. DESCRIPTION DES PATIENTS TRAITÉS

Un total de 25 964 patients VIH-1+ correspondait aux critères d'inclusion de l'étude effectuée sur la période 2000 au 1^{er} semestre 2006 (2001 pour les naïfs et les naïfs d'IP), dont 6 897 d'entre eux ont reçu du Kaletra®.

1.1. PATIENTS NAÏFS DE TOUT TRAITEMENT

Au total, 10802 patients VIH-1+ naïfs d'antirétroviraux ont initié un traitement antirétroviral entre l'année 2001 et le premier semestre 2006. Leur médiane de lymphocytes CD4 était de 145 cellules/mm³ et celle de charge virale de 5,14 log. En 2001, 10,2% des prescriptions initiales (n=223) d'associations antirétrovirales chez les patients naïfs contiennent du Kaletra®, cette proportion est de 39,1% (n=804) en 2004 et fléchit un peu en 2006 (30,8% au premier semestre 2006). Concernant les caractéristiques des patients mis sous Kaletra® par rapport aux patients sous d'autres traitements, on observe des différences statistiquement significatives notamment, une proportion plus importante de patients de sexe masculin (72,4% vs 65,7%), une proportion plus importante de patients d'origine

Subsaharienne (24,9% vs 23%) et une proportion plus importante de patients un peu plus âgés (âge médian de 39,1 ans vs 38,2 ans). Ces différences statistiquement significatives concernent également la maladie des patients mis sous Kaletra® qui se caractérise par une connaissance de la séropositivité plus récente, par une prise en charge plus tardive et par une immuno-dépression plus profonde avec des lymphocytes CD4 plus bas (taux médian CD4 de 145/mm³ vs 211/mm³), avec une proportion de patients présentant un taux initial CD4 < 200/mm³ ou stade SIDA, plus importante (66% vs 51%) et avec une charge virale plus élevée (charge virale médiane de 5,14 log vs 4,88 log).

1.2. PATIENTS PRÉTRAITÉS, NAÏFS D'INHIBITEUR DE PROTÉASE

Au total, 4 184 patients VIH-1+ ayant été traités par antirétroviraux mais naïfs d'inhibiteurs de protéase ont initié un traitement antirétroviral entre l'année 2001 et le premier semestre 2006, dont 21% d'entre eux (n=867) ont reçu du Kaletra®. On observe l'augmentation du nombre de prescriptions de Kaletra® jusqu'en 2004, puis une diminution : Kaletra® est l'IP de première intention pour 11%, 27% et 15% des patients respectivement en 2001, en 2004 et au 1^{er} semestre 2006. Concernant les caractéristiques des patients mis sous Kaletra® par rapport aux patients sous d'autres traitements, on observe des différences statistiquement significatives, notamment, une proportion plus importante de patients un peu plus âgés (âge médian de 40,4 ans vs 39,4 ans) et une proportion plus importante de patients qui ont eu recours à une prophylaxie (40,9% vs 30,2%). Ces différences statistiquement significatives concernent également la maladie des patients mis sous Kaletra® caractérisée par un stade plus avancé avec une durée de la séropositivité plus longue (durée médiane de séropositivité de 102 vs 92 mois), avec des lymphocytes CD4 plus bas (taux médian CD4 de 214/mm³ vs 278/mm³), avec une charge virale plus élevée (charge virale médiane de 4,71 log vs 4,41 log) et avec une proportion plus importante de patient avec un événement SIDA (23,5 vs 17,4).

1.3. PATIENTS PRÉTRAITÉS, DEJA EXPOSÉS A AU MOINS 2 INRT, 1 INNRT ET 2 IP[5]

Au total, 2 878 patients déjà fortement pré-exposés ont eu une modification de traitement antirétroviral entre les années 2000 et 2006 et 39,6% d'entre eux ont reçu du Kaletra®. Concernant les caractéristiques des patients mis sous Kaletra® par rapport aux patients sous d'autres traitements, on observe des différences statistiquement significatives sur le stade la maladie avec une durée de la séropositivité plus longue (durée médiane de séropositivité de 135 mois vs 124), avec des lymphocytes CD4 plus bas (taux médian CD4 de 169/mm³ vs 234/mm³), avec une charge virale plus élevée (charge virale médiane de 4,81 log vs 4,51 log) et avec une proportion plus importante de patient avec un événement SIDA (49,6 vs 44,4).

1.4. AUTRES PATIENTS PRÉTRAITÉS

Dans ce dernier cas, on observe un total de 8 100 patients, dont 24% d'entre eux ont reçu du Kaletra®. Concernant les caractéristiques des patients mis sous Kaletra® par rapport aux patients sous d'autres traitements, on observe des différences statistiquement significatives sur le stade la maladie avec des lymphocytes CD4 plus bas (taux médian CD4 de 201/mm³ vs 262/mm³), avec une charge virale plus élevée (charge virale médiane de 4,62 log vs 4,39 log) et avec une proportion plus importante de patient avec un événement SIDA (40,1 vs 39,2).

2. DESCRIPTION DES MODALITÉS DE PRESCRIPTION

2.1. PATIENTS NAÏFS DE TOUT TRAITEMENT

Chez ces patients, entre l'année 2001 et le 1^{er} semestre 2006, on constate que les deux associations thérapeutiques les plus prescrites, ont été les trithérapies incluant 2 NRTI et 1 IP (48,8%) ou incluant 2 NRTI et 1 NNRTI (26,6%), conformément aux recommandations en vigueur. De même, l'association comprenant le Kaletra® la plus prescrite, était constituée par : AZT + 3TC + LPV/RTV[6]. Son nombre de prescription avait augmenté jusqu'en 2004 puis diminué depuis 2005 au profit de nouvelles associations telles que FTC + TNF + EVF et FTC + TNF + LPV/RTV qui représentaient au 1^{er} semestre 2006 respectivement 17,1% et 15,3% des associations prescrites. A l'inverse l'association fixe AZT + 3TC + ABC (Trizivir®) a vu son nombre de prescriptions diminuer de 18,2% des

5 Patients prétraités déjà exposés à au moins de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse, un inhibiteur non nucléosidiques de la réverse transcriptase et 2 inhibiteurs de protéase

6 Liste des abréviations des molécules antirétrovirales en fin du document

prescriptions en 2001 à 2,8% au 1^{er} semestre 2006. Les associations les plus fréquentes qui comprennent le Kaletra® ont été AZT+3TC, D4T+3TC, FTC+TNF et 3TC+TNF.

2.2. PATIENTS PRÉTRAITÉS, NAÏFS D'INHIBITEUR DE PROTÉASE

Chez ces patients, entre l'année 2001 et le 1^{er} semestre 2006, l'association antirétrovirale la plus prescrite a été l'association fixe AZT + 3TC + ABC (Trizivir®) qui représentait 10,7% de l'ensemble des prescriptions de cette période mais plus que 5,7% des prescriptions au 1^{er} semestre 2006. L'association comprenant du Kaletra®, AZT+3TC+LPV/RTV a été la deuxième association la plus prescrite au cours de cette période dont le nombre de prescriptions a augmenté jusqu'en 2003, puis diminuée avec l'apparition de nouvelles associations thérapeutiques telles que FTC+TNF+EFV et FTC+TNF+ATV/RTV. Ces 2 dernières ont vu le nombre de prescriptions augmenter depuis 2005 jusqu'à correspondre respectivement à 16,6% et à 13,5% des associations prescrites au 1^{er} semestre 2006.

2.3. PATIENTS PRÉTRAITÉS, DEJA EXPOSÉS A AU MOINS 2 INRT, 1 INNRT ET 2 IP

Il existe une très grande hétérogénéité des prescriptions antirétrovirales chez ces patients déjà fortement pré-exposés, en impasse thérapeutique. Ainsi 95% de l'ensemble des associations thérapeutiques sont constituées d'associations dont la part de chacune a été inférieure à 5%.

2.4. AUTRES PATIENTS PRÉTRAITÉS

Chez ces patients, entre l'année 2000 et le 1^{er} semestre 2006, les associations thérapeutiques prescrites ont été très variées. Comme chez les autres patients, le nombre de prescriptions de Kaletra® a progressé jusqu'en 2003 pour ensuite diminuer avec l'apparition des nouvelles associations (FTC+TNF+EFV et FTC+TNF+ATV/RTV).

Au cours de cette période l'association AZT+3TC a été la plus fréquemment coprescrite avec le Kaletra® pour représenter jusqu'à 15,9% des coprescriptions.

3. IMPACT SUR LA MORBIDITE

Rappel : seules les données à partir de 2005 permettent de documenter la co-infection VIH-VHC, la consommation d'alcool et de tabac, les lipides, les transaminases, les causes d'arrêt de chaque antirétroviral et la prescription d'un génotype.

3.1. PATIENTS NAÏFS DE TOUT TRAITEMENT

Afin d'avoir un recul minimum de 12 mois, seuls les patients naïfs d'antirétroviraux ayant débuté un traitement avec Kaletra® entre 2001 et 2005 et disposant d'au moins un suivi postérieur à la mise sous Kaletra® ont été étudiés (n=2 583 patients).

