

Effet du sexe dans la réponse au traitement antirétroviral dans les pays à ressources limitées

Mathieu Bastard¹, David Maman¹ et Jean-François Etard^{1,2}

¹ Epicentre, Paris, France

² Institut de Recherche pour le Développement (IRD)/UMI 233, Montpellier, France



Introduction

- L'effet du sexe est largement étudié dans l'accès aux traitements et aux services de santé
- Nombreuses études dans les pays à ressources limitées sur
 - La réponse immunitaire
 - L'observance
 - La mortalité
- L'effet du sexe est exploré mais reste peu discuté dans la réponse au traitement antirétroviral (ARV)

Introduction

- Présenter les résultats de 3 études indépendantes explorant l'effet du sexe sur la réponse immunitaire, l'observance et la mortalité
 - Afrique de l'est : Malawi, Kenya, Ouganda (med = 3 ans)
 - Afrique de l'ouest : Sénégal (7,5 ans)
 - Asie du sud-est : Laos (2 ans)
- Discuter différentes hypothèses expliquant l'effet du sexe

Méthodes

- Caractéristiques des patients à l'initiation
- Réponse immunitaire explorée à l'aide de modèles linéaires mixtes
- Observance aux ARVs explorée à l'aide:
 - D'un modèle linéaire mixte à variables latentes
 - De la ponctualité aux visites planifiées
- Mortalité explorée à l'aide de modèles de Cox et de Poisson

Résultats – Descriptif des cohortes

Caractéristiques à l'initiation	Malawi, Kenya, Ouganda (N=12946)	Sénégal (N=330)	Laos (N=913)
Sexe, n(%)			
H	4 068 (31)	146 (44)	507 (55)
F	8 878 (69)	184 (56)	405 (45)
Âge, médiane [IIQ]	36 [30 – 42]	37 [31 – 43]	32 [28 – 38]
H	38 [32 – 45]	42 [36 – 47]	32 [27 – 37]
F	33 [28 – 40]	34 [29 – 40]	33 [29 – 38]
CD4/μL, médiane [IIQ]	141 [77 – 200]	139 [61 – 224]	49 [15 – 148]
H	125 [63 – 187]	114 [55 – 213]	41 [12 – 130]
F	149 [85 – 206]*	154 [62 – 229]*	65 [20 – 166]*
IMC (kg/m²), médiane [IIQ]	20 [18 – 22]	20 [18 – 23]	18 [17 – 20]
H	19 [18 – 21]	20 [18 – 22]	19 [17 – 21]
F	20 [18 – 22]	21 [19 – 23]	18 [16 – 20]

* p<0,001

Résultats – Réponse Immunitaire

Prédicteurs	Coefficient du modèle mixte (IC 95%) (temps en année)		
	Malawi, Kenya, Ouganda	Sénégal	Laos
Effet moyen du sexe F vs H	+40 (34 – 46)*	+40 (9 – 69)*	+38 (24 – 54)*
Interaction sexe*temps F vs H	+20 (16 – 23)*	+19 (14 – 25)*	+15 (10 – 20)*

* Wald test $p < 0,001$

- Ajusté sur le taux de CD4 initial
- Meilleure réponse immunitaire chez les femmes dans le temps :
 - **+15 à +20 cellules CD4 par an** pour les femmes par rapport aux hommes

Résultats – Observance aux ARV

Observance	Malawi, Kenya, Ouganda	Sénégal	Laos
Méthode	-	Modélisation de la bonne observance ($\geq 95\%$ des comprimés pris)	Modélisation de la ponctualité aux visites
Résultats F vs H	-	OR Sexe 1.37 (1,17 – 1,61)*	OR Sexe*Temps 1,09 (1,01 – 1,19)*
Interprétation	-	Meilleure observance des femmes	Meilleure ponctualité à long terme des femmes aux visites

* Wald test $p < 0,001$

Résultats – Mortalité

Prédicteurs	Hazard Ratio du modèle (IC 95%)		
	Malawi, Kenya, Ouganda [†]	Sénégal	Laos [†]
Effet du sexe F vs H	0,75 (0,62 – 0,91)*	0,47 (0,26 – 0,84)*	0.17 (0,07 – 0,44)*
Ajusté sur	<ul style="list-style-type: none"> ■ CD4 initiaux ■ CD4 courants 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CD4 initiaux ■ Trajectoires d'observance 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trajectoires CD4 (CD4 initiaux et courants)

† après 9 mois de traitement

* Wald test $p < 0,001$

➤ Mortalité plus faible chez les femmes

Discussion (1) – Rappel des résultats

- Meilleure réponse immunitaire au traitement antirétroviral chez les femmes, après ajustement sur les CD4 initiaux
- Mortalité sous traitement plus faible chez les femmes, après ajustement sur
 - Les CD4 initiaux
 - L'évolution des CD4 sous traitement
 - L'observance

Discussion (2) : accès aux soins

- Initiation tardive des ARV chez les hommes
- Meilleure utilisation des services de santé chez les femmes (Bila *et al.* 2010; Desclaux, Msellati, Sow 2011)
- Problème d'observance chez les hommes
- Contexte du Laos: migration (travail en Thaïlande)

Discussion (3) : physiopathologie

- CD4 globalement plus élevés chez les femmes
 - $\Delta = 156 \text{ CD4}/\mu\text{L}$ (VIH négatif Sénégal, Mair *et al.* 2008)
 - Aucune implication actuelle sur l'éligibilité au traitement
- Pharmacocinétique différente H/F (Gandhi *et al.* 2004)
- Tuberculose plus fréquente chez les hommes
 - HR (H vs. F) = 1.68 (1.34–2.11) (Hermans *et al.* 2010)
 - Baisse des CD4 indépendamment du traitement
- Différentiel mortalité H/F dans cette tranche d'âge dans la population générale

Limites des ces études

- Cohortes observationnelles
- Données de morbidité peu exploitables
- Pas de causes de mortalité pour 2 études
- Pas de données d'observance et de charge virale sur 2 études

Références

- **Gender differences in immune reconstitution: a multicentric cohort analysis in sub-Saharan Africa.** Maman *et al.* *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31078. Epub 2012 Feb 17
- **Response to antiretroviral therapy: improved survival associated with CD4 above 500 cells/ μ l.** Maman *et al.* *AIDS*. 2012 Jul 17;26(11):1393-8.
- **Revisiting long-term adherence to highly active antiretroviral therapy in Senegal using latent class analysis.** Bastard *et al.* *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 May;57(1):55-61.

Remerciements

- MSF France
- MSF Suisse
- IRD, CHN de Fann, Dakar, Sénégal : ANRS 1215

