



HAL
open science

Complications à long terme des traitements antirétroviraux : observance, résistances et troubles métaboliques

Jean-Jacques Parienti

► **To cite this version:**

Jean-Jacques Parienti. Complications à long terme des traitements antirétroviraux : observance, résistances et troubles métaboliques. Maladies infectieuses. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2008. Français. NNT : 2008PA066212 . tel-00812668

HAL Id: tel-00812668

<https://theses.hal.science/tel-00812668>

Submitted on 12 Apr 2013

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

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

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PARIS VI

SPECIALITE EPIDEMIOLOGIE

Ecole Doctorale de Santé Publique :
Epidémiologie et Science de l'Information Biomédicale

Présentée par

JEAN-JACQUES PARIENTI

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE -PARIS 6

**COMPLICATIONS A LONG TERME
DES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX :
OBSERVANCE, RESISTANCES ET TROUBLES
METABOLIQUES**

Thèse soutenue publiquement le 5 septembre 2008

Devant le Jury composé de :

Mme Véronique Massari

Mme. le Professeur Sophie Matheron

M. le Professeur Yazdan Yazdanpanah

M. le Docteur Bruno Spire

M. le Professeur Guy Thomas

M. Pierre-Yves Boëlle

Directeur de Thèse

Examineur

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

A Anne-Catherine
A Samuel
A mes parents

Au Docteur Véronique Massari, Chercheur à l'unité INSERM U707, Faculté de Médecine Saint-Antoine, qui depuis 1999, m'a toujours soutenu et accompagné dans mon travail de recherche de DEA puis de thèse. Merci d'avoir accepté de partager tes connaissances en épidémiologie et en statistique. Tes encouragements dans les moments difficiles ont été déterminants. Que tu sois ici remerciée pour ta confiance sans faille.

Au Professeur Renaud Verdon, Chef de Service de Maladies Infectieuses et Tropicale, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, qui m'a accueilli à ses consultations alors que je n'avais aucune formation clinique, m'a enseigné la valeur de l'examen clinique et m'a fait partager ses connaissances au cours de mes nombreux stages d'interne puis durant mon clinicat. Pour ta rigueur intellectuelle, ta disponibilité et ton esprit d'analyse, je te prie de trouver ici, l'expression de ma profonde gratitude.

Au Docteur Bernard Larouzé, Chercheur à l'unité INSERM U707, Faculté de Médecine Saint-Antoine pour m'avoir accueilli, guidé et accompagné dans mon travail de recherche de DEA puis de thèse. Que tu sois ici remercié pour tes conseils avisés et ton encadrement.

Au Professeur Yazdanpanah, Chef de Service de Maladies Infectieuses et Tropicale, Centre Hospitalier Universitaire de Tourcoing, pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail en tant que rapporteur. Ton expertise a grandement contribué à améliorer la qualité de cette thèse.

Au Docteur Bruno Spire, Chercheur à l'unité INSERM UMR912, Marseille, pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail en tant que rapporteur. Mon intérêt pour l'observance des traitements antirétroviraux a été éveillé et alimenté par votre engagement et vos travaux. Que ce travail soit humblement digne des vôtres.

Aux Professeurs Sophie Matheron, Guy Thomas et au Docteur Pierre-Yves Boëlle, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Que vous receviez ici l'expression de toute ma gratitude.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

1. REVUE DE LA LITTERATURE
 - 1.1.1 L'IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE
 - 1.1.2 TRAITEMENT ANTI-RETROVIRAUX ET RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

2. METHODOLOGIE ET MISE EN PLACE
 - 2.1 COHORTE OBSVIH (ANNEXE 1)
 - 2.2 PROTOCOLE SIROCCO (ANNEXE 2)
 - 2.3 PROTOCOLE POSOVIR (ANNEXE 3)

3. RESULTATS
 - 3.1 OBSERVANCE ET RESISTANCE AUX ANALOGUES NON-NUCLEOSIDIQUES
 - 3.2 DYSLIPIDEMIE ET ANALOGUES NON-NUCLEOSIDIQUES
 - 3.3 EFFET DE LA PRISE UNIQUE SUR L'OBSERVANCE A LA NEVIRAPINE
 - 3.4 QUALITE METHODOLOGIQUE DES ESSAIS DE NON-INFERIORITE

CONCLUSION

REFERENCES

ANNEXES

RESUME

Les progrès thérapeutiques dans le domaine de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ont transformé le pronostic de cette pathologie. Les personnes séropositives pour le VIH se heurtent aux mêmes difficultés rencontrées dans les autres types de pathologie chroniques : difficultés à suivre un traitement régulièrement, effets secondaires des traitements et perte d'efficacité des molécules. Afin d'améliorer la prise en charge de ces personnes, de nouvelles molécules comme, par exemple, les analogues non-nucléosidiques (ANN), ont été développées en substitution aux antiprotéases.

Notre travail de recherche concerne l'évaluation prospective des facteurs prédictifs de l'échec virologique des ANN, hors essai thérapeutique. Concernant les complications à long terme, nous avons comparé les modifications lipidiques des deux principales molécules appartenant à la classe des ANN. Considérant qu'il n'allait pas de soi qu'une simplification de posologie de deux à une prise par jour pouvait significativement améliorer l'observance, nous avons réalisé un essai randomisé afin de comparer les deux posologies. Enfin, nous avons réalisé une revue de la littérature des essais de non infériorité dans le domaine des traitements du VIH.

Nous avons ainsi mis en évidence l'impact des interruptions de traitement pendant plus de 48 heures sur le risque de résistance génotypique aux ANN et confirmé le rôle indépendant de la dépression dans le risque d'échappement virologique. Le remplacement de l'efavirenz par la névirapine réduisait le risque cardiovasculaire à 10 ans de 20%. Le passage à la névirapine en une prise par jour était bien toléré mais l'augmentation moyenne du taux d'observance mesuré par pilulier électronique était marginale. Enfin, les standards méthodologiques relatifs aux essais de non infériorité étaient rarement respectés, rendant l'interprétation de ces études difficile.

Notre travail a ainsi contribué à améliorer les connaissances de la prise en charge à long terme des personnes infectées par le VIH en explorant les relations complexes entre les données virologiques, les propriétés pharmacologiques des molécules et les comportements humains.

Mots clés : Virus de l'Immunodéficience Humaine, Observance, Résistance, Dyslipidémie

ABSTRACT

The therapeutic advance in the field of the Virus of the Human Immunodeficiency (HIV) infection transformed the prognostic of this pathology. The HIV-positive persons experience the same difficulties met in the other chronic diseases: difficulties following a treatment regularly, side effects of treatments and loss of efficiency of drugs. To improve the care of these individuals, new drugs such as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), have been developed as an alternative to protease inhibitors.

We analyzed the predictors of virologic failure and resistance in a prospective cohort of subjects receiving NNRTI based antiretroviral combination. Regarding long term complications, we randomly compared the lipid profile of the two main NNRTI drugs, namely efavirenz and nevirapine. We assessed the effect of once-daily versus twice-daily dosage on electronic monitors defined adherence in a randomized trial. Finally, we conducted a systematic review to assessed the methodologic quality of non-inferiority randomized trials in the field of antiretroviral therapy.

We identified treatment interruptions for more than 48 hours as an independent risk factor for virologic failure and resistance to NNRTI and confirmed the impact of depression on the risk of virologic failure to NNRTI. The switch from efavirenz to nevirapine was associated with a 20% decrease in the 10-year relative risk for major cardiac events, according to the Framingham equation. The switch from twice to once-daily nevirapine was well tolerated but did not increase adherence significantly compared to twice-a-day. Methodologic standards were scarcely complied with, leaving space for improvements.

Overall, our work contributed to improve the knowledge of long term complications associated with HIV by investigating the complex interactions between virologic dynamics, pharmacological properties of drugs and human behaviours.

« Un médecin est un homme qui verse des drogues qu'il connaît peu dans un corps qu'il connaît moins »

Voltaire

INTRODUCTION

Pour être utile, un médicament doit répondre à plusieurs critères, en particulier :

- (1) il doit être pris
- (2) il doit être efficace et son efficacité ne doit pas diminuer avec le temps
- (3) il doit être bien toléré afin que les complications liées au traitement ne deviennent pas plus préoccupantes que les complications liées à la maladie.

Il existe une interaction complexe entre les trois points énoncés ci-dessus et chacun d'entre eux ne peut être considéré individuellement. En effet, le premier point est individuel et "comportemental", donc par définition unique et modifiable. Il est influencé par le besoin d'un traitement et renvoie au statut de la maladie.

La perception ou le ressenti d'une efficacité renforce l'observance, c'est à dire la capacité à suivre le traitement, mais ces éléments sont, respectivement, anticipatoires ou secondaires, à la mise en route effective du traitement. Une fois le traitement initié, la survenue d'effets secondaires parmi les individus ayant commencé le traitement complique l'équation puisque certains l'arrêtent, d'autres le poursuivent. Indépendamment de la tolérance individuelle des effets secondaires, il existe dans ce domaine une inégalité liée à la génétique.

L'étude de cette diversité génétique, la « pharmacogénétique », peut prédire la tolérance à une molécule (1, 2) en fonction du polymorphisme génétique codant, par exemple, pour une voie du métabolisme (1). En raison de ses nombreuses applications, cette discipline est en plein essor. C'est un exemple de réussite scientifique dans laquelle les connaissances approfondies d'une molécule et des déterminismes pharmacocinétiques modulant la réponse du sujet traité permettent de sélectionner les individus les plus aptes à mieux tolérer le produit en se démarquant de l'approche empirique qui consiste à « essayer pour voir », en prenant

le risque de laisser des traces souvent profondes chez les personnes traitées présentant une mauvaise tolérance.

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une infection dont l'on ne peut actuellement pas guérir. Sans traitement, elle évolue, après une phase asymptomatique, vers un déficit immunitaire majeur conduisant fréquemment au décès. Les progrès thérapeutiques accomplis depuis la fin des années 90 ont permis d'empêcher cette évolution et ont amélioré le pronostic de l'infection par le VIH, qui est désormais considérée comme une maladie chronique comme le diabète ou l'hypertension artérielle.

Afin de placer notre champ de recherche dans le contexte de l'infection par le VIH, nous nous proposons dans un premier chapitre de faire la synthèse, en 2008, des relations entre l'observance du traitement antirétroviral et l'efficacité d'une part, et de revoir les effets cardiovasculaires négatifs des traitements antirétroviraux d'autre part. Dans le chapitre suivant, nous détaillerons la méthodologie et le cadre institutionnel dans lequel s'est effectuée le recueil des données et les principaux résultats rapportés dans les publications issues de cette recherche. Enfin, en conclusion, nous situerons nos résultats dans la perspective des travaux en cours et à venir portant sur la problématique des traitements antirétroviraux et de leurs complications à long terme, et de l'importance de personnaliser le traitement à chaque individu.

1. Revue de la littérature

1.1 L'importance de l'observance dans l'infection par le VIH

Généralités

Depuis l'effet spectaculaire des trithérapies hautement actives sur la mortalité, la prise en charge de l'infection par le VIH est désormais celle d'une maladie au long cours sous traitement (3). Le but principal des traitements antirétroviraux est de maintenir une charge virale en dessous du seuil de détectabilité. En effet, l'évolution clinique de l'infection par le VIH vers le stade SIDA et le décès est significativement associé à une réplication virale persistante. Une fois la charge virale contrôlée, le risque de mutation(s) associée(s) à des résistances par pression de sélection est faible. Une partie importante des patients infectés par une souche virale initialement "sauvage" n'atteindront jamais l'indétectabilité ou subiront un échappement virologique, bien que le traitement soit en théorie efficace. La cause principale : une concentration médicamenteuse en dessous de la concentration inhibitrice. Les variabilités pharmaco-cinétiques inter-individuelles ou les interactions médicamenteuses expliquent parfois ces sous dosages. Dans la plupart des cas (4), c'est l'observance du traitement, c'est à dire le degré de réalisation effective de la prescription médicale, qui est insuffisante. Au même titre que l'échec virologique, l'observance elle-même prédit l'évolution vers le stade SIDA et le décès (5). Rares sont les personnes capables de suivre les prescriptions médicales à la lettre. L'observance moyenne dans les pathologies chronique varie de 50% à 70%.

Observance et évènements cliniques

Une étude issue de la cohorte de San Francisco (REACH) qui fait encore référence (6), a montré qu'il n'y avait aucune progression vers le Syndrome

d'Immunodéficience Acquise (SIDA) chez les personnes dont l'observance était supérieure à 90% alors que, chez les personnes ayant une observance comprise entre 51 et 89%, la maladie se déclarait dans 8% des cas. Enfin, pour les personnes les moins observantes c'est à dire prenant moins de 50% de leur traitement, le Sida survenait dans 38% des cas (Figure 1).

Observance : un phénomène dynamique

Le suivi de la cohorte française APROCO(7) (8) a montré qu'après 20 mois de traitement, 51% des patients avaient cessé la prise de leur premier traitement. Parmi ces sujets, la moitié a été contrainte d'interrompre son traitement pour intolérance et 22% à cause d'une prise irrégulière. Toujours dans cette cohorte, 33% des patients ont maintenu une observance optimale pendant les 20 premiers mois. Les données de la cohorte italienne IcoNA (9) viennent confirmer ces résultats avec 20% d'arrêt pour une observance sub-optimale (Figure 2).

Observance et efficacité : à la recherche d'un seuil

Une question importante et débattue est de savoir à partir de quand le traitement est efficace.

Le travail de Paterson et coll. (10) fait référence encore de nos jours (Rapport Yeni 2006), pour justifier qu'il existe un effet seuil à 95% (Figure 3). Seul ce niveau minimal d'observance (correspondant à une note de 19/20) permet d'obtenir l'indélectabilité dans des proportions significatives. La réalité est sans doute plus complexe. Cette étude avait évalué l'observance à l'aide de piluliers électroniques (10). Les patients étaient traités en majorité par une combinaison comprenant une antiprotéase non associée au ritonavir, combinaison qui n'est plus recommandée. De

plus, il était possible que certains patients aient reçu plusieurs lignes thérapeutiques au préalable, suggérant l'existence de résistances archivées pouvant augmenter le seuil nécessaire pour obtenir l'indétectabilité comparé à des personnes n'ayant jamais reçu de traitement.

Dans une autre étude plus récente réalisée à partir d'une cohorte de personnes séropositives pour le VIH déjà sous traitement antirétroviral (11), l'observance a été évaluée par questionnaire de façon transversale. On retrouve un niveau d'échec virologique beaucoup moins élevé pour les analogues non-nucléosidiques malgré des niveaux d'observance inférieurs à 95%. Ces résultats suggèrent que la relation observée entre observance et réponse virologique est différente selon la combinaison des multithérapies utilisées. Ces résultats ont ensuite été confirmés dans d'autres populations en utilisant une autre méthode de mesure de l'observance, à la fois pour les analogues non-nucléosidiques (12,)(13) mais également pour les antiprotéases associées au ritonavir à faibles doses (14, 15). Le point commun de toutes ces études est de retrouver l'efficacité la plus élevée pour les niveaux les plus élevés d'observance, ce qui reste l'objectif à atteindre. Comme le risque de mauvaise observance est impossible à prédire individuellement (16), les caractéristiques des patients ne doivent pas influencer la mise en route d'un traitement (17) ou le choix d'une combinaison thérapeutique (18).

Observance et nombre de prise(s) : à la recherche du plus simple

Afin d'améliorer l'observance, une intervention possible et relativement nouvelle est de simplifier le traitement antirétroviral. C'est un sujet de controverse depuis toujours (19). D'après une revue de la littérature de 57 publications s'intéressant à l'association entre nombre de prise et observance (20), l'observance avec la prise unique ou la bi-prise était meilleure que trois ou quatre prises par jour (respectivement

73%, 70%, 52%, 42%).

D'un autre côté, plus les modalités de traitement sont complexes, plus il est difficile de l'intégrer dans la vie de tous les jours et moins bonne est l'observance. Il apparaît logique qu'une prise unique soit plus simple que les autres posologies. Encore faut-il que la stratégie plus simple ne soit pas plus risquée, ce qui n'est pas toujours le cas (21).

Si le fait de prendre régulièrement son traitement antirétroviral augmente la probabilité d'obtenir un succès virologique, il augmente également le risque de troubles métaboliques (22).

Figure 1 : Relation entre le niveau d'observance et le risque de SIDA

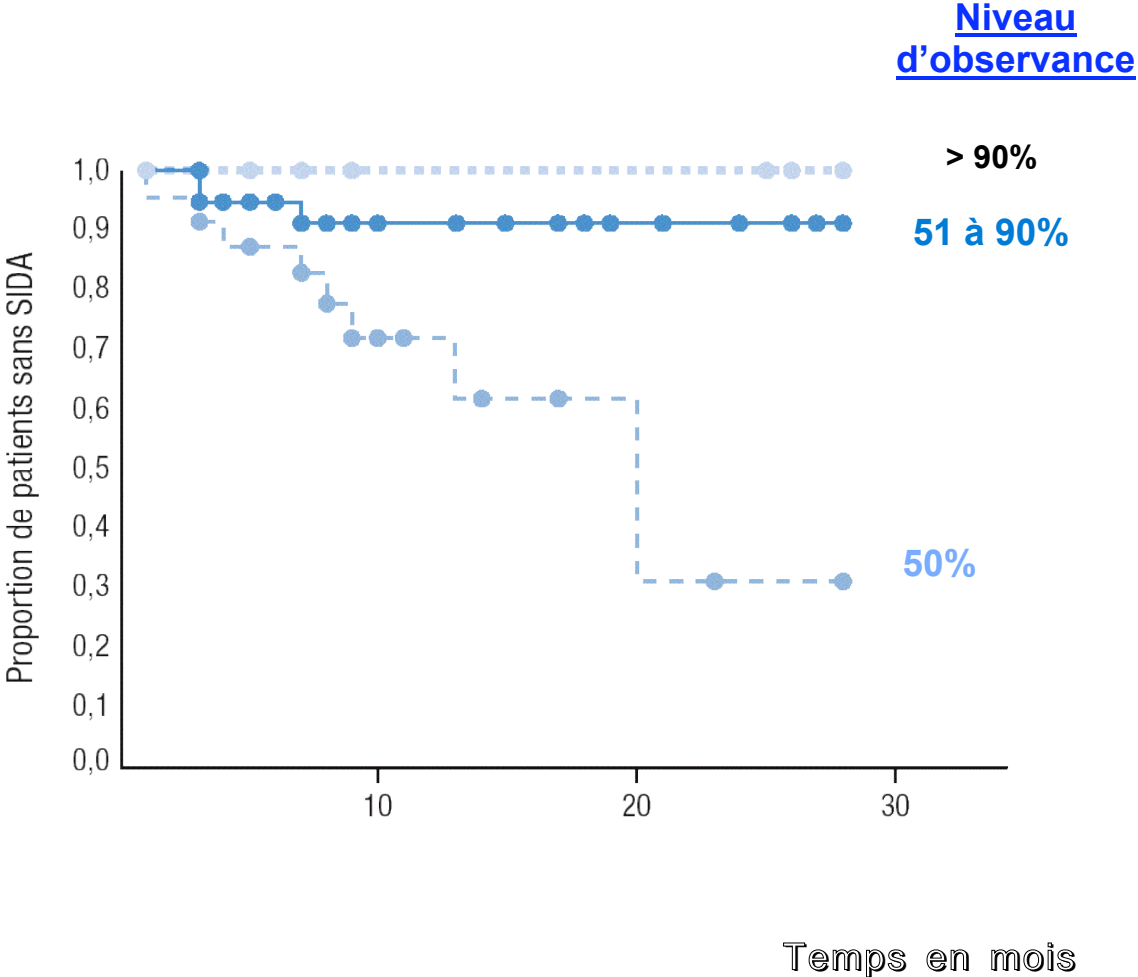
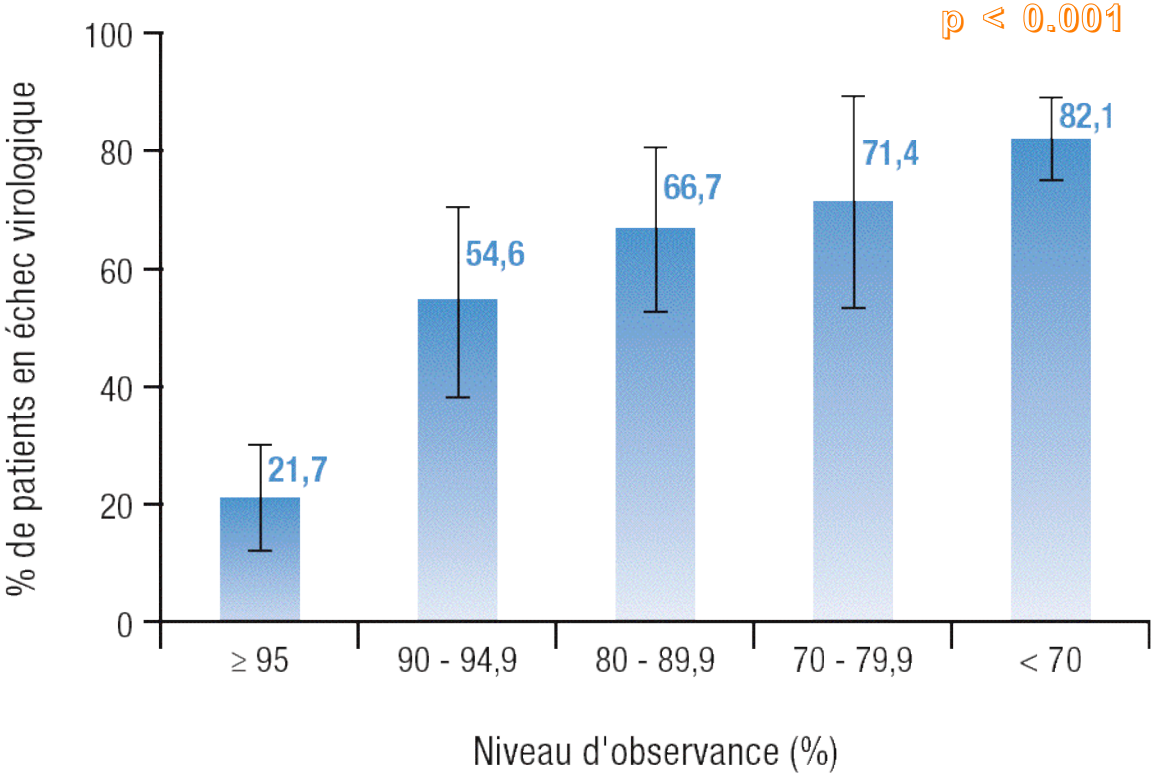


Figure 2. Corrélation entre le niveau d'observance et le pourcentage de patients en échec virologique



- ◆ n = 81
- ◆ Août 1997 à Mars 1999
- ◆ Suivi médian : 6 mois
- ◆ IP (80% non-boostés)
- ◆ Grande majorité de patients pré-traités (90%)

Figure 3. Suivi de 862 patients ayant débuté un 1^{er} HAART 36% (312) ont changé de traitement après un suivi médian de 45 semaines

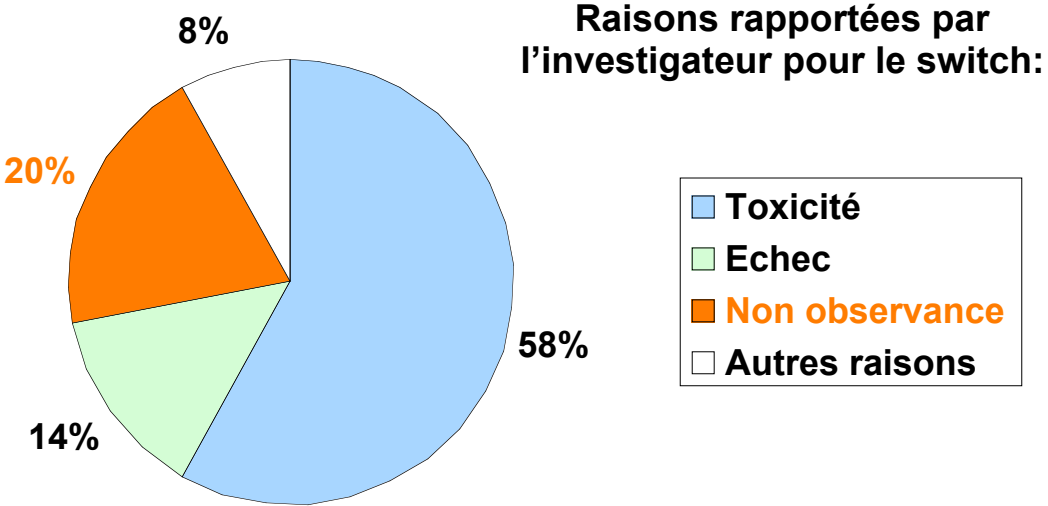
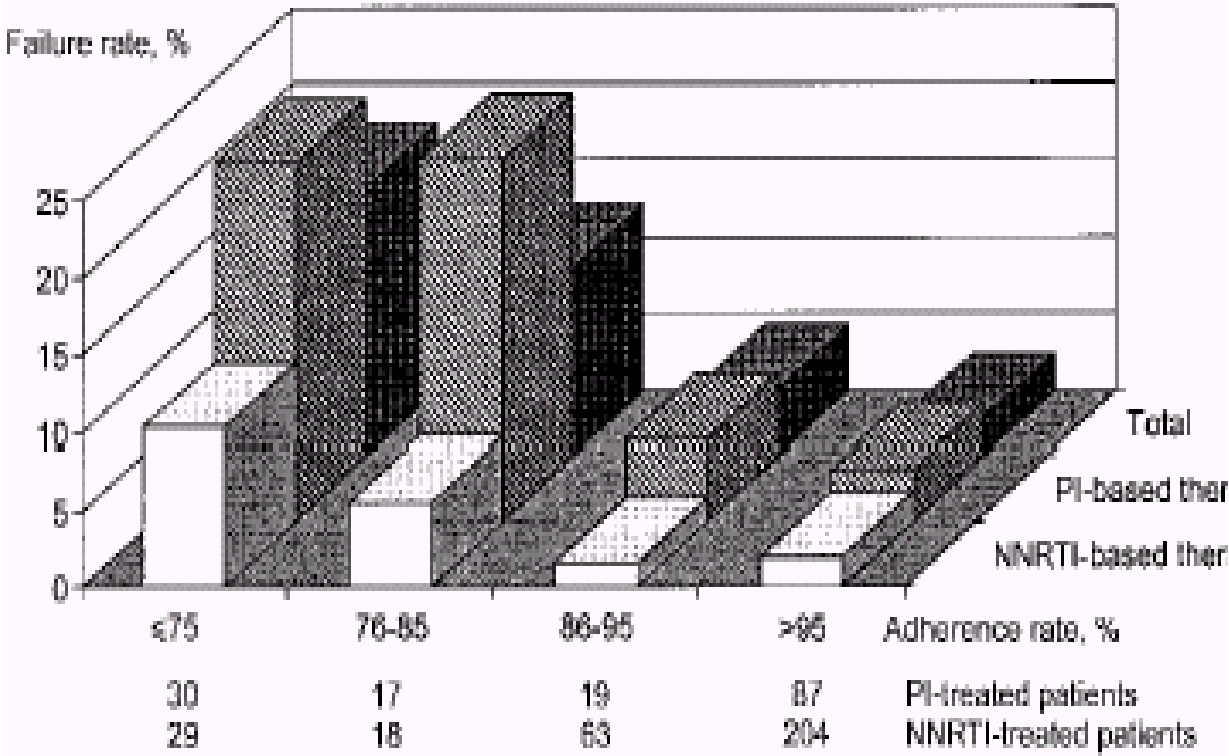


Figure 4. Taux d'échec virologique en fonction du niveau d'observance par classe de traitement



1.2. Traitements antirétroviraux et maladies cardio-vasculaires

Généralités

Bien que l'usage des premiers antirétroviraux (analogues nucléosidiques) a commencé dès la fin des années 1980, ce n'est que dix ans plus tard que leur association à deux nouvelles classes thérapeutiques, les anti-protéases et les analogues non-nucléosidiques, a permis d'obtenir un résultat spectaculaire modifiant le pronostic de l'infection par le VIH (3, 23). Les bénéfices immuno-virologiques se sont traduits par une diminution de l'incidence des syndromes d'immunodéficience humaine acquis (SIDA), et donc de la mortalité liée à l'infection par le VIH. Dès lors, la question de la tolérance à moyen et long termes des traitement antirétroviraux a revêtu toute son importance. Dans les années qui suivirent, les premiers cas de maladie cardiovasculaire survenant chez des personnes jeunes et à faible risque cardiovasculaire ont été rapportés (24-28). Une association entre le traitement par antiprotéase et les troubles métaboliques a été décrite (29-31). De plus, certaines études observationnelles ont tenté de décrire un lien entre la trithérapie et la maladie cardiovasculaire (32-35), alors que d'autres n'ont pas montré cette association (36, 37).

Les conséquences pratiques de ces observations restaient à préciser. En effet, bien que ces études aient souligné l'existence d'un lien entre les traitements antirétroviraux et des anomalies métaboliques, il ne s'agissait pas d'événements cliniques. Nous ne détaillerons pas les mécanismes sous tendant la relations entre traitement ARV et maladies cardiovasculaires, et nous renvoyons le lecteur à d'autres travaux (38, 39) pour faire la synthèse de la littérature concernant cette relation elle-même.

Parmi les premières études concernant le lien entre maladies cardiovasculaires et traitements antirétroviraux, quatre suggèrent l'existence d'un lien significatif (32-35) et deux n'ont pas permis de retrouver cette association (36, 37). Les méthodologies utilisées dans ces études doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats. Des quatre études rapportant une association, trois étaient des études de cohortes utilisant comme critère de jugement, la survenue d'infarctus du myocarde (32-34). La dernière étude a utilisé un critère de jugement composite regroupant plusieurs maladies cardiovasculaires (35). Les deux études qui n'ont pas révélé d'association (36, 37) ont utilisé également un critère de jugement composite associant infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral à partir de données administratives issues des diagnostics d'hospitalisation. Certaines de ces études étaient basées sur un faible nombre d'évènements et/ou ne permettaient pas d'ajuster sur les facteurs de risque classiques cardiovasculaires.