3.1.1 Arrêt du Kaletra®

Les résultats des modèles de Cox (modèles non présentés) n'ont pas montré de différence des risques d'arrêt du Kaletra® selon les taux de CD4. Mais ils ont montré un risque d'arrêt plus élevé sur la période d'initiation du Kaletra® de 2004-2005 par rapport à la période 2001-2003. Ainsi on observe, 12 mois après l'initiation du Kaletra® que 25 % des patients naïfs (IC95% = [22 ; 28]) ont arrêté pour la période 2004-2005 par rapport aux 22% des patients (IC95% = [20 ; 24]) de la période 2001-2003 avec respectivement une durée médiane de traitement de 24 mois et de 31 mois. Vingt quatre mois après l'initiation du traitement, ces fréquences d'arrêt chez ces patients naïfs sont respectivement de 50% (IC95% = [46 ; 54]) et de 44% (IC95% = [42 ; 47]) pour la période 2004-2005 et pour la période 2001-2003. Les causes d'arrêt (n=180) recueillies depuis 2005 étaient dans 39% des cas une intolérance et dans 4% des cas une inefficacité.

3.1.2 Survenue d'une charge virale <500 copies/ml

La valeur médiane de la charge virale à l'initiation du Kaletra® est de 5,15 log et cette charge virale est similaire quelle que soit la période d'initiation du Kaletra® (2001-2003 ou 2004-2005). Les résultats des tests des modèles à risque compétitif (non présentés) ont montré une probabilité de survenue de charge virale indétectable plus élevée pour la période d'initiation du Kaletra® 2004-2005 par rapport à celle de 2001-2003 (p=0,0007) et pour un taux initial CD4≥200/mm³ que par rapport à un taux initial CD4<200mm³ ou stade SIDA (p=0,02).

Chez les patients avec un taux initial CD4<200mm³ ou stade SIDA, la probabilité de charge virale indétectable (<500 copies/ml) est de 79% (IC95% = [76 ; 81]) et de 82% (IC95% = [80 ; 84]) après

respectivement 12 mois et 24 mois de traitement par Kaletra®. Chez les patients présentant un taux initial CD4 \geq 200/mm³, cette probabilité est de 82% (IC95% = [79 ; 85]) et de 85% (IC95% = [83 ; 88]) après respectivement 12 et 24 mois de traitement par Kaletra®. La durée médiane pour rendre cette charge virale indétectable est de 3,6 mois chez les patients avec un taux initial CD4<200/mm³ ou stade SIDA et de 3,3 mois chez les patients avec un taux initial CD4 \geq 200/mm³.

3.1.3 Augmentation de CD4 \geq 100/mm³ depuis l'initiation de Kaletra®

Les résultats des tests relatifs aux modèles à risque compétitif montrent une probabilité plus élevée de survenue d'augmentation de 100 CD4/mm³ en 2004-2005 comparativement à 2001-2003 (p=0,009). Les délais médians de la survenue de cette augmentation sont de 6,9 mois (période 2001-2003) et de 5,0 mois (période 2004-2005).

Une différence significative apparaît également si l'on considère le taux de CD4 (p=0,0001) où l'augmentation de 100 CD4/mm³ est obtenue après mise sous Kaletra® après un délai médian de 7,9 mois chez les patients avec un taux initial CD4<200/mm³ et après un délai médian de 4,8 mois chez les patients avec un taux initial CD4 \geq 200/mm³.

Les probabilités d'augmentation de 100 CD4/mm³ chez les 2 types de patients (Taux CD4<200/mm³ et taux de CD4 \geq 200/mm³) étaient respectivement de 70% (IC95% = [67 ; 73]) et de 62% (IC95% = [59 ; 64]) à 12 mois de traitement et de 78% (IC95% = [76 ; 81]) et de 75% (IC95% = [73 ; 77]) à 24 mois.

3.1.4 Un taux de CD4 devenant \geq 200/mm³ parmi les patients ayant moins de 200 CD4/mm³ à l'initiation du Kaletra®

Les résultats des modèles à risque compétitif montrent une différence des probabilités selon la période d'initiation du Kaletra® (p=0,0005). La probabilité d'un taux de CD4 devenant \geq 200/mm³ à 12 mois est de 50% (IC95% = [47 ; 54]) pour 2001-2003 et de 59% (IC95% = [56 ; 63]) pour 2004-2005.

3.1.5 Survenue d'un nouvel événement classant SIDA ou d'un décès

Au total, 392 patients ont présenté une progression clinique (pathologie classante SIDA ou décès) dont 355 avec un taux initial CD4<200 mm³ ou stade SIDA et 37 patients avec un taux initial CD4 \geq 200/mm³.

Les résultats des modèles de Cox ne montrent pas de différence (résultats non présentés) selon l'année d'initiation du Kaletra®. Chez les 2 types de patients (Taux CD4<200/mm³ ou stade SIDA et taux CD4 \geq 200/mm³), le risque de progression clinique est respectivement de 18% (IC95% = [16 ; 20]) et de 3% (IC95% = [2 ; 4]) à 12 mois et de 22% (IC95% = [20 ; 24]) et de 4% (IC95% = [3 ; 6]), à 24 mois.

3.1.6 Survenue d'un nouvel événement classant SIDA ou d'un décès ou d'une hospitalisation classique

Un total de 771 patients a présenté une progression clinique ou une hospitalisation classique. Les résultats des modèles de Cox ont montré (résultats non présentés) une absence de différence de risque selon l'année d'initiation du Kaletra®, mais une différence selon le taux de CD4 (p<0,0001). Chez les 2 types de patients (Taux CD4<200/mm³ ou stade SIDA et taux initial CD4 \geq 200/mm³), la probabilité de survenue d'un événement classant SIDA, d'un décès ou d'une hospitalisation est respectivement de 31% (IC95% = [29 ; 33]) et de 13%, (IC95% = [11 ; 15]) après 12 mois et de 37% (IC95% = [34 ; 39]) et de 17% (IC95% = [14 ; 20]) à 24 mois.

3.2. PATIENTS PRETRAITES, NAÏFS D'INHIBITEUR DE PROTEASE

Afin d'avoir un recul minimum de 12 mois, seuls les patients naïfs d'IP ayant débuté un traitement avec Kaletra® entre les années 2001 et 2005 et disposant d'au moins un suivi postérieur à la mise sous Kaletra® ont été étudiés (n=804 patients).

3.2.1 Arrêt du Kaletra®

Les résultats des modèles de Cox (modèles non présentés) montre un risque d'arrêt du Kaletra® moins important chez les patients avec un taux CD4 \geq 200/mm³ (HR=0,78, IC95% = [0,62 ; 0,96], p=0,02), un risque d'arrêt plus important avec une initiation du Kaletra® en 2004-2005 par rapport à 2001-2003 (HR=1,47, IC95% = [1,13 ; 1,90], p=0,003).

Les proportions de patients naïfs d'inhibiteur de protéase qui ont arrêté Kaletra® sont de 24% (IC95% = [21 ; 27]) et de 38% (IC95% = [34 ; 41]) respectivement après 12 mois et 24 mois. Chez les patients qui ont débuté le Kaletra® en 2001-2003, ces proportions d'arrêt sont de 21% à 12 mois (IC95% = [17 ; 24]) et de 35% à 24 mois (IC95% = [31 ; 39]) contre des proportions d'arrêt de 31% à 12 mois (IC95% = [24 ; 37]) et de 44% (IC95% = [36 ; 52]) Chez les patients qui ont débuté le Kaletra® en 2004-2005.

Les proportions d'arrêt de Kaletra® chez les patients avec un taux initial CD4<200/mm³ sont respectivement de 24% (IC95% = [15 ; 26]) et de 40% (IC95% = [34 ; 46]) après 12 et 24 mois. Ces proportions d'arrêt chez les patients avec un taux initial CD4≥200/mm³ sont respectivement de 23% (IC95% = [23 ; 40]) et de 36% (IC95% = [31 ; 41]) après 12 et 24 mois. Les causes d'arrêt recueillies depuis 2005 (n=34) étaient une intolérance (29% des cas) et une inefficacité (15%).

3.2.2 Survenue d'une charge virale <500 copies/ml

A l'initiation du Kaletra®, la charge virale médiane était de 4,70 log. Les résultats des tests relatifs aux modèles à risque compétitif (modèles non présentés) ne montrent pas de différence de probabilité de survenue de charge virale indétectable selon la période d'initiation de Kaletra® considérée mais cette probabilité est plus élevée pour un taux initial CD4≥200/mm³ que pour un taux initial CD4 <200mm³ ou stade SIDA (p=0,009).

Après 12 mois de traitement par Kaletra®, les probabilités de charge virale indétectable (<500 copies/ml) sont de 66% (IC95% = [62 ; 72]) chez les patients avec un taux initial CD4<200/mm³ et de 75% (IC95% = [70 ; 79]) pour les autres patients. Ces probabilités, à 24 mois sont respectivement de 70% (IC95% = [65 ; 75]) et de 78% (IC95% = [74 ; 82]) pour les 2 types de patients (taux initial CD4≥200/mm³ et taux initial CD4<200mm³ ou stade SIDA).

3.2.3 Augmentation de CD4 ≥ 100/mm³ depuis l'initiation de Kaletra®

Les résultats des tests relatifs aux modèles à risque compétitif ne montrent pas de différence selon le taux de CD4 et l'année d'initiation du Kaletra®. Les probabilités d'augmentation de 100 CD4/mm³ sont respectivement de 53% (IC95% = [49 ; 57]) et de 64% (IC95% = [60 ; 67]) à 12 mois et à 24 mois.