Dans deux études (35, 36), le groupe témoin était constitué d'individus séronégatifs pour le VIH et rapportaient un effet significatif des traitements sur les taux d'incidence de maladies cardiovasculaires. Il est possible que l'infection par le VIH en elle même modifie le risque cardiovasculaire. En effet, des études antérieures aux trithérapies ont décrit une association entre certains troubles métaboliques (baisse du HDL cholestérol (40), hypertriglycémie (40-42)) et un stade avancé de l'infection par le VIH. Récemment, les investigateurs de l'étude SMART ont rapporté un risque cardiovasculaire plus élevé chez les sujets qui interrompaient leur traitement antirétroviral, par comparaison avec des sujets poursuivant les traitement (21), suggérant le rôle propre de la réplication virale du VIH dans la genèse de la maladie athéromateuse, probablement par le biais de mécanismes inflammatoires encore peu étudiés et loin d'être élucidés.

Dans une étude portant exclusivement sur des femmes, traditionnellement protégées à âge égal, du risque cardiovasculaire comparées aux hommes (43), l'incidence des maladies cardiovasculaires était plus élevée dans le groupe de femmes séropositives pour le VIH en comparaison avec le groupe de femmes séronégatives pour le VIH. Les femmes séropositives pour le VIH avaient également une graisse périviscérale abdominale plus importante et un rapport taille/hanche plus élevé. En ajustant pour ces différences, la relation entre le statut VIH et le risque cardiovasculaire était affaibli, ce qui suggère que les modifications physiques, plus que le virus lui-même, pourraient être responsables du sur-risque cardiovasculaire. Dans une autre étude, les dyslipidémies liées aux antiprotéases pourraient, d'après les auteurs, être plus liées à un régime inapproprié qu'aux molécules elles-mêmes (44). Ces données viennent brouiller les pistes liant les traitements antirétroviraux aux complications cardiovasculaires.

Des dyslipidémies secondaires à l'introduction de trithérapies ont été rapportées de façon répétée et concordante dans plusieurs études (40, 45), en particulier l'élévation du LDL cholestérol, la baisse du HDL cholestérol et l'augmentation des triglycérides, même si certaines études notent une normalisation de certains de ces paramètres après l'obtention d'un contrôle virologique (40, 46). Le pic lipidique concernant LDL et triglycérides semble être atteint au bout de deux à trois ans, mais les anomalies persistent par la suite (47). Enfin, il faut noter que les détails de la prise en charge pouvant influencer la dynamique des dosages lipidiques, y compris la prescription de statines, ne sont que rarement pris en compte dans ces analyses portant sur des centaines de patients.

Fontas et al. (48) ont décrit les profils lipidiques de patients débutant une trithérapie de première ligne dans l'étude de cohorte « Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drug » (DAD). La comparaison des sujets séropositifs non traités

versus sujets traités (49), montre que le traitement par antiprotéase était associé à des anomalies concernant le cholestérol total, le LDL, le rapport triglycéride / HDL et les triglycérides alors que les analogues non-nucléosidiques étaient associés à un rapport triglycéride / HDL plus bas. De plus les auteurs suggèrent que les molécules d'une même classe peuvent induire des profils lipidiques différents, bien que les antiprotéases (AP) aient en commun d'être souvent associées au ritonavir. Ces résultats suggérant un "meilleur" profil lipidique pour les ANN comparés aux AP a été retrouvé dans d'autres travaux (45, 49-51). En revanche, l'association AP plus ANN confère un risque de dyslipidémie plus élevé que chacune de ces classes associée à deux analogues nucléosidiques (51-53).

Impact spécifique des antiprotéases

Bien que la plupart des AP ont été associées à différents degrés au risque de dyslipidémie (54, 55), c'est le ritonavir qui est le plus souvent impliqué (31, 45, 56, 57). Dans l'étude DAD (48), le ritonavir était associé à une élévation des triglycérides, du cholestérol total et du rapport triglycérides / HDL cholestérol plus importante que l'indinavir, utilisé à l'époque sans ritonavir. Cette relation est également retrouvée avec de plus faibles doses de ritonavir, utilisé désormais en « boost » d'autres antiprotéases (58). La prise de ritonavir a également été associée à des niveaux plus élevés de LDL cholestérol.

Plus récemment, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'impact de nouvelles antiprotéases, qui sont toutes associées au ritonavir : le lopinavir, le fosamprénavir et l'atazanavir. Dans une étude (42), après quatre semaines de traitement par lopinavir, le taux de triglycérides augmente chez des personnes séronégatives pour le VIH, sans modification du LDL cholestérol (59),39). Chez des sujets séropositifs pour le

VIH, le traitement par le lopinavir a été associé à une élévation du cholestérol total, des triglycérides (60-62) et du HDL cholestérol (63), avec pour conséquence, une élévation du taux de triglycérides sur HDL cholestérol (64). De plus, plusieurs études ont montré une corrélation entre le niveau de base des valeurs lipidiques et leurs augmentations secondaires à la mise en route du traitement par le lopinavir associé au ritonavir (61, 63, 65). Ce résultat suggère que ce traitement reste bien toléré sur le plan métabolique lipidique chez les personnes à faible risque avant traitement. Les modifications liées au fosamprenavir associé au ritonavir étaient les mêmes que celles liées au lopinavir associé au ritonavir dans l'étude KLEAN (66). L'atazanavir a souvent été considéré comme une molécule à part, induisant un meilleur profil lipidique (57, 67-71) et une étude de remplacement d'une antiprotéase par l'atazanavir a rapporté des résultats favorables (72), même si, dans cette dernière étude, il n'y avait aucun impact sur le LDL cholestérol.

Impact spécifique des analogues non-nucléosiques

En comparaison à la classe des antiprotéases, il existe peu d'études comparant les différentes molécules de cette classe. Dans la plus importante de ces études les effets de la névirapine sont comparés à ceux de l'efavirenz chez le sujet séropositif pour le VIH n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. Les personnes recevant la névirapine ont présenté une élévation plus importante du HDL cholestérol et une diminution plus importante du cholestérol total, le tout résultant d'une baisse du rapport triglycérides sur HDL cholestérol alors que ce taux augmentait sous l'efavirenz (73). Les valeurs après le suivi initial du cholestérol total, du LDL cholestérol et des triglycérides continuaient d'augmenter parmi les sujets restés dans le bras randomisé avec un suivi plus long, mais le HDL cholestérol diminuait modérément. Néanmoins, les différences entre les groupes persistaient (74). Dans la cohorte Suisse, les taux de triglycérides augmentaient chez les sujets traités par efavirenz et

diminuaient chez les patients traités par névirapine (45). L'étude DAD retrouvait les mêmes tendances concernant les triglycérides et l'efavirenz (48).

Rôle possible des analogues nucléosidiques

Dès le début des années 1990, une étude a montré que l'AZT pouvait modifier les paramètres lipidiques (75) en diminuant les taux de triglycérides. Avec le développement des trithérapies hautement actives (HAART), en particulier les antiprotéases, les désordres métaboliques engendrés par les analogues nucléosidiques ont été moins étudiés, voire largement ignorés. Les taux de triglycérides étaient diminués chez les personnes recevant de l'abacavir dans la cohorte Suisse alors qu'une autre étude montrait l'opposé. L'utilisation de la stavudine était liée à une augmentation du cholestérol total, du LDL cholestérol et des triglycérides (42, 76). La lamivudine et le didanoside étaient associés à des taux plus élevés de HDL cholestérol. Le nouvel analogue nucléotidique, le ténofovir semble induire des modifications lipidiques de moindre amplitude (42, 76).

Autres marqueurs du risque cardio-vasculaire

Plusieurs études ont porté sur d'autres marqueurs de maladies cardio-vasculaire, comme, par exemple, des scores d'atteintes coronariennes, la protéine C-réactive, les apolipoprotéines CIII, l'adiponectine ainsi que des marqueurs du métabolisme lipidique de plus petites tailles (49, 50, 77-81). Les combinaisons de trithérapie étaient associées à une augmentation de tous ces marqueurs dans la plupart des études. Trois études transversales (78, 82, 83) et une étude longitudinale mesurant l'épaisseur de la paroi carotidienne intima-média (84) n'ont pas montré d'association avec l'utilisation des antiprotéases. Dans ces études, en revanche, les facteurs de

risque cardiovasculaires habituels étaient fortement corrélés à l'atteinte vasculaire, alors que les facteurs inhérents à l'infection par le VIH et à son traitement n'étaient que faiblement associés. Deux études antérieures avaient pourtant retrouvé avec une fréquence anormalement élevée un épaississement de la paroi carotidienne intima-média chez des patients traités par antiprotéase comparé à des sujets contrôles séronégatifs pour le VIH (85, 86). Une limite importante était l'absence de validation de ces mesures chez les sujets infectés par le VIH. Par conséquent, la signification de ces résultats discordants est difficile à préciser. De plus, la taille des effectifs ne permet pas d'analyse par molécule alors que le risque pourrait être différent entre les molécules d'une même classe.

Trithérapies et infarctus du myocarde

A partir des données de la plus grande cohorte spécifiquement mise en place pour évaluer le risque cardiovasculaire lié aux traitements antirétroviraux (l'étude DAD), les auteurs ont observé que les taux d'évènements cliniques étaient plus élevés parmi les sujets recevant des traitements antirétroviraux et que cette augmentation s'amplifiait avec la durée d'exposition (87). En 2007, les auteurs ont mis à jour leurs données et ont observé une forte association entre la durée d'exposition aux antiprotéases et l'incidence des infarctus du myocarde. En revanche, aucune association n'avait pu être mise en évidence pour la classe des analogues non-nucléosidiques. Ces résultats suggèrent que les améliorations des troubles lipidiques peuvent se traduire par une diminution des évènements cliniques, également parmi les sujets atteints par le VIH. Des résultats similaires ont été retrouvés dans la cohorte Athena (88).

3. Méthodologie et mise en place

3.1 Cohorte OBSVIH.

La cohorte OBSVIH correspond au suivi prospectif des personnes incluses dans le travail transversal de DEA portant sur les facteurs de risque de mauvaise observance au traitement antirétroviral et réalisé en 1999-2000 dans deux hôpitaux universitaires Français (CHU Caen Côte de Nacre et CHU Bichat). Pour plus de détails, veuillez vous référer à l'annexe 1 (Exemplaire de DEA).

3.2 Protocole SIROCCO

Le synopsis du protocole de l'essai SIROCCO (Switch of NNRTI to Reduce the Occurrence of Cardiovascular Complications) est fourni en annexe 2.

3.3 Protocole POSOVIR

Le synopsis du protocole de l'essai POSOVIR (POSologie de la VIRamune) est fourni en annexe 3.

3.1 Observance et résistance aux analogues non-nucléosidiques

Parienti JJ, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouzé, Verdon R. Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy.

Clin Infect Dis 2004;38:1311-6

Position du problème :

Une observance quasi-parfaite, supérieure à 95%, est nécessaire à l'obtention d'une suppression virologique maximale. Ce contrôle de la réplication est important pour prévenir l'émergence de résistance et la prévention des infections opportunistes liées à l'immunodépression. Les seuils nécessaires pour atteindre ces objectifs sont mal connus et pourraient être différents selon les classes antirétrovirales. La classe des inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), l'efavirenz (EFV) et la névirapine (NVP) sont souvent proposé en simplification de l'antiprotéase, parfois dans le but d'améliorer l'observance. Cette classe se caractérise par une demi-vie très longue, mais une barrière génétique très faible puisqu'une seule mutation rend le virus résistant.

Synthèse :

L'objectif de ce travail était d'évaluer les variables prédictives d'échec virologiques et de résistance des patients recevant un traitement anti-rétroviral contenant de l'EFV ou la NVP et contrôlés virologiquement.

Nous avons réalisé une étude de cohorte avec évaluation transversale des variables socio-démographiques, clinico-biologiques, incluant un questionnaire en face à face validé et standardisé de mesure de l'observance et suivi prospectif viro-génotypique dans deux centres hospitalo-universitaires en France. L'analyse des facteurs de risque d'échec virologique et de résistance a été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox incluant les variables prédictives en analyse univariée.

Avec une durée médiane de 28 mois, 71 patients ayant un contrôle virologique initial sous INNRTI ont été inclus dans la cohorte. L'incidence de l'échec virologique était de 28%. L'échec virologique était associé à des arrêts de traitements non programmés supérieurs ou égaux à 48 heures, une dépression, une mauvaise observance et un âge jeune. Une résistance à la classe des INNRTI était significativement associée aux interruptions de traitement, définis comme précédemment dans le modèle de survie (HR=22,5, intervalle de confiance à 95% [2,8 à 180,3], $p < 0,0001$). Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les groupes définis par la molécule antirétrovirale (efavirenz versus névirapine) ou par le mode de contamination (usagers de drogues intraveineuse versus autres modes de contamination).

Dans cette approche prédictive, nous avons retrouvé certains facteurs habituellement associés à l'échec virologique. En revanche, les interruptions d'une durée supérieure ou égale à 48 heures de combinaisons comprenant un INNRTI plutôt que l'observance semblent prédire le risque de résistance à cette classe.

Predictors of Virologic Failure and Resistance in HIV-Infected Patients Treated with Nevirapine- or Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy

Jean-Jacques Parienti,^{1,2} Véronique Massari,² Diane Descamps,³ Astrid Vabret,¹ Elisabeth Bouvet,³ Bernard Larouze,² and Renaud Verdon¹

¹Department of Infectious Diseases and Virology, Côte de Nacre Hospital, Caen, ²Unité INSERM U444, Faculty of Medicine Saint-Antoine, and ³Department of Infectious Diseases and Virology, Bichat Hospital, Paris, France

Resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) increases with the wider use of this class of antiretroviral therapy. The association between adherence and resistance to NNRTI-based regimens is poorly understood. Predictors of virologic failure and resistance according to a baseline evaluation of nonadherence risk factors were determined in a cohort of 71 human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with early virologic response who received an NNRTI-based regimen. During the median follow-up of 29 months, 20 (28%) of 71 patients experienced virologic failure with an NNRTI-based regimen. Virologic failure was associated with repeated drug holidays (≥ 48 h of unplanned drug cessation), depression, younger age, and low adherence to therapy during baseline evaluation. Moreover, repeated drug holidays was the only risk factor for developing a major mutation conferring cross-resistance to the NNRTI class (hazard ratio, 22.5; 95% confidence interval, 2.8–180.3; $P < .0001$). Patients' previous adherence to therapy and drugs genetic barriers, not only the number of pills or doses involved, should be taken into consideration in the decision to simplify highly active antiretroviral therapy.

Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based regimens—namely those containing efavirenz and nevirapine—are currently much used to simplify HAART. Regimens based on efavirenz are superior to those based on indinavir for achieving undetectable virus load in antiretroviral-naïve HIV-infected patients [1]. Both drugs demonstrated equal potency in patients previously treated with a protease inhibitor (PI)-based regimen, with long-lasting virologic control [2, 3]. Despite this success, resistance to NNRTIs among newly HIV-infected persons increased from 0% in 1996–1997 to 13.2% in 2000–2001 ($P =$

.01) in the United States [4], and similar findings have been reported in Europe [5]. In contrast, primary resistance to PIs in newly infected patients remained stable [4]. The relationship between low adherence to therapy and virologic failure has been clearly established in PI-containing regimens [6–8]. Very low levels of adherence to PI therapy, however, do not increase the risk of conferring protease mutations necessary to reduce susceptibility to these drugs, as compared with higher levels of adherence [9–11]. For example, adherence over 6 months was positively associated with new PI drug mutations ($P < .0001$) in 44 people receiving a PI [11]. In contrast, another study [12] found that 70%–89% adherence to therapy increased the risk of virologic failure with resistance mutations, as compared with perfect adherence; however, 40% of the patients received NNRTI-based regimens, and 41% received PI-based regimens. The level of nonadherence associated with the greatest risk of developing resistance is probably affected by whether the regimen is based on

Received 21 July 2003; accepted 17 December 2003; electronically published 14 April 2004.

Reprints or correspondence: Dr. J.-J. Parienti, Service des maladies infectieuses, Niveau 16, CHU Côte de Nacre 14033 Caen, France (parienti-jj@chu-caen.fr).

Clinical Infectious Diseases 2004;39:000–000

© 2004 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2004/3809-00XX\$15.00

NNRTIs or PIs and by the way nonadherence is assessed.

To investigate this issue in patients with virus loads controlled early in the course of NNRTI therapy, we prospectively evaluated the time to virologic failure and resistance according to a cross-sectional structured evaluation of patient characteristics, including previous adherence to antiretroviral therapy.

PATIENTS AND METHODS

Study population and data collection. The study was conducted in 2 infectious diseases outpatient clinics in France (Bichat-Claude Bernard University Hospital, Paris, and Côte de Nacre University Hospital, Caen). We enrolled all consecutive HIV-infected patients who had been identified in the previous year or before and whose virus loads had been controlled with the same HAART, which contained nevirapine or efavirenz. The NNRTIs had been introduced for the first time 3–6 months before we initiated the study. Demographic, epidemiologic, clinical, biological, and treatment information were retrospectively collected from the medical files. Standardized psychosociological and baseline adherence-related data were collected by interview from August 1999 through August 2000. We assessed previous nonadherence to therapy by the use of a 4-item scale questionnaire [13, 14] and the self-reported number of drug holidays [14] (defined as stopping the regimen entirely for ≥ 48 h) from the first initiation of any antiretroviral treatment. These tools have been prospectively validated to assess adherence to antiretroviral treatment against virus load and electronic monitoring in HIV infection, with a sensitivity of 72% and a specificity of 91% to detect adherence $>90\%$ [14]. Depression was evaluated according to the 7-item Hospital Anxiety and Depression Scale validated for ambulatory and hospitalized HIV-infected patients [15].

Subsequent virus load levels were prospectively measured by the assay routinely available in the center, with lower limits of detection of 50 copies/mL. A virus load of >400 copies/mL, confirmed by a successive second virus load of >400 copies/mL, was considered to represent virologic failure. Genotypic resistance testing was performed in case of virologic failure. We defined NNRTI resistance as the presence of ≥ 1 mutation at the codon L100I, K101E, K103N, Y181C/I, Y188C/L, and G190A/C/E/Q/S/T/V. In addition, V106A for nevirapine and P225H for efavirenz were also considered as NNRTI resistance.

Statistical analysis. On the basis of reported risk factors for virologic failure in patients receiving a PI-based regimen, we compared the rates of subsequent virological failure according to the following baseline factors: nonadherence behaviors, number of drug holidays, depression, social support, medication knowledge, risk factor for HIV, age, sex, CD4 cell count, NNRTI prescribed, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor prescribed. Because efavirenz is known to cause de-

pression, we also performed 2 separate analyses of the association between virologic failure and depression in subgroups of patients treated with regimens containing efavirenz or nevirapine. Relative risk (RR) >1 signified an increased chance of virologic failure. Comparisons were made by Fisher's exact test for categorical data and Mann-Whitney *U* test or Student's *t* test for quantitative variables, as appropriate.

To investigate virologic failure as a time-dependent variable, we first constructed Kaplan-Meier curves according to the factors associated with virological failure (data not shown). The date of the baseline evaluation was considered the date of inclusion in the cohort. The date of the first of 2 consecutive virologic rebounds (defined as an HIV virus load of >400 copies/mL) experienced by a patient while receiving an NNRTI regimen was considered to be the date of virologic failure. Patients were right-censored at the time of the last visit at which their virus load was determined to be controlled or at the time at which their NNRTI regimen was changed. Patients who underwent structured therapeutic interruption, defined as stopping all therapeutic regimens once for several months, in accordance with the health care provider (i.e., patients with long-term control of virus loads and high numbers of CD4 cells) were not considered to have experienced virologic failure but were right-censored at the time of the last virus load of <400 copies/mL. Strata were compared by the use of the log-rank test. The proportional-hazard model was used to assess the independent effects of each factor found to be associated with virologic failure in univariate analysis. Time to the occurrence of NNRTI resistance was also constructed by the use of Kaplan-Meier curves according to factors associated with virologic failure. In case of missing data, patients were right-censored at the time of the last virus load of <400 copies/mL. Data were analyzed by SAS software, version 8e (SAS Institute). All tests were 2-tailed. $P < .05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Study population. During the baseline evaluation (August 1999–August 2000), 71 consecutive HIV-infected outpatients were selected. Their median age was 40 years (range, 23–69 years), and 56 patients (79%) were men (table 1). The most common risk factors for HIV infection were being a man who has sex with men (34%) and heterosexual activity (32%). The mean known duration of HIV seropositivity was 96.8 months; 28% of patients experienced AIDS. All but 9 patients had received previous therapy with antiretroviral drugs (PIs). The median duration of virological evaluation under NNRTI-based therapy was 29 months.

Virologic failure with NNRTIs. Virologic outcome according to baseline patient characteristics is shown in table 2.

Table 1. Baseline characteristics of 71 patients with early control of virus loads who received a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen in 2 French hospitals.

Characteristic	Value
Demographic	
Age, median years (range)	40 (23–69)
Male subjects	56 (79)
Risk factor for HIV	
MSM	24 (34)
Heterosexual sex	23 (32)
Injection drug use	12 (17)
Other	12 (17)
CD4 count cells, cells/mm ³	
<200	7 (10)
200–500	32 (45)
>500	32 (45)
AIDS	20 (28)
Previous PI-based therapy	62 (87)
Naive of any antiretroviral therapy	9 (13)
NNRTI prescribed	
Efavirenz	40 (56)
Nevirapine	31 (44)
Regimen prescribed with NNRTI	
Stavudine plus lamivudine	22 (31)
Stavudine plus didanosine	13 (18)
Ritonavir and saquinavir plus NRTIs	12 (17)
Abacavir plus other NRTIs	7 (10)
Zidovudine plus lamivudine	6 (8)
Other NRTI combinations	11 (15)

NOTE. Data are expressed as no. (%) of patients, unless otherwise indicated. MSM, men who have sex with men; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.

Virologic failure was significantly associated with previous non-adherence behaviors (RR, 1.7; 95% CI, 1.1–2.5; $P = .034$), repeated drug holidays (RR, 4.4; 95% CI, 2.0–9.5; $P = .0001$), and younger age ($P = .021$). A trend was found for depression in efavirenz subgroup (RR, 2.1; 95% CI, 0.9–3.9; $P = .13$), but no significant interaction was found in the relation between depression and virologic failure and whether a patient received efavirenz or nevirapine. Thus, each drug subgroup was merged for the subsequent analysis. Social support, medication knowledge, risk factor for HIV, sex, CD4 cell count, NNRTI choice, and other antiretroviral drugs prescribed were not significantly associated with viral outcome.

In the multivariate time-to-event Cox model (table 2), lower age (adjusted hazard ratio (AHR), 0.93; 95% CI, 0.93–0.99; $P = .026$), repeated drug holidays (AHR, 3.3; 95% CI, 1.3–8.3; $P = .011$), and depression (AHR, 2.5; 95% CI, 1.0–6.4; $P = .05$) were significantly associated with the occurrence of virologic failure while receiving NNRTI-based antiretroviral therapy.

Resistance with NNRTIs. Among the 20 patients who experienced virologic failure while receiving NNRTI-based regimens, 15 patients had their genotypes assessed at the time of virologic failure. In 9 (60%) of 15 patients, major resistance mutation (K103N in 7 patients, with additional codons for NNRTI resistance in 5 patients; K101E plus G190A/S in 2 patients) conferring cross-resistance to the NNRTI class was observed. Among the remaining patients without NNRTI resistance, 3 of 6 had M184V/I conferring resistance to lamivudine, and 3 of 6 had wild-type failure.

As shown in figure 1, reporting several previous drug holidays at baseline was significantly associated with the development of resistance to the NNRTI class, versus reporting ≤ 1 drug holiday at baseline (8 [42.1%] of 19 patients vs. 1 [1.9%] of 52 patients; HR, 22.5; 95% CI, 2.8–180.3; $P < .0001$).

DISCUSSION

In this study, standardized assessment of drug holidays was a strong and independent predictor of subsequent virologic failure in HIV-infected patients with initial virologic responses to NNRTI regimens. In addition, younger age and depression also independently predicted virologic failure. Genotypic mutations conferring cross-resistance to the NNRTI class were frequently associated with virologic failure. Drug holiday assessment at baseline predicted the development of resistance to the NNRTI class.

Adherence to therapy of $\geq 95\%$ has been shown to be required to allow optimal antiretroviral efficacy of a PI-based regimen [6]. Although drug holidays and poor adherence were collinear (data not shown), they are not interchangeable concepts, because 95% adherence to therapy is compatible with multiple drug holidays. Consequently, data on the average percentage of adherence alone may not be enough to assess the risk of virologic failure and resistance in patients receiving NNRTI-based regimens and should be supplemented by a more qualitative evaluation. For example, what accounted for the missing percentage of therapy during the period of assessment? Were multiple single doses missed, were there several noncontiguous drug holidays, or was there a single continuous period of interruption of therapy? Our data and the data of others [16] suggest that experiencing several treatment interruptions results in a greater risk of developing NNRTI resistance than does missing multiple single doses or experiencing a single long interruption in therapy, because of the danger of NNRTI monotherapy [17]. The long half-life of NNRTIs, as compared with that of NRTIs, may allow NNRTI monotherapy after simultaneous cessation of the regimen. Consequently, patients and clinicians should be aware of the importance of stopping NNRTI therapy 7 days before stopping NRTI therapy, when possible [18].

Table 2. Predictors of virologic failure in 71 patients with early control of virus loads who received a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor–based regimen.

Characteristic at baseline	Virologic control (n = 51)	Virologic failure (n = 20)	Bivariate analysis		Multivariate analysis ^a	
			Relative risk (95% CI)	P ^b	Adjusted hazard ratio (95% CI)	P
Age, median years (range)	42 (23–59)	38 (30–69)021 ^c	0.93 (0.88– 0.99)	.026
Male subjects	40/51 (78.4)	16/20 (80)	1.0 (0.7–1.3)	1.00
Ever injection drug user	8/51 (15.7)	4/20 (20.0)	1.3 (0.4– 3.7)	.73
CD4 count, mean cells/mm ³ (SE)	489.7 (14.7)	443.4 (15.9)46 ^c
Experienced depression ^d while receiving						
Nevirapine	4/21 (19.0)	3/10 (30.0)	1.6 (0.4– 5.7) ^e	.65
Efavirenz	7/30 (23.3)	5/10 (50.0)	2.1 (0.9–5.3) ^e	.13
Nevirapine or efavirenz	11/51 (21.6)	8/20 (40.0)	1.9 (0.9–3.9)	.12	2.5 (1.0–6.4)	.05
Two or more previous drug holidays ^f	7/51 (13.7)	12/20 (60.0)	4.4 (2.0–9.5)	.0001	3.3 (1.3–8.3)	.011
Previous low adherence to therapy ^f	23/51 (45.1)	15/20 (75.0)	1.7 (1.1–2.5)	.034

^a Cox proportional-hazard model.
^b According to Fisher's exact test, unless otherwise indicated.
^c According to the Mann-Whitney *U* test.
^d According to Savard et al. [15].
^e Breslow-Day test for interaction was nonsignificant (*P* = .62).
^f According to Knobel et al. [14].

We are aware of several limitations to our study. First, 5 of 20 genotypes were unavailable. Second, self-reporting by patients is known to overestimate adherence to therapy. However, patient reports of lower adherence to therapy are usually reliable, and underestimation of the number of patients with low adherence as a result of measurement bias would be conservative in our findings. In addition, it is likely that resistance to NNRTIs occurred at low levels of adherence. For this reason, self-reported measures, even if they overestimate adherence to

therapy, may be able to detect associations with NNRTI resistance. The cross-sectional design of the adherence evaluation precludes any inference between failure to adhere to therapy at the time of virologic failure and experiencing virologic failure, because of the dynamics of adherence to therapy [19]. Prospective adherence assessment performed by electronic devices would have provided more definitive evidence. However, previous studies in this setting have demonstrated that adherence to therapy tends to decline with time [19], so patients

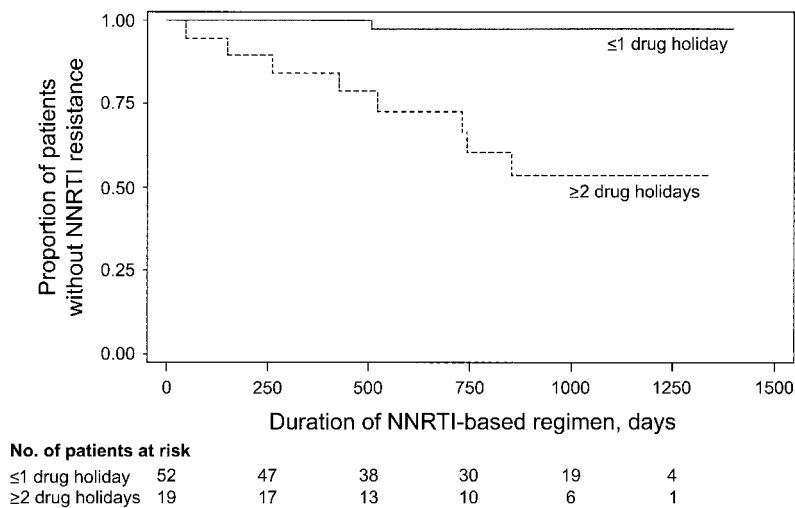


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of time to genotypic resistance for patients receiving a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)–based regimen, according to previous number of drug holidays at baseline. A drug holiday was defined as an unplanned interruption in treatment for ≥48 h. The rate of virologic failure with major NNRTI resistance was significantly higher in patients reporting several drug holidays (*P* < .0001 by the log-rank test).

reporting several previous drug holidays at baseline were not likely to resume continuous therapy during the period of virologic evaluation. In this line, previously nonadherent patients are more at risk of subsequent failure to adhere to therapy [20]. Consequently, because all of the patients had initial responses to the NNRTI-based regimen, we hypothesized that virologic failure and resistance were more likely to be related to additional repeated drug holidays, rather than to nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutations already generated by previous drug holidays or by suboptimal antiretroviral concentrations as a result of the interindividual pharmacokinetic of drugs. Finally, because we chose to include all patients with undetectable virus loads who received NNRTI therapy, some of them also were receiving PIs. The convenience and simplicity of NNRTI-based regimens would be lost in these cases. If we exclude those patients from our analysis, however, it does not affect our conclusions (data not shown).

Depression and younger age also independently predicted virologic failure. These results must be interpreted in the light of previous research in the area of adherence to antiretroviral therapy. Younger age and depression were both associated with failure to maintain long-term adherence to therapy at month 20 of a PI-based antiretroviral regimen in 277 patients reporting good adherence at month 4 (respectively, $P = .08$ and $P = .002$) [21]. In another study of PI-based antiretroviral therapy [6], younger age ($P = .01$) and psychiatric morbidity ($P = .04$) were independently associated with lower levels of adherence to therapy, but only a borderline nonsignificant association was found between the presence of depression and virologic outcome ($P = .07$). The greater impact of depression on viral outcome in this study may result from neuropsychiatric side effects of the NNRTI class.