3.2.4 Un taux de CD4 devenant ≥200/mm³ parmi les patients ayant moins de 200 CD4/mm³ à l'initiation du Kaletra®

Les résultats des tests relatifs aux modèles à risque compétitif ne montrent pas de différence selon l'année d'initiation du Kaletra®. Ainsi ces 374 patients ont atteint un taux CD4≥200/mm³ avec un délai médian de 13 mois. Les probabilités d'augmentation à un taux de CD4≥200/mm³ sont respectivement de 48% (IC95% = [43 ; 54]) et de 59% (IC95% = [54 ; 65]) à 12 mois et à 24 mois.

3.2.5 Survenue d'un nouvel événement classant SIDA ou d'un décès

Au total, 95 patients naïfs d'inhibiteur de protéase ont présenté une progression clinique (pathologie classante SIDA ou décès) dont 65 avec un taux initial CD4 <200 mm³ ou stade SIDA et 30 avec un taux initial CD4≥200/mm³. Sur l'ensemble de ces patients, les probabilités de survenue d'un événement classant SIDA ou d'un décès sont respectivement de 8% (IC95% = [6 ; 10]) et de 11% (IC95% = [8 ; 13]) à 12 mois et 24 mois après initiation du Kaletra®. Les risques de progression clinique chez les patients avec CD4<200/mm³ ou stade SIDA sont, de 13% (IC95% = [9 ; 16]) et de 17% (IC95% = [13 ; 21]), respectivement à 12 et 24 mois après initiation du Kaletra®. Ces risques sont pour les patients avec un taux initial CD4 ≥200/mm³ de 4% (IC95% = [2 ; 6]) et de 6% (IC95% = [3 ; 8]), respectivement à 12 et 24 mois après initiation du traitement par Kaletra®.

3.2.6 Survenue d'un nouvel événement classant SIDA ou d'un décès ou d'une hospitalisation classique

Au cours du suivi, 217 patients ont présenté une progression clinique ou une hospitalisation classique. Sur l'ensemble des patients, la probabilité de survenue d'un événement classant SIDA, d'un décès ou d'une hospitalisation, 12 mois après l'initiation de Kaletra®, est de 20% (IC95% = [17 ; 22]). Ces risques chez les patients avec un taux initial CD4<200/mm³ ou stade SIDA sont de 28% (IC95% = [23 ; 33]) et de 37% (IC95% = [32 ; 43]), respectivement à 12 et 24 mois. Ces risques sont pour les autres patients (taux initial CD4≥200/mm³) de 12% (IC95% = [9 ; 15]) et de 19% (IC95% = [15 ; 23]) à 12 et 24 mois.

3.3. PATIENTS PRETRAITES, DEJA EXPOSES A AU MOINS 2 INRT, 1 INNRT ET 2 IP

Au total, 1 115 patients prétraités ont débuté un traitement par Kaletra® entre 2000 et 2005.

3.3.1 Arrêt du Kaletra®

Les résultats des modèles de Cox (modèles non présentés) ont montré une absence de différence des risques d'arrêt du Kaletra® selon le taux de CD4. En revanche, comme pour les patients naïfs d'ARV ou d'IP, le risque d'arrêt était plus faible pour une initiation du Kaletra® en 2000-2001 par rapport à une initiation en 2002-2003 (HR=0,80, IC95% = [0,65 ; 0,99], p=0,04) ou en 2004-2005 (HR=0,46, IC95% = [0,30 ; 0,69], p=0,0002). Douze mois après l'initiation de Kaletra®, 17% (IC95% = [13 ; 21]) de ces patients ont arrêté le Kaletra® et 24 mois après, cette proportion est de 33% (IC95% = [29 ; 36]). Les causes d'arrêt (n=51) recueillies étaient essentiellement liées à une inefficacité (39%) et à une intolérance (35%).

3.3.2 Survenue d'une charge virale <500 copies/ml

A l'initiation du Kaletra®, la charge virale médiane était de 4,82 log. Cette charge virale médiane est différente selon les périodes d'initiation du traitement : 4,89 (IQR = [4,27 ; 5,40]) en 2000-2001, 4,55 (IQR = [3,87 ; 5,11]) en 2002-2003 et 4,47 en 2004-2005 (IQR = [3,79 ; 5,09]).

Pour les patients avec taux initial CD4<200/mm³, Les probabilités de charge virale indétectable (<500 copies/ml) après 12 mois de Kaletra® sont de 33% (IC95% = [29 ; 38]) en 2000-2001, de 47% (IC95% = [37 ; 56]) en 2002-2003 et de 51% (IC95% = [30 ; 70]) en 2004-2005. A 24 mois, ces probabilités sont respectivement de 36% (IC95% = [32 – 40]) en 2000-2001, de 54% (IC95% = [44 – 63]) en 2002-2003 et de 75% (IC95% = [40 – 100]) en 2004-2005. Les taux de succès virologiques sont plus élevés pour les patients avec un taux initial CD4≥ 200/mm³.

3.3.3 Augmentation de CD4 ≥ 100/mm³ depuis l'initiation de Kaletra®

Les résultats des tests relatifs aux modèles à risque compétitif ne montrent pas de différence selon l'année d'initiation du Kaletra®. En revanche, après 12 mois de traitement, les probabilités d'augmentation de 100 CD4/mm³ sont de 32% (IC95% = [29 ; 36]) chez ces patients fortement prétraités avec un taux initial CD4<200/mm³ et de 52% (IC95% = [47 ; 57]) chez les patients avec un taux initial CD4≥200/mm³. Après 24 mois de traitement, ces probabilités sont respectivement de 41% (IC95% = [37 ; 46]) et de 60% (IC95% = [56 ; 65]).

3.3.4 Un taux de CD4 devenant ≥200/mm³ parmi les patients ayant moins de 200 CD4/mm³ à l'initiation du Kaletra®

Les résultats des tests relatifs aux modèles à risque compétitif ne montrent pas de différence selon l'année d'initiation du Kaletra®. Parmi ces patients Les probabilités d'avoir un taux CD4≥200/mm³ sont respectivement de 32% (IC95% = [29 ; 36]) et de 42% (IC95% = [38 ; 46]) à 12 et à 24 mois.

3.3.5 Survenue d'un nouvel événement classant SIDA ou d'un décès

Au total, 295 patients ont présenté une progression clinique (pathologie classante SIDA ou décès) dont 235 avec un taux initial CD4<200 mm³ ou stade SIDA et 60 autres avec un taux initial CD4≥200/mm³. Sur l'ensemble de ces patients, Les probabilités de survenue d'un événement classant SIDA ou d'un décès sont respectivement de 11% (IC95% = [9 ; 13]) et de 17% (IC95% = [15 ; 19]), à 12 et 24 mois après l'initiation du Kaletra®. Les risques de progression clinique chez les patients avec un taux initial CD4<200/mm³ ou stade SIDA sont de 17% (IC95% = [14 ; 20]) et de 24% (IC95% = [22 ; 29]), respectivement à 12 et 24 mois après initiation du Kaletra®. Ces risques chez les patients avec un taux initial CD4≥ 200/mm³ sont de 4% (IC95% = [2 ; 5]) et de 6% (IC95% = [4 ; 8]) respectivement à 12 et 24 mois après initiation du Kaletra®.

3.3.6 Survenue d'un nouvel événement classant SIDA ou d'un décès ou d'une hospitalisation classique

Au cours du suivi, 573 patients ont présenté une progression clinique ou une hospitalisation classique. Sur l'ensemble des patients, la probabilité de survenue d'un événement classant SIDA, d'un décès ou d'une hospitalisation est de 26% (IC95% = [18 ; 29]), 12 mois après l'initiation de Kaletra®. Ce risque à 12 mois est de 37% (IC95% = [33 ; 40]) pour les patients avec un taux de CD4<200/mm³ ou stade SIDA et ce risque est plus faible pour les patients avec un taux initial CD4≥200/mm³ : 12% (IC95% =

[9; 15]). A 24 mois, ces risques sont respectivement de 49% (IC95% = [45 ; 53]) et de 21% (IC95% = [18 ; 25]).

3.4. AUTRES PATIENTS PRETRAITES

Au total, 1 785 patients prétraités ont débuté le Kaletra® entre 2000 et 2005.

3.4.1 Arrêt du Kaletra®

Les résultats des modèles de Cox (modèles non présentés) ont montré une différence des risques d'arrêt du Kaletra® selon le taux de CD4 et la période d'initiation : le risque d'arrêt était plus important chez les patients qui ont débuté le Kaletra® en 2002-2003 par rapport à ceux qui l'ont débuté en 2000-2001 (HR= 1,32, IC95% = [1,12 ; 1,57], p=0,001) ou par rapport à ceux qui l'ont débuté en 2004-2005 qu'en 2000-2001 (HR= 2,36, IC95% = [1,91 ; 2,92], p<0,0001). Ce risque d'arrêt est plus faible pour un taux initial CD4≥200 mm3 (HR = 0,84, IC95% = [0,73 ; 0,97], p=0,02). Douze mois après l'initiation du Kaletra®, 19% (IC95% = [17 ; 21]) de ces patients ont arrêté le Kaletra® et 24 mois après, cette proportion est de 34% (IC95% = [31 ; 36]). Les causes d'arrêt recueillies étaient essentiellement liées à une intolérance (37% des cas) ou à une inefficacité (16%).

3.4.2 Survenue d'une charge virale <500 copies/ml

A l'initiation du Kaletra®, la charge virale médiane était de 4,61 log (IQR = [3,83 ; 5,20]) et cette charge est similaire selon les périodes d'initiation du traitement. Les résultats des modèles de risque compétitif (modèles non présentés) ont montré que la probabilité de charge virale indétectable (<500 copies/ml) après 12 mois de Kaletra® augmente avec la période d'initiation : 64% (IC95% = [61 ; 68]) en 2000-2001, 69% (IC95% = [66 ; 72]) en 2002-2003 et 70% (IC95% = [65 ; 74]) en 2004-2005. A 24 mois, ces probabilités sont respectivement de 68% (IC95% = [64 ; 71]) en 2000-2001, de 74% (IC95% = [71 ; 79]) en 2002-2003 et de 74% (IC95% = [69 ; 78]) en 2004-2005. De même chez les patients avec un taux initial de CD4<200/mm3, cette probabilité est à 12 mois de 63% (IC95% = [59 ; 66]) et elle est de 72% (IC95% = [69 ; 75]) chez les patients avec un taux initial de CD4≥200 /mm3. A 24 mois, ces probabilités sont respectivement de 67% (IC95% = [64 ; 71]) et de 76% (IC95% = [73 ; 79]).

3.4.3 Augmentation de CD4 ≥ 100/mm3 depuis l'initiation de Kaletra®

Les résultats des tests relatifs aux modèles à risque compétitif ne montrent pas de différence selon l'année d'initiation du Kaletra®. En revanche, selon le taux de CD4, les probabilités d'augmentation de 100 CD4/mm3 sont de 43% (IC95% = [39 ; 46]) chez les patients avec des CD4<200/mm3 et de 54% (IC95% = [50 ; 57]) chez les patients avec des CD4≥200/mm3 après 12 mois de traitement. Ces probabilités sont respectivement de 55% (IC95% = [52 ; 59]) et de 64% (IC95% = [60 ; 67]) après 24 mois de traitement.

3.4.4 Un taux de CD4 devenant ≥200/mm3 parmi les patients ayant moins de 200 CD4/mm3 à l'initiation du Kaletra®

Les résultats des tests relatifs aux modèles à risque compétitif ne montrent pas de différence selon l'année d'initiation du Kaletra®. Les probabilités d'augmentation d'un taux de CD4 devenant ≥200/mm3 sont de 42% à 12 mois (IC95% = [39 ; 46]) et de 54% à 24 mois (IC95% = [51 ; 58]).

3.4.5 Survenue d'un nouvel événement classant SIDA ou d'un décès

Au total, 295 patients ont présenté une progression clinique (pathologie classante SIDA ou décès) dont 219 avec un taux initial CD4<200 mm3 ou stade SIDA et 76 avec un taux initial CD4≥200/mm3.

A 12 mois, le risque de progression clinique est de 15% (IC95% = [13 ; 18]) pour les patients avec CD4<200/mm3 ou stade SIDA et ce risque est de 3% (IC95% = [2 ; 4]) pour les patients avec un taux initial CD4≥ 200/mm3. A 24 mois, ces risques sont respectivement de 21% (IC95% = [18 ; 24]) et de 5% (IC95% = [3 ; 6]).

3.4.6 Survenue d'un nouvel événement classant SIDA ou d'un décès ou d'une hospitalisation classique

Au cours du suivi, 629 patients ont présenté une progression clinique ou une hospitalisation classique. A 12 mois, le risque est de 30% (IC95% = [27 ; 33]) pour les patients avec un taux initial de CD4<200/mm3 ou stade SIDA et ce risque est plus faible pour les patients avec un taux initial

CD4 \geq 200/mm³ : 11% (IC95% = [9; 13]). A 24 mois, ces risques sont respectivement de 41% (IC95% = [37 ; 44]) et de 17% (IC95% = [15 ; 20]).

3.5. SURVENUE D'UN INFARCTUS DU MYOCARDE ET/OU D'UN ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

3.5.1 Survenue d'un infarctus du myocarde

Parmi les 6 897 patients qui avaient débuté un traitement avec Kaletra®, 45 (3 femmes et 42 hommes) ont présenté un infarctus du myocarde dont 12 patients naïfs d'antirétroviral ou naïfs d'IP et 33 patients prétraités. L'âge médian de survenue de l'IDM était de 49 ans (53 ans chez les naïfs et 48 ans chez le prétraités). Globalement, le taux d'incidence est de 2,48/1 000 personnes-années. Il est plus élevé chez les patients prétraités que chez les naïfs avec respectivement 3,09 (IC95% = [2,03 ; 4,14]) versus 1,62 (IC95% = [0,70 ; 2,53]). A titre comparatif, le taux d'incidence d'IDM obtenue dans l'ensemble de la base FHDH en 2006 était de 1,50/ 1 000 PA. Enfin, les résultats⁷ de la cohorte DAD (cohorte prospective dans 11 pays (Europe, Amérique du nord et Australie) et spécifiquement dédiée à l'étude du risque cardio-vasculaire chez les patients infectés par le VIH) indiquent un taux d'incidence d'IDM de 3,65/1 000 PA entre 2000 et février 2005.

3.5.2 Survenue d'un accident vasculaire cérébral

Au total, 12 patients ont eu un AVC (2 femmes et 10 hommes), l'âge médian de survenue de l'AVC était de 51 ans. Le taux d'incidence global est de 0,66 /1 000 PA (IC95% = [0,29 ; 1,03]). A titre comparatif, le taux d'incidence d'AVC était de 0,80/1 000 PA dans l'ensemble de la base FHDH en 2006.

Il n'a pas été effectué de comparaison dans la base DMI2 de l'incidence des événements cardio-vasculaires chez les patients traités par Kaletra® à ceux non traités par Kaletra®, ainsi qu'à ceux recevant d'autres inhibiteurs de protéase. Cependant, concernant ces événements cardio-vasculaires, le laboratoire indique que les données de 2 études en cours (étude la cohorte DAD initiée en 1999 à la demande l'EMEA et l'étude cas témoin emboîté dans la cohorte FHDH ANRS CO4), vont bientôt être disponibles.

3.6. ANALYSES DE SENSIBILITE

Des analyses de sensibilité ont été menées (les perdus de vue ayant été considérés comme ayant une incidence double d'événement clinique). Elles ont donné des résultats très similaires aux analyses principales.

3.7. EVOLUTION DES PARAMETRES LIPIDIQUES

L'évaluation des variations des paramètres lipidiques entre l'inclusion et les visites ultérieures est limitée à 12 mois et les données sont encore incomplètement mises à jour (le recueil n'étant effectué que depuis 2005).

3.7.1 Patients naïfs d'ARV

Parmi les 2583 patients avec au moins une fiche de suivi après initiation du traitement, 1217 d'entre eux ont reçu du Kaletra® sans modification de traitement dans les 15 mois. Les paramètres lipidiques ont été mesurés au moins une fois chez 446 de ces patients au cours de leur suivi. Dont 29% étaient des femmes, 20% étaient au stade SIDA et presque tous ont débuté le traitement par Kaletra® après 2003. L'âge médian est de 39 ans. Les hommes de plus de 50 ans ou les femmes de plus de 60 ans représentaient 13% des patients.

A l'initiation du traitement, on disposait les mesures des paramètres lipidiques chez 195 patients pour le cholestérol total, chez 196 patients pour les triglycérides et chez 108 patients pour le LDL-cholestérol calculable. Dont les valeurs médianes étaient les suivantes : 4,15 mmol/L de cholestérol total, 1,07 mmol/L de triglycérides et 2,60 mmol/L de LDL-cholestérol. Il était observé des taux

⁷ DAD Study Group, Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA et al – Class of Antiretroviral Drugs and The Risk of Myocardial Infarction – NEJM. 2007 ; 356(17) : 1723-35.

anormaux de triglycérides ($\geq 1,7$ mmol/L) chez 17,8% de ces patients et de LDL-cholestérol ($\geq 4,1$ mmol/L) chez 3% de ces patients.

Les élévations moyennes de ces paramètres par rapport à leurs valeurs initiales étaient après 12 mois, de 0,86 mmol/L pour le cholestérol total, de 0,40 mmol/L pour les triglycérides et de 0,41 mmol/L pour le LDL-cholestérol.

A 12 mois, 41% des patients avaient un taux de triglycérides anormal dont 33% des patients qui avaient un taux initial normal. Le taux d'incidence cumulée de triglycérides $\geq 1,7$ mmol/L est de 43% à 6 mois et il est de 52% à 12 mois.

A 12 mois, au total, 17% des patients avaient un taux de LDL-cholestérol anormal dont 17% des patients qui avaient un taux initial normal. Le taux d'incidence cumulée de LDL-cholestérol $\geq 4,1$ mmol/L est de 12% à 6 mois et il est de 22% à 12 mois.