Simplification of HAART with NNRTI-based regimens has been proposed to optimize adherence to therapy, a pivotal issue in controlling HIV replication and preventing disease progression or death [22]. Reducing the pill burden or daily dose with an NNRTI-based combination certainly improves quality of life [23] and possibly improves adherence to HAART [24]. In a previous report of prolonged induction versus maintenance therapy [25], however, incomplete control of virus loads with the simpler therapy was highly correlated with lower quality of life ($r, -0.58; P = .009$). Consequently, the potential gain in terms of quality of life and adherence to therapy should be balanced with the low genetic barrier of this drug class and the possible neuropsychologic toxicity, particularly among patients reporting previous repeated drug holidays or with predictors of subsequent failure to adhere to therapy, such as younger age or depression. In these cases, the chance of long-term control of virus loads is low and the prevalence of mutations conferring cross-resistance to NNRTI is high. Before initiating treatment with an NNRTI class of antiretroviral drugs, risk factors for

low adherence should be carefully evaluated rather than expected by the prescriber [26]. Special attention should be paid to side effects and to prevention of a decline in adherence to therapy, even in patients with an early virologic response to an NNRTI-based regimen. In case of virologic failure, genotyping should be performed systematically, even after first-line therapy with NNRTI-based HAART, because virologic failure is not always associated with NNRTI resistance.

Finally, because patients with lower adherence to therapy were more likely to report risk behaviors for transmission of HIV [27], the prescription of NNRTI-based therapy in cases of low adherence to therapy may have public health consequences in terms of the transmission of resistant strains. In such cases, PI-based regimens, when available, may have a lower resistance cost for the community.

Acknowledgments

We thank the patients for their participation in this study and Fabien Chaillot for expert assistance with data management.

References

1. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* **1999**;341:1865–73.
2. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* **2002**;34:504–10.
3. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* **2003**;349:1036–46.
4. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA* **2002**;288:181–8.
5. Pillay D, Cane PA, Shirley J, Porter K. Detection of drug resistance associated mutations in HIV primary infection within the UK. *AIDS* **2000**;14:906–8.
6. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* **2000**;133:21–30.
7. Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, et al. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med* **2001**;161:1962–8.
8. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1—infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* **2002**;16:21–9.
9. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 virus load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* **2000**;14:357–66.
10. Walsh JC, Pozniak AL, Nelson MR, Mandalia S, Gazzard BG. Virologic rebound on HAART in the context of low treatment adherence is associated with a low prevalence of antiretroviral drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2002**;30:278–87.
11. Bangsberg DR, Charlebois ED, Grant RM, et al. High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations. *AIDS* **2003**;17:1925–32.
12. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association

- between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* **2003**; 37:1112–8.
13. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* **1986**; 24:67–74.
 14. Knobel H, Alonso J, Casado JL, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA study. *AIDS* **2002**; 16:605–13.
 15. Savard J, Laberge B, Gauthier JG, Ivers H, Bergeron MG. Evaluating anxiety and depression in HIV-infected patients. *J Pers Assess* **1998**; 71:349–67.
 16. Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous highly active antiretroviral therapy for the treatment of chronic infection with human immunodeficiency virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis* **2003**; 188:388–96.
 17. Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay LA, et al. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS* **2000**; 14:F111–5.
 18. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. Available at: <http://www.bhiva.org>. Accessed 9 April 2004.
 19. Liu H, Golin CE, Miller LG, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* **2001**; 134:968–77.
 20. Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials* **2001**; 2:323–9.
 21. Duran S, Saves M, Spire B, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS* **2001**; 15:2441–4.
 22. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* **2001**; 15:1181–3.
 23. Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2002**; 29:244–53.
 24. Trotta MP, Ammassari A, Cozzi-Lepri A, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens than in those receiving protease inhibitor-containing regimens. *AIDS* **2003**; 17: 1099–102.
 25. Nieuwkerk PT, Reijers MH, Weigel HM, Lange JM, Sprangers MA. Quality of life in maintenance vs prolonged induction therapy for HIV. *JAMA* **2000**; 284:178–9.
 26. Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, et al. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2001**; 26:435–42.
 27. Flaks RC, Burman WJ, Gourley PJ, Rietmeijer CA, Cohn DL. HIV transmission risk behavior and its relation to antiretroviral treatment adherence. *Sex Transm Dis* **2003**; 30:399–404.

3.2 Dyslipidémie et analogues non-nucléosidiques

Parianti JJ, Massari V, Verdon R. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia: a randomized, controlled study.

Clin Infect Dis 2007;45:263-6

Position du problème :

La diminution de la morbidité et de la mortalité dues à l'infection par le VIH, rend possible l'expression de complications métaboliques liées aux traitements anti-rétroviraux. Lors d'études de remplacement d'inhibiteurs de la protéase (IP) par un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), une amélioration du profil lipidique (augmentation du cholestérol-HDL (HDL-c), diminution du cholestérol-LDL (LDL-c)) est observée avec la névirapine (NVP, commercialisée sous le nom de Viramune), mais pas ou très rarement avec l'efavirenz (EFV, commercialisée sous le nom de Sustiva). En cas de dyslipidémie sous EFV, il pourrait donc être intéressant de remplacer cette molécule par la NVP.

Synthèse :

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'intérêt du remplacement de l'EFV par la NVP dans le contrôle de l'élévation du LDL-c et/ou de la diminution du HDL-c, chez les patients recevant un traitement anti-rétroviral contenant de l'EFV et sans IP. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact de cette stratégie sur l'efficacité virologique et la tolérance.

J'ai mis en place un essai randomisé multicentrique ouvert, avec un groupe témoin poursuivant l'EFV, et un groupe expérimental recevant la NVP à la place de l'EFV. L'analyse était faite en intention de traiter. La comparaison de la variation du LDL-cholesterol entre les taux à 52 semaine et à l'inclusion (laboratoire centralisé) a été réalisée à l'aide d'un modèle linéaire généralisé incluant les variables prédictives en analyse univariée et le groupe de randomisation. Les corrélations entre les dosages de lipides et les dosage pharmacologiques des molécules ?? ont été mesurée par régression linéaire.

Trente sept patients ont été inclus et trois patients perdus de vue. Le LDL-cholestérol a baissé significativement dans le groupe NVP mais pas dans le groupe EFV : différence moyenne $-0,43$ mmol/L [intervalle de confiance à 95% (CI) de la différence ; $-0,81$ à $-0,05$] versus $-0,09$ mmol/L [$-0,40$ à $+0,22$], respectivement. Les variables significativement associées à la baisse du LDL-cholestérol en analyse multivariée étaient le groupe NVP ($p < 0,04$), le ténofovir ou l'abacavir en molécule associée ($p < 0,04$), l'activité physique ($p = 0,12$) et le sexe féminin ($p = 0,23$). Dans le modèle de régression, la valeur du dosage de NVP était prédictive de la valeur du LDL-cholestérol à la 52ème semaine. Le score des trouble neuropsychologique était significativement amélioré dans le groupe NVP mais pas dans le groupe EFV : différence moyenne $-5,4$ [95% CI; $-9,5$ à $-1,4$] versus $+0,5$ [95% CI; $-3,4$ à $+4,5$], respectivement. La tolérance biologique et l'efficacité du remplacement de l'EFV par la NVP était excellente.

Le remplacement de l'EFV par la NVP améliore les troubles lipidiques, en particulier l'élévation du LDL-cholestérol chez les patients traités par EFV. Ce remplacement est bien toléré et l'efficacité virologique n'est pas compromise. La différence observée correspond à une diminution de 20% du risque cardiovasculaire selon la formule de Framingham.

Efavirenz to Nevirapine Switch in HIV-1–Infected Patients with Dyslipidemia: A Randomized, Controlled Study

Jean-Jacques Parienti,^{1,2,3} Véronique Massari,^{1,2} David Rey,⁵ Patrice Poubeau,⁶ and Renaud Verdon,⁴ for the SIROCCO study team^a

¹Epidémiologie, Systèmes d'Informations, Modélisation, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U707, ²Unité Mixte et de Recherche-S707, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Paris, Departments of ³Biostatistics and Clinical Research and ⁴Infectious Diseases, Côte de Nacre University Hospital, Caen, ⁵Infectious Diseases Department, Hôpitaux Universitaires, Strasbourg, and ⁶Infectious Diseases Department, Hôpital St Pierre, Saint-Pierre La Réunion, France

Many antiretroviral therapies, including efavirenz, are associated with increased serum concentrations of low-density lipoprotein cholesterol. In a small 52-week randomized study, we found that switching from efavirenz to nevirapine was associated with significantly decreased low-density lipoprotein cholesterol levels, compared with continuation of efavirenz therapy ($P < .04$). A switch to nevirapine was associated with no severe adverse events.

Coronary heart disease (CHD) is a growing problem in patients with HIV infection who are receiving antiretroviral therapy [1], because these drugs are associated with increases in serum lipid levels. For example, a 48-week exposure to efavirenz (EFV) in antiretroviral-naïve patients was associated with an 18% increase in fasting low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) levels [2], a risk factor for CHD. One reason to modify effective antiretroviral therapy is to improve long-term tolerability—in particular, antiretroviral-related metabolic abnormalities that could increase CHD risk. Consequently, switching from therapy with a protease inhibitor (PI) continues to be an area of intense research.

We hypothesized that switching patients with EFV-associated dyslipidemia to nevirapine (NVP) would decrease fasting LDL-

c levels. Additionally, we explored the dose-effect relationship between drug plasma levels and subsequent LDL-c levels. To our knowledge, this is the first randomized study to evaluate the impact of switching from EFV to NVP therapy on LDL-c levels.

Methods. This investigator-lead, phase IV, open-label, parallel group, active control, randomized, multicenter trial was conducted from June 2003 to February 2006 at 7 centers in France. All patients provided written, informed consent and received dietary counseling before randomization.

Eligible patients were adults (age, ≥ 18 years) who had received at least 6 months of EFV therapy and who had HIV RNA levels of < 400 copies/mL, LDL-c dyslipidemia, and risk factors for CHD. Details for patient eligibility are available at <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00405171>. Patients who were randomized to switch to NVP received 200 mg daily for 2 weeks, then 200 mg twice daily for the remaining 50 weeks. Investigators could not modify the nucleoside reverse-transcriptase inhibitor backbone or introduce lipid-lowering drugs during the study. Patients in the NVP arm of the study were contacted via telephone at weeks 1 and 3. Medical examinations and liver enzyme analyses were performed at weeks 2, 4, 6, and 8. All patients were evaluated at weeks 12, 36, and 52 for clinical, biological, and immunovirologic parameters. For safety monitoring, we used the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA toxicity grading scale. Neuropsychiatric evaluations were conducted using a standardized self questionnaire administered at baseline and at 12 weeks [3]. Physical activity, emotion, and social activities were assessed by Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project (COOP) charts.

Fasting serum total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels were measured using an enzymatic method. LDL-c was calculated using the Friedewald formula. Consequently, patients with triglyceride levels of > 4.6 mmol/L were excluded from the study. Steady-state plasma EFV or NVP levels were measured at week 12. Lipid and pharmacologic analyses were performed in a central laboratory at the end of the study.

Assuming a baseline LDL-c level of 4.1 mmol/L and a SD of ± 1.3 mmol/L in control subjects (SD extrapolated for total cholesterol level after 52 weeks of EFV therapy [4]), 90% power, and a 2-sided type I error of 0.05, inclusion of at least 36 patients was necessary to demonstrate a 35% reduction in the experimental arm.

The primary efficacy population was the intent-to-treat population. Centralized fasting LDL-c level changes (from baseline

Received 26 December 2006; accepted 12 March 2007; electronically published 6 June 2007.

^a Members of the SIROCCO study team are listed at the end of the text.

Reprints or correspondence: Dr. Jean-Jacques Parienti, Service de maladies infectieuses et tropicales, Niveau 16, CHU Côte de Nacre, 14033 Caen, France (parienti-jj@chu-caen.fr).

Clinical Infectious Diseases 2007;45:000–000

© 2007 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2007/4502-00XX\$15.00

DOI: 10.1086/518973

to week 52) in each study arm were compared using the independent Student's *t* test for small sample size. Goodness-of-fit tests did not reject the hypothesis that lipid change was normally distributed. Multivariate analysis of the primary outcome was performed using generalized linear models, including the arm of randomization and baseline factors associated with primary outcome at $P < .20$ in the univariate analysis. Dose-effect relationships were explored using least-squares linear regression analysis among patients assigned to the NVP or EFV arms. The strength of the relationship between the week-12 drug level (predictor) and the week-52 lipid level was assessed using the variance explained (R^2). Statistical analyses were performed using SAS software, version 9.1 (SAS Institute), all tests were 2-sided, and a P value of $< .05$ was considered to be statistically significant.

Results. Thirty-seven patients with a mean of 41 months (range, 7–80 months) of exposure time to EFV therapy were randomized into 1 of the 2 study arms. Participants were well balanced between the study arms (NVP [$n = 18$] vs. EFV [$n = 19$]) for mean age (48.7 years vs. 46.1 years), male sex (83% vs. 89%), and mean body mass index (25.1 vs. 25.6, calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters), CD4 cell count (504 vs. 567 cells/ μ L), duration of HIV infection (10.0 vs. 10.7 years), and LDL-c level (4.47 vs. 3.97 mmol/L). Stavudine was prescribed for 3 and 2 patients in the NVP and EFV arms, respectively. More patients in the EFV arm received an abacavir- or tenofovir-based regimen (8 vs. 3 in the NVP arm, $P = .15$ using Fisher's exact test), and the emotional disability score was higher in patients who were randomized to receive NVP (2.2 vs. 1.4 in the EFV arm, $P < .02$). Nine men had CD4 cell counts that were >400 cells/ μ L before they switched to NVP therapy.

No patient had HIV RNA levels of >400 copies/mL, and the mean CD4 cell count change between baseline and week 52 was $+34.0$ cells/ μ L in the EFV arm and -8.8 cells/ μ L in the NVP arm ($P = .29$). Mean aspartate transaminase and alanine transaminase levels did not differ between arms at any time. No severe hepatotoxicity or cutaneous reactions occurred after the switch to NVP. One patient discontinued EFV therapy at week 24 because of a psychiatric disorder (grade 2). Another patient discontinued NVP therapy at week 24 because of musculoskeletal pain (grade 2). Severe or life-threatening adverse events were reported by 2 patients receiving EFV: headache and back pain (grade 3) requiring hospitalization in 1 patient, and elevated liver enzymes (>10 times the upper limit of normal; grade 4), which resolved after EFV therapy interruption, in another patient.

Three patients were excluded from analysis because of missing data. The mean LDL-c level decreased significantly from baseline in the NVP arm ($n = 17$) but not in the EFV arm ($n = 17$; mean change, -0.43 mmol/L [95% CI, -0.81 to

-0.05 mmol/L] vs. -0.09 mmol/L [95% CI, -0.40 to 0.22 mmol/L]). Variables that were positively associated with decreases in LDL-c levels from baseline were a switch to NVP ($P = .15$), receipt of an abacavir- or tenofovir-based regimen ($P = .09$), female sex ($P = .03$), and physical activity ($P = .07$). In the multivariate model, being randomized to receive NVP ($P < .04$) and receiving an abacavir- or tenofovir-based regimen ($P < .04$) were both significantly and independently associated with a decrease in LDL-c levels after 1 year, adjusting for sex ($P = .23$) and physical activity ($P = .12$). One-year changes in total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels did not differ between the study arms.

In a linear regression model (figure 1), week-12 NVP plasma levels significantly predicted week-52 LDL-c levels. No such relationship existed for patients in the EFV arm. Observed slope coefficients differed significantly between the arms ($P < .001$). The mean neuropsychiatric evaluation score at week 12 decreased significantly from baseline in the NVP arm, representing an improvement in neuropsychiatric status, but not in the EFV arm (mean change, -5.4 [95% CI, -9.5 to -1.4] vs. 0.5 [95% CI, -3.4 to 4.5], respectively).

Discussion. Switching from EFV to NVP decreased LDL-c levels in our population. This decrease corresponds to a 20% decrease in the 10-year relative risk for major cardiac events, according to the Framingham equation. Higher NVP plasma levels predicted lower LDL-c levels with the variance of NVP explaining 45.4% of the LDL-c variance, reinforcing the role of NVP in this reduction. NVP therapy was considered to be safe, with no severe adverse events reported, and provided optimal efficacy.

Our results agree with previously published reports. Switching patients with protease inhibitor-associated dyslipidemia to NVP or EFV resulted in significantly different reductions in LDL-c levels, favoring NVP (-25.2% for NVP vs. -10.2% for EFV; $P < .05$) [5]. EFV and NVP elicited different changes in lipid profiles among patients in nonspecific randomized trials [4, 6] and cohort studies [7–9].

NVP demonstrated a noninferior efficacy against EFV [10], with a noninferiority margin of 13.5 in a large, randomized trial [11] that compared the use of the 2 drugs in virologically suppressed patients. The potential long-term benefit of the NVP switch-associated LDL-c reduction in regard to CHD mortality should be balanced against the short-term risk of potentially fatal hepatotoxicity in patients with CD4 cell counts of >250 cells/ μ L (in female patients) or >400 cells/ μ L (in male patients). It is unknown whether switching from EFV to NVP when CD4 cell counts are above these thresholds is associated with the same risk as starting NVP de novo. Among the studies that evaluate the switch from EFV to NVP, no severe hepatotoxicity or cutaneous reactions were reported [12, 13]. Additionally, the

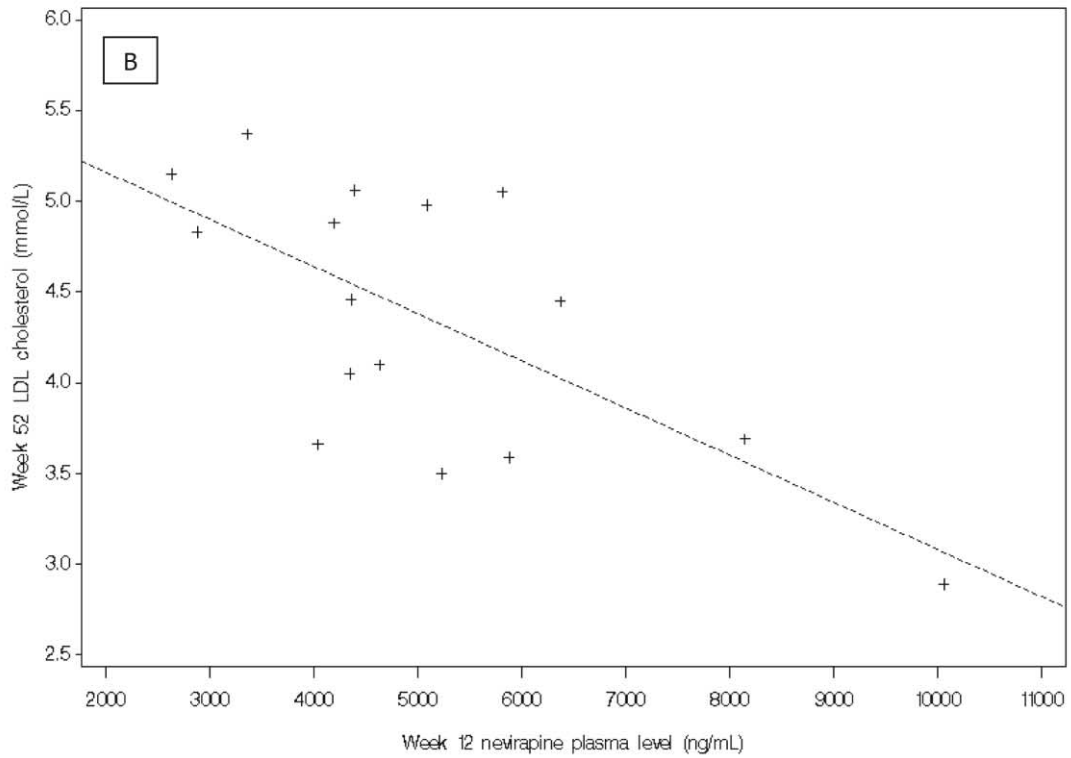
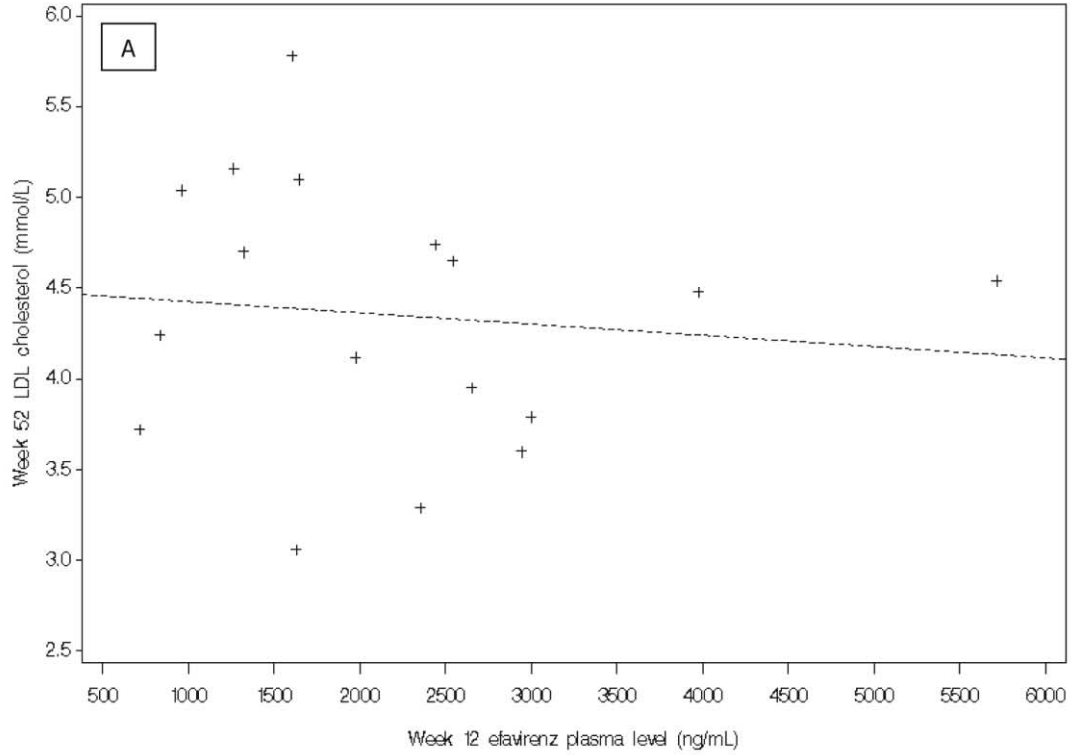


Figure 1. Plasma levels of efavirenz (A) and nevirapine (B) and their dose-effect relationships with low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. A, Observed slope coefficient $\beta \pm SD$, $-6.2 \times 10^{-5} \pm 14.8 \times 10^{-5}$; $P = .68$; $R^2 = .012$. B, Observed slope coefficient $\beta \pm SD$, $-26.0 \times 10^{-5} \pm 7.6 \times 10^{-5}$; $P = .0042$; $R^2 = .454$. One dose is missing.

EuroSIDA cohort study [14] observed a lower incidence of toxicity ($P = .027$) in antiretroviral-experienced patients with elevated CD4 counts versus antiretroviral-naïve patients with elevated CD4 counts after NVP was introduced. Nevertheless, appropriate patient monitoring is warranted.

Neuropsychiatric effects are the most commonly reported adverse effect of EFV that leads to drug discontinuation, but these are generally considered to be transient. However, systematic neuropsychiatric evaluations have reported long-term mild neuropsychiatric disturbances [3, 15, 16]. In our study, the switch to NVP was associated with 12-week improvements in patients' neuropsychiatric evaluation scores.

The small sample size and inclusion criteria on the basis of LDL-c level could limit the interpretation of nonsignificant results that are not associated with the decrease in LDL-c level. On the other hand, the selection of a specific dyslipidemic population with room for improvement increased the power of this study to detect differences in LDL-c levels.

In conclusion, switching from EFV to NVP therapy was associated with a significant reduction in LDL-c levels at 52 weeks, compared with EFV continuation. We suggest that exposure to the drug (i.e., NVP or EFV), rather than to an antiretroviral class (i.e., nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors), may be more informative to assess the role of these drugs on the incidence of CHD in large cohorts of patients with HIV infection.

The Switch of Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors to Reduce the Occurrence of Cardiovascular Complications (SIROCCO) study team. Investigators: J.-J. Parienti (10 screenings), R. Verdon (5 screenings), and C. Bazin (1 screening; Hôpital Côte de Nacre, Caen, France); D. Rey (9 screenings; Hôpitaux Universitaires, Strasbourg, France); P. Poubeau (5 screenings; Hôpital St Pierre, La Réunion, France); F. Raffi (2 screenings) and S. Bouchez (2 screenings; Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes, France); T. May (2 screenings; Hôpital Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France); C. Daniel (1 screening) and S. Le Moal (1 screening; Hôpital Y. Le Foll, St Brieu, France); G. Le Moal (1 screening; Hôpital Universitaire, Poitiers, France); E. Bouvet (Hôpital Bichat, Paris, France); and F. Borsa-Lebas (Hôpital C. Nicolle, Rouen, France).

In addition to the investigators, members of the SIROCCO scientific committee were Y. Reznik and M. Joubert (endocrinology), M. Hamon (cardiology), S. Fradin (biochemistry), V. Massari (statistician), J. Reynes (neuropsychiatric adverse events), G. Peytavin (pharmacology), and R. Verdon (chair).

Acknowledgments

We thank the patients for their participation and Gestion Essais Cliniques, Etudes statistiques, Monitoring (GECM) for their expert data collection and data management—in particular, the statistician Claire Billard.

Financial support. Boehringer-Ingelheim (to Côte de Nacre University Hospital, Caen, France).

Potential conflicts of interest. J.-J.P. has received research or travel grants from Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Abbott Pharmaceuticals, Roche Pharma, and GileadSciences. R.V. has received research or travel grants from Bristol-Myers-Squibb, Merck, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Abbott Pharmaceuticals, Roche Pharma, Pfizer, and GileadSciences. All other authors: no conflicts.

References

1. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* **2003**; 349:1993–2003.
2. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2004**; 36:1011–9.
3. Lochet P, Payriere H, Lotthe A, Mauboussin JM, Delmas B, Reynes J. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* **2003**; 4:62–6.
4. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:504–10.
5. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* **2005**; 19:1051–8.
6. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med* **2004**; 1:e19.
7. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* **2004**; 189:1056–74.
8. Young J, Weber R, Rickenbach M, et al. Lipid profiles for antiretroviral-naïve patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther* **2005**; 10:585–91.
9. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. An extremely different dysmetabolic profile between the two available nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: efavirenz and nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2005**; 38:236–8.
10. Parienti JJ, Verdon R, Massari V. Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance. *BMC Med Res Methodol* **2006**; 6:46.
11. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczak D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* **2003**; 349:1036–46.
12. Winston A, Pozniak A, Smith N, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS* **2004**; 18:572–4.
13. Ward DJ, Curtin JM. Switch from efavirenz to nevirapine associated with resolution of efavirenz-related neuropsychiatric adverse events and improvement in lipid profiles. *AIDS Patient Care STDS* **2006**; 20:542–8.
14. Mocroft A, Staszewski S, Weber R, et al.; EuroSIDA Study Group. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naïve and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4⁺ T-cell counts. *Antivir Ther* **2007**; 12:325–33.
15. Hawkins T, Geist C, Young B, et al. Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor-treated patients. *HIV Clin Trials* **2005**; 6:187–96.
16. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Molto J, et al. Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2005**; 38:560–5.

3.3 Effet de la prise unique sur l'observance à la névirapine

Parianti JJ, Massari V, Reliquet, Chaillot F, Le Moal G, Arvieux C, Vabret, Verdon R. Effect of once- versus twice-daily nevirapine on adherence in HIV-1-infected patients : a randomized controlled study
AIDS 2007;

Position du problème :

Une observance quasi-parfaite est nécessaire à l'obtention d'un contrôle de l'infection par le VIH et ainsi à la prévention de ses complications incluant la survenue de résistances, les infections opportunistes et le décès. La lourdeur du traitement antirétroviral est souvent évoquée pour expliquer les difficultés que rencontrent les personnes vivant avec le VIH et requérant la prise d'un traitement antirétroviral. Afin de faciliter l'adhésion, les traitements ont été simplifiés pour aboutir à une prise unique, au lieu de trois fois par jour pour les premières antiprotéases non associées au ritonavir. L'impact sur l'observance de la prise unique en comparaison à la bi-prise quotidienne reste mal connue. La névirapine (NVP) est prescrite en deux prises par jour mais ses caractéristiques pharmacocinétiques autorisent théoriquement la prise unique.

Synthèse :

Nous avons souhaité mesurer l'impact de la répartition de la névirapine en une prise versus deux prises par jour sur l'observance. Les objectifs secondaires étaient

d'évaluer l'impact de cette stratégie sur l'efficacité, la tolérance et la préférence des patients.

La méthodologie était un essai randomisé multicentrique ouvert, comprenant trois périodes : trois mois en observationnel sans changer la posologie, quatre mois en expérimentale une prise unique versus deux prises et cinq mois en quasi-expérimental en laissant la possibilité à la personne de choisir sa posologie. La mesure de l'observance était réalisée à l'aide de piluliers électroniques validés par des dosages plasmatiques de névirapine à la fin de chaque phase et par questionnaires durant 12 mois. La comparaison de l'observance pendant la période expérimentale entre les groupes a été faite par analyse de covariance permettant d'ajuster sur l'observance de base avec la bi-prise (période observationnelle).

Soixante deux patients âgés de 24 à 76 ans ont été inclus et 52 mesures d'observance ont été validées. Le pourcentage d'observance était augmenté de 0,5% dans le groupe tiré au sort en prise unique ($p=0,68$) en ajustant sur l'observance antérieure à deux prises par jour qui était corrélée significativement ($p<0,0001$). Le nombre d'interruption par mois de traitement pendant un jour était significativement plus élevé dans le groupe à une prise dans un modèle de régression de Poisson ($p=0,04$) en ajustant sur les interruptions pendant la période de base ($p<0,0001$). En revanche, seule une tendance concernant les interruptions supérieures à 48 heures a pu être mise en évidence dans le groupe en une prise ($p=0,09$). La tolérance était excellente sans effets secondaires sévères selon la classification de l'ANRS. Aucun échappement virologique n'a été observé à la fin de la période expérimentale. Plus de personnes ont préféré la prise unique alors qu'elles étaient tirées au sort dans le groupe bi-prise que de personnes ayant préféré la bi-prise alors qu'elles étaient tirées au sort dans la prise unique (15 versus 8 respectivement, $p=0,15$ par le test de MacNemar). Ces chiffres sont significatifs dans

le sous-groupe recevant les autres traitements antiviraux en une prise par jour (10 versus deux respectivement, $p=0,02$).