3.7.2 Patients prétraités naïfs d'IP

Parmi les 804 patients avec au moins une fiche de suivi après initiation du traitement, tous ont reçu du Kaletra® sans modification de ce traitement dans les 15 mois. Parmi eux, 189 patients avaient au moins une mesure lipidique au cours de leur suivi. 38% étaient des femmes, 25% étaient au stade SIDA et presque tous ont débuté le traitement par Kaletra® après 2003. L'âge médian était de 40 ans. Les hommes de plus de 50 ans ou les femmes de plus de 60 ans représentaient 10% des patients.

A l'initiation du traitement, on disposait des mesures des paramètres lipidiques chez 65 patients pour le cholestérol total, chez 65 patients pour les triglycérides et chez 29 patients pour le LDL-cholestérol calculable. Dont les valeurs médianes étaient les suivantes : 4,33 mmol/L de cholestérol total, 1,37 mmol/L de triglycérides et 3,01 mmol/L de LDL-cholestérol. Au total, il était observé des taux anormaux de triglycérides ($\geq 1,7$ mmol/L) chez 40% de ces patients et de LDL-cholestérol anormal ($\geq 4,1$ mmol/L) chez 6,9% de ces patients.

Les élévations moyennes de ces paramètres par rapport à leurs valeurs initiales étaient après 12 mois de 0,56 mmol/L pour le cholestérol total, de 0,42 mmol/L pour les triglycérides (non significative) et de 0,09 mmol/L pour le LDL-cholestérol (non significative).

Le taux d'incidence cumulée de triglycérides $\geq 1,7$ mmol/L est de 44% à 6 mois et il est de 63% à 12 mois.

Le taux d'incidence cumulée de LDL-cholestérol $\geq 4,1$ mmol/L est de 15% à 6 mois et il est de 35% à 12 mois.

3.7.3 Patients prétraités déjà exposés à au moins 2 INRT, 1 INNRT et 2 IP

Parmi les 1115 patients avec au moins une fiche de suivi après initiation du traitement, 1110 d'entre eux ont reçu du Kaletra® sans modification de ce traitement dans les 15 mois. Parmi eux, 62 avaient au moins une mesure lipidique au cours de leur suivi. 27% étaient des femmes, 34% étaient au stade SIDA et plus de la moitié ont débuté le traitement par Kaletra® après 2004. L'âge médian était de 42 ans. Les hommes de plus de 50 ans ou les femmes de plus de 60 ans représentaient 15% des patients.

A l'initiation du traitement, on disposait des mesures des paramètres lipidiques seulement chez 22 patients pour le cholestérol total et les triglycérides et seulement chez 9 patients pour le LDL-cholestérol calculable. Les valeurs médianes étaient les suivantes : 4,58 mmol/L de cholestérol total, 1,55 mmol/L de triglycérides et 2,61 mmol/L de LDL-cholestérol. Au total, il était observé des taux anormaux de triglycérides ($\geq 1,7$ mmol/L) chez 45% de ces patients et aucun taux anormal de LDL-cholestérol.

Les faibles effectifs de patients avec une mesure à 12 mois ne permettent pas de présenter l'évolution des paramètres lipidiques pour ce groupe de patients.

3.7.4 Autres patients prétraités

Parmi les 1785 patients avec au moins une fiche de suivi après initiation du traitement, 1449 d'entre eux ont reçu du Kaletra® sans modification de ce traitement dans les 15 mois. Parmi eux, 209 patients avaient au moins une mesure lipidique au cours de leur suivi. 31% étaient des femmes, 32% étaient au stade SIDA et plus de la moitié ont débuté le traitement par Kaletra® après 2004. L'âge médian était de 40 ans. Les hommes de plus de 50 ans ou les femmes de plus de 60 ans représentaient 10% des patients.

A l'initiation du traitement, on disposait des mesures des paramètres lipidiques chez 67 pour le cholestérol total, chez 65 patients pour les triglycérides et chez 28 patients pour le LDL-cholestérol calculable. Dont les valeurs médianes étaient les suivantes : 4,60 mmol/L de cholestérol total, 1,56 mmol/L de triglycérides et 2,84 mmol/L de LDL-cholestérol. Au total, il était observé des taux

anormaux de triglycérides ($\geq 1,7$ mmol/L) chez 45% de ces patients et de LDL-cholestérol anormal ($\geq 4,1$ mmol/L) chez 5% de ces patients.

Les élévations moyennes de ces paramètres par rapport à leurs valeurs initiales étaient après 12 mois de 0,44 mmol/L pour le cholestérol total de 0,59 mmol/L pour les triglycérides et de 0,06 mmol/L pour le LDL-cholestérol (non significative). Le taux d'incidence cumulée de triglycérides $\geq 1,7$ mmol/L est de 50% à 6 mois et de 54% à 12 mois.

Le taux d'incidence cumulée de LDL-cholestérol $\geq 4,1$ mmol/L est de 8% à M6 et à 12 mois.

3.8. EVOLUTION DES ALAT ET ASAT

L'évaluation des variations des ALAT et ASAT au cours cette étude est limitée à 12 mois et les données sont encore incomplètement mises à jour (le recueil n'étant effectué que depuis 2005).

3.8.1 Patients naïfs d'ARV

A l'initiation du traitement, on disposait des taux chez 255 patients pour les ALAT et chez 252 patients pour les ASAT, avec respectivement 14,9% des patients avec un taux d'ALAT $>1,25$ fois la normale et 20,2% des patients avec un taux d'ASAT $>1,25$ fois la normale. Après 12 mois, il a été observé des taux anormaux d'ALAT et d'ASAT chez respectivement 3% et 2% des patients avec une valeur initiale normale.

3.8.2 Patients prétraités naïfs d'IP

A l'initiation du traitement, on disposait des taux d'ALAT et d'ASAT chez 103 patients avec 13,3% des patients avec un taux d'ALAT $>1,25$ fois la normale et 15,2% des patients avec un taux d'ASAT $>1,25$ fois la normale. Après 12 mois, il a été observé des taux anormaux d'ALAT et d'ASAT chez respectivement 6% des patients avec une valeur initiale normale.

3.8.3 Patients prétraités déjà exposés à au moins 2 INRT, 1 INNRT et 2 IP

A l'initiation du traitement, on disposait des taux d'ALAT et d'ASAT chez 31 patients avec 12,3% des patients avec un taux d'ALAT $>1,25$ fois la normale et 12,6% des patients avec un taux d'ASAT $>1,25$ fois la normale.

Du fait des effectifs faibles, l'évolution des taux d'ASAT et d'ALAT n'a pas été étudiée.

3.8.4 Autres patients prétraités

A l'initiation du traitement, on disposait des taux d'ALAT et d'ASAT chez 102 patients avec 13,5% des patients avec un taux d'ALAT $>1,25$ fois la normale et 17,6% des patients avec un taux d'ASAT $>1,25$ fois la normale. Après 12 mois, il a été observé des taux anormaux d'ALAT et d'ASAT chez respectivement 6% et 2% des patients avec une valeur initiale normale.

4. DESCRIPTION DE L'UTILISATION DE SOINS ET SERVICES DE SANTE

4.1. DESCRIPTION DES HOSPITALISATIONS CLASSIQUES

Entre 2000 et 2005, sur 12 895 personnes années (PA), 1 869 patients ont initié un traitement par Kaletra® et ont connu au moins une hospitalisation classique (incidence d'une 1^{ère} hospitalisation = 14,5%). Les délais médians de cette 1^{ère} hospitalisation étaient de 3 mois chez les patients naïfs d'ARV, de 6 mois chez les patients naïfs d'IP, de 14 mois chez les patients fortement prétraités et de 12 mois chez les autres patients prétraités.

Ce sont les patients déjà exposés à 2 INRT, 1 INNRT et 2 IP qui ont été le plus souvent hospitalisés au cours de leur suivi avec 17,3% de patients hospitalisés versus 12,5% chez les autres patients prétraités, 15,2% chez les patients naïfs d'ARV et 12,1% chez les patients naïfs d'IP. Ce sont également ces mêmes patients déjà exposés à 2 INRT, 1 INNRT et 2 IP qui ont le plus d'hospitalisations itératives.

Le taux de CD4 médian global lors de la première hospitalisation était plus bas chez les patients déjà exposés à 2 INRT, 1 INNRT et 2 IP (92/mm³) et le taux de prophylaxie déclarée chez ces patients était également le plus élevé (66%).

La probabilité d'hospitalisation est plus importante chez ces patients fortement prétraités par rapport aux autres groupes de patients. Ainsi, comparativement aux patients naïfs d'ARV, le rapport de risque

est de 1,37 (IC95% = [1,22 ; 1,54]) pour ces patients fortement prétraités, de 0,95 (IC95% = [0,84 ; 1,07]) pour les autres patients prétraités, et de 0,85 (IC95% = [0,72 ; 0,99]) pour les patients naïfs d'IP.

Globalement, les proportions de patients hospitalisés (hospitalisation classique) étaient respectivement de 20%, de 27% et de 33% des patients après 12, 24 et 36 mois après l'initiation de Kaletra®. Depuis 2000, les taux d'incidence d'hospitalisation classique ont progressivement chuté au cours du temps, quel que soit le type de patients considérés. Cette chute est plus marquée dans les deux groupes de patients prétraités.

4.2. EVOLUTION DES PREMIERES HOSPITALISATIONS CLASSIQUES AVEC LA METHODE KAPLAN-MEIER

Parmi les patients qui ont initié le Kaletra® entre 2000 et 2005, 1 708 d'entre eux avaient un taux initial CD4<200/mm³. Ces patients sont significativement plus exposés au risque d'hospitalisation. Le rapport de risque (HR) est de 0,79 pour les patients avec un taux initial CD4≥200/mm³ contre les patients avec un taux initial CD4<200/mm³.

La probabilité d'hospitalisation est également moins importante pour les patients qui ont initié le traitement par Kaletra® en 2002-2003 par rapport à 2000-2001, avec un rapport de risque est de 0,84, en faveur d'une diminution de la probabilité d'hospitalisation des patients mis sous Kaletra® en 2002-2003. On note la même tendance mais non significative pour une initiation en 2004-2005 par rapport à 2000-2001.

4.3. EVOLUTION DES TAUX D'INCIDENCE SEMESTRIELLE DES HOSPITALISATIONS CLASSIQUES

On constate que les taux d'incidence semestrielle des hospitalisations classiques ont progressivement chuté au cours du temps, en particulier pour les patients naïfs d'ARV. Ainsi pour tous les patients confondus, ce taux est passé de 35,2% pour le 2^{ème} semestre 2000 à 18,6% pour le 1^{er} semestre 2006. De la même façon l'incidence des hospitalisations classiques est également en diminution régulière depuis 2000. Ces résultats sont confirmés par les résultats de la cohorte Aquitaine⁸ qui ont également montré une diminution du taux d'hospitalisation entre 2000 et 2004.

III. CONCLUSION

De nouveaux traitements de fond comme le Truvada (FTC+TNF) et de nouvelles associations thérapeutiques (FTC+TNF+EFV par exemple) sont apparus et ont modifié les stratégies de prise en charge. Au cours de cette étude, la part des patients initiant un traitement par Kaletra® a augmenté entre l'année 2000 (15%) et l'année 2004 (36%) puis elle a diminué (30% en 2005). Le Kaletra® a été utilisé préférentiellement chez des patients plus immunodéprimés. Le plus souvent, Kaletra® a été prescrit avec une association d'AZT + 3TC. Cependant, une diversification des produits associés est constatée au sein des prescriptions depuis 2004.

La progression clinique (survenue d'un nouvel événement classant SIDA ou d'un décès) à 12 mois est voisine de 10%, tous groupes de patients confondus. Pour l'évolution des paramètres lipidiques, les effectifs sont insuffisants pour avoir des conclusions définitives, mais ces résultats indiquent une forte tendance à une élévation de ces paramètres. Parmi les patients ayant débuté le Kaletra® entre 2001 et le 1^{er} semestre 2006, 45 IDM et 12 AVC ont été recensés dans la base FHDH (incidences respectives de 2,48 /1000PA et de 0,66/1000 PA). A titre comparatif, le taux d'incidence d'IDM obtenu dans l'ensemble de la base FHDH en 2006 était de 1,50/1000 PA et le taux d'incidence d'AVC de 0,81/1000 PA. Dans la population générale de même âge et de même sexe, ces incidences sont de 0,98/1000 PA pour l'IDM et de 0,58/1000 PA pour l'AVC. Les résultats d'une autre étude (cohorte DAD demandé par l'EMEA) indiquent un taux d'incidence d'IDM de 3,65/1000 PA entre 2000 et février 2005. En termes d'utilisation des services de santé, 12 mois après l'initiation du traitement par Kaletra®, 20% des patients ont été hospitalisés (hospitalisation classique). Ils sont 27% à 24 mois et 33% à 36 mois. Cependant l'incidence des hospitalisations classiques est en baisse depuis 2000.

8 Bonnet F, Chêne G, Thiébaud R, Dupon M, Lawson-Ayayi S, Pellegrin JL, Dabis F, Morlat P; Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2004. HIV Med. 2007 Nov;8(8):547-54

Abréviations des molécules antirétrovirales et des familles antirétrovirales

Code	Description	Classe
CPV	Capravirine	NNRTI
DLV	Delavirdine	NNRTI
EFV	Efavirenz	NNRTI
LOV	Loviride	NNRTI
NVP	Névirapine	NNRTI
DPC	DPC083	NNRTI
MKC	Emivirine (MKC442)	NNRTI
TMC125	TMC125	NNRTI
TMC278	TMC278	NNRTI
APV	Amprenavir	IP
ATV	Atazanavir	IP
FPV	Fosamprenavir	IP
IDV	Indinavir	IP
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	IP
NFV	Nelfinavir	IP
RTV	Ritonavir	IP
SQV	Saquinavir	IP
DMP	Mozenavir	IP
TPV	Tipranavir	IP
TMC114	Darunavir	IP
3TC	Lamivudine	NRTI
ABC	Abacavir	NRTI
ALV	Alovudine	NRTI
AZT	Zidovudine	NRTI
D4T	Stavudine	NRTI
DDC	Zalcitabine	NRTI
DDI	Didanosine	NRTI
DADP	Amdoxivir	NRTI
FTC	Emtricitabine	NRTI
TNF	Tenofovir	NRTI
T20	Enfuvitride	IF

ANNEXE 2 : Place dans la stratégie thérapeutique

D'après : « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2008 sous la direction du Professeur Patrick YENI » (www.sante.gouv.fr).

Points forts

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de lymphocytes CD4 > 500/mm³ (A).
- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral (AIIa).
- La persistance d'une répllication virale sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (AIIa).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées. (A III)

Le groupe d'experts recommande⁹

En ce qui concerne le premier traitement antirétroviral

- de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (AIIa).
- chez les patients symptomatiques (infection opportuniste en dehors de la tuberculose, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993, incluant une néphropathie liée au VIH), de débiter un traitement antirétroviral *dans* les deux semaines, en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (AIIa) ;
- chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 CD4/mm³, de débiter sans délai un traitement antirétroviral associé à une prophylaxie des infections opportunistes (AIIa).
- chez les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 compris entre 200 et 500/mm³ :
 - de débiter un traitement antirétroviral dès que le taux de CD4 atteint 350/mm³ (AIIa) et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels (BIIb).
 - de considérer l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients ayant un taux de CD4 > 350/mm³ lorsque la charge virale est > 100 000 copies/mL (AIIa), lorsque la baisse des CD4 est rapide ou lorsque le pourcentage de CD4 est < 15%, en cas de co-infection par le VHC ou par le VHB, en cas de néphropathie liée au VIH, chez les sujets de plus de 50 ans et/ou ayant des facteurs de risque cardio-vasculaires.
- chez les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 supérieur à 500/mm³ :
 - de ne pas introduire de traitement antirétroviral, sauf cas particuliers, en l'absence de données suffisantes (CIII).

- Associations à utiliser préférentiellement

Trithérapie avec IP	Commentaires ⁽¹⁾
Choisir un médicament dans chaque colonne	
Abacavir ⁽²⁾ Lamivudine	Abacavir/lamivudine : Kivexa®
Ténofovir Emtricitabine	Ténofovir/emtricitabine : Truvada®
	Atazanavir/r ATV/r : 300/100 mg x 1
	Fosamprénavir/r FPV/r : 700/100 mg x 2
	Lopinavir/r LPV/r : 400/100 mg x 2
Trithérapie avec INNTI	
Choisir un médicament dans chaque colonne	

⁹Gradation des recommandations :

A : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé

B : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire

C : Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation

Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations :

I a, b : Au moins un essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés

II a, b : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle

III : Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles

a : données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture

b : données présentées dans un congrès scientifique avec comité de sélection et disponibles sous forme de résumé

Abacavir ⁽²⁾ Ténofovir Didanosine	Lamivudine Emtricitabine	Abacavir/lamivudine : Kivexa® Ténofovir/emtricitabine : Truvada® Efavirenz 600 mg x 1, de préférence le soir
--	-----------------------------	---

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 5-I.

(2) L'initiation d'abacavir ne peut être envisagée que chez des patients ne présentant pas l'allèle HLA-B57*01.

Autres options

Autres options	Commentaires
2 INTI Zidovudine/lamivudine (Combivir®)	Intérêt démontré au cours de la grossesse mais risque plus élevé d'anémie et de toxicité mitochondriale
IP/r Saquinavir/r 1 000/100 mg 2 fois par jour	Bonne tolérance lipidique, mais peu de données disponibles
INNTI Névirapine	Alternative possible à l'efavirenz, notamment en cas d'intolérance ou de syndrome dépressif. Respecter les précautions d'emploi et l'administration en deux prises quotidiennes après 2 semaines à demi-dose

En ce qui concerne la gestion d'un premier traitement efficace

- de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est < 50 copies/mL depuis au moins 6 mois (AIII), et de ne pas incorporer dans un traitement de relais, de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée (A1a).
- Si la modification d'une première trithérapie avec IP/r efficace est souhaitée, pour des raisons de tolérance et/ou d'observance :
 - d'envisager une association de 2 INTI + 1 INNTI, active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques (A1a).
 - de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (A1a). Cela ne peut être envisagé, au cas par cas, que chez des patients n'ayant jamais eu d'échec thérapeutique antérieur, lorsque les avantages escomptés semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (B1a).
 - de ne pas utiliser l'association d'un INNTI et d'un IP/r (A1a).
- de ne pas avoir recours aux traitements intermittents (A1a).