Le passage de deux prises à une prise par jour de NVP n'améliore pas l'observance. La prise unique ne résoudra pas les problèmes de difficultés d'observance chez les personnes vivant avec le VIH et recevant un traitement en deux prises par jour.

Effect of twice-daily nevirapine on adherence in HIV-1-infected patients: a randomized controlled study

Jean-Jacques Parienti^{a,b,c}, Véronique Massari^{a,b}, Véronique Reliquet^d, Fabien Chaillot^c, Gwenaël Le Moal^e, Cédric Arvieux^f, Astrid Vabret^c and Renaud Verdon^c for the POSOVIR study group

Objective: For optimal adherence, once-daily dosing is best. Whether this applies to antiretroviral therapy is unknown. We thus aimed to determine the effect of once-daily dosing on adherence to nevirapine.

Design: A three-phase (3-month observational, 4-month randomized, 5-month interventional) open-label, clinical trial at four French academic medical centres during 2005–2006 among 62 chronically HIV-1-infected subjects with long-lasting viral suppression under a twice-a-day nevirapine-based antiretroviral combination.

Methods: Adherence was measured using electronic monitoring devices and validated by sequential plasma drug levels. Participants were randomly assigned to switch to nevirapine 400 mg once-daily ($n = 31$) or continue nevirapine 200 mg twice-a-day ($n = 31$). After the randomized phase, participants had an opportunity to choose their antiretroviral dosage. Primary outcome was the mean percentage of adherence.

Results: Fifty-two patients qualified for electronic data analysis. During the randomized phase, the mean adherence rate was non-significantly superior by 0.5% in once-daily versus twice-a-day dosing ($P = 0.68$), adjusting for previous twice-a-day adherence rate ($P < 0.0001$). Once-daily group increased days without dose [odds ratio (OR) 1.7; 95% confidence interval (CI) 1.0, 2.8; $P = 0.04$], adjusting for previous drug interruptions ($P < 0.0001$). In the longitudinal analysis, once-daily dosing was significantly associated with at least two consecutive days without dose (OR 4.4; 95% CI 1.9, 10.3; $P < 0.001$).

Conclusion: Changing from twice to once-daily nevirapine does not improve adherence. Supporting continuous adherence to antiretroviral therapy in the 'once-a-day era'

From the ^aINSERM U707, Epidémiologie, Systèmes d'informations, Modélisation, Paris, F-75012, France, the ^bUniversité Pierre et Marie Curie-Paris 6, UMR-S707, Paris, F-75012, France, the ^cCôte de Nacre University Hospital, Biostatistics and Clinical Research, Infectious Diseases and Virology Departments, Caen, F-14033, France, the ^dUniversity Hospital, Infectious Diseases Department, Nantes, F-44093, France, the ^eUniversity Hospital, Infectious Diseases Department, Poitiers, F-86021, France, and the ^fUniversity Hospital, Infectious Diseases Department, Rennes, F-35033, France.

Correspondence to Jean-Jacques Parienti, MD, Biostatistics and Clinical Research Department, Centre Hospitalo-Universitaire Caen, Avenue de la Côte de Nacre, Caen, F-14033, France.

Tel: +33 2 3106 5253; fax: +33 2 3106 5068; e-mail: parienti-jj@chu-caen.fr

Received: 25 April 2007; revised: 21 May 2007; accepted: 25 May 2007.

remains a challenge, even if more potent regimens can achieve viral suppression at lower adherence levels. © 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2007, 21:2217–2222

Keywords: adherence, nevirapine, once-daily, twice-daily

Introduction

High adherence rates are necessary to control HIV [1], prevent opportunistic infections and death [2]. In addition, HIV can become resistant to drugs in the case of imperfect adherence [3,4]. In an effort to simplify HIV treatment, once-daily dosing has been developed. Although frequently considered a fact, evidence of improved adherence with once versus twice-daily dosing is, however, limited.

We hypothesized that once-daily dosing improves adherence in patients with chronic HIV-1 infection and viral control under nevirapine twice a day. This study compared objective measurements of adherence to nevirapine once versus twice-daily dosing as the primary outcome. Secondary outcomes were safety, efficacy and patient's preference.

Methods

Study population

This trial was a multicentre randomized study conducted at four university teaching hospitals in France. Patients were chronically HIV-1-infected adults, receiving nevirapine-based antiretroviral therapy with RNA-HIV levels less than 400 copies/ml for more than 6 months and without liver enzyme abnormality (aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase $> 2.5 N$ and $> 1.25 N$ if hepatitis virus B or C were negative and positive, respectively; see details at: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00466180>). The Côte de Nacre University Institutional Review Board approved the study in April 2004 and all patients provided written informed consent.

Study design and study monitoring

The POSOVIR study consisted of three phases with a total follow-up period of 12 months. Adherence to nevirapine was prospectively evaluated by electronic monitoring devices [Medication Event Monitoring System 6 (MEMS) caps; Aardex Ltd., Switzerland], as previously described [1] and transversally by the nevirapine plasma level at the end of each phase. During the first 3-month period (phase 1, prospective, observational study), all the patients received nevirapine twice a day. At the end of month 3, patients were 1 : 1 randomly allocated to continue nevirapine twice a day or switch to nevirapine once-daily for a 4-month period (phase 2, randomized controlled trial). At the end of

month 7, patients were monitored (phase 3, prospective, interventional study) for five additional months under their preferred dosage. Electronic adherence data showing no event (i.e. no nevirapine box opening) within the 14 preceding days of a plasma sample with detectable nevirapine levels (i.e. with evidence that nevirapine was taken) were considered invalid and the overall phase was suppressed. In addition, electronic data were validated by patient's self-report to detect pocket-dose (nevirapine taken without opening the MEMS cap) and box-filling (MEMS cap opened without taking nevirapine) in order to adjust events.

If once-daily nevirapine was started, liver enzymes were monitored every 2 weeks for 2 months. All patients were evaluated at weeks 12, 28 and 52 for clinical, biological and immunovirological parameters. Safety monitoring used the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA toxicity grading.

Endpoints

The primary outcome was the mean percentage of adherence, which is calculated as the number of doses taken over the total number of doses prescribed. Secondary adherence endpoints were the monthly count of drug interruptions for less than 2 days (day without dose) and for at least two consecutive days (drug holidays). Other secondary endpoints included safety, efficacy and patient's preference.

Sample size and statistical analysis

Assuming a baseline mean adherence of 85% and a SD of $\pm 10\%$ in the twice-a-day control group, 90% power and two-sided type I error of 0.05, the inclusion of at least 60 patients would be necessary to demonstrate a 10% difference [5] in the once-a-day experimental arm.

Differences were assessed using Student's *t*-test (continuous variables) and Fisher's exact test or the MacNemar test (categorical variables) for independent and dependent samples, as appropriate. The impact of the intervention was assessed in two ways. First, we computed generalized linear models of the phase 2 adherence outcome (covariance analysis), which is robust in the case of non-normal distributions [6]. For continuous, count and binary outcomes, we used linear, Poisson and logistic models, respectively. Second, we used the concept of longitudinal analysis with repeated adherence measurements by computing generalized estimating equations.

We used PowerView 2.3.3 (Aardex Ltd.) and SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) for data analysis. All tests were two-sided and a *P* value less than 0.05 was considered to denote statistical significance.

Results

Baseline characteristics

Sixty-two patients aged 24–76 years (mean 48.1) were enrolled in the study. One patient died accidentally during phase 2. Two MEMS caps were lost. Examination of electronic adherence data and nevirapine plasma levels revealed that seven patients did not use their MEMS caps correctly and were excluded from primary endpoint analysis. Among the remaining 52 patients (84%), mean (SD) observational phase 1 twice-a-day adherence rates were balanced between once-daily [93.7 (7.4), *n* = 27] and twice-daily groups [91.4 (16.5), *n* = 25], as well as other baseline patient characteristics. Taking other drugs once a day (*n* = 26) did not influence the baseline twice-daily adherence rate to nevirapine (94.1 versus 94.2 among patients with twice-daily other drugs, *P* = 0.97).

Effect of once-a-day dosing

Randomized analysis

As shown in Figure 1, once-daily dosing marginally increased adherence [+0.5%, 95% confidence interval (CI) −1.8, 2.9; *P* = 0.68], adjusting for baseline

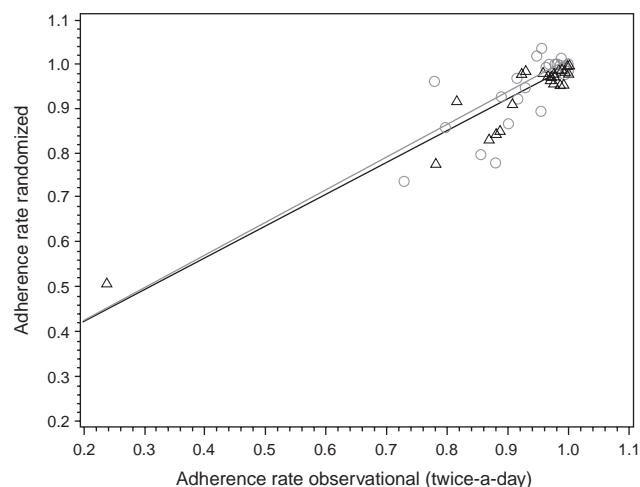


Fig. 1. Adherence rates before (twice-a-day) and during the randomized period (twice-a-day or once-a-day according to allocated group). The mean adherence rate during the randomized phase was modelled by the following equation derived from covariance analysis: $y = 0.31 + 0.69 \times (\text{baseline adherence rate}) + 0.005 \times (\text{once-a-day group})$. The adherence rate during phase 2 was significantly associated with the phase 1 adherence rate (*P* < 0.0001) but not with the group of randomization (*P* = 0.68). The estimated effect of once-a-day dosage is represented by the distance between the two lines. ○ Once-a-day dosing; △ twice-a-day dosing.

adherence rate (*P* < 0.0001). Controlling for the baseline drug interruption count (*P* < 0.0001 in both models), the once-daily group was significantly and independently associated with increased monthly days without dose [odds ratio (OR) 1.7; 95% CI 1.0, 2.8; *P* = 0.04] and not significantly with monthly drug holidays (OR 2.0; 95% CI 0.9, 4.6; *P* = 0.09). Viral control (RNA-HIV level < 400 copies/ml) was 61 out of 61 at the end of phase 2.

Longitudinal analysis

Merging adherence measurements from the three phases yielded to 52, 52 and 36 observations from phase 1 (all twice a day), phase 2 (27 once-daily) and phase 3 (22 once-daily), respectively.

The adherence rate remained marginally increased by once-daily dosing (+0.5%, 95% CI −2.4, 3.3, *P* = 0.77). In this analysis, the increased count of monthly days without dose in the once-daily group was not significant (OR 1.3; 95% CI 0.9, 2.0; *P* = 0.20). The once-daily regimen was associated with an increased monthly count of drug holidays (OR 4.4; 95% CI 1.9, 10.3; *P* < 0.001).

Adherence and efficacy

Viral suppression at the end of the adherence phases was 11 out of 14 (78.5%) for rates less than 80% and 126 out of 126 (100%) for adherence greater than 80%. A 10% adherence rate increase was significantly associated with RNA-HIV levels less than 400 copies/ml (OR 3.4; 95% CI 2.0, 5.6, *P* < 0.0001). Two patients had three virological failures, as shown in Figure 2.

Safety and preference

Ten serious adverse events including one death were reported in seven patients. None were drug related. In particular, no cutaneous or hepatic severe (greater than grade 2) abnormalities occurred after the switch to once-a-day nevirapine.

At the end of phase 2, more patients in the twice-a-day group wished to switch to once-a-day (15 versus eight patients who switched back from once to twice-a-day dosing, *P* = 0.15). These figures were statistically significant in the subgroup of patients with once-daily other antiretroviral drugs (10 versus two, *P* = 0.02).

Discussion

This randomized trial is the first, to our knowledge, to compare objective adherence to the same antiretroviral drug taken once daily and twice daily. We found no evidence of an improved adherence rate with once-daily dosing. Furthermore, once-daily dosing was associated with an increased number of drug interruptions. Although omission of a single pill is enough for a day without dose, once-daily dosing was also associated with

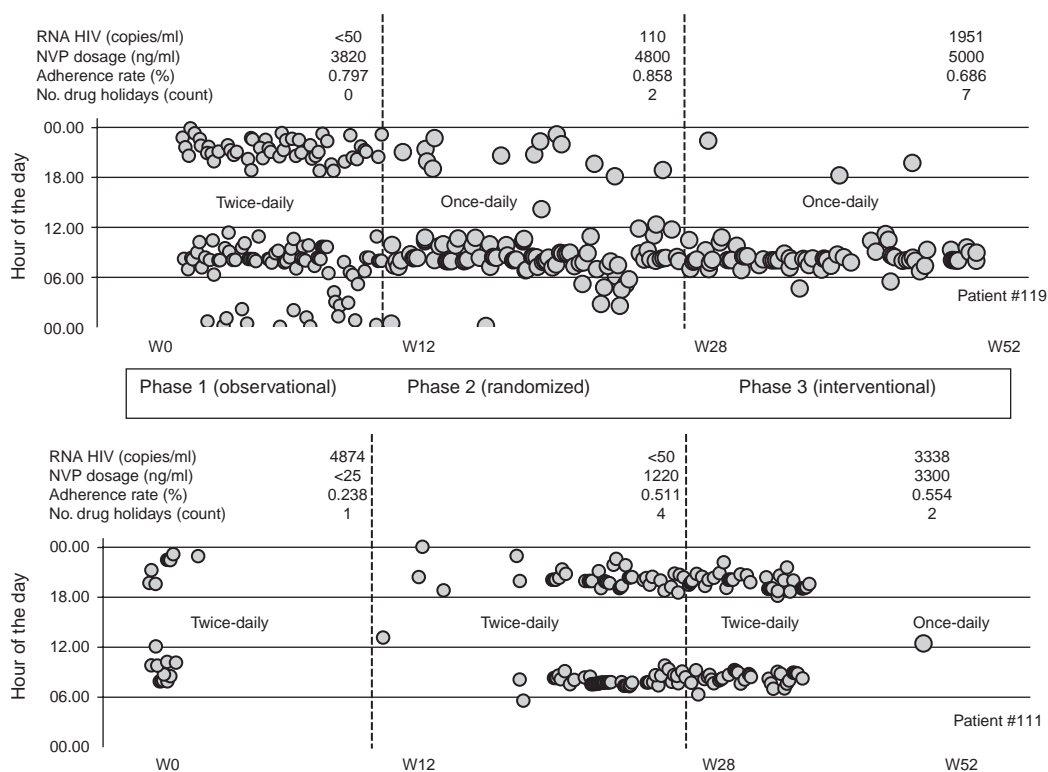


Fig. 2. Adherence data and plasma levels in two patients with virological failure. Genotype analysis of patient no. 119 at week 52 identified the K103N mutation in HIV-1 reverse transcriptase. This patient received a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen with efavirenz in 2002 as a simplification of a protease inhibitor-based regimen, and switched to nevirapine (NVP) 8 months before electronic monitoring with lamivudine and stavudine. Week 52 genotype data for patient no. 111 (previously naive) showing wild-type virus while receiving nevirapine, lamivudine plus zidovudine.

longer interruption episodes in otherwise adherent patients.

The primary outcome measure used prospective objective data with electronic monitoring, validated by other measures combining plasma levels and self-reports to avoid an underestimation of adherence, as previously demonstrated [7]. The randomized design avoided channelling bias possibly associated with cohort studies. In addition, the longitudinal analysis, which also assessed the intraindividual effect of once-daily dosing on adherence, found concordant results. The fact that the incidence of drug holidays was significantly higher only in the longitudinal analysis may be the consequence of a switch from 'day without dose' to 'drug holidays' during the third phase in the once-daily nevirapine dosage, as a consequence of adherence decline with time [7]. Figure 2 described the dynamics of adherence and illustrated the importance of multiple measures to interpret outcome.

The more than 0.5% increase in the adherence rate with once-daily versus twice-daily dosing is consistent with previous randomized studies in this setting (+1.7% [8], +2.0% [9]). Using electronic adherence monitoring [8], 22 patients switched from twice-a-day stavudine or

zidovudine to once-daily stavudine and 21 continued their regimens. Adherence rates were not statistically different between groups (99.4 versus 97.7%, $P=0.24$). In the 934 study, mean adherence did not differ significantly between patients receiving once-daily (89%, $n=232$) and twice-daily (87%, $n=231$) efavirenz-based regimens ($P=0.13$), on the basis of pill counts [9]. In contrast, Molina *et al.* [10] found that once-a-day therapy increased patient-reported complete adherence, but half of the control group received protease inhibitors three times a day, which is known to impede adherence compared with twice-daily dosing [5].

On one hand, periodic lapses in single doses, such as 'day without dose' have some insurance against virological failure and resistance. On the other hand, repeated longer drug interruptions with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based therapy have been repeatedly associated with high-level class resistance [3,11–17], except in one small study [18]. Our result and the results of other [3,11–17] has potential important implications for supporting continuous therapy, including in low-income countries, because antiretroviral drug interruptions [19,20] and the emergence of drug resistance [21] are both associated with the risk of death.

Previous nevirapine twice-daily exposure with cytochrome P450 isoenzyme-induced metabolism may explain the excellent safety profile of once-daily nevirapine dosing, as compared with naive patients [22] or other cohorts with 25% hepatitis co-infection [23]. Differences in efficacy were not expected, as demonstrated by the larger 2NN randomized trial [22], which compared once ($n = 220$) versus twice-a-day ($n = 327$) nevirapine with the same twice-a-day stavudine plus lamivudine nucleoside analogues.

We are aware of limitations. First, our results are compatible with increases in adherence smaller than 10% with once-daily nevirapine, because of the small sample size. Differences in adherence of this magnitude with NNRTI-based therapy may not be as critical as with unboosted protease inhibitors, because a wider range of adherence can achieve viral suppression [24–26]. Second, inclusion criteria requiring virological control may have selected patients with previous good adherence to therapy and thus limited room for improvements by a ceiling effect. In addition, a Hawthorn effect related to intensive monitoring in both arms may have biased the results towards no difference, even if the 3-month observation period may limit this to some degree in the randomized analysis. Interestingly, we identified 45% of patients with baseline adherence rates below the recommended 95% threshold for viral suppression. Third, other antiretroviral drugs were not randomized, such that only 26 out of 62 (42%) were administered once daily. We found no adherence increase in the subgroup of patients receiving other drugs once a day (data not shown).

In conclusion, HIV-1-infected patients, like any other individuals, prefer simpler once-daily dosing, as previously shown [8,10,27]. When drug interruptions are an issue such as in NNRTI-based therapy [3,11–17], however, patients prone to drug holidays should probably take antiretroviral drugs with a higher genetic barrier to resistance. Our findings suggest that the effect of once-daily versus twice-daily dosing does increase the number of drug interruptions and is compatible with modest improvements in adherence rates, below 10%.

Participants in the POSOVIR Study

The POSOVIR study investigators by centres (number of inclusion) were as follows: J.-J. Parienti (11), R. Verdon (6), C. Bazin (3), V. Noyon (1), Hôpital Côte de Nacre, Caen; C. Arvieux (10), C. Michelet (5), A.G. Depatureaux (1), P. Tattevin (1), Hôpital Universitaire, Rennes; G. Le Moal (7), Hôpital Universitaire, Poitiers; V. Reliquet (5), C. Allavena (5), B. Bonnet (3), V. Gagey (2), E. Billaud (1), N. Morineau (1), Hôpital Universitaire, Nantes.

Acknowledgements

The authors would like to thank the patients who agreed to participate, and P. Goubin, S. de Bouard, J.-J. Dutheil, B. de la Gastine, C. Peaucelle, M. Ratajczak, H. Huë, and D. Brosseau for their role in data management and safety reporting in each centre.

Sponsorship: This study was sponsored by an academic grant from the Côte de Nacre University Hospital.

Conflicts of interest: None.

References

1. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, *et al.* **Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection.** *Ann Intern Med* 2000; **133**:21–30.
2. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Robertson M, Zolopa AR, Moss A. **Nonadherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS.** *AIDS* 2001; **15**:1181–1183.
3. Parienti JJ, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouze B, Verdon R. **Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy.** *Clin Infect Dis* 2004; **38**:1311–1316.
4. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, *et al.* **Adherence-resistance relationships for protease and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness.** *AIDS* 2006; **20**:223–231.
5. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. **A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance.** *Clin Ther* 2001; **23**:1296–1310.
6. Vickers AJ. **Parametric versus nonparametric statistics in the analysis of randomized trials with nonnormally distributed data.** *BMC Med Res Methodol* 2005; **5**:35.
7. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck K, Sanandaji S, *et al.* **A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors.** *Ann Intern Med* 2001; **134**:968–977.
8. Portsmouth SD, Osorio J, McCormick K, Gazzard BG, Moyle GJ. **Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules.** *HIV Med* 2005; **6**:185–190.
9. Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, *et al.* **Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes – a 96-week analysis.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **43**:535–540.
10. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, Yeni P, Rozenbaum W, Rancinan C, *et al.* **Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial.** *J Infect Dis* 2005; **191**:830–839.
11. Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, Wellons M, Miralles GD, Kostrikis LG, *et al.* **Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions.** *AIDS* 2002; **16**:2342–2344.
12. Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, Hertogs K, Hallahan CW, Csako G, *et al.* **Long-cycle structured intermittent versus continuous highly active antiretroviral therapy for the treatment of chronic infection with human immunodeficiency virus: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters.** *J Infect Dis* 2003; **188**:388–396.
13. Mackie NE, Fidler S, Tamm N, Clarke JR, Back D, Weber JN, Taylor GP. **Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance.** *HIV Med* 2004; **5**:180–184.

14. Arnedo-Valero M, Garcia F, Gil C, Guila T, Fumero E, Castro P, *et al.* **Risk of selecting de novo drug-resistance mutations during structured treatment interruptions in patients with chronic HIV infection.** *Clin Infect Dis* 2005; **41**:883–890.
15. Ruiz L, Paredes R, Gomez G, Romeu J, Domingo P, Perez-Alvarez N, *et al.* **Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients.** *AIDS* 2007; **21**:169–178.
16. Dargere S, Parienti JJ, Verdon R. **Treatment resistance after sequential interruption of a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen.** *AIDS* 2007; **21**:879–880.
17. Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Ragland K, Laeyendecker O, Mugerwa R, Kityo C, *et al.* **Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda.** *AIDS* 2007; **21**:965–971.
18. Dybul M, Nies-Kraske E, Dewar R, Maldarelli F, Hallahan CW, Daucher M, *et al.* **A proof-of-concept study of short-cycle intermittent antiretroviral therapy with a once-daily regimen of didanosine, lamivudine, and efavirenz for the treatment of chronic HIV infection.** *J Infect Dis* 2004; **189**:1974–1982.
19. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. **Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up.** *AIDS* 2002; **16**:1051–1058.
20. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, *et al.* **CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment.** *N Engl J Med* 2006; **355**:2283–2296.
21. Hogg RS, Bangsberg DR, Lima VD, Alexander C, Bonner S, Yip B, *et al.* **Emergence of drug resistance is associated with an increased risk of death among patients first starting HAART.** *PLoS Med* 2006; **3**:e356.
22. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, *et al.* **Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study.** *Lancet* 2004; **363**:1253–1263.
23. Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, Pedrol E, Ribera E, Viciano P, *et al.* **Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach.** *Antivir Ther* 2004; **9**:335–342.
24. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, Airoidi M, Suter F. **Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors.** *Clin Infect Dis* 2005; **40**:158–163.
25. Bangsberg DR. **Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression.** *Clin Infect Dis* 2006; **43**:939–941.
26. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. **Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes.** *Ann Intern Med* 2007; **146**:564–573.
27. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. **Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; **36**:808–816.

3.4 Qualité méthodologique des essais de non-infériorité

Parienti JJ, Massari V, Verdon R. Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance.

BMC Med Res Methodol. 2006;6:46

Position du problème :

Les résultats des essais de supériorité et des essais de non-infériorité ne répondent pas à la même question. Il n'est donc pas surprenant qu'ils ne soient pas conçus et analysés de la même façon. Lorsque l'efficacité thérapeutique est élevée, la comparaison d'un nouveau traitement au traitement standard porte peu sur une hypothèse de supériorité, mais plutôt sur une hypothèse dite de non-infériorité, voire d'équivalence. Dans ces essais, d'autres paramètres que l'efficacité sont comparés, quant à eux en terme de supériorité. La tolérance ou le coût en sont des exemples.

Les essais de non-infériorité sont ainsi de plus en plus fréquents dans la littérature scientifique médicale. Cependant, prouver la similitude entre deux groupes est plus délicat que de prouver la supériorité. En effet, il faut utiliser un raisonnement hypothético-déductif inverse de celui utilisé dans les essais de supériorité. De plus le critère de jugement statistique ne s'appuie pas sur le fameux « petit p ». Dans les essais de supériorité, la notion de significativité statistique est essentielle. Il exprime la probabilité que l'on rejette l'hypothèse nulle (et donc que l'on « accepte » la supériorité d'un groupe) alors que l'hypothèse nulle est vraie, en réalité et que la différence observée sur l'échantillon étudié est le fruit du hasard. Un seuil égal à 5% est empiriquement adopté par la communauté scientifique, en deçà duquel on rejette

l'hypothèse nulle. On appelle ce risque le risque de première espèce ou « alpha ». Evidemment, plus cette valeur est proche de zéro, plus on peut affirmer que la différence observée entre les groupes existe bien et cela, indépendamment de la taille de cette différence.

Si les essais de supériorité ont pour but d'exclure une différence nulle pour montrer que la différence est significative (c'est à dire $p < 0,05$), les essais de non-infériorité et d'équivalence utilisent respectivement la ou les bornes de l'intervalle de confiance de la différence, au risque $(1 - \alpha)$. Comme il est impossible de prouver une différence nulle (nécessitant un échantillon de taille infinie), l'investigateur doit fixer une marge de non-infériorité au delà de laquelle le nouveau traitement est considéré inférieur. Cette marge doit bien sûr être fixée avant la réalisation de l'étude, une des raisons étant qu'elle intervient dans le calcul du nombre de sujets nécessaire à l'étude.

L'infection par le VIH étant désormais considérée comme une maladie chronique justifiant une excellente tolérance à long terme des traitements d'une part et le haut niveau d'efficacité des traitements actuels d'autre part, la part des essais comparés de non-infériorité dans le domaine thérapeutique des molécules antirétrovirales et des stratégies antirétrovirales est grandissante. L'exemple des autres maladies chroniques comme l'hypertension artérielle ou les maladies rhumatologiques suggère que les résultats des études de non-infériorité manquent de rigueur. Par conséquent, nous avons voulu vérifier si cette assertion se vérifiait pour l'infection par le VIH.

Synthèse :

Nous avons évalué un groupe d'études de non-infériorité dans le domaine du VIH comparant l'efficacité virologique à une combinaison hautement active selon les

standard méthodologiques habituels dans ce type d'analyse. Les articles ont été identifiés à partir de la base de donnée PubMed et les références ont été examinées afin d'identifier de nouveaux articles. Les résultats disponibles ont été réanalysés afin de vérifier la validité des résultats et l'interprétation des auteurs.

Dix-huit essais ont été identifiés, comprenant 15 essais de non-infériorité et trois essais d'équivalence. La marge de non-infériorité variait de 10% à 15% et n'était pas discutée dans la plupart des études (14/18). Sept (39%) études n'ont utilisé que l'analyse en intention de traiter. Lorsque d'autres stratégies d'analyse étaient fournies, l'analyse en intention de traiter était systématiquement favorisée pour l'interprétation des résultats, ce qui n'est pas correct dans ce contexte méthodologique. Au total, toutes les études publiées concluaient à des résultats similaires alors que seulement la moitié (9/18) présentait des résultats statistiques compatibles avec cette interprétation.

La conclusion d'une non-infériorité du groupe expérimental doit s'appuyer sur le résultat de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les groupes du critère principal de jugement en fonction de la marge de non-infériorité initialement définie. Ces résultats doivent être concordants quelle que soit la stratégie d'analyse choisie et pas seulement en intention de traiter.

Ce travail a suscité une correspondance de la part des auteurs de l'une des études évaluées. Leur commentaire ainsi que notre réponse est fournie en annexe 4.

Research article

Open Access

Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance

Jean-Jacques Parienti*^{1,2}, Renaud Verdon³ and Véronique Massari¹

Address: ¹Inserm UMR-S 707, Paris, F-75012; Université Pierre et Marie Curie-Paris6, UMR-S 707, Paris, F-75012, France, ²Department of Biostatistics and Clinical Research, Côte de Nacre University hospital, 14033 Caen, France and ³Department of Infectious Diseases, Côte de Nacre University hospital, 14033 Caen, France

Email: Jean-Jacques Parienti* - parienti-jj@chu-caen.fr; Renaud Verdon - verdon-r@chu-caen.fr; Véronique Massari - massari@u707.jussieu.fr

* Corresponding author

Published: 20 September 2006

Received: 03 January 2006

BMC Medical Research Methodology 2006, 6:46 doi:10.1186/1471-2288-6-46

Accepted: 20 September 2006

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/6/46>

© 2006 Parienti et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: The interpretation of the results of active-control trials regarding the efficacy and safety of a new drug is important for drug registration and following clinical use. It has been suggested that non-inferiority and equivalence studies are not reported with the same quantitative rigor as superiority studies.

Methods: Standard methodological criteria for non-inferiority and equivalence trials including design, analysis and interpretation issues were applied to 18 recently conducted large non-inferiority (15) and equivalence (3) randomized trials in the field of AIDS antiretroviral therapy. We used the continuity-corrected non-inferiority chi-square to test 95% confidence interval treatment difference against the predefined non-inferiority margin.

Results: The pre-specified non-inferiority margin ranged from 10% to 15%. Only 4 studies provided justification for their choice. 39% of the studies (7/18) reported only intent-to-treat (ITT) analysis for the primary endpoint. When on-treatment (OT) and ITT statistical analyses were provided, ITT was favoured over OT for results interpretation for all but one study, inappropriately in this statistical context. All but two of the studies concluded there was "similar" efficacy of the experimental group. However, 9/18 had inconclusive results for non-inferiority.

Conclusion: Conclusions about non-inferiority should be drawn on the basis of the confidence interval analysis of an appropriate primary endpoint, using the predefined criteria for non-inferiority, in both OT and ITT, in compliance with the non-inferiority and equivalence CONSORT statement. We suggest that the use of the non-inferiority chi-square test may provide additional useful information.