En ce qui concerne les situations d'échec virologique

- quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique < 50 copies/mL (AIII) ;
- d'analyser l'échec en évaluant la situation clinique, le niveau de CD4 et de charge virale, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII).
- de prendre en compte l'historique thérapeutique pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral, et de réaliser un test génotypique sous traitement (A1a). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (A III) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII).
- d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartient à une classe thérapeutique non encore utilisée (A1a).
- lorsqu'au plus un médicament reste actif et que le taux de CD4 est < 200/mm³, de tenter d'optimiser le traitement avec les médicaments en cours ou déjà utilisés, en augmentant éventuellement les doses d'IP et en s'aidant de dosages pharmacologiques (AIII).
- de ne pas interrompre le traitement, pour quelque durée que ce soit (A1a).

Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH

Points forts

- En 2008, le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France reste estimé à environ 1500. De nombreux adolescents arrivent aujourd'hui à l'âge adulte dans une situation clinique et psychologique souvent bonne.
- Chaque année en France, 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués comme infectés par le VIH. La plupart des enfants nouvellement diagnostiqués sont toutefois nés à l'étranger dans des pays de forte endémie.
- Une certaine d'adolescents est infectée chaque année par voie sexuelle.
- L'essentiel des connaissances dans le traitement de l'enfant reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes.
- Chez l'enfant, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique du fait de l'importance de la stigmatisation sociale. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisirs entre enfants séropositifs, atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille

- L'annonce du diagnostic est basée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel de chaque enfant.

Le groupe d'experts recommande :

- De proposer un traitement antirétroviral à tous les enfants de moins de 12 mois afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie (A I). L'abstention thérapeutique dans cette tranche d'âge reste possible sous strictes conditions.
- d'initier le traitement pour les enfants plus âgés à un seuil de CD4 de 25% (1 à 3 ans) ou 20% (au-delà de 3 ans) (A IIa), sous réserve qu'ils soient peu ou asymptomatiques.
- De privilégier initialement une trithérapie associant deux INTI (abacavir+lamivudine ou zidovudine+abacavir ou zidovudine+lamivudine) et un IP/r (A IIa).
- De réaliser un dosage sanguin de certains antiviraux notamment pour les molécules utilisées hors AMM (B IIa) et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (A IIa).
- De ne pas interrompre le traitement, sauf intolérance, non observance manifeste ou choix du patient, hors protocole spécifique de recherche (B IIa).
- De prendre en charge les enfants infectés dans un centre spécialisé (A III).
- D'inciter l'industrie pharmaceutique à poursuivre la recherche de formulations galéniques adaptées aux besoins des enfants (A III).
- D'aborder précocement les questions de sexualité chez l'adolescent infecté (A III).

ANNEXE 3

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH Rapport 2008(recommandations du groupe d'experts) Addendum du 13 avril 2009 au chapitre 5 : Traitement antirétroviral Version 2 du 20 avril 2009

Cette version remplace celle du 13 avril 2009 ; elle prend en compte (page 5, 2^{ème} alinéa) la prescription d'abacavir chez les patients naïfs de traitement antirétroviral, et rappelle que, compte tenu des données disponibles, les recommandations de traitement antirétroviral ne sont pas modifiées chez l'enfant.

Le groupe d'experts publie cet addendum, en raison de données nouvelles rendues disponibles depuis la parution du rapport en juillet 2008, à l'occasion de communications présentées au congrès international du sida en août 2008, à l'ICAAC/IDSA en octobre 2008 et à la CROI en février 2009.

1. Paragraphe « Schémas validés » – « Le choix de l'inhibiteur de protéase »

Darunavir/r

Le darunavir/r (DRV/r) a été évalué en comparaison au lopinavir/r (LPV/r) dans le cadre de l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs (1) à la dose de 800/100 mg une fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du DRV/r a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans le sous-groupe des patients ayant une charge virale initiale > 100.000 copies/ml. L'efficacité immunologique est similaire. La tolérance clinique, notamment digestive, et la tolérance lipidique sont meilleures. A S96, la non-infériorité de DRV/r qd par rapport à LPV/r a été confirmée. En outre, la supériorité de DRV/r sur LPV/r a été démontrée, résultant à la fois d'une efficacité virologique supérieure et d'un moindre taux d'arrêt pour effets indésirables. Enfin, la tolérance gastro-intestinale et lipidique était meilleure pour DRV/r que pour LPV/r [Mills A, ICAAC/IDSA 2008, Abs. H-1250c]. Il est à noter que, chez la plupart des patients traités avec le LPV/r, la formulation « capsules molles » a été utilisée jusqu'à S48, avant que les comprimés soient disponibles. Par ailleurs, les patients traités avec le LPV/r ont reçu soit LPV/r 400/100 mg deux fois par jour, soit LPV/r 800/200 mg une fois par jour. En décembre 2008, le DRV a obtenu l'AMM en France en premier traitement antirétroviral, à la dose de 800 mg avec 100 mg de ritonavir en une prise quotidienne.

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour représente une des options d'inhibiteurs de protéase (IP) à utiliser préférentiellement pour le traitement initial (dès qu'il sera disponible sous la forme de comprimés à 400 mg), en particulier chez les patients dont la charge virale plasmatique est supérieure à 100.000 copies/ml.

Saquinavir/r

Le saquinavir/r (SQV/r) à la dose de 1000 mg/100 mg 2 fois par jour a été comparé au LPV/r dans l'essai Gemini (2) en association avec ténofovir/emtricitabine (TDF/FTC). La non-infériorité du SQV/r a été démontrée sur le plan virologique. La tolérance lipidique est un peu meilleure, notamment pour ce qui est des triglycérides. Les échecs virologiques (2 charges virales [CV] consécutives > 400 copies/ml à S16 ou au delà) étaient au nombre de 11 (7%) sous SQV/r et 5 (3%) sous LPV/r (différence non significative). Dans l'analyse du risque coronarien en relation avec l'exposition aux antirétroviraux (ARV) effectuée dans D:A:D 2009 et dans l'étude cas-témoin emboîtée dans la cohorte FHDH ANRS CO4, l'exposition au SQV/r n'est pas associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde (voir plus loin) [Lundgren J, CROI 2009, Abs. 44LB et Lang S, CROI 2009 Abs. 43LB].

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour constitue une des options d'IP à utiliser préférentiellement pour le traitement initial, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires.

2. Paragraphe « Schémas validés » – « Le choix des 2 INTI de la trithérapie »

L'association abacavir + lamivudine

L'efficacité et la tolérance de l'association abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec l'efavirenz ou un inhibiteur de protéase. L'essai HEAT a permis d'affirmer la non-infériorité de ABC/3TC par rapport à TDF/FTC en association avec le LPV/r en termes d'efficacité virologique [Smith KY, CROI 2008, Abs. 774]. Toutefois, l'essai ACTG 5202 a apporté de nouvelles informations en 2008.

Cet essai randomisé contre placebo a inclus 1 858 patients naïfs et compare quatre traitements: 1. efavirenz + TDF/FTC ; 2. efavirenz + ABC/3TC ; 3. atazanavir/r + TDF/FTC ; 4. atazanavir/r + ABC/3TC ; il est toujours en cours en décembre 2008. Fin février 2008, le comité indépendant de surveillance de l'essai a recommandé de lever l'aveugle chez les patients ayant une charge virale initiale supérieure à 100.000 copies/ml, après avoir constaté, dans ce groupe de patients, une efficacité virologique moindre de l'association ABC/3TC comparée à TDF/FTC. L'échec virologique était défini dans cette étude comme une CV confirmée ≥ 1000 copies/ml entre S16 et S24 ou confirmée ≥ 200 copies/ml à S24 ou au delà. Les résultats concernant les 797 patients dont la CV à l'inclusion était > 100.000 copies/ml ont été présentés au congrès international du sida en août 2008. Pour le critère d'efficacité (délai de survenue d'un échec virologique) et pour le critère de toxicité (délai de survenue d'un événement de degré 3 ou 4), le risque relatif de survenue de l'événement est significativement plus important chez les patients du bras ABC/3TC (1,87 et 1,89 respectivement) [P.E. Sax, IAC 2008, Abs. THAB0303].

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- En initiation de traitement chez les patients ayant une charge virale > 100.000 copies/ml, il est prudent d'éviter d'utiliser l'association abacavir/lamivudine en association avec efavirenz ou atazanavir/r.

3. Changement d'un traitement antirétroviral efficace

Dans le rapport de juillet 2008, seules étaient envisagées des situations correspondant à un changement d'une première trithérapie efficace. Les résultats, présentés à la CROI 2009, de 2 essais de substitution chez des patients en succès thérapeutique mais ayant eu des antécédents d'échecs virologiques, méritent d'être examinés.

Les essais SWITCHMRK 1 et 2 ont comparé, chez des patients en succès virologique sous un traitement comportant 2 INTI + LPV/r, la poursuite de ce traitement au remplacement de LPV/r par raltégravir [Eron J, CROI 2009, Abs. 70aLB]. Les patients avec un échec virologique antérieur n'étaient pas exclus de l'essai et le nombre de régimes thérapeutiques antérieurs n'était pas limité. Il y a eu plus d'échecs virologiques dans le bras "changement" que dans le bras "maintien", et la non-infériorité de la stratégie de changement n'a pas été démontrée. A posteriori, il apparaît que plus de la moitié des patients ayant présenté un échappement virologique après changement pour le raltégravir avaient un antécédent d'échec virologique.

L'essai ANRS EASIER est un essai randomisé comparant, chez 170 patients ayant des antécédents d'échec virologique mais en succès virologique sous un traitement comportant un IP/r, un ou deux INTI et enfuvirtide, le maintien du traitement ou le remplacement d'enfuvirtide par raltégravir [De Castro N, CROI 2009, Abs. 572]. Le taux d'échec virologique à 6 mois est faible et identique dans les 2 bras (1 échec dans chaque bras).

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Avant de remplacer un médicament antirétroviral en cours par le raltégravir chez les patients dont la charge virale est bien contrôlée (< 50 c/ml) sous traitement, il est indispensable de s'assurer (en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient) que les médicaments qui seront associés au raltégravir sont pleinement actifs.

4. Risque coronarien et exposition aux antirétroviraux [nouvelle section]

L'analyse de D:A:D 2008 a montré que l'utilisation récente (en cours ou arrêtée depuis moins de 6 mois) d'ABC ou de didanosine était associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (IDM) de 90 et 49 p. 100, respectivement, cette augmentation de risque persistant après ajustement supplémentaire sur la CV, le taux de CD4, les lipides, la pression artérielle, la glycémie, la lipodystrophie (3). Dans une analyse réalisée au sein de la cohorte des 2752 patients inclus dans le bras VS (traitement continu) de l'essai SMART, le risque relatif de développer un IDM était de 4,3 (19 cas) pour les patients dont le traitement comportait de l'ABC (sans didanosine) par rapport aux patients dont le traitement ne comportait ni ABC ni didanosine, après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaires habituels (4). Dans cette analyse, il n'y avait pas d'augmentation du risque d'IDM en rapport avec une exposition à la didanosine.

Une analyse actualisée de D:A:D a été présentée à la CROI 2009 [Lundgren J, CROI 2009 Abs. 44LB]. Dans cette analyse prenant en compte 580 IDM (soit une incidence de 3,24/1000 années-patient), il existe toujours une association entre exposition récente à l'ABC et risque d'IDM (risque relatif de 1,7).

En outre, une association significative est mise en évidence entre exposition cumulée à l'ABC et risque d'IDM (risque relatif = 1,07 par année d'exposition). L'association avec l'exposition à didanosine est toujours retrouvée (risque relatif de 1,41). Dans l'étude cas-témoins emboîtée dans la cohorte FHDH ANRS CO4 prenant en compte 289 IDM (soit une incidence de 1,24/1000 années-patient) [Lang S, CROI 2009 Abs. 43LB], une association a été mise en évidence entre initiation de l'ABC (première année d'exposition) et risque d'IDM (odds-ratio de 2). Dans la modélisation étaient inclus les facteurs de confusion qui modifient l'association entre risque d'IDM et exposition à l'un ou l'autre des ARV d'au moins 10 % : tabac, antécédent familial coronarien, HTA, usage de drogue intraveineuse, charge virale, rapport CD4/CD8. L'exposition à la didanosine n'a pas été retrouvée comme associée à une majoration du risque d'IDM.

Dans ces 2 études, le fait de trouver une augmentation du risque d'IDM pour l'ABC mais pas pour le TDF, alors même que l'utilisation de ces 2 antirétroviraux a été assez similaire sur la période d'étude, plaide en faveur de la causalité du lien.

Dans D:A:D et dans FHDH, il n'y a pas d'interaction entre cet effet de l'ABC et le niveau de risque vasculaire, contrairement à ce qui a été observé dans SMART. Dans l'essai STEAL, 357 patients non-porteurs du gène HLA-B*5701 et ayant une CV < 50 copies/ml ont été randomisés pour une simplification des INTI en cours par TDF/FTC (n = 178) ou ABC/3TC (n = 179). Les événements cardio-vasculaires ont été significativement plus fréquents chez les patients sous ABC/3TC [Cooper D, CROI 2009, Abs. 576]. Au total, 4 études mettent en évidence une association entre l'exposition à l'ABC et le risque d'IDM ou d'événements cardiovasculaires (D:A:D, FHDH, SMART, STEAL), et les patients inclus dans ces études avaient en grande majorité été pré-exposés à d'autres INTI avant de recevoir l'ABC. Dans 2 autres études (GSK [A. Cutrell, IAC 2008, Abs. WEAB0106], ACTG A5001 [Benson CA, CROI 2009, Abs. 721]), cette association n'est pas retrouvée. Mais dans ces études reprenant des essais randomisés, les patients étaient en majorité naïfs d'ARV à l'inclusion ; ils avaient donc une charge virale élevée, et étaient en moyenne 10 ans plus jeunes que ceux des études D:A:D et FHDH. En outre, ces 2 études manquent de puissance. La question reste toutefois posée de savoir si le sur-risque d'IDM concerne l'ensemble des patients recevant de l'ABC ou uniquement ceux non-naïfs à l'initiation d'ABC. Par ailleurs, dans D:A:D 2008 et FHDH, le risque associé à l'exposition à l'ABC semble réversible et non lié à un effet cumulatif. Toutefois, un effet cumulatif est observé dans l'analyse de D:A:D 2009. En outre, on ne sait pas, aujourd'hui, pourquoi la disparition du sur-risque d'IDM au delà d'un an d'exposition à l'ABC n'est observée que dans FHDH, et pourquoi le sur-risque lié à l'exposition à la didanosine n'est observé que dans D:A:D. Par ailleurs, il convient de noter que les données nouvelles n'ont pas d'impact sur les recommandations pédiatriques ; en effet, la problématique du risque cardiovasculaire ne justifie pas de remplacer l'ABC par un des INTI actuellement disponibles chez l'enfant.

Les études D:A:D 2009 et FHDH ont également confirmé l'existence d'un sur-risque d'IDM lié à l'exposition cumulée aux IP étudiés à l'exception du SQV que celui-ci soit boosté ou non par le ritonavir. Dans FHDH, le risque relatif significatif d'IDM lié à l'exposition cumulée à un des IP (sauf SQV) parmi nelfinavir, indinavir±r, LPV/r, amprenavir-fosamprenavir±r est de 1,16 par année d'exposition ; il est de 1,37 pour LPV/r et de 1,52 pour amprenavir-fosamprenavir±r. Dans D:A:D 2009, le sur-risque d'IDM lié à l'exposition cumulée à indinavir±r ou LPV/r n'est qu'en partie lié à la dyslipidémie. Enfin, dans D:A:D 2009, l'exposition cumulée à efavirenz ou névirapine ne s'accompagne pas d'un sur-risque d'IDM.

Il convient, enfin, de garder à l'esprit le poids très important des facteurs de risque habituels, et en particulier les antécédents familiaux et le tabagisme, ainsi que le rôle de facteurs liés à l'infection comme la charge virale ou un rapport CD4/CD8 <1.

En conséquence, le groupe d'experts recommande de prendre en compte le risque cardio-vasculaire, et plus particulièrement coronarien, chez tous les patients infectés par le VIH. A cet effet, les interventions nécessaires pour agir sur les paramètres modifiables (tabac, lipides, glycémie, TA, exercice, régime) doivent être mises en œuvre.

Chez des patients naïfs de traitement, les données disponibles ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant le choix de l'abacavir au regard du risque cardiovasculaire.

Chez des patients ayant un haut niveau de risque cardio-vasculaire (cf. chapitre Complications) et une charge virale indétectable, il convient d'éviter d'introduire l'abacavir s'il existe une alternative efficace.

Chez des patients ayant un haut niveau de risque cardio-vasculaire (cf. chapitre Complications) et une charge virale indétectable sous un traitement comportant l'abacavir depuis plus d'un an, les données disponibles ne permettent pas d'émettre de recommandation générale sur l'indication de retirer l'abacavir ; une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque est recommandée.

L'augmentation progressive du risque coronarien avec l'exposition cumulée à certains IP/r (lopinavir/r, fosamprenavir/r) doit être prise en compte. Ceci peut conduire à considérer un changement d'IP, soit au sein de la classe des IP (au profit de saquinavir/r, possiblement atazanavir/r ou darunavir/r mais on ne dispose pas de donnée concernant le sur-risque coronarien lié spécifiquement à l'exposition prolongée à ces 2 derniers IP), soit en changeant de classe d'antirétroviral. Dans cette perspective, une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque est recommandée, et il est indispensable de s'assurer (en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient) que le médicament introduit et ceux qui lui seront associés sont pleinement actifs.

Références

- (1)Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, ndrade-Villanueva J,et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versuslopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. AIDS2008 Jul 31;22(12):1389-97.
- (2)Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, etal. Gemini: A Noninferiority Study of Saquinavir/Ritonavir VersusLopinavir/Ritonavir as Initial HIV-1 Therapy in Adults [epub ahead of print][Record Supplied By Publisher]. J Acquir Immune Defic Syndr 2009 Feb 12.
- (3)Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration [In Process Citation]. Lancet 2008 Apr 26;371(9622):1417-126.
- (4) Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardialinfarction in HIV-infected patients. AIDS 2008 Sep 12;22(14):F17-F24.