Background

Equivalence and non-inferiority randomized controlled trials are the standard research methodology to demonstrate that a new treatment is equivalent or non-inferior to standard therapy (active-control) in term of efficacy. While an equivalence trial would use the 2-sided 95%

confidence interval of the difference between the 2 trial arms, the non-inferiority trial would usually use the 90% confidence interval of the difference, if a 1-sided 5% rather than 2.5% significance test was considered a priori acceptable [1]. Because it is impossible to prove exact equality, the goal in a non-inferiority trial, in situations

where the effect compared to placebo is large, is to rule out differences of clinical importance in the primary outcome between the two treatments.

Issues, difficulties and controversies surrounding non-inferiority trials have long been well recognized and extensively reported in many medical settings, including human immunodeficiency virus infection (HIV) [2,3]. Highly active antiretroviral therapy (HAART) delays progression of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and increases survival among HIV infected patients. With efficacy rates of 70% [4] and 75% [5] respectively, the space for better antiretroviral agents efficacy has become very tight. However, long term toxicities, pill burden and genotypic resistance call for treatment simplification and alternative new agents. As a consequence, the number of non-inferiority trials has been growing in the recent years in the AIDS therapy literature. Some authors chose to use interchangeably the terms "equivalence" and "non-inferiority", regardless of the hypothesis of the study. Given that the question of interest is not symmetric, we think that they are better described as "non-inferiority" trials[6].

Because efficacy in viral suppression remains the major outcome, new drugs should first prove non-inferiority with respect to prolonged control of HIV replication, as the primary endpoint. Second, the new drugs should provide other advantages. Inevitably, there may have been some tension between marketing purposes and scientific issues in the published reports of those trials. In this paper, our objective was to verify the validity of recently published non-inferiority AIDS trials regarding the primary endpoint.

Methods

Study selection and methodological standards

Our aim was to consider a cohort of equivalence or non-inferiority trials published in the area of HIV/AIDS, after HAART became available. We performed a MEDLINE search using the terms equivalence OR non-inferiority AND random* AND HIV (1) and abacavir AND random* (2). 64 (1) and 136 (2) articles were identified. 5 (1) and 5 (2) were selected because they fulfilled the following requirements: randomized controlled clinical trial with 48-week minimum follow-up, initially designed as a non-inferiority or equivalence trial with a prespecified non-inferiority margin, virological primary endpoint and publication in *New England Journal Medicine*, *JAMA*, *Lancet*, *AIDS*, *Clinical Infectious Diseases*, *Journal of Infectious Diseases* and *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* between 2001 and 2006. Eight additional articles were identified by examining cross-references or by authors' knowledge of their existence.

We applied traditional methodological requirements for non-inferiority and equivalence trials adapted from Kirshner[7], Jones et al. [8], McAlister and Sackett [9] and Piaggio et al.[1] to eighteen [10-27] active-control trials. We also applied proposed standards in the report of non-inferiority and equivalence trials adapted from Le Henanff [28].

Statistical analysis

Intent-to-treat (ITT) or on-treatment (OT) analysis 95% confidence interval of the treatment difference were computed using the normal approximation, based on available data included in the flow chart, results section and figures. Two selected studies (ALIZE and SEAL) predefined a 90% confidence interval of the treatment difference, but their conclusions were not affected by the use of the 95% confidence interval (which was used in this paper for homogeneity). Two other selected studies (BMS-045 and CONTEXT) defined the primary endpoint as the log₁₀ reduction in HIV viral load, using a time-averaged difference method. For homogeneity with other studies, we considered the more pertinent criteria (closer to the clinical practice) of the percentage of patients with undetectable viral load (< 50 copies/ml or < 400 copies/ml) at week 48 (reported as secondary endpoint).

In case of missing data, the corresponding author of the paper was contacted. When only percentages were available with several possibilities for the numerator due to rounding, we choose on a worst case basis. If original data were censored, we used the cumulative incidence of the primary endpoint in each arm.

Significance testing in establishing non-inferiority between the two arms of a study was computed by the use of the continuity-corrected chi-square of Dunnett and Gent [29] for non-inferiority in intent-to-treat or on-treatment analysis, also on a worst case basis. Briefly, π_1 and π_2 represent the true proportions of patients with treatment success according to the primary outcome in a random sample of the 2 populations of patients receiving the control treatment and the new drug, respectively. In case of non-inferiority, the expected estimates of π_1 and π_2 are given by:

$$\hat{\pi}_1 = \frac{x + \gamma + n_2\Delta}{n_1 + n_2} \quad \hat{\pi}_2 = \frac{x + \gamma - n_1\Delta}{n_1 + n_2}$$

where x and γ are the observed number of success, n_1 and n_2 are the 2 sample sizes in the control and the experimental study groups, respectively and Δ the pre-specified margin for non-inferiority.

The continuity-corrected chi-square of Dunnett and Gent [29] (reproduced with written permission) for non-inferiority is given by:

$$\chi_c^2 = (|x - x| - \frac{1}{2})^2 \left[\frac{1}{x} + \frac{1}{m - x} + \frac{1}{n_1 - x} + \frac{1}{n_2 - m + x} \right]$$

where $m = x + \gamma$ and $\hat{x} = \hat{\pi}_1 n_1$

If Δ is the maximal acceptable difference in success rates between the 2 treatment arms and δ is the observed difference between the experimental and control arms, the equivalence hypothesis can be formulated as pair of one-sided hypothesis:

$$H_{01} : \delta \geq \Delta \text{ versus } H_{a1} : \delta < \Delta \text{ with a type I error of } \alpha_1 \quad (1)$$

and

$$H_{02} : \delta \geq -\Delta \text{ versus } H_{a2} : \delta > -\Delta \text{ with a type I error of } \alpha_2 \quad (2)$$

The type I error probability α for H_0 rejection corresponds to $H_{01} \cup H_{02}$. Therefore, the P-value for equivalence is the lower chi-square value associated with $\max(\alpha_1, \alpha_2)$. In a

non-inferiority hypothesis, only (1) is necessary. More details have been published elsewhere[30].

To avoid confusion between the P-values of superiority tests and the P-values of non-inferiority tests (both are reported in this paper), the latter have been renamed "D-values". When the normal approximation is a valid hypothesis, there is a general consistency between the two-sided 95% confidence interval approach (non-inferiority at $\alpha/2 < 2.5\%$) and the non-inferiority chi-square (D-value $< 5\%$), as shown in Figure 1. D-values and P-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Efficacy of the active control and similar outcome

All of the antiretroviral trials outlined in Table 1 were conducted with active-controls which have previously shown efficacy. 16 studies used a composite endpoint including virologic failure, clinical progression to AIDS or death in compliance with the other new AIDS clinical trials, whereas 2 studies used log₁₀ reduction in HIV viral load. However, they reported virologic failure as secondary endpoints.

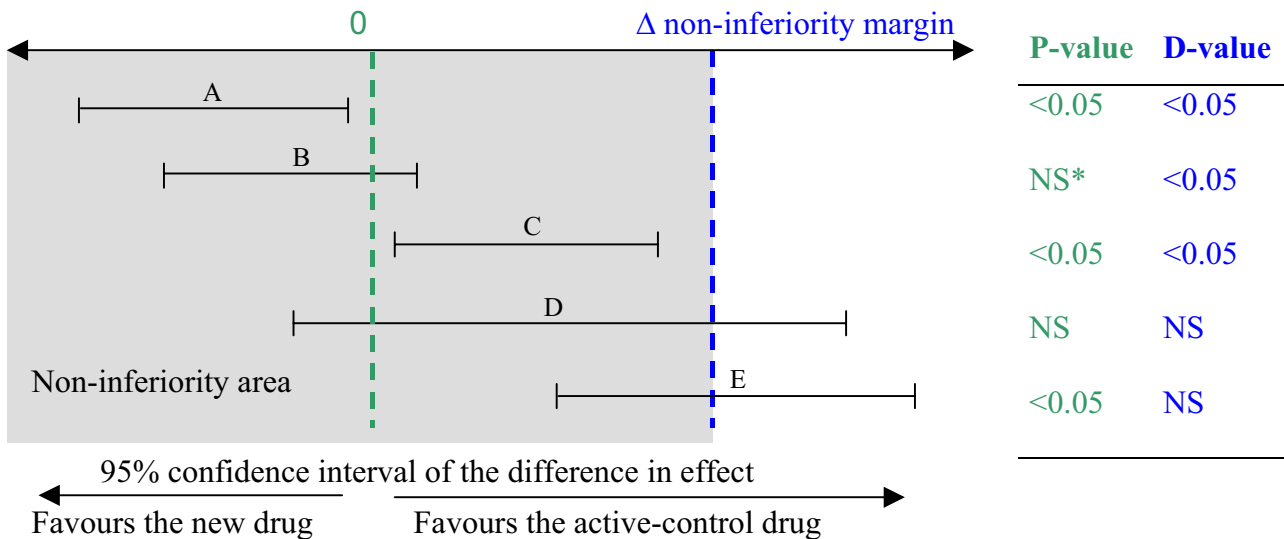


Figure 1

Correspondence between 95% confidence interval of the difference in effect, superiority P-value and non-inferiority D-value. * NS indicates non-significance for superiority or non-inferiority. Case A shows significant superiority of the new drug and necessarily non-inferiority Case B shows significant non-inferiority, but superiority of the new drug is uncertain (inconclusive result) Case C shows both, significant inferiority of the new drug (or superiority of active-control) but nonetheless significant non-inferiority Cases D and E failed to demonstrate non-inferiority (inconclusive result) but E demonstrated significant inferiority (or superiority of active-control).

Table 1: Characteristics of the 18 non-inferiority studies

	Power (%)	Double blind	Experimental arm(s) (ITT sample size)	Control arm (ITT sample size)
CNAAB3005 [10]	NA	Yes	ABA (262)	PI-based regimen (265)
NEFA [11]	90	No	(a) NVP BID (155) (b) ABA BID (149)	EFV QD (156)
BEST [12]	90	No	IDV/RITO BID (162)	IDV TID (161)
2NN [13]	80	No	(a) NVP QD (220) (b) NVP BID (387) (c) NVP+EFV (209)	EFV (400)
903 [14]	80	Yes	TNF (299)	Stavudine (301)
SOLO [15]	85	No	FPV/RITO QD (322)	Nelfinavir BID (327)
FTC-303 [16]	85	No	FTC QD (294)	3TC BID (146)
EPV20001 [17]	80	Yes	3TC QD (278)	3TC BID (276)
ALIZE [18]	80	No	FTC-ddI-EFV QD (178)	PI-based regimen BID/TID (177)
CNA30024 [19]	85	Yes	ABA BID (324)	AZT BID(325)
BMS-2004 [20]	90	Yes	Atazanavir (405)	EFV (405)
ESS40013 [21]	80	No	Stop EFV (141)	Continue EFV (141)
SEAL [22]	80	No	3TC+ABA QD (130)	3TC+ABA BID (130)
BMS-045 [23]	NA	No	(a) ATA/RITO QD (120) (b) ATA/SAQUI (115)	LOPI/RITO BID (123)
CNA30021 [24]	90	Yes	ABA QD (384)	ABA BID (386)
CONTEXT [25]	NA	No	(a) FPV/RITO QD (105) (b) FPV/RITO BID (107)	LOPI/RITO BID (103)
SHAART [26]	80	No	ABA BID (68)	NVP BID (66)
934 [27]	85	No	TNF+FTC QD (255)	AZT+3TC BID (259)

*one-sided 5% type I error

** one-sided 1.25% type I error

Abbreviations : NA: not available; E: equivalence; NI: non-inferiority; ABA: abacavir PI: protease inhibitor ; NVP: nevirapine ; EFV: efavirenz ; IDV: indinavir ; RITO: ritonavir ; TNF : tenofovir ; FPV: fosamprenavir; FTC : emtricitabine; 3TC: lamivudine ; ddl: didanosine ; AZT : zidovudine ; QD: once-a-day ; BID: twice-a-day ; TID three times-a-day

Rationale for the non-inferiority margin

All studies identified a pre-specified non-inferiority margin (criterion for selection). As shown in Figure 2, however, only 4/18 studies reported justification for their choice. In the CNAAB3005 study, the choice of the non-inferiority margin was based on discussion with clinical investigators and with the Food and Drug Administration. The margin of 12% was considered as the largest difference clinically acceptable. In the 903 study, the authors considered that the margin of 10% was a more stringent and conservative non-inferiority criterion. The authors of the CNA30024 commented that it was the appropriate measure for distinguishing the clinical effectiveness of 2 study treatment. Finally, the CNA30024 authors' choice relied on HIV clinicians' judgement as well as on discussion with independent reviewers. Other studies did not comment on their choice, which ranged from 10% to 15% (median: 12%). CONTEXT and BMS-045 considered a non-inferiority margin of -0.5 log₁₀ reduction in HIV viral load, without justification. Other issues regarding design are reported in Table 1.

Confidence interval and superiority testing

All but two trials reported results using the confidence interval approach. In the BEST study, the authors pre-defined their non-inferiority margin for sample size calculation,

but the confidence interval was neither defined nor reported. In the NEFA study, although the confidence interval approach was clearly defined in the statistical analysis section of the article, none was provided in the results section. NEFA, BEST, 2NN, FTC-303, ESS40013 and SHAART studies reported non-significant superiority tests for efficacy to reinforce non-inferiority. The ALIZE and 934 studies switched from the non-inferiority to the superiority hypothesis to declare that the experimental treatment had superior efficacy in the ITT analysis set (for secondary and primary endpoints, respectively), as appropriate.

Intent-to-treat and on-treatment analysis on the primary endpoint

CNAAB3005, NEFA, SOLO, BEST, EPV20001, ALIZE, BMS-2004, SEAL and SHAART studies (Figure 2) published both ITT and OT analysis (9/18), but only the ALIZE, SOLO, EPV20001 BMS-2004 and SEAL studies found concordant results regarding non-inferiority in the two analysis. The BEST investigators provided separate conclusions for ITT and OT, as appropriate. The ALIZE-trial group conducted ITT, OT and a worst scenario analysis. In CNAAB3005 NEFA and SHAART, the conclusion was based on ITT analysis only. 2NN, FTC-303, EPV20001, ESS40013, CNA30021 and 934 studies

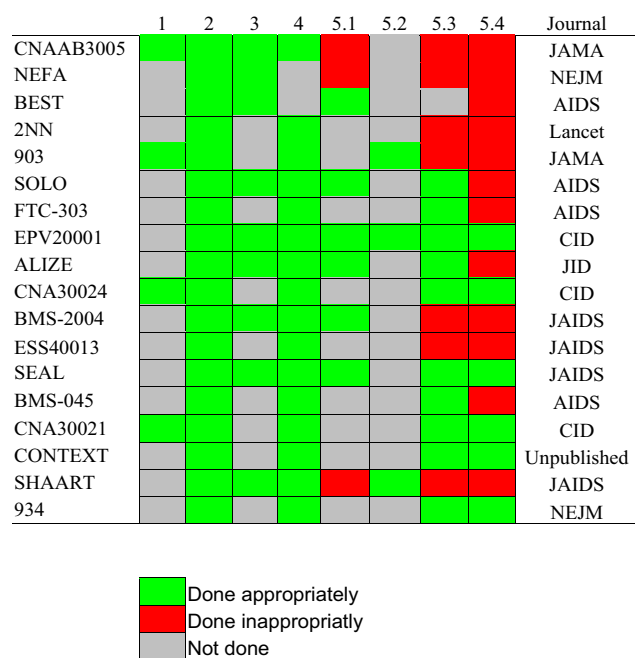


Figure 2

Quality report assessment of non-inferiority trials adapted from Le Henanff et al. [28]. 1. Report the margin and the justification for its choice 2. Appropriate sample size calculation 3. Report both on-treatment and intent-to-treat analysis for the primary endpoint 4. Report 1-sided or 2-sided confidence intervals of treatment difference 5. Conclusion 5.1 Conclude non-inferiority or equivalence only if both ITT and OT analyses permit that or provide separate conclusions. 5.2. Restate the prespecified margin in the abstract 5.3 Make interpretation according to the margin of equivalence or non-inferiority regarding of the primary endpoint 5.4 Conclude with standard and appropriate vocabulary in accordance with the aim and the results of the trial (ie, "non-inferior to" or "equivalent to").

described sufficient details to permit alternative analyses, such as OT. We have failed to compute OT analysis from the 903 and CNA30024 studies. Because of the nature of their primary outcome, CONTEXT and BMS-045 studies were not able to provide ITT and OT analysis. Both analysis were provided as secondary endpoints.

Interpretation and conclusion (non-inferiority margin versus observed upper bound of the 95% confidence interval of the difference)

CNAAB3005 (12% versus 14.3), NEFA (13.5% versus 15.8), 2NN (10% versus 14.0%; 10% versus 14.6%), 903 (10% versus 10.3%) and SHAART (15% versus 17.4%) concluded non-inferiority inappropriately on the basis of their pre-specified margin. In accordance, their non-inferiority D-values were above 5%, as shown in Table 2.

BMS-2004 concluded that the two drugs were as efficacious (suggesting equivalence), while the ITT lower bound of the 95% confidence interval (-11.7%) exceeded 10% in favour of the experimental drug. The main BMS-2004 hypothesis (non-inferiority of the experimental drug at 10%) was demonstrated with a D-value = 0.043 (OT analysis). In our analysis of the ESS40013 study (OT), thenon-inferiority margin exceeded the pre-specified non-inferiority margin. Finally, CONTEXT and BMS-045 studies provided a conclusion in accordance with their non-inferiority margin (data not shown).

BEST, SOLO, FTC-303, EPV20001, ALIZE, CNA30024, SEAL, CNA30021 and 934 conclusions' were appropriate, on the basis of available data.

Discussion

Trials that assess non-inferiority require rigorous methods for their design, analysis and interpretation. Although the design and the sample size were appropriate for AIDS non-inferiority and equivalence trials, there is room for substantial improvement regarding statistical analysis and interpretation of the results.

Patients with HIV infection would be harmed by deferral of therapy. Consequently, the use of placebo would be unethical [2]. Even if placebo-controlled of HAART therapy are not available, a conclusion about efficacy can be reached because the great majority of patients (about 70%) will not be controlled without treatment [4,5]. Because significant inferiority to active-control would be a major problem for patients, the non-inferiority margin for a new drug should be smaller than the difference between active-control and placebo. Because this effect size is so large, only the clinically chosen margin is really an issue, but is also highly subjective. As a result, this margin varied from the conventional 10% up to 15%. Even the same study group chose different margins in studies 903 (10%) and 934 (13%). A small decrease in margin provides greater assurance of satisfactory effect, but the cost of the study will increase because more patients are required. In the 903-study, the authors could not demonstrate non-inferiority at 10% but they point out in their discussion that this margin was more stringent than the 12% chosen in CNAAB4005. However, if the authors had chosen the less powerful 12% as the maximal limit for non-inferiority, the 95% confidence interval would have been wider, possibly beyond the 12% limit. Consequently, data-driven discussion about the non-inferiority margin after completion of the study is pointless.

Blinding has been described as less efficient in non-inferiority than superiority trials, in particular if the primary endpoint is subjective[31]. For example, a blinded investigator could bias the results toward a preconceived belief

Table 2: Results of the 18 non-inferiority studies

	Δ Maximum difference % (hypothesis)	δ (%)*	UBCI [§] of δ (%)	Non-inferiority D-value (type of analysis)	Superiority P-value (ITT)	Abstract authors' conclusion as compared with active-control for primary endpoint
CNAAB3005	12 (E)	7.3	14.3	0.17 (OT)	0.90	Was equivalent to
NEFA	13.5 (NI)					
(a)		3.9	9.8	< 0.001 (ITT)	0.20	No conclusion
(b)		8.5	15.8	0.14 (OT)	0.035	A trend toward higher rate of [failure]
BEST	15 (NI)	15.7 (ITT)	25.9 (ITT)	1.0 (ITT)	0.003	Superiority of control in ITT
		0.7 (OT)	7.2 (OT)	< 0.001 (OT)	1.0 (OT)	Non-inferiority in OT
2NN	10 (E)					
(a)		5.9	14.0	0.36 (ITT)	0.15	Showed similar efficacy
(b)		7.7	14.6	0.56 (OT)	0.091**	Showed similar efficacy
(c)		15.4	23.6	0.24 (ITT)	0.0003	Did not show efficacy
903	10 (NI)	4.1	10.3	0.07 (ITT)	0.19	Highly effective and comparable***
SOLO	12 (NI)	-1.0	6.1	< 0.001 (ITT)	0.78	Provided durable [efficacy]
FTC-303	15 (NI)	5.0	12.9	< 0.01 (ITT)	0.234	Was equivalent to
EPV20001	12 (E)	-0.1	3.6	< 0.001 (OT)	0.81	Regimens were equivalent
ALIZE	15 (NI*)	-2.9	3.6	< 0.001 (ITT)	0.39	Associated with sustained [efficacy]
CNA30024	12 (NI)	-0.8	-6.3	< 0.001 (ITT)	0.82	Not inferior to
BMS-2004	10 (NI)	3.9	9.7	0.043 (OT)	0.16	As efficacious as
ESS40013	12 (NI)	6.1	13.5	0.09 (OT)	0.77	Maintained [efficacy]
SEAL	12 (NI*)	-1.5	4.3	< 0.001 (ITT)	0.61	Not inferior to
BMS-045	NA (NI)					
(a)		8.0***	20.4***	NA (ITT)	0.21	As effective as
(b)		19.5***	32.2***	NA (ITT)	0.003	Efficacy was lower than
CNA30021	12 (NI)	2.2	6.6	< 0.001 (OT)	0.61	Not inferior to
CONTEXT	NA (NI)					
(a)		14.0***	28.0***	NA (OT)	0.07	Not shown to be as effective as
(b)		10.0***	23.0***	NA (ITT)	0.30	Not shown to be as effective as
SHAART	15 (NI)	2.1	17.4	0.13 (ITT)	0.784	Not inferior to
934	13 (NI)	-3.5	0.5	< 0.001 (OT)	< 0.005	Fulfilled criteria for non-inferiority and proved superior

[§] Bold UBCI exceeded the pre-specified non-inferiority margin

*A positive δ corresponds to a higher efficacy of the active-control group, as compared with the experimental group. We choose the OT or ITT in a worst case basis, unless the authors reached separate conclusions for OT and ITT. The numbers may differ from original reports because original reports were stratum-adjusted or used 90% confidence interval.

** If patients who never started treatment were excluded, P = 0.03

***Based on secondary endpoints

Abbreviations: δ : Observed difference between the % of success observed in the control arm minus the % of success observed in the experimental arm ; UBCI : upper bound of the 95% confidence interval; E: equivalence; NI: non-inferiority

in equivalence by assigning similar ratings to the treatment responses of all patients, giving a "bias toward the null". Even when the primary outcome is objective (viral failure, clinical progression or death), however, we believe that blinding is important to protect against bias. Unblinded investigators may provide other effective therapies to patients in the arm that they believe superior or equivalent, such as more regular appointment or adherence support. In addition, patient or physicians may over-interpret subjective endpoints such as side-effects in open-label studies. Finally the absence of blinding can distort the comparability of the groups regarding study withdrawal or patients' adherence, since patients participating in a non-inferiority trial may prefer to receive the simpler therapy. Among the studies observed, significantly more patients discontinued the ALIZE study medication in the control arm for personal reasons, as compared with the simpler, once-a-day experimental group (11% versus 2%, $P < 0.0004$). This may influence outcome, particularly in an ITT analysis, where withdrawals are considered as failure. Another example comes from the results of the 934 study, where adherence to treatment differed significantly between groups. The conclusion about superior efficacy of the experimental arm in the 934-study may be in part the consequence of greater exposure to the experimental drug. On the other hand, blinding can stand in the way of an optimal drug dispensation in non-inferiority and equivalence trials, in particular if the aim is to simplify antiretroviral therapy. For example, if the purpose is to offer simpler dosage or fewer pills as compared to standard therapy, blinding may require similar regimens in both arms so that any advantages of simplification would be eliminated.

Exclusion of patients after they have been randomized sacrificed the validity of "on-treatment" analysis because it may cause major bias regarding group comparability. For this reason, intention-to-treat analyses has been recognized as the most appropriate and conservative strategy to analyse data of double-blinded trials. However, in case of non-inferiority and equivalence trials, it is well known that this method lacks of robustness since not conservative. For this reason, the study interpretation should also be complemented by "on-treatment analysis"[1,8,9]. If there are discrepancies in the results regarding equivalence or non-inferiority, this should be reported and acknowledged. The CNAAB3005 illustrated how apparent equivalence can be the consequence of a dilutional effect of comparing 2 treatments in the ITT (527 patients) when only 54% of the patients were on-treatment. The same could apply to the ESS40013 study. The use of an "overall" log-rank testing superiority within the 3 arms in the NEFA study may also have blurred the lower efficacy of one study arm, as demonstrated by the "head-to-head" comparison between abacavir and efavirenz.

Like in superiority trials, the choice of the primary outcome is also critical in non-inferiority trials. The BMS-045 illustrated how statistical non-inferiority for viral log difference can be compatible with up to 20.4% of additional virologic failure in the experimental arm, a percentage much larger than non-inferiority margins usually selected for this outcome in this setting.

Finally, the majority of the studies concluded that the effect of at least one experimental arm, based on their pre-specified margin, was similar to the control. However, only half of these studies actually demonstrated non-inferiority. Prespecifying the non-inferiority or equivalence margin is necessary but not sufficient to guaranty methodologic quality and appropriate conclusion. We confirmed that AIDS trialists had low adherence to non-inferiority and equivalence methodological standards, as it is the case in other fields[28]. An antiretroviral drug may not prove non-inferiority in term of efficacy but nonetheless be a good alternative because the observed difference is small and the new drug demonstrates better tolerance. This interpretation should, however, be left to the reader. To allow a risk-benefit assessment to be made, the report has a particular obligation to be as clear as possible, using standard statistical vocabulary for non-inferiority and equivalence trials, in compliance with the CONSORT statement.

Conclusion

Conclusions about non-inferiority should be drawn on the basis of an appropriate confidence interval using a predefined criterion for non-inferiority, shown in both OT and ITT in compliance with the non-inferiority and equivalence extension of the CONSORT statement[1]. We describe how failure to do so will lead to erroneous conclusions. A claim of non-inferiority with a non-inferiority chi-square D-value above 5% is as incorrect as a claim of superiority with traditional null hypothesis testing P-value above 5%. Although the 95% confidence approach is sufficient to reject the null hypothesis, the non-inferiority chi-square provides additional information about the actual degree of significance. Of note, the revised CONSORT statement for superiority trials, item 12a[32] recommends the report of the actual P-values for statistical significance rather than the imprecise threshold " $P < 0.05$ ". The additional use of the continuity-corrected non-inferiority chi-square may contribute to avoid misleading interpretation by non-statisticians, for whom significance testing may have a higher impact than confidence intervals. The clinical relevance of the primary outcome on which non-inferiority rely should also be assessed. Reviewers and Editors need to reinforce their standards for acceptance of non-inferiority and equivalence randomized controlled trial. Finally, the importance of critical appraisal has implications for both curricular planning in

schools and colleges of medicine, as well as for continuing education programs.

Competing interests

JJP received research or travel grants from Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Abbott Pharmaceutical, Roche Pharma, GileadSciences. RV received research or travel grants from Bristol-Myers-Squibb, Merck, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Abbott Pharmaceutical, Roche Pharma, Pfizer and GileadSciences. VM declares that she has no competing interests.

Authors' contributions

No persons apart from the authors contributed to this paper. JJP had the original idea for the paper. JJP and VM performed the literature search, conducted quality assessment and data extraction and performed statistical analysis. The paper was drafted by JJP and critically appraised for intellectual content by RV and VM, who were also involved in interpretation of the data. All authors read and approved the final manuscript. The guarantor of this paper is JJP.

Acknowledgements

We would like to thank David Sackett for his useful comments on an earlier version of this manuscript, Jean-Michel Molina and Joel Gallant for helpful discussions on their work. There is no funding for this study.

References

- Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ: **Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement.** *Jama* 2006, **295**:1152-1160.
- Temple R, Ellenberg SS: **Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part I: ethical and scientific issues.** *Ann Intern Med* 2000, **133**:455-463.
- Djulfbegovic B, Clarke M: **Scientific and ethical issues in equivalence trials.** *Jama* 2001, **285**:1206-1208.
- Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, Stryker R, Johnson P, Labriola DF, Farina D, Manion DJ, Ruiz NM: **Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team.** *N Engl J Med* 1999, **341**:1865-1873.
- Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E: **Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection.** *N Engl J Med* 2002, **346**:2039-2046.
- Parietti JJ: **Tenofovir, equivalence, and noninferiority.** *Jama* 2004, **292**:1951; author reply 1951-2.
- Kirshner B: **Methodological standards for assessing therapeutic equivalence.** *J Clin Epidemiol* 1991, **44**:839-849.
- Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF: **Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods.** *Bmj* 1996, **313**:36-39.
- McAlister FA, Sackett DL: **Active-control equivalence trials and antihypertensive agents.** *Am J Med* 2001, **111**:553-558.
- Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, Hicks C, Hammer SM, Cooper D, Johnson M, Tortell S, Cutrell A, Thorborn D, Isaacs R, Hetherington S, Steel H, Spreen W: **Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial.** *Jama* 2001, **285**:1155-1163.
- Martinez E, Arnaiz JA, Podzaczner D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, Knobel H, Riera M, Pedrol E, Force L, Llibre JM, Segura F, Richart C, Cortes C, Javaloyas M, Aranda M, Cruceta A, de Lazzari E, Gatell JM: **Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection.** *N Engl J Med* 2003, **349**:1036-1046.
- Arnaiz JA, Mallolas J, Podzaczner D, Gerstoft J, Lundgren JD, Cahn P, Fatkenheuer G, D'Arminio-Monforte A, Casiro A, Reiss P, Burger DM, Stek M, Gatell JM: **Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load.** *Aids* 2003, **17**:831-840.
- van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Laloo UG, van der Westhuizen IP, Malan DR, Johnson MA, Santos BR, Mulcahy F, Wood R, Levi GC, Reboredo G, Squires K, Cassetti I, Petit D, Raffi F, Katlama C, Murphy RL, Horban A, Dam JP, Hassink E, van Leeuwen R, Robinson P, Wit FW, Lange JM: **Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study.** *Lancet* 2004, **363**:1253-1263.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK: **Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial.** *Jama* 2004, **292**:191-201.
- Gathe JC, Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesus E, Gladysz A, Garris C, Yeo J: **SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients.** *Aids* 2004, **18**:1529-1537.
- Benson CA, van der Horst C, Lamarca A, Haas DW, McDonald CK, Steinhart CR, Rublein J, Quinn JB, Mondou E, Rousseau F: **A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV.** *Aids* 2004, **18**:2269-2276.
- DeJesus E, McCarty D, Farthing CF, Shortino DD, Grinsztejn B, Thomas DA, Schrader SR, Castillo SA, Sension MG, Gough K, Madison SJ: **Once-daily versus twice-daily lamivudine, in combination with zidovudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV infection: a randomized equivalence trial.** *Clin Infect Dis* 2004, **39**:411-418.
- Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, Yeni P, Rozenbaum W, Rancinan C, Fournier S, Morlat P, Palmer P, Dupont B, Goujard C, Dellamonica P, Collin F, Poizot-Martin I, Chene G: **Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial.** *J Infect Dis* 2005, **191**:830-839.
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, Brothers CH, Hernandez J, Castillo SA, Bonny T, Lanier ER, Scott TR: **Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults.** *Clin Infect Dis* 2004, **39**:1038-1046.
- Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, Jemsek J, Rivero A, Rozenbaum W, Schrader S, Sension M, Vibhagool A, Thiry A, Giordano M: **Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, **36**:1011-1019.
- Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER, Davis EA, Shaefer M: **Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, **39**:257-264.
- Sosa N, Hill-Zabala C, DeJesus E, Herrera G, Florance A, Watson M, Vavro C, Shaefer M: **Abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet once daily compared with abacavir and lamivudine twice daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS30008, SEAL).** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, **40**:422-427.
- Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, Lichtenstein K, Rightmire A, Sankoh S, Wilber R: **Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures.** *Aids* 2005, **19**:685-694.
- Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN, Craig C, Scott TR: **Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the Ziagen Once**

- Daily in Antiretroviral Combination Study.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, **38**:417-425.
25. **Telzir European Public Assessment Report. Scientific discussion** <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/telzir/telzir.htm>.
 26. Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, Miralles C, Videla S, Martinez E, Miranda J, Munoz-Moreno JA, De la Torre J, Prieto A, Vilades C, Clotet B: **Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, **39**:313-316.
 27. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK: **Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV.** *N Engl J Med* 2006, **354**:251-260.
 28. Le Henanff A, Giraudeau B, Baron G, Ravaud P: **Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials.** *Jama* 2006, **295**:1147-1151.
 29. Dunnett CW, Gent M: **Significance testing to establish equivalence between treatments, with special reference to data in the form of 2X2 tables.** *Biometrics* 1977, **33**:593-602.
 30. Dunnett CW, Gent M: **An alternative to the use of two-sided tests in clinical trials.** *Stat Med* 1996, **15**:1729-1738.
 31. Snapinn SM: **Noninferiority trials.** *Curr Control Trials Cardiovasc med* 2000, **1**:19-21.
 32. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T: **The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration.** *Ann Intern Med* 2001, **134**:663-694.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/6/46/prepub>

4. Conclusion et perspectives

Les 10 premières années de trithérapie ont transformé le pronostic de l'infection par le VIH, d'une maladie mortelle à court terme à une maladie chronique. Les choix thérapeutiques se sont enrichis de nouvelles molécules et de nouvelles classes antirétrovirales. Ces traitements ne sont pas seulement nouveaux, mais également plus puissants dans leur capacité à inhiber la réplication du VIH, si l'on se réfère aux pourcentages, sans cesse croissant d'efficacité virologique dans les essais et les cohortes. De façon concomitante, les traitements sont moins complexes car ils comprennent moins de gélules et moins de prises par jour que les premières trithérapies avec antiprotéase. Ils sont également généralement mieux tolérés. Ces innovations sont-elles suffisantes pour régler le problème des complications à long terme des traitements antirétroviraux ?

Dans notre premier travail, nous avons vu que pour les molécules de la classe des analogues non-nucléosidique ayant une demi-vie longue et une barrière génétique faible, les interruptions répétées de traitement semblaient plus fortement liées au risque de résistance à cette classe que le pourcentage de traitement absorbés. Ces résultats ont depuis été retrouvés dans d'autres populations.

Une fois le contrôle virologique obtenu, la nécessité de poursuivre le traitement à vie expose le patient au risque de complications à long terme. Le choix de la combinaison la mieux tolérée, à efficacité égale, doit donc être une priorité. Cependant les essais randomisés ne peuvent pas toujours répondre à ces questions car leur durée est limitée. Les études de cohorte sont difficiles à interpréter pour ces types de comparaison du fait de biais possibles non mesurés.

Dans un deuxième travail, nous avons évalué l'impact d'un changement de molécule au sein d'une même classe sur la fraction LDL du cholestérol, principale cible des traitements hypolipémiants. Dans cette étude pilote, l'association

névirapine plus tenofovir ou abacavir représentait la meilleure combinaison en terme de diminution du LDL et devrait être favorisée en cas de risque cardiovasculaire important.

Dans le troisième article, la simplification du traitement en une prise de névirapine par jour n'a pas eu d'effet significatif sur l'observance mais a remporté la préférence des patients, surtout si les autres molécules étaient en une prise par jour. Ces résultats suggèrent que la mise à disposition d'un comprimé unique à prendre tous les jours ne règlera pas forcément tous les problèmes d'observance.

Un pourcentage de prise supérieur à 80% mesuré par pilulier électronique était suffisant pour maintenir l'indétectabilité. Ces résultats ont depuis été retrouvés pour cette classe en utilisant d'autres méthodes de mesure de l'observance.

Enfin, après avoir revu 18 essais randomisés de non-infériorité, le problème de la « non-adherence » à un référentiel ne se cantonne pas aux personnes infectées par le VIH mais également à l'analyse et à l'interprétation des essais par les médecins qui les conduisent. La réalisation d'un consensus à partir d'un comité d'experts méthodologistes applicables à tous les essais de non-infériorité dans la thérapeutique anti-VIH pourrait contribuer à limiter les différences d'interprétations.

La mauvaise observance au traitement antirétroviral conduit inévitablement à la sélection de résistances. Cette relation simpliste était largement acceptée et pouvait influencer la décision de prescription d'un traitement antirétroviral. Nous pensons que cette vision est inadaptée pour plusieurs raisons :

- (1) L'observance d'un patient est imprévisible individuellement (16).
- (2) L'observance au traitement est mal estimée par le prescripteur.
- (3) L'effet des tri-thérapies apporte des bénéfices en terme de prévention des évènements cliniques dans une palette d'observance plus large que celle nécessaire pour obtenir l'indétectabilité (6, 89).

Relativement peu de progrès ont été accomplis dans la compréhension des interactions entre l'observance, l'efficacité et la survenue de résistance. Le paradigme d'un effet seuil, applicable à tous, nécessaire à la prévention des résistances est séduisant par sa simplicité. Mais la réalité est bien plus complexe qu'un pourcentage de traitement à prendre. De plus, il pourrait bien être différent selon les classes où les molécules choisies (90). Une surveillance accrue de ces inter-relations reste nécessaire, d'autant que de nouvelles classes de traitement viennent renforcer la thérapeutique. En effet, une meilleure connaissance dans ce domaine permettrait d'adapter chaque traitement au profil unique du couple « molécule-patient. Il en est de même pour la tolérance de ces molécules qui pourraient bien être différente selon le profil génétique.

La première décennie visait à modifier les comportements vers une observance maximale pour tous (Paterson > 95% (10)). Les avancées thérapeutiques, incluant une meilleure puissance, une demi-vie plus longue, une posologie simplifiée pourraient accompagner la transition de ce modèle vers une approche individualisée autorisant le succès aux personnes également adhérentes au traitement, mais de façon imparfaite (11, 12, 15). Mais la tolérance à long terme, en particulier métabolique et cardiovasculaire ne doit pas être sacrifiée au titre d'une efficacité maximale. C'est pourquoi une approche individualisée au cas par cas, prenant en compte les bénéfices et les risques de chaque combinaison doit être appliquée dans la pratique clinique, qui reste avant tout un art.

Références

1. Ribaud HJ, Haas DW, Tierney C, *et al.* Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 42, 3, 401-407.
2. Mallal S, Phillips E, Carosi G, *et al.* HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 6, 568-579.
3. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 13, 853-860.
4. Descamps D, Flandre P, Calvez V, *et al.* Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team). *Jama*, 2000, 283, 2, 205-211.
5. Wood E, Hogg RS, Yip B, *et al.* The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 2004, 35, 3, 261-268.
6. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, *et al.* Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *Aids*, 2001, 15, 9, 1181-1183.
7. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, *et al.* The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 2001, 28, 3, 232-239.
8. Duran S, Saves M, Spire B, *et al.* Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *Aids*, 2001, 15, 18, 2441-2444.

9. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, *et al.* Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 2001, 28, 5, 445-449.
10. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 133, 1, 21-30.
11. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, *et al.* Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40, 1, 158-163.
12. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 43, 7, 939-941.
13. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, *et al.* Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146, 8, 564-73.
14. King MS, Brun SC, Kempf DJ. Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naive, HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir or nelfinavir. *J. Infect. Dis.*, 2005, 191, 12, 2046-2052.
15. Shuter J, Sarlo JA, Kanmaz TJ, *et al.* HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy achieve high rates of virologic suppression despite adherence rates less than 95%. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 2007, 45, 1, 4-8.
16. Spire B, Duran S, Souville M, *et al.* Adherence to highly active antiretroviral therapies , HAART, in HIV-infected patients from a predictive to a dynamic approach. *Soc. Sci. Med.*, 2002, 54, 10, 1481-1496.

17. Bangsberg D, Tulskey JP, Hecht FM, Moss AR. Protease inhibitors in the homeless. *Jama*, 1997, 278, 1, 63-65.
18. Parienti JJ. Intravenous drug users risk group should also benefit from simpler highly active antiretroviral therapy. *Aids*, 2002, 16, 15, 2097, author reply 2098.
19. Parienti JJ, Verdon R, Bazin C. Once-daily regimen may increase drug holidays. *J. Infect. Dis.*, 2001, 183, 10, 1539-1540.
20. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.*, 2001, 23, 8, 1296-1310.
21. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 22, 2283-2296.
22. Vergis EN, Paterson DL, Wagener MM, *et al.* Dyslipidaemia in HIV-infected patients: association with adherence to potent antiretroviral therapy. *Int. J. STD. AIDS*, 2001, 12, 7, 463-468.
23. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, *et al.* Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*, 2003, 362, 9377, 22-29.
24. Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet*, 1998, 351, 9120, 1959.
25. Karmochkine M, Raguin G. Severe coronary artery disease in a young HIV-infected man with no cardiovascular risk factor who was treated with indinavir. *Aids*, 1998, 12, 18, 2499.
26. Henry K, Melroe H, Huebsch J, *et al.* Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet*, 1998, 351, 9112, 1328.
27. Flynn TE, Bricker LA. Myocardial infarction in HIV-infected men receiving protease inhibitors. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 131, 7, 548.

28. Friedl AC, Attenhofer Jost CH, *et al.* Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *Aids*, 2000, 14, 17, 2790-2792.
29. Carr A, Samaras K, Burton S, *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *Aids*, 1998, 12, 7, F51-F58.
30. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, *et al.* Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*, 1999, 353, 9170, 2093-2099.
31. Periard D, Telenti A, Sudre P, *et al.* Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation*, 1999, 100, 7, 700-705
32. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, *et al.* Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*, 2002, 360, 9347, 1747-1748.
33. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, *et al.* Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *Aids*, 2003, 17, 17, 2479-2486.
34. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 21, 1993-2003.
35. Currier JS, Taylor A, Boyd F, *et al.* Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2003, 33, 4, 506-512.
36. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, *et al.* Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2002, 30, 5, 471-477.

37. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, *et al.* Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 8, 702-710.
38. Mehta N, Reilly M. Atherosclerotic cardiovascular disease risk in the HAART-treated HIV-1 population. *HIV. Clin. Trials*, 2005, 6, 1, 5-24.
39. Florescu D, Kotler DP. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in HIV-infected patients. *Antivir. Ther.*, 2007, 12, 2, 149-162.
40. Riddler SA, Smit E, Cole SR, *et al.* Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *Jama*, 2003, 289, 22, 2978-2982.
41. Rose H, Woolley I, Hoy J, *et al.* HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism*, 2006, 55, 1, 90-5.
42. Anastos K, Lu D, Shi Q, *et al.* Association of serum lipid levels with HIV serostatus, specific antiretroviral agents, and treatment regimens. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2007, 45, 1, 34-42.
43. Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM, *et al.* Increased cardiovascular disease risk indices in HIV-infected women. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2005, 39, 1, 44-54.
44. Shah M, Tierney K, Adams-Huet B, *et al.* The role of diet, exercise and smoking in dyslipidaemia in HIV-infected patients with lipodystrophy. *HIV Med.*, 2005, 6, 4, 291-298.
45. Young J, Weber R, Rickenbach M, *et al.* Lipid profiles for antiretroviral-naive patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antivir. Ther.*, 2005, 10, 5, 585-591.
46. Saves M, Raffi F, Capeau J, *et al.* Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34, 10, 1396-1405.

47. Riddler SA, Li X, Chu H, *et al.* Longitudinal changes in serum lipids among HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.*, 2007, 8, 5, 280-287.
48. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, *et al.* Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J. Infect. Dis.*, 2004, 189, 6, 1056-1074.
49. Rimland D, Guest JL, Hernandez I, *et al.* Antiretroviral therapy in HIV-positive men is associated with increased apolipoprotein CIII in triglyceride-rich lipoproteins. *HIV Med.*, 2005, 6, 5, 326-333.
50. Rimland D, Guest JL, Hernandez-Ramos I, *et al.* Antiretroviral therapy in HIV-positive women is associated with increased apolipoproteins and total cholesterol. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2006, 42, 3, 307-313.
51. Boulassel MR, Morales R, Murphy T, *et al.* Gender and long-term metabolic toxicities from antiretroviral therapy in HIV-1 infected persons. *J. Med. Virol.*, 2006, 78, 9, 1158-1163.
52. Shlay JC, Bartsch G, Peng G, *et al.* Long-term body composition and metabolic changes in antiretroviral naive persons randomized to protease inhibitor-, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, or protease inhibitor plus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based strategy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2007, 44, 5, 506-517.
53. Tashima KT, Bausserman L, Alt EN, *et al.* Lipid changes in patients initiating efavirenz- and indinavir-based antiretroviral regimens. *HIV Clin. Trials*, 2003, 4, 1, 29-36.
54. Schmidt HH, Behrens G, Genschel J, *et al.* Lipid evaluation in HIV-1-positive patients treated with protease inhibitors. *Antivir. Ther.*, 1999, 4, 3, 163-170.

55. Sax PE, Kumar P. Tolerability and safety of HIV protease inhibitors in adults. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2004, 37, 1, 1111-1124.
56. Heath KV, Hogg RS, Singer J, *et al.* Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2002, 30, 4, 440-447.
57. Sanne I, Piliero P, Squires K, *et al.* Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks, AI424-007: a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2003, 32, 1, 18-29.
58. Clevenbergh P, Garraffo R, Dellamonica P. Impact of various antiretroviral drugs and their plasma concentrations on plasma lipids in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Clin. Trials*, 2003, 4, 5, 330-336.
59. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, *et al.* The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *Aids*, 2004, 18, 4, 641-649.
60. Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, *et al.* A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir. Ther.*, 2005, 10, 6, 735-743.
61. Martinez E, Domingo P, Galindo MJ, *et al.* Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains lopinavir-ritonavir. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 38, 7, 1017-1023.
62. Lafeuillade A, Hittinger G, Philip G, *et al.* Metabolic evaluation of HIV-infected patients receiving a regimen containing lopinavir/ritonavir, Kaletra. *HIV Clin. Trials*, 2004, 5, 6, 392-398.
63. Montes ML, Pulido F, Barros C, *et al.* Lipid disorders in antiretroviral-naive patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency,

- characterization and risk factors. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, 55, 5, 800-804.
64. Valerio L, Fontas E, Pradier C, et al. Lopinavir/ritonavir combination and total/HDL cholesterol ratio. *J. Infect.*, 2005, 50, 3, 229-235.
65. Bongiovanni M, Bini T, Cicconi P, et al. Predictive factors of hyperlipidemia in HIV-infected subjects receiving lopinavir/ritonavir. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2006, 22, 2, 132-138.
66. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2006, 368, 9534, 476-482.
67. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *Aids*, 2003, 17, 18, 2603-2614.
68. Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, et al. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005, 21, 10, 1683-1692.
69. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *Aids*, 2006, 20, 5, 711-718.
70. Cahn PE, Gatell JM, Squires K, et al. Atazanavir--a once-daily HIV protease inhibitor that does not cause dyslipidemia in newly treated patients: results from two randomized clinical trials. *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care*, Chic Ill, 2004, 3, 3, 92-98.
71. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus

- lamivudine, in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 42, 2, 273-280.
72. Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, *et al.* Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2005, 39, 2, 174-180.
73. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, *et al.* Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med.*, 2004, 1, 1, e19.
74. van Leth F, Hall DB, Lange JM, Reiss P. Plasma lipid concentrations after 1.5 years of exposure to nevirapine or efavirenz together with stavudine and lamivudine. *HIV Med.*, 2006, 7, 6, 347-350.
75. Mildvan D, Machado SG, Wilets I, Grossberg SE. Endogenous interferon and triglyceride concentrations to assess response to zidovudine in AIDS and advanced AIDS-related complex. *Lancet*, 1992, 339, 8791, 453-456.
76. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, *et al.* Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *Jama*, 2004, 292, 2, 191-201.
77. Henry K, Kitch D, Dube M, *et al.* C-Reactive protein levels over time and cardiovascular risk in HIV-infected individuals suppressed on an indinavir-based regimen: AIDS Clinical Trials Group 5056s. *Aids*, 2004, 18, 18, 2434-7.
78. Mangili A, Gerrior J, Tang AM, *et al.* Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 43, 11, 1482-1489.
79. Negrodo E, Ribalta J, Paredes R, *et al.* Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *Aids*, 2002, 16, 10, 1383-1389.

80. Clotet B, van der Valk M, Negredo E, Reiss P. Impact of nevirapine on lipid metabolism. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2003, 34 Suppl 1, S79-S84.
81. Umpleby AM, Das S, Stolinski M, *et al.* Low density lipoprotein apolipoprotein B metabolism in treatment-naive HIV patients and patients on antiretroviral therapy. *Antivir. Ther.*, 2005, 10, 5, 663-670.
82. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, *et al.* Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *Aids*, 2005, 19, 9, 927-933.
83. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, *et al.* Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *Aids*, 2007, 21, 9, 1137-1145.
84. Mercie P, Thiebaut R, Aurillac-Lavignolle V, *et al.* Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Med.*, 2005, 6, 6, 380-387.
85. Seminari E, Pan A, Voltini G, *et al.* Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis*, 2002, 162, 2, 433-438.
86. Maggi P, Serio G, Epifani G, *et al.* Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *Aids*, 2000, 14, 16, F123-F128.
87. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, *et al.* Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 17, 1723-1735.
88. Kwong GP, Ghani AC, Rode RA, *et al.* Comparison of the risks of atherosclerotic events versus death from other causes associated with antiretroviral use. *Aids*, 2006, 20, 15, 1941-1950.

89. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, *et al.* Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 7, 472-480.
90. Bangsberg DR, Moss AR, Deeks SG. Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, 53, 5, 696-699.

ANNEXE 1

UNIVERSITE PARIS XI
UFR MEDICALE KREMLIN-BICÊTRE

Mémoire

présenté en vue de l'obtention du

DEA
de
Santé Publique
Option Epidémiologie
Année 1999-2000

par
Jean-Jacques Parienti

Facteurs de risque de mauvaise observance au traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH

Sous la direction de
Véronique Massari et Bernard Larouzé, INSERM U444

TABLE DES MATIERES

Résumé

1. Introduction
2. Epidémiologie de la mauvaise observance au traitement antirétroviral
 - 2.1 Prévalence
 - 2.2 Facteurs de risque
 - 2.2.1 Facteurs socio-démographiques
 - 2.2.2 Mode de contamination
 - 2.2.3 Profil psychologique
 - 2.2.4 Environnement social
 - 2.2.5 Facteurs liés au traitement
 - 2.3 Rôle de l'observance dans la réponse au traitement antirétroviral
3. Population et méthodes
 - 3.1 Caractéristiques de la population d'étude
 - 3.2 Recueil des données
 - 3.3 Méthode
 - 3.3.1 Mesures de l'adhésion au traitement
 - 3.3.2 Stratégie d'analyse
4. Résultats
 - 4.1 Caractéristiques descriptives et comparaison par centre
 - 4.2 Fiabilité et cohérence interne du questionnaire de Morisky
 - 4.3 Validation du questionnaire sur critère externe (réponse virologique)
 - 4.4 Comparaison en fonction de l'observance rapportée
 - 4.5 Comparaison en fonction de la connaissance du traitement
5. Discussion

Facteurs de risque de mauvaise observance au traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH

Plusieurs études ont montré l'importance d'une très bonne observance (degré de réalisation d'une prescription médicale) au traitement antirétroviral dans le pronostic de l'infection VIH. L'évaluation de l'observance par le médecin prescripteur, bien qu'essentielle dans la relation médecin-malade, sous-estime l'importance de la mauvaise observance de certains patients. Il est donc nécessaire de développer et de valider de nouveaux outils d'évaluation de l'observance utilisables en complément de la consultation médicale dans la prise en charge quotidienne des patients infectés par le VIH. En outre, une meilleure connaissance des facteurs de risque de la mauvaise observance permettra d'identifier les patients ayant une plus forte probabilité d'être mal-observants.

Nous avons mené une étude transversale aux consultations des CISH de Caen et de Paris-Bichat. L'observance des trois derniers mois a été mesurée lors d'un entretien précédant la consultation, sans connaissance du dossier médical et indépendamment du médecin prescripteur à l'aide du questionnaire de Morisky déjà validé pour d'autres pathologies chroniques. Parallèlement, un Test de Connaissance des Prescriptions (TCP) a été proposé à chaque patient. Ce test était basé sur la reconnaissance visuelle d'une part et la connaissance des posologies d'autre part des antirétroviraux prescrits. Les facteurs de risque potentiels de mauvaise observance ont été recueillis par questionnaire ou par lecture à posteriori du dossier médical.

Sur 308 patients recrutés, 2 n'ont pas souhaité participer. La moyenne d'âge était de 41 ans, 75 % étaient des hommes, 31 % étaient classés CDC stade C (SIDA). D'après le questionnaire de Morisky, l'observance rapportée était bonne pour 201 patients (65,7 %). D'après le TCP, la connaissance du traitement antirétroviral était bonne pour 221 patients (72,2 %). En analyse univariée, le TCP était associé à l'observance rapportée par questionnaire (OR=3,5 ; IC95% [2,1 - 5,9], $p<0,0001$). Cette relation demeurait significative en analyse multivariée (OR=3,0 ; IC95% [1,4 - 6,6] ; $p<0,006$) après ajustement sur les facteurs de confusion associés à la mauvaise observance (jeune âge, soutien social inconstant, mode de contamination par usage de drogues injectables, nombre de CD4+ bas, dépression, absence de traitement par Analogues Non Nucléosidiques, nombre d'effets indésirables élevé, score « stratégie » bas). Les facteurs significativement associés à la méconnaissance du traitement antirétroviral en analyse multivariée étaient l'âge >41 ans ($p<0,008$), la mauvaise observance ($p<0,004$), des revenus inférieurs à 10000 Frs/mois ($p<0,03$), un nombre de CD4+ bas ($p<0,04$) et une charge virale détectable (>200cp/ml) lors de la précédente consultation ($p<0,03$). La durée de séropositivité connue longue ($p<0,06$), le soutien social inconstant ($p<0,06$), et un nombre d'ARV prescrits supérieur à 3 ($p<0,07$) n'étaient pas significativement associés à la méconnaissance du traitement mais ont été gardés dans le modèle d'analyse multivariée.

La mesure de la connaissance des prescriptions par le TCP est utile en complément des questionnaires, pour évaluer simplement, en pratique clinique, l'observance du traitement antirétroviral. L'identification des patients à risque de mauvaise observance permettra de les faire bénéficier d'une attention particulière voire, lorsqu'elle est possible, d'une simplification des contraintes liées au traitement.

Auteur : Jean-Jacques Parienti

Directeurs de mémoire : Véronique Massari et Bernard Larouzé

Directeur de l'INSERM U444 : Alain-Jacques Valleron

1. Introduction

L'avènement des traitements antirétroviraux (ARV) a modifié le pronostic de l'infection à VIH, transformant cette infection le plus souvent mortelle en une maladie chronique. Malgré cette avancée, l'évolution clinique de l'infection à VIH vers le stade de SIDA et le décès est significativement associée à une réplication virale persistante malgré le traitement¹. Après 12 mois de traitement anti-VIH par trithérapie comportant une antiprotéase², 50% des 1402 patients étaient en échec thérapeutique (défini par les auteurs comme une charge virale > 1000 copies/ml). En outre, l'effet d'une réplication virale persistante, du fait de concentrations infra-thérapeutiques en drogues antirétrovirales, en plus de son rôle dans la diminution des défenses immunitaires pourrait favoriser l'émergence de résistances génotypiques et compromettre les possibilités thérapeutiques futures. Il semble que la qualité de l'observance constitue l'un des principaux facteurs pouvant conduire au succès ou à l'échec de ce traitement lourd et difficile. C'est pourquoi, afin de pouvoir proposer une aide aux personnes mal-observantes aux ARV, la mesure de l'observance et des facteurs qui lui sont associés est devenue une préoccupation croissante dans la prise en charge de l'infection par le VIH³.

La principale difficulté inhérente à la mesure de l'observance, dans la pratique clinique courante tout comme dans la recherche épidémiologique ou au cours des essais cliniques, est d'ordre méthodologique. Plusieurs critères et plusieurs méthodes ont été utilisés dans ce domaine. Du simple auto-questionnaire, à l'observation directe par des caméras miniaturisées, en passant par les piluliers électroniques ou les dosages pharmacologiques, chacune de ces méthodes a ses avantages et ses inconvénients.

L'observance, c'est à dire le degré de réalisation d'une prescription médicale, a beaucoup été étudiée au cours des maladies chroniques. La mauvaise observance du traitement immunosuppresseur constitue la première cause des rejets tardifs de greffe⁴. La mauvaise observance au traitement de l'asthme entraîne à lui seul 40% des réhospitalisations⁵. Un patient sur deux ayant une pression artérielle non contrôlée est mal-observant (c'est à dire ayant pris moins de 80% des doses prescrites) au traitement anti-hypertenseur⁶.

En revanche, aucune étude à notre connaissance ne s'est spécifiquement intéressée aux facteurs d'observance liés à une bonne connaissance du traitement (reconnaissance des pilules et connaissance des posologies).

Au cours de ce travail, les patients rapportant, à partir de notre questionnaire, une bonne observance ont été appelés patients "observants". Les patients ayant montré une bonne

connaissance du traitement à la suite du du Test de Connaissance des Prescriptions ont été appelés patients “ avertis ”.

« L’adhésion » du patient a été définie dans ce travail comme la motivation du patient à être observant et à bien connaître son traitement. Cette donnée n’est pas mesurable directement par des approches quantitatives.

Le mode de contamination présumé par usage de drogues intraveineuses a permis de définir une sous population de patients. Cette catégorie a été appelée « usagers de drogues injectables » (UDIV) indépendamment du fait qu’il s’agissait de patients sevrés de toute drogue, substitués ou toxicomanes actifs au moment de l’entretien.

L’objectif de cette étude était de développer à partir d’une population de patients ambulatoires infectés par le VIH :

- un questionnaire fiable permettant de mesurer rapidement l’observance des traitements ARV
- une planche pouvant servir de Test de Connaissance des Prescriptions antirétroviraux qui seront facilement utilisables par les soignants dans le suivi des personnes sous ARV
- de rechercher les déterminants associés à la mauvaise observance aux ARV.

Les hypothèses de ce travail étaient les suivantes :

- il existe un lien entre l’observance rapportée par questionnaire et l’évolution des marqueurs virologiques sous traitement.
- le questionnaire de Morisky (questionnaire d’observance d’approche comportementale validé pour plusieurs maladies chroniques) est valide lorsqu’il est appliqué à des patients traités par ARV.
- il existe un lien entre des facteurs socio-démographiques, psycho-sociaux , viro-immunologiques d’une part et la mauvaise observance rapportée par questionnaire d’autre part
- il existe un lien entre mauvaise observance rapportée par questionnaire et méconnaissance du traitement
- il existe un lien entre des facteurs socio-démographiques, psycho-sociaux, viro-immunologiques d’une part et la méconnaissance du traitement d’autre part

2. Epidémiologie de la mauvaise observance au traitement antirétroviral

2.1 Prévalence

De nombreuses études ont mesuré l’observance thérapeutique des antirétroviraux (ARV). La plupart de ces études traitent l’observance comme une donnée qualitative en deux classes :

personnes observantes versus mal-observantes. En revanche, on retrouve une très grande hétérogénéité à la fois dans les méthodes employées, les périodes de mesure, et les définitions choisies pour caractériser la mauvaise observance.

Dans une étude⁷ réalisée aux Etats-Unis portant sur 985 patients VIH+ prenant un traitement ARV, 67,1% ont déclaré, au cours d'un entretien, avoir toujours pris régulièrement leur traitement. La période de mesure remontait au début de la mise en oeuvre du traitement. Dans une étude espagnole portant sur 366 sujets, Gordillo V et al.⁸ (1999) ont utilisé deux méthodes complémentaires de mesure (entretien et retour des emballages vides). Parmi leurs patients, le mode de transmission par toxicomanie intra-veineuse était fortement majoritaire (44,3%). Les questions portaient sur la semaine précédant l'étude. 155 patients (57,6%) ont déclaré avoir pris plus de 90% des doses prescrites. Dans une population de 549 femmes enceintes new-yorkaises infectées par le VIH, l'observance du traitement par AZT (80% des doses retirées à la pharmacie) était bonne pour de 34,2% des femmes⁹.

Bien que ces chiffres soient difficilement comparables, du fait des différentes méthodes employées ou de la diversité des populations, ils illustrent l'importance du problème en pratique clinique.

Au cours des essais cliniques, le non-respect du protocole par les patients peut entraîner des biais difficilement maîtrisables lors de l'analyse des données. Par exemple, lors d'un essai randomisé en double aveugle (AIDS Clinical Trials Group), comparant plusieurs combinaisons de traitements antirétroviraux (AZT seul, ddI seul, association AZT-ddC et association AZT-ddI), 12,7% des patients du bras AZT seul et 7,3% du bras ddI seul avaient un dosage pharmacologique positif pour d'autres antirétroviraux¹⁰. Il en résultait, sur le plan statistique, une diminution de puissance par erreur de classement. Plus inquiétante était la différence de proportion de patients pour lesquels aucune drogue antirétrovirale n'était détectable dans le plasma : 14,5% pour le bras ddI versus 5,1% pour le bras AZT-ddI. Cet écart pourrait avoir pour effet de montrer artificiellement un bénéfice thérapeutique en faveur de la bithérapie.

Les difficultés rencontrées pour évaluer la prévalence de la mauvaise observance doivent être prise en compte pour analyser les travaux concernant les facteurs qui lui sont associés.

2.2 Facteurs de risque

2.2.1 Facteurs socio-démographiques

i) L'âge

Plusieurs études^{11,12,13,14} n'ont pas montré d'association significative entre l'âge du patient et l'observance au traitement ARV. Le faible effectif et donc le manque de puissance (ces études portant toutes sur moins de 180 patients) pourrait expliquer cette absence d'association. Cette liaison à l'âge a par contre été bien établie dans d'autres pathologies chroniques comme l'hypertension artérielle^{6,15,16}. Dans une étude récente déjà citée⁸ portant sur 366 sujets infectés par le VIH, une observance significativement meilleure a été retrouvée chez les personnes âgées de 32 à 35 ans comparées aux moins de 32 ans (OR=2,3 ; [1,2, 4,4]) en analyse multivariée prenant en compte le mode de contamination, le nombre de CD4 et la matrice support social dépression. Les jeunes femmes âgées de moins de 20 ans avaient une observance du traitement par AZT moins bonne comparée à celles âgées de 26-29 ans (OR=0,32 ; [0,12, 0,9] ; p<0,03), en analyse multivariée prenant en compte l'origine ethnique, la parité, le lieu de résidence, ainsi que d'autres variables en rapport avec la prise en charge clinique⁹. Dans une étude portant sur 41 patients VIH+ asymptomatiques dont le traitement ne comportant pas d'antiprotéase¹⁷, la bonne observance durant 90 jours mesurée par un pilulier électronique était positivement corrélée à l'âge ($r^2=9,5$ pour AZT, $r^2=27$ pour ddC).

ii) Le sexe

Dans l'étude des maladies chroniques^{15,18} la mauvaise observance est habituellement plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

En ce qui concerne le traitement de l'infection à VIH, la plupart des études n'ont pas montré d'association significative entre sexe et observance. Là encore, le faible effectif et/ou la faible proportion de femmes peut expliquer un manque de puissance pour mettre en évidence une éventuelle liaison. L'épidémie touche de plus en plus de femmes essentiellement par contamination hétérosexuelle. Les progrès de la thérapeutique, en allongeant l'espérance de vie et en proposant une prophylaxie pendant la grossesse, suscitent chez certaines femmes séropositives pour le VIH le désir d'être mère. Les contraintes chez ces femmes qui élèvent un enfant, seraient alors plus lourdes et leur observance au traitement anti-VIH plus difficile. Dans une étude portant sur des personnes infectées par le VIH, Kissinger P et al.¹⁹ ont montré que les femmes manquaient proportionnellement plus de consultations que les hommes (15,8% vs 11,8%) mais cette relation n'était pas significative (OR=0,8 ; IC[0,5 - 1,2]). Une garderie d'enfants gratuite au sein de l'hôpital avait permis d'améliorer l'assiduité aux consultations. Le

nombre de visites « en urgence » différait significativement en fonction du sexe, les femmes consultant plus souvent sans rendez vous (OR=1,8 ;IC[1,3-2,3] ;p<0,01).

iii) Niveau socio-économique et niveau d'étude

Le niveau d'éducation, la couverture sociale, des besoins primaires insatisfaits (où dormir, où manger) sont des indicateurs indirects de l'observance. Dans une cohorte de toxicomanes intra-veineux infectés par le VIH²⁰, les difficultés de logement, l'absence de couverture sociale avaient, assez logiquement, une influence significative sur l'observance des antirétroviraux. En effet, le traitement par AZT a été poursuivi pendant plus d'un mois chez 47% des sans domicile fixe versus 80% des personnes ayant un logement stable (p<0,001).

Nina Singh et al.¹², dans une étude américaine portant sur 123 patients VIH+ ne retrouvent pas d'association entre les revenus et l'observance (p=0,125), ni entre le niveau d'éducation et l'observance (p=0,31). Cet aspect a été assez peu étudié en Europe et surtout dans l'observance du traitement anti-VIH. Gordillo et al.⁸ retrouvent une association significative entre niveau d'étude et observance (pas d'étude vs secondaire (OR=4 ; [1,1, 14,5]) ou universitaires (OR=3,7 ; [1,0, 13,2]). Cette association n'est plus significative après ajustement sur l'âge, le soutien social, le nombre de CD4 et le mode de contamination.

iv) Origine des patients

Beaucoup étudiée aux Etats-Unis par Singh et al.^{12,13}, l'observance du traitement ARV des personnes d'origine non-caucasiennes est moins bonne que celle des personnes d'origine caucasienne indépendamment du mode de contamination ou du niveau d'étude (OR=2,5; [1,2-5,3]). En analyse multivariée, le nombre de rendez vous manqués ainsi que le nombre de visites non programmées étaient significativement plus élevés (p<0,01) chez les patients noirs-américains comparés aux patients d'origine caucasienne en analyse multivariée¹⁹.

2.2.2 Mode de contamination

L'usage de drogues intra-veineuses (UDIV), qu'il soit toujours actif ou ancien, a souvent été identifié comme un facteur de risque de mauvaise observance au traitement anti-VIH^{8,14}.

Mais d'autres études ont rapporté des résultats en apparence contradictoires. En effet, une bonne observance pour l'AZT²¹ ou pour le traitement anti-tuberculeux²² a été rapportée chez des patients infectés par le VIH, mais il s'agissait de sujets participant à des programmes de substitution par la méthadone. Dans ce sens, Barbara Broers et al.²⁰ ont montré qu'il n'y a aucune différence

($p=0,80$) d'observance du traitement par AZT (critère : élévation du volume globulaire moyen) entre les personnes contaminées par UDIV (65%) et les autres modes de contamination (63,4%).

2.2.3 Profils psychologique et croyances

En cas de pathologie psychiatrique associée, l'observance des traitements antirétroviraux est moins bonne^{8,20}. C'est le cas dans une étude prospective¹³ pour les sujets séropositifs présentant un syndrome dépressif, d'autant plus que le syndrome dépressif est plus marqué.

D'autres traits de la personnalité comme l'anxiété ou la paranoïa ont été associés à une mauvaise observance du traitement par antidépresseur ou par neuroleptique²³.

Le fait de considérer que le traitement est inefficace ou la crainte d'être dépendant de la thérapeutique sont associés à une observance moins bonne alors que celle-ci est meilleure chez les patients qui pensent que le traitement prolonge la vie. Il s'agit de données provenant d'études utilisant le modèle des croyances sur sa santé²⁴ ("health belief model") développé aux Etats-Unis dans les années 80.

2.2.4 Contexte social

L'isolement social, l'inactivité, l'absence de soutien familial ou d'amis, la solitude, sont des facteurs de risque d'une mauvaise observance¹⁹, donnée importante pour une infection qui constitue, en elle-même, une cause potentielle de ségrégation sociale. Un support social satisfaisant et l'absence de dépression sont significativement associés à une bonne observance au traitement ARV⁸ en analyse multivariée (OR=1,86 ; [1,0, 3,5]). De même le rôle positif joué par un soutien social satisfaisant sur l'observance au traitement a été mis en évidence par le travail de Singh et al.¹²

2.2.5 Facteurs liés aux traitements

Le traitement anti-VIH comprend plusieurs prises par jour. Le nombre moyen de pilules à avaler par jour est de 12. Les effets indésirables sont nombreux et potentiellement graves. Certaines spécialités pharmaceutiques requièrent des mesures diététiques particulières pour optimiser la biodisponibilité des molécules.

La complexité d'un traitement est un obstacle à l'observance, cela d'autant plus que le traitement s'adresse à des personnes fragiles. Cela a été montré chez les schizophrènes¹⁸ et les personnes âgées⁶.

Singh et al.¹² n'ont pas trouvé de lien entre le nombre d'ARV prescrits et l'observance au traitement. De même, Tuldrà et al.¹⁴ ne trouvent pas de différence significative d'observance chez les patients ayant 2 ou 3 prises par jour (respectivement 73% et 81% de patients observants,

l'observance étant définie dans ce travail par questionnaire comme la prise de plus de 95% des doses prescrites).

L'association entre effets secondaires et mauvaise observance dans le traitement ARV a été très peu étudiée. Ce facteur était associé à la mauvaise observance lorsque le traitement comportait une antiprotéase²⁵.

2.3 Rôle de l'observance dans la réponse au traitement antirétroviral

Le traitement anti-VIH ne peut être efficace que s'il est pris correctement. Mais cette condition nécessaire n'est pas toujours suffisante. Les causes d'échec virologique (élévation de la charge virale sous traitement) sont multiples, complexes et parfois intriquées. Elles peuvent être classées en trois catégories²⁶ :

- une concentration en ARV basse, du fait d'une mauvaise observance mais aussi d'interactions médicamenteuses, d'une mauvaise absorption, ou d'une importante fixation des molécules actives sur les protéines plasmatiques.
- un déficit immunitaire du patient, en particulier un dysfonctionnement des lymphocytes CD4+, des lymphocytes CD8+, et des cytokines.
- l'émergence ou l'acquisition²⁷ de souches virales résistantes aux antirétroviraux.

Dans une étude prospective de 6 mois, Haubrich RH et al.¹¹ ont montré qu'une bonne observance rapportée (>80% des doses) était associée à une diminution significativement plus importante de la charge virale à 2 mois et 6 mois ($p < 0,02$). Des résultats identiques ont été retrouvés concernant la réponse immunologique avec une restauration moyenne de lymphocytes CD4 significativement plus importante à 6 mois chez les patients observants ($p < 0,029$). Une étude prospective récente²⁸ portant sur 81 volontaires a confirmé cette association entre bonne observance (mesurée par piluliers électroniques) et efficacité virologique chez les patients traités par antiprotéase.

3. Population et méthodes

3.1 Caractéristiques de la population d'étude

La population d'étude est constituée de patients traités pour l'infection à VIH et suivis dans les Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (C.I.S.I.H.) de Caen et de Paris-Bichat.

Les critères d'inclusion étaient :

i) découverte de la séropositivité pour le VIH depuis plus d'un an

Ce critère permet de se placer à distance de l'annonce de la séropositivité, qui entraîne des bouleversements psychologiques pouvant biaiser les réponses recueillies au cours de l'entretien, notamment les réponses en rapport avec la représentation que le patient a de sa séropositivité. D'autre part, ce critère permet d'avoir un recul suffisant en ce qui concerne les variables biologiques.

ii) traitement anti-VIH prescrit et non modifié depuis au moins 3 mois

Les critères d'exclusions étaient :

i) patient mineur ou sous tutelle

ii) impossibilité physique (baisse de l'acuité visuelle, aphasie) ou mentale (démence, psychose) de répondre à l'ensemble du questionnaire

iii) patient n'ayant pas lui-même la responsabilité de son observance du traitement (patient vivant en institution)

iv) patient ne parlant ni français, ni anglais.

v) refus de participer à l'étude

3.2 Recueil des données

Le recueil des données a eu lieu entre le 17 août 1999 et le 25 mai 2000 aux consultations de maladies infectieuses des CHU de Caen et Paris-Bichat. Les 5 enquêteurs ont tous été formés par la même personne. Ils se sont présentés comme "enquêteurs" et ne portaient pas de "blouse blanche" pendant l'entretien. Il a été précisé de façon systématique que les réponses aux questions posées resteraient confidentielles et ne seraient pas communiquées au médecin traitant.

Pour chaque patient, l'entretien a eu lieu en face à face et toujours avant la consultation médicale. Des données complémentaires ont été obtenues à partir du dossier médical.

Le questionnaire avait fait l'objet auparavant d'un pre-test sur 10 patients séropositifs pour le VIH ce qui avait permis de mieux l'adapter.

3.3 Méthodes

3.3.1 Mesures de l'adhésion au traitement

i) Observance rapportée par le patient

La qualité de l'observance a été étudiée rétrospectivement sur les trois derniers mois précédant la consultation. Cette mesure a débuté par un questionnaire développé par Morisky²⁹. Il s'agit d'une échelle d'observance par questionnaire rétrospectif (voir Tableau 2), validée pour des maladies chroniques telles que l'asthme^{30,31}, le diabète³⁰ ou les maladies cardio-vasculaires^{15,29,30}. Cette échelle

comprend 4 questions fermées (Oui/Non). Chaque réponse positive est cotée 1 point. La somme des réponses positives donne un score allant de 0 à 4. Le score est d'autant plus élevé que l'observance du traitement a été mauvaise. Selon la définition appliquée par Morisky et al., le patient est considéré comme observant si son score est inférieur ou égal à 1 et mal-observant dans les autres cas. A notre connaissance, ce questionnaire n'a jamais été employé en français, ni auprès d'une population de patients infectés par le VIH.

Ce questionnaire a été traduit de l'anglais au français par trois personnes toutes parfaitement bilingues, puis traduit à nouveau en anglais par une quatrième personne, ce qui a permis d'améliorer la traduction de chaque item. Le questionnaire a ensuite été présenté à une socio-psychologue spécialisée dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Par exemple, le mot anglais "careless" du questionnaire original de Morisky, initialement traduit par "négligent", a été remplacé par "moins attentif", terme jugé moins culpabilisant pour les patients.

ii) Connaissance du traitement et stratégies mises en place par le patient

Un Test de Connaissance des Prescriptions (TCP) antirétrovirales a été proposé à l'ensemble des patients ayant accepté de répondre au questionnaire. J'ai réalisé une planche sur laquelle était fixée une pilule de chaque ARV disponible (AMM et ATU, comprimés et gélules), ainsi que 2 pilules par ARV (appelées "jumeaux" des ARV) ayant la caractéristique de ressembler au "vrai" ARV (forme, couleur, taille, inscriptions). Le patient devait reconnaître son traitement ARV et noter la posologie sur un transparent recouvrant la planche (annexe). Le score du TCP a été défini comme la somme des erreurs éventuellement observées. Une erreur sur le jumeau a été cotée 0,5. Une erreur sur le "non-jumeau" ou une omission a été cotée 1. Une erreur sur la posologie de l'ARV a été cotée 1. Le résultat du TCP a été jugé comme satisfaisant si le score était <1 (aucune erreur ou 1 erreur sur le jumeau et posologie correcte). Enfin, quatre mises en situations pratiques (scénarios) standardisées (survenue de vomissements juste après la prise, oubli d'une prise, circonstance de prise difficiles, diarrhée) ont permis d'explorer les stratégies mises en place pour pallier aux différents événements de la vie quotidienne qui font que le patient ne peut pas toujours respecter la prise optimale qui lui a été prescrite. La reprise immédiate des antirétroviraux après les vomissements a été cotée 1 point. La prise immédiate des antirétroviraux après un oubli et le décalage de la prise suivante a été cotée 1 point. Le fait de répondre qu'il n'y a aucune circonstance qui fait que le patient n'ose pas prendre son traitement a été cotée 1 point. Enfin, le fait de connaître des médicaments efficaces contre les effets secondaires comme la nausée ou les vomissements a été

cotée 1 point. La somme des 4 questions donne un score, appelé score “ stratégies ” allant de 0 à 4. Il est d'autant plus élevé que les stratégies mises en place vont dans le sens de ne jamais manquer une prise.

Les données suivantes ont été ensuite recueillies:

i) Par questionnaire

- les effets indésirables ressentis par le patient et leur degré de tolérance (EVA)
- les croyances du patient quant à son traitement et à sa séropositivité³²
- le soutien social qui lui est apporté^{33,34}
- sa perception de la relation soignant-soigné
- le degré d'anxiété et de dépression du patient à l'aide d'une échelle déjà validée en français et pour les patients séropositifs pour le VIH³⁵
- des données socio-démographiques (âge, sexe, revenus, emploi, mode de vie, niveau d'étude, origine ethnique).

ii) Par lecture du dossier médical du patient, ont été pris en compte :

- Données cliniques (mode de contamination, date de découverte de la séropositivité VIH, stade clinique) concernant l'infection à VIH ; le mode de vie (alcoolisme, toxicomanie IV)
- Données biologiques (CD4+, charge virale, co-infection VHB et VHC)
- Données thérapeutiques (médicaments, nombre de prises par jour, nombre de pilules par jours, traitements associés, durée de traitement).

3.3.2 Stratégie d'analyse

i) Comparaison par centre

L'inclusion ayant eu lieu dans deux centres différents, il fallait pouvoir justifier de l'absence de disparités trop importantes entre les populations de façon à pouvoir les comparer. Les caractéristiques des populations de chaque centre ont été comparées par un test du X^2 de Pearson.

ii) Validation interne du questionnaire d'observance de Morisky

Nous avons le choix entre une analyse factorielle en composante principales et le calcul du coefficient alpha de Cronbach³⁶. Nous avons opté pour le deuxième choix de façon à pouvoir comparer nos résultats et ceux obtenus au cours des travaux antérieurs utilisant le même questionnaire.

La définition de l'indice alpha α d'une somme de k items est :

$\sigma^2_{Y_i}$: variance de l'item Y_i

σ^2_X : variance de la somme des k items Y_i

iii) Validation interne par critère externe (réponse virologique)

Etant donné qu'il n'existe pas de référentiel en matière de mesure de l'observance, nous avons choisi de prendre l'évolution de la charge virale (ARN VIH) sur la période de mesure de l'observance comme critère de validation. La charge virale constitue le principal marqueur d'efficacité du traitement ARV et il s'agit d'une variable objective. Nous avons défini l'efficacité virologique comme :

- soit un ARN VIH indétectable (<200 cp/ml) le jour de l'entretien et trois mois auparavant
- soit une différence du logarithme décimal de la charge virale il y a 3 mois moins le logarithme décimal de l'ARN VIH le jour de l'entretien (Delta log) supérieure à 1.

Nous avons ensuite recherché une association entre l'efficacité virologique au cours des trois derniers mois et l'observance rapportée par le questionnaire de Morisky au cours de la même période, à l'aide d'un test du X^2 de Pearson. Les facteurs de confusion ou d'interaction éventuels ont été pris en compte par une analyse stratifiée par la méthode de Mantel-Haenszel associé à un test d'homogénéité des Odds Ratios dans chaque strate.

iv) Autres comparaisons

Dans la suite de l'analyse, nous avons recherché les facteurs explicatifs de l'observance rapportée par le questionnaire de Morisky d'une part puis de la connaissance du traitement antirétroviral d'autre part. Quelle que soit la variable à expliquer, nous avons suivi une démarche classique : comparaison des variables quantitatives par un test t de Student, analyse bivariée par un test du X^2 de Pearson pour les variables qualitatives, analyse stratifiée par la méthode de Mantel-Haenszel associé à un test d'homogénéité des Odds Ratios dans chaque strate, puis enfin analyse multivariée par régression logistique non conditionnelle. Le choix des variables d'ajustement a reposé sur les résultats de l'analyse univariée (ajustée sur le centre) et sur les données bibliographiques.

4. Résultats

Parmi les 308 patients présentant les critères d'inclusion, deux personnes ont refusé de participer à l'étude. Le nombre de patients inclus est de 174 pour le CISIH de Caen et de 132 pour le CISIH de Paris-Bichat.

4.1 Caractéristiques descriptives de la population et comparaison par centre

L'âge moyen de la population étudiée était de 41 ans (24-70 ans) et 75% étaient des hommes. La moyenne du nombre de CD4 trois mois avant l'inclusion était de 472 (5-1 699). La médiane de durée de séropositivité connue était de 90 mois. La médiane de durée de traitement était de 11 mois. Le Tableau 1 présente la répartition par centre des principales caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude. Nous avons observé des différences significatives concernant l'origine ethnique ($p < 0,001$) et le niveau d'étude ($p < 0,02$) des patients traités dans ces 2 centres. Les proportions de patients d'origine africaine et de patients ayant un niveau d'étude au moins égal au baccalauréat étaient significativement plus élevées dans le groupe traité à Paris.

Tableau 1. Comparaison des patients inclus au CISIH de Caen et au CISIH de Paris Bichat

Variable	Caen n (%)	Paris n (%)	p*
Effectif	174	132	
Age moyen en années (moyenne, écart type)	40,9 (9,4)	40,8 (8,4)	0,95
Sexe			
Hommes	135 (77,6)	93 (71,0)	0,24
Femmes	39 (22,4)	38 (29,0)	
Sujets d'origine Africaine sub-saharienne			
Non	173 (99,4)	124 (86,4)	<0,001
Oui	1 (0,6)	18 (13,6)	
Niveau d'étude Baccalauréat et plus			
Non	87 (64,9)	64 (48,5)	<0,02
Oui	47 (35,1)	68 (51,5)	
Revenus mensuels			
< 5000 Frs	96 (55,8)	86 (66,2)	0,1
≥ 5000 Frs	76 (44,2)	44 (33,8)	
Durée moyenne de séropositivité VIH connue en mois (moyenne, écart type)	96,2 (50,6)	93,5 (48,1)	0,67
Stade clinique			
Stade A (asymptomatique)	72 (43,1)	48 (42,5)	0,89
Stades B et C	95 (56,9)	67 (57,5)	
Nombre de CD4, 3 mois avant l'entretien			
< 200	20 (11,9)	23 (20,5)	0,12
200-499	83 (49,4)	45 (40,2)	
≥ 500	65 (38,7)	44 (39,3)	
Mode de contamination			
UDIV**	39 (22,7)	23 (24,2)	0,78
Autres	133 (77,3)	72 (75,8)	

*Test du X^2 de Pearson

**UDIV : usage de drogues intraveineuses

4.2 Validation interne du questionnaire de Morisky (QM)

L'indice alpha de Cronbach du score de Morisky portant sur les 306 scores du questionnaire de Morisky est de 0,60. Les pourcentages de patients ayant répondu affirmativement sont donnés pour chaque question dans le Tableau 2.

Tableau 2. Pourcentage de réponses positives aux items du Questionnaire de Morisky portant sur les 3 derniers mois (n = 306)

	Questions	%
q1	Vous est-il déjà arrivé de ne pas prendre vos ARV ?	60
q2	Avez-vous déjà été moins attentif, même pour une très courte période, concernant la prise effective et régulière de vos ARV	32
q3	Est-ce qu'il vous est arrivé de ne pas prendre vos ARV lorsque vous vous sentiez mieux ?	6
q4	Est-ce qu'il vous est arrivé de ne pas prendre vos ARV parce que vous ne vous sentiez pas bien physiquement ou moralement ?	13

La répartition du score de Morisky dans chaque centre est donnée dans le Tableau 3. Le score est d'autant plus élevé que l'observance rapportée est mauvaise. L'observance rapportée est bonne pour 65 % des patients caennais et 66 % des patients parisiens.

Tableau 3. Répartition du score de Morisky dans chaque centre

Score de Morisky	Caen (n, %)	Paris (n, %)	Total (n, %)
0	72 (41)	34 (25)	106 (35)
1	41 (24)	54 (41)	95 (31)
2	42 (24)	29 (22)	70 (23)
3	16 (9)	12 (9)	28 (9)
4	4 (2)	3 (2)	7 (2)

4.3 Validation du questionnaire par critère externe (évolution virologique)

L'observance rapportée des 3 derniers mois par le questionnaire de Morisky était significativement associée à l'évolution de la charge virale sur la même période (X^2 de Pearson=9,0 ; $p<0,003$). Cette association reste significative (Tableau 4) après ajustement sur le nombre de CD4 (<200 vs >199). Le X^2 de Mantel-Haenszel était de 7,9 ($p<0,005$). L'OR ajusté de Cochran-Mantel-Haenszel était de 2,5 (IC95%=[1,3 - 4,8]). Le test de comparaison des OR de Breslow-Day (test d'interaction) n'était pas significatif (X^2 à 1 ddl = 0,015). Les patients ayant rapporté une moins bonne observance avaient une réponse virologique moins bonne indépendamment de leur statut immunologique.

Tableau 4. Association entre l'observance rapportée par questionnaire et la réponse virologique.

	Efficacité virologique* (n = 90)	Inefficacité virologique (n = 82)	OR** (IC95%)	p**
Questionnaire de Morisky, n (%)				
Observants (score<2)	66 (73,3)	42 (51,2)		
Mal-observants	24 (26,7)	40 (48,8)	2,5 (1,3, 4,8)	<0,005

*Définie comme :

- soit une charge virale (ARN VIH) indétectable (<200 cp/ml) le jour de l'entretien et 3 mois auparavant
- soit un $\log_{10}(\text{ARN VIH}_{(M-3)}) - \log_{10}(\text{ARN VIH}_{(M0)}) > 1$ (Delta log > 1).

**Résultat portant sur les patients suivis à Caen (n=172), ajusté sur le nombre de lymphocytes CD4+

4.4 Comparaison en fonction de l'observance rapportée des 3 derniers mois

Parmi les 306 patients, une mauvaise observance au traitement antirétroviral au cours des 3 derniers mois (score de Morisky < 2) a été rapportée par 105 patients (34,3%).

En analyse univariée, en ajustant uniquement sur le centre, les facteurs sociodémographiques associés à cette mauvaise observance rapportée lors du questionnaire (Tableau 5) sont :

- le plus jeune âge que l'âge soit considéré comme une variable qualitative (41 ans vs >40 ans) à 2 classes ($p < 0,012$) ou bien comme une variable quantitative ($p < 0,001$)
- le niveau d'étude inférieur au baccalauréat ($p < 0,03$)
- l'usage de drogue injectable ($p < 0,001$)
- le fait d'élever un enfant ($p < 0,01$).

Sur le plan clinique, un nombre de CD4 inférieur à 200, comparé à la classe 200-499 CD4, était également associé à une mauvaise observance rapportée ($p < 0,04$).

Tableau 5. Relation entre facteurs sociodémographiques, cliniques, mode de contamination et observance.

Variables	Observant n (%)	Mal-observant n (%)	*OR (IC95%)	*p
Effectifs	201	105		
Sexe				
Masculin	155 (77,5)	73 (69,2)	1	-
Féminin	45 (22,5)	32 (30,1)	1,5 (0,9 - 2,5)	0,15
Age				
Augmentation d'une année	-	-	0,95 (0,91 - 0,97)	<0,001
Age				
≤ 41 ans	104 (53,9)	66 (69,5)	1	-
> 41 ans	89 (46,1)	29 (30,5)	0,5 (0,3 - 0,9)	<0,012
Origine ethnique				
Caucasienne	190 (95,0)	94 (91,3)	1	-
Afrique sub-tropicale	10 (5,0)	9 (8,7)	2 (0,8 - 5,3)	0,16
Ressources par mois				
< 5000 Frs	77 (38,9)	43 (41,3)	1	-
5000 à 10 000 Frs	74 (37,4)	40 (38,5)	1,0 (0,6 - 1,7)	0,98
> 10 000 Frs	47 (23,7)	21 (20,2)	0,8 (0,6 - 1,5)	0,51
Niveau d'étude				
<Baccalauréat	89 (51,5)	62 (66,7)	1	-
Baccalauréat et plus	84 (48,5)	31 (33,3)	0,5 (0,3 - 0,9)	<0,03
Stade clinique				
A	85 (47,0)	35 (36,0)	1	-
B	43 (23,7)	29 (29,9)	1,6 (0,9 - 3,0)	0,14
C	53 (29,3)	33 (34,1)	1,5 (0,8 - 2,7)	0,17
Nombre de CD4/mm ³ 3 mois avant l'entretien				
0-199	17 (8,7)	20 (19,4)	2,2 (1,1 - 4,6)	<0,04
200-499	95 (48,5)	52 (50,5)	1	-
>499	84 (42,8)	31 (30,1)	0,8 (0,4 - 1,1)	0,15
Mode de contamination				
Hétérosexuel	60 (29,9)	27 (25,7)	1	-
Homosexuel	68 (33,8)	25 (23,8)	0,8 (0,4 - 1,5)	0,51
UDIV	26 (12,9)	36 (34,3)	3,1 (1,6 - 6,0)	<0,001
Autre	13 (6,5)	2 (1,9)	0,4 (0,1 - 1,7)	0,21
Inconnu	34 (16,9)	15 (14,3)	1,0 (0,5 - 2,2)	0,96
Elève un enfant				
Non	150	61	1	-
Oui	48	39	2,0 (1,2 - 3,3)	<0,01

*Analyse univariée ajustée sur le centre de recrutement

**UDIV : usage de drogues intraveineuses

L'anxiété ($p<0,02$), la dépression ($p<0,04$), un soutien familial inconstant aux plans psychologique ($p<0,001$) et pratique ($p<0,02$) étaient significativement associés à la mauvaise observance (Tableau 6), Enfin le score "stratégies" (vomissements après la prise, oubli, circonstances de prise du traitement difficiles, effet indésirables "bénins") était associé à l'observance rapportée : un score "stratégie" élevé, comparé à un score moyen, était associé ($p<0,01$) à une meilleure observance rapportée. De même, un score « stratégie » faible, toujours comparé à un score moyen, était associé ($p<0,01$) à une moins bonne observance rapportée.

Tableau 6. Relations entre environnement social, profil psychologique et observance

Variables	Observant n (%)	Mal-observant n (%)	*OR (IC95%)	*p
Effectifs	201	105		
Dépression				
Non	147 (73,5)	64 (60,9)	1	-
Oui	53 (26,5)	41 (39,1)	1,8 (1,0 - 2,7)	0,032
Anxiété				
Non	136 (68)	55 (52,4)	1	-
Oui	64 (32)	50 (47,6)	1,9 (1,2 - 3,1)	0,013
Soutien psychologique familial				
Inconstant	108 (53,7)	78 (74,3)	1	
Constant	93 (46,3)	27 (25,7)	0,4 (0,2 - 0,7)	<0,0005
Soutien pratique familial				
Inconstant	105 (52,2)	70 (66,7)	1	-
Constant	96 (47,8)	35 (33,3)	0,6 (0,3 - 0,9)	<0,019
Soutien psychologique amical				
Inconstant	116 (57,7)	69 (65,7)	1	-
Constant	85 (42,3)	36 (34,3)	0,7 (0,6 - 1,5)	0,17
Soutien pratique amical				
Inconstant	126 (62,7)	73 (69,5)	1	-
Constant	75 (37,3)	32 (30,5)	0,7 (0,4 - 1,2)	0,22
Mise en situation				
Satisfaisant (score ≥ 3)	93 (46,5)	20 (19,2)	0,4 (0,2 - 0,7)	<0,005
Intermédiaire (score = 2)	66 (33,0)	35 (33,7)	1	-
Faible (score ≤ 1)	41 (20,5)	49 (47,1)	2,2 (1,2 - 4,0)	<0,008

*Analyse univariée ajustée sur le centre de recrutement

Concernant les facteurs liés au traitement (Tableau 7), le test de connaissance des prescriptions (TCP) était fortement associé (OR=3,5 ; IC[2,1-5,9] ; $p<0,0001$) à l'observance rapportée. Les patients mal-observants ont moins bien reconnu leur(s) ARV et/ou connaissaient moins bien leurs posologies. La classe médicamenteuse antirétrovirale des ANN (Analogues Non-Nucléosidiques) était associée significativement ($p<0,05$) à une meilleure observance rapportée. Un nombre d'effets indésirable rapporté supérieur à 5 était associé à une mauvaise observance du traitement ($p<0,02$). Le fait d'avoir déclaré que « le mauvais goût des comprimés ou des gélules est un obstacle à la bonne observance du traitement » était associé à une mauvaise observance rapportée ($p<0,001$). De même, considérer que « le nombre élevé de comprimés ou de gélules est un obstacle à la bonne observance » était significativement associé à une mauvaise observance rapportée ($p<0,01$). En revanche, le nombre effectif de comprimés ou de gélules, le nombre de prises par jours, le nombre de traitement ARV, la classe ARV des « Inhibiteurs de Protéase » (IP) n'étaient pas associés de façon significative à l'observance rapportée.

Tableau 7. Relation entre facteurs liés au traitement et observance

Variables	Observant n (%)	Mal-observant n (%)	*OR (IC95%)	*p
Effectifs	201	105		
Test de connaissance du traitement				
averti (score<1)	162 (80,6)	57 (54,3)	1	-
non averti	39 (19,4)	48 (45,7)	3,5 (2,1- 5,9)	<0,0001
Charge virale indétectable 3 mois avant l'entretien				
Oui	103 (56,9)	41 (42,3)	1	-
Non	78 (43,1)	56 (57,7)	1,8 (1,1 - 3,0)	<0,02
Nombre d'effets secondaires déclarés				
0 ou 1	28 (14,4)	7 (6,8)	0,4 (0,2 - 1,1)	0,08
2 ou 3	85 (43,6)	47 (45,6)	1	-
4 ou 5	67 (34,4)	28 (27,1)	0,7 (0,4 - 1,3)	0,31
6 et plus	15 (7,7)	21 (20,4)	2,3 (1,2 - 5,3)	<0,02
Traitement par analogue non-nucléosidique				
Non	116 (57,7)	73 (69,5)	1	-
Oui	85 (42,3)	32 (30,5)	0,6 (0,4 - 1,0)	<0,05
« Le mauvais goût du traitement (trt) est un obstacle »				
Non	155 (77,5)	59 (56,7)	1	-
Oui	45 (22,5)	45 (43,3)	2,6 (1,6 - 4,4)	<0,0002
« Le fait de prendre le trt devant les autres est un obstacle »				
Non	94 (47)	38 (36,5)	1	-
Oui	106 (53)	66 (63,5)	1,5 (1,0 - 2,5)	0,076
« Avez vous déjà participé à des essais thérapeutiques »				
Oui	101	44	1	-
Non, j'ai refusé	23	18	1,8 (0,9 - 3,7)	0,11
Non, jamais proposé	73	37	1,1 (0,7 - 2,0)	0,58

*Analyse univariée ajustée sur le centre de recrutement

Le test d'homogénéité des OR évaluant l'interaction du niveau de CD4 (stratification) sur la relation entre la dépression et l'observance n'était pas significatif ($p=0,85$). De même, le test d'homogénéité des OR testant l'interaction de la dépression sur la relation entre mauvaise observance et soutien social inconstant était non significatif ($p=0,47$).

Le Tableau 8 présente les résultats de l'analyse multivariée concernant les facteurs liés à l'observance. Parmi les facteurs sociodémographiques, le jeune âge ($p<0,0001$) et l'usage de drogues injectables ($p<0,007$) étaient les deux principaux facteurs socio-démographiques indépendamment associés à la mauvaise observance rapportée. Le soutien pratique inconstant de la famille proche ainsi qu'une dépression sont tous deux associés indépendamment à la mauvaise observance. Le score de mise en situation est très fortement associé à l'observance rapportée. Parmi les facteurs en rapport avec le traitement, on retrouve la classe des Analogues Non Nucléosidiques comme indépendamment associée à une bonne observance ($OR=0,4$, $p<0,01$). Un nombre d'effets secondaires déclarés important (>5) était associé ($OR=3,7$, $p<0,03$) à une

mauvaise observance.

Tableau 8. Analyse multivariée des facteurs liés à l'observance

Variables	*OR	*IC (95 %)	*p
Soutien pratique familial			
Inconstant	1		-
Constant	0,2	(0,1- 0,5)	<0,001
Test de connaissance du traitement			
Averti (score<1)	1		-
Non averti	3,0	(1,4- 6,6)	<0,006
Contamination par usage de drogues injectables			
Non	1		-
Oui	3,1	(1,4 - 7,1)	<0,007
Age			
Augmentation d'une année	0,90	(0,86 - 0,95)	<0,0001
Dépression			
Non	1		-
Oui	2,3	(1,1- 5,0)	<0,03
Mise en situation			
Satisfaisant (score ≥ 3)	0,2	(0,1 - 0,5)	<0,0005
Intermédiaire (score = 2)	1		-
Faible (score ≤ 1)	2,7	(1,2 - 6,1)	<0,014
Traitement par Analogues Non Nucléosidiques			
Non	1		-
Oui	0,4	(0,2 - 0,8)	<0,008
Nombre de CD4/mm ³ , 3 mois avant l'entretien			
< 200	3,0	(1,1 - 9,6)	<0,03
200 et plus	1		-
Nombre d'effets secondaires			
0 à 3	1		-
4 à 5	0,8	(0,4 - 1,7)	NS
6 et plus	3,7	(1,3 - 10,0)	<0,03

*Analyse portant sur 262 patients. Les variables dont le degré d'association avec l'observance rapportée était < 0,20 en analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié. La sélection des variables a été réalisée par un pas à pas ascendant, seuil d'entrée dans le modèle < 0,1, seuil à partir duquel la variable reste dans le modèle < 0,10. La variable « centre de recrutement » a été forcée dans le modèle.

Enfin sur le plan biologique un taux de CD4 inférieur à 200 était indépendamment associé à une mauvaise observance. La méconnaissance des prescriptions était associée à une mauvaise observance rapportée (OR=3,0 ; IC95[1,4-6,6] ; p<0,006), après ajustement des facteurs de confusion.

4.5 Comparaison en fonction de la connaissance du traitement

Le Test de Connaissance des Prescriptions (TCP) a été bien accepté (99,7%) par les patients (Tableau 9). Le TCP a été satisfaisant (score<1) pour 221 patients (72,2%).

Tableau 9. Résultats du score du Test de Connaissance des Prescriptions (TCP) dans chaque centre de recrutement

Score du TCP	Caen (n, %)	Paris (n, %)	Total (n, %)
0	94 (54)	71 (54)	165 (54)
0,5	26 (15)	30 (23)	56 (18)
1	37 (21)	18 (14)	55 (18)
1,5	11 (6)	2 (2)	13 (4)
≥ 2	6 (3)	11 (8)	17 (6)

Parmi les facteurs sociodémographiques (Tableau 10), les revenus élevés (>10 000 Frs/mois) étaient associés à une meilleure connaissance des prescriptions ($p < 0,05$). Sur le plan clinique, le stade C qui correspond à un SIDA déclaré ($p < 0,04$) et un nombre de lymphocytes CD4+ inférieur à 200 ($p < 0,002$) étaient significativement associés à la méconnaissance du traitement antirétroviral.

Le Tableau 11 donne les relations entre environnement social, profil psychologique et connaissance du traitement. Un soutien psychologique amical inconstant était associé significativement ($OR=2$; $p < 0,02$) à une méconnaissance du traitement. Les patients dépressifs connaissaient moins bien leurs prescriptions antirétrovirales, mais l'association n'était pas significative ($p=0,15$). Le mode de contamination par UDIV n'était pas associé de façon significative à la méconnaissance des prescriptions ($OR=1,4$; $p=0,38$)

Tableau 10. Relation entre facteurs sociodémographiques, cliniques, biologiques et connaissance du traitement.

Variables	Avertis n (%)	Non-avertis n (%)	*OR (IC95%)	*p
Effectifs	221	85		
Age				
≤ 41 ans	131 (63,0)	39 (48,8)	1	-
> 41 ans	77 (27,0)	41 (51,2)	1,8 (1,1 - 3,0)	<0,03
Ressources par mois)				
< 5000 Frs	82 (37,4)	38 (45,8)	1	-
5000 à 10 000 Frs	81 (37,0)	33 (39,8)	0,9 (0,5 - 1,6)	NS
> 10 000 Frs	56 (25,5)	12 (14,4)	0,5 (0,2 - 1,0)	<0,05
Durée de séropositivité VIH				
≤ 90 mois	105 (53,9)	31 (40,3)	1	
> 90 mois	90 (46,1)	46 (59,7)	1,7 (1,0 - 2,9)	<0,048
Stade clinique)				
A	92 (45,8)	28 (35,4)	1	
B	54 (26,9)	20 (25,3)	1,1 (0,6 - 2,2)	NS
C	55 (27,4)	31 (39,3)	1,9 (1,0 - 3,6)	0,036
Nombre de CD4+, 3 mois avant				
< 200	17 (7,8)	20 (24,4)	3,3 (1,6 - 7,0)	<0,002
200 - 499	106 (48,9)	41 (50,0)	1	-
≥ 499	94 (43,3)	21 (25,6)	0,6 (0,4 - 1,1)	0,09
Travail				
Non	133 (60,2)	42 (50,0)	1	-
Oui	88 (39,8)	42 (50,0)	1,4 (0,9 - 2,4)	0,15

* Analyse univariée ajustée sur le centre de recrutement

Tableau 11. Relation entre environnement social, profil psychologique et connaissance du traitement.

Variabes	Avertis n (%)	Non-avertis n (%)	*OR (IC95%)	*p
Effectif	221	85		
Dépression				
Non	158 (71,5)	53 (63,1)	1	-
Oui	63 (28,5)	31 (36,9)	1,5 (0,9, 2,5)	0,15
Soutien psychologique amical				
Inconstant	124 (56,1)	61 (76,8)	1	-
Constant	97 (43,9)	24 (28,2)	0,5 (0,3, 0,9)	<0,015
Soutien pratique amical				
Inconstant	139 (62,9)	60 (70,6)	1	-
Constant	82 (37,1)	25 (29,4)	0,7 (0,4, 1,2)	0,21

* Analyse univariée ajustée sur le centre de recrutement

Parmi les facteurs en rapport avec le traitement (Tableau 12), la connaissance du traitement était significativement moins bonne ($p < 0,03$) pour les personnes ayant 4 antirétroviraux et plus, la tri-thérapie étant prise comme référence. La classe médicamenteuse antirétrovirale des Analogues Non-Nucléosidiques était associée significativement ($p < 0,03$) à une moins bonne connaissance des prescriptions. Le fait de considérer que les difficultés de renouvellement d'ordonnance était un obstacle à la bonne observance était significativement lié à la méconnaissance du traitement ($p < 0,05$). De même, considérer que la taille des pilules était un obstacle était significativement lié à la méconnaissance du traitement ($p < 0,05$).

En analyse multivariée (Tableau 13), la connaissance du traitement demeurait fortement associée à l'observance indépendamment des autres facteurs de confusion (OR=3,2 ;IC[1,9 - 5,3] ; $p < 0,0001$). Les personnes âgées de plus de 41 ans connaissaient moins bien leurs ARV (OR=2,5, $p < 0,01$), alors que les personnes bénéficiant d'un revenu élevé (>10000 Frs/mois) avaient une meilleure connaissance de leurs prescriptions.

Tableau 12. Relation entre facteurs liés au traitement et connaissance du traitement.

Variables	Avertis n (%)	Non-avertis n (%)	*OR (IC95%)	*p
Effectif	221	85		
Observance des 3 derniers mois				
Observants (score<2)	162 (73,3)	39 (45,9)	1	-
Mal-observants	59 (26,7)	46 (54,1)	3,2 (1,9 - 5,3)	<0,0001
Durée de traitement				
< 11 mois	87 (44,2)	45 (57,7)	1	-
≥ 11 mois	110 (55,8)	33 (42,3)	0,6 (3 - 1,0)	<0,05
Nombre de traitement ARV				
1 ou 2	56 (25,3)	17 (20,0)	0,9 (0,7 - 2,2)	0,80
3	120 (54,3)	40 (47,1)	1	-
≥ 4	45 (20,4)	28 (32,9)	2,0 (1,1 - 3,7)	<0,023
Traitement par analogue non-nucléosidique				
Non	149 (67,4)	46 (54,1)	1	-
Oui	72 (32,6)	39 (45,9)	1,8	<0,027
« La taille des comprimés est un obstacle »				
Non	153 (69,2)	48 (57,8)	1	-
Oui	68 (30,8)	35 (42,2)	1,7 (1,0 - 2,9)	<0,045
« Les difficultés de renouvellement d'ordonnance sont un obstacle »				
Non	182 (82,4)	60 (72,3)	1	-
Oui	39 (17,6)	23 (27,7)	1,8 (1,0 - 3,3)	<0,046

* Analyse univariée ajustée sur le centre de recrutement

Enfin, les marqueurs biologiques d'échec du traitement ARV 3 mois avant l'entretien (CD4<200 et ARN VIH>200 cp/ml) étaient associés significativement à une méconnaissance des prescriptions. Le soutien des amis et une durée de séropositivité connue inférieure à 90 mois étaient associés à une meilleure connaissance des prescriptions, bien que de façon non significative (p<0,06). Concernant les facteurs liés aux traitements, un nombre d'ARV supérieur à 3 était associé à une moins bonne connaissance du traitement, mais là encore de façon non significative (p=0,07).

Tableau 13. Analyse multivariée des facteurs liés à la connaissance du traitement

Variabiles	*OR	*IC (95 %)	*p
Observance rapportée (3 derniers mois)			
Observant (score<2)	1		-
Mal-observant	2,7	(1,4 - 5,2)	<0,004
Age			
£ 41 ans	1		-
> 41 ans	2,5	(1,3 - 5,0)	<0,008
Salaire			
< 5 000 Frs	1		-
5 000 à 10 000 Frs	1,0	(0,5 - 1,9)	NS
> 10 000 Frs	0,3	(0,1 - 0,8)	<0,03
Charge virale détectable 3 mois avant l'entretien			
Non	1		-
Oui	2,1	(1,1 - 4,1)	<0,03
Nombre de CD4 3 mois avant l'entretien			
< 200	2,9	(1,1 - 7,4)	<0,032
≥ 200	1		-
Nombre de traitements			
£ 2	0,9	(0,5 - 2,0)	NS
3	1		-
≥ 4	2,0	(1,0 - 4)	0,07
Durée de séropositivité VIH			
£ 90 mois	1		-
> 90 mois	1,9	(1,0 - 3,8)	0,055
Soutien psychologique amical			
Inconstant	1		-
Constant	0,7	(0,2 - 1,0)	0,06

*Analyse portant sur 241 patients. Les variables dont le degré d'association était < 0,20 en analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié. La sélection des variables a été réalisée par un pas à pas ascendant, seuil d'entrée dans le modèle < 0,10, seuil à partir duquel la variable reste dans le modèle < 0,10. La variable « centre de recrutement » a été forcée dans le modèle.

5. Discussion

L'observance rapportée par le questionnaire de Morisky a montré une bonne validité interne et externe dans la mesure de l'adhésion au traitement. Une relation entre un questionnaire d'observance au traitement antirétroviral d'approche « comportementale » et des marqueurs objectifs d'efficacité virologique a été mise en évidence pour une période rétrospective de 3 mois, ce qui correspond au temps moyen écoulé entre deux consultations spécialisées VIH. Parmi les facteurs de risque associés à la mauvaise observance rapportée, la méconnaissance des prescriptions antirétrovirales évaluée par le Test de Connaissance des Prescriptions a été identifiée comme indépendante des autres facteurs de risque déjà connus. Enfin, l'analyse des déterminants associés à une méconnaissance des prescriptions donnait des résultats différents de ceux liés à une mauvaise observance rapportée.

Les patients étudiés ont été recrutés de façon consécutive durant la période d'inclusion dans les deux centres. L'échantillon de patients ambulatoires inclus dans l'étude représente 35 % et 32 % de la file active des patients suivis respectivement aux CISIH de Caen et de Paris-Bichat.

Les patients de l'ensemble des médecins de Caen et de Paris-Bichat ont été sélectionnés. Bien qu'il n'y ait pas eu de tirage au sort, nous pensons que les patients inclus sont représentatifs des patients suivis dans ces 2 centres.

Un patient sur trois a rapporté une mauvaise observance au traitement ARV définie selon son auteur comme un score au moins égal à 2 dans une échelle d'observance qui va de 0 à 4. Cette proportion est comparable à celles retrouvées dans d'autres travaux portant sur l'observance dans le traitement de l'infection par le VIH ou, d'ailleurs, dans le traitement de l'HTA^{6,29}. Le fait qu'un patient mal-observant puisse plus facilement manquer ou annuler son rendez-vous de consultation¹⁹ peut avoir eu pour effet de sous estimer la prévalence de la mauvaise observance au traitement antirétroviral dans notre étude et dans celles antérieurement réalisées dans les centres de soins. Ce biais potentiel de sélection aurait comme conséquence de diminuer la puissance de l'étude sous condition d'homogénéité dans les catégories considérées comme facteur de risque, ce que nos données ne nous permettent pas d'estimer. Toutefois, certains patients qui n'avaient pas rendez-vous et se présentaient à l'hôpital car ils n'avaient plus de médicaments, ont été inclus dans l'étude ce qui pourrait atténuer ce biais.

L'indice de Cronbach alpha du questionnaire de Morisky retrouvé dans notre étude et celui retrouvé par son auteur²⁹ étudiant l'observance aux anti-hypertenseurs, respectivement 0.60 et 0,61 sont comparables. Le fait que l'HTA soit une maladie chronique asymptomatique, tout comme l'infection à VIH au début de son évolution, avait d'ailleurs guidé le choix que nous avons fait de ce questionnaire. Le questionnaire original de Morisky a été modifié par Shea et al.¹⁵, dans une étude sur l'observance aux antihypertenseurs, le but étant d'augmenter l'indice alpha de Cronbach. En ajoutant une question, ils ont retrouvé un indice alpha de Cronbach de 0,71. Nous avons choisi de ne pas augmenter le nombre de questions d'une part pour que ce questionnaire reste simple, rapide, bien accepté par les patients et donc applicable en pratique courante et d'autre part, comme le rappellent Moret et al.³⁷, la dépendance directe de cet indice avec le nombre d'items rend cet indice de validité interne sensible à la redondance des items.

Le biais de mémoire inhérent aux questionnaires rétrospectifs est à prendre en compte, surtout pour une période relativement longue de trois mois. L'approche comportementale des questions (Avez-vous déjà ?) amenant la personne à répondre par oui ou par non, en opposition à une approche quantitative (Combien de fois ?) a pu minimiser les risques d'oublis. Le biais de « répondre oui » pour contenter l'enquêteur (Avez-vous bien pris votre traitement ?) a été

contourné par la formulation des questions qui amènent à répondre « non » en cas de bonne observance. Mais le principal inconvénient attribué aux questionnaires d'observance du traitement est la sous-estimation de la mauvaise observance par conformisme social³⁸. A condition d'être, en terme de conformisme social, homogène dans les catégories considérées comme facteur de risque, ce biais de classement (non-différenciel) aura contribué à diminuer la puissance de notre analyse. Cependant, le fait que l'entretien ait été réalisé par des enquêteurs indépendants du médecin prescripteur, ne portant pas de blouse blanche et toujours avant la consultation, a sans doute diminué la réserve des patients à révéler leur mauvaise observance.

La connaissance des traitements par la reconnaissance visuelle a l'avantage de ne pas faire appel à la mémoire des noms de médicaments. La validité du Test de Connaissance des Prescriptions repose notamment sur l'homogénéité des différences entre pilules, ce qui explique les précautions prises lors de la conception de ce test.

Le jeune âge a été identifié comme un facteur indépendamment associé à la mauvaise observance rapportée. Il s'agit d'un facteur de risque démographique souvent mis en évidence dans les études antérieures, dans le VIH et dans les autres pathologies chroniques et ce quelle que soit la méthode utilisée pour mesurer l'observance. Nos données suggèrent une augmentation « log-linéaire » de la bonne observance avec l'âge, alors que les travaux antérieurs ont défini différentes classes d'âge « à risque » de mal-observance. Inversement, nos données suggèrent que les personnes âgées de 41 ans et plus connaissent moins bien leurs traitements, quand on recourt au Test de Connaissance des Prescriptions. La baisse d'acuité visuelle en rapport avec une presbytie non corrigée (qui débute en général vers 40 ans) ne semble pas avoir pu intervenir puisqu'un test de vision de près correct faisait partie des critères d'inclusion. Une hypothèse est que l'attention que la personne porte à son traitement diminue au delà de 41 ans, alors que le nombre de médicaments augmente en raison de maladies chroniques associées comme l'HTA ou le diabète.

De même, le fait d'être traité par un Analogue Non Nucléosidique (ANN) joue un rôle contradictoire sur l'observance rapportée d'une part et sur la connaissance du traitement d'autre part. En effet, les patients sous ANN rapportent une meilleure observance. Ce résultat est en accord avec les recommandations officielles d'experts dans le choix de classes thérapeutiques antirétrovirales. La classe des ANN présente « une tolérance et une acceptabilité meilleure (grâce à des schémas thérapeutiques simplifiés) laissant espérer une meilleure adhésion à moyen terme »

(rapport Delfraissy³⁹, 1999). Pourtant la connaissance du traitement par TCP est significativement moins bonne (analyse univariée seulement) dans notre étude chez les patients traités par ANN. Ce paradoxe pourrait être expliqué par trois hypothèses :

- La première hypothèse est que le traitement étant bien toléré et plus simple, les personnes n'y prêtent pas attention et donc le reconnaissent moins bien.

- Deuxièmement, cette relation pourrait correspondre à la définition d'un biais d'indication⁴⁰. Il s'agit d'une étude d'observation réalisée en pratique clinique courante. Ainsi, le fait d'être traité par ANN n'est pas le fruit du hasard mais suit l'indication du médecin prescripteur. De plus, la classe des ANN n'est pas souvent prescrite en première intention mais plutôt proposée en relais (ou en association) d'un traitement avec IP lorsque les résultats virologiques ne sont pas satisfaisants. Une hypothèse serait de penser que c'est l'indication de traitement par ANN, indépendamment de la sévérité de l'infection à VIH, qui définit un sous-groupe de patients particuliers reconnaissant moins bien leurs ARV.

- La troisième et dernière hypothèse est que la relation entre TCP et ANN est le fait du hasard. En effet, beaucoup de tests ont été réalisés au cours de notre travail. De plus la relation n'est pas très forte et n'est plus significative en analyse multivariée. Enfin, le TCP n'ayant à notre connaissance jamais été utilisé, aucune étude publiée ne peut conforter l'existence d'une telle relation.

Les femmes ont rapporté une observance moins bonne que les hommes mais de façon non significative ($p=0,15$). Il faut toutefois tenir compte du fait qu'à partir de l'OR estimé de la relation entre sexe féminin et mauvaise observance ($OR=1,5$) d'une part et de la proportion de femmes (22,5 %) parmi les personnes mal-observantes d'autre part, la puissance calculée n'est que de 45 %. De même, la puissance calculée, toujours à partir de notre population d'étude, pour mettre en évidence une relation entre origine ethnique et observance n'est que de 37 %.

La constance du soutien apporté par l'environnement social est déterminante dans l'adhésion du patient à un traitement médicamenteux^{33,34}. Nos données le confirment pour les ARV, le soutien constant de la famille proche (parents, frère ou sœur, conjoint) sur le plan pratique, concret était associé à la bonne observance rapportée. Des résultats similaires, portant sur la satisfaction du support social tangible ont été rapportés aux Etats-Unis par Singh et al.¹² en utilisant une autre méthode de mesure d'observance (fichiers de la pharmacie) et un autre questionnaire de mesure du support social que celui utilisé dans notre étude.

La dépression a été retrouvée comme un facteur indépendant relié à une mauvaise observance rapportée. Notre étude transversale ne nous permet pas de savoir si c'est la dépression qui entraîne une mauvaise observance ou bien si une mauvaise observance, par l'intermédiaire de mauvais résultats biologiques et/ou une aggravation de l'état clinique entraîne une dépression. Ce résultat est en accord avec les travaux antérieurs^{8,20,28} portant sur l'observance des ARV, quelle que soit la méthode de mesure de l'observance utilisée.

Le mode de contamination par UDIV, comparé aux autres modes de contamination était un facteur de risque de mauvaise observance rapportée, en analyse multivariée. Nos données confirment les résultats d'autres travaux où l'observance était mesurée à l'aide d'autres types de questionnaires^{8,14} aux résultats similaires.

Le score de mise en situation difficile d'observance, qui représente la motivation du patient à ne jamais manquer une prise était fortement associé à l'observance rapportée. Cette approche par scénarios s'était inspirée de méthodes de mesure de la connaissance des stratégies à mettre en place lors d'une acutisation (crise) d'une maladie symptomatique comme l'asthme. Elle avait permis d'orienter les techniques d'éducation des patients et de leurs familles lorsqu'il s'agissait d'enfants.

Notre étude aura contribué à améliorer la connaissance des facteurs de risque de la mauvaise observance au traitement antirétroviral. Le questionnaire de Morisky d'approche comportementale a été validé en français et auprès d'une population de patients infectés par le VIH. La méconnaissance du traitement, le score « stratégie » ainsi que l'absence de traitement par Analogue Non Nucléosidique ont été identifiés comme des facteurs indépendamment associés à une mauvaise observance. La prise en compte de ces facteurs de risque permet de retrouver les déterminants déjà retrouvés au cours de travaux antérieurs associés à la mauvaise observance comme le jeune âge, l'usage de drogues intraveineuses, la dépression, le soutien social inconstant ou encore un taux de lymphocytes CD4+ bas.

Le questionnaire « comportemental » de Morisky pourrait être utilisé parallèlement à la consultation médicale, dans l'évaluation de l'observance aux ARV des patients par les soignants non prescripteurs (infirmières, psychologues). Les médecins prescripteurs ont en effet des difficultés à estimer l'observance au traitement de leurs patients au cours des maladies chroniques^{41,42}, infection à VIH incluse²⁸, ce que des données issues de ce travail⁴³ (non présentées) ont confirmé. De plus, un sondage allemand sur 2000 patients a montré que 70% de

ces patients informaient rarement leur médecin de leur mal-observance. Pourtant, ces patients pensaient que leur médecin devait être au courant de ces « écarts » au traitement⁴⁴.

En complément de l'échelle d'observance de Morisky, la connaissance des prescriptions par le TCP pourrait servir à la mesure de l'adhésion au traitement, dans la prise en charge quotidienne des patients infectés par le VIH. Les résultats du TCP ont l'avantage de ne pas dépendre de l'initiateur du test. De plus, un patient qui ne s'y attend pas ne contrôle pas le résultat du test.

Effectuée idéalement dans les semaines qui suivent la mise sous traitement antirétroviral, après un changement de traitement ou à la demande du médecin prescripteur, cette mesure par le TCP permettrait de cibler des actions spécifiques à l'amélioration de la connaissance des traitements (livrets explicatifs, agenda personnalisés, groupe de malades) ou d'adapter la complexité du traitement, lorsque cela est possible, à la personne qui va le prendre.

La prise en charge globale des facteurs liés à la mauvaise observance contribuera à améliorer l'adhésion au traitement antirétroviral des patients et peut être à diminuer la morbidité inhérente à cette infection. Le diagnostic puis le traitement d'une dépression, plus fréquente chez patients séropositifs pour le VIH⁴⁵, l'implication de la famille proche et des amis, l'information du patient sur les éventuels effets indésirables des ARV et sur les moyens d'y remédier sans arrêter le traitement, semblent pouvoir favoriser l'adhésion du patient à son traitement ARV et donc sa bonne observance.

La poursuite de ce travail pourrait s'orienter vers une évaluation qualitative par entretien semi-directifs de quelques patients. Cette approche permettrait d'explorer la relation médecin-malade et la représentation de la maladie de façon plus pertinente que des questionnaires fermés. Enfin, les données issues de ce travail pourraient servir de base à une évaluation d'actions en faveur de l'adhésion au traitement antirétroviral.

Références

- [1] Lederberger B, Egger M, Opravil M et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:863-68.
- [2] Grabar S, Pradier C, Le Corfec E et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS* 2000;14:141-9.
- [3] Stephenson J. AIDS researchers target poor adherence. *JAMA* 1999;281:1069.

- [4] Didlake RH, Dreyfus K, Kerman RH, et al. Patient noncompliance : a major cause of late graft failure in cyclosporine-treated renal transplants. *Transplant Proc* 1988 ; 20 ; Suppl. 3 : 63-9
- [5] Kinsman RA, Dirks JF, Dahlem NW. Related Noncompliance to prescribed-as-needed (PRN) medication use in asthma: usage patterns and patient characteristics. *J Psychosom Res.* 1980; 24 :97-107.
- [6] Haynes RB, Taylor W, Sackett DL, et al. Can simple clinical measurements detect patient non-compliance? *Hypertension* 1980 ; 2 :757-64.
- [7] Nakashima AK et al. Adherence to currently prescribed antiretroviral therapies: results from a multisite interview project. *12th World AIDS Conference*:Abstract 392/32326.
- [8] Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13:1763-69.
- [9] Laine C, Newschaffer CJ, Zhang D, Cosler L, Hauck WW, Turner B. Adherence to antiretroviral therapy by pregnant women infected with Human Immunodeficiency Virus: a pharmacy claims-based analysis. *Obstet Gynecol* 2000;95:167-73.
- [10] Kastrissios H, Suarez JR, Hammer S, Katzenstein D, Blaschke TF ; The extent of non-adherence in a large AIDS clinical trial using plasma dideoxynucleoside concentrations as a marker ; *AIDS* 1998 ; 12 : 2305-11.
- [11] Haubrich RH, Little SJ, Currier JS et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999, 13:1099-107.
- [12] Singh N, Berman SM, Swindells S et al. Adherence of Human Immunodeficiency Virus-infected patient to antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:824-30.
- [13] Singh N, Squier C, Hayes P et al. Determinants of compliance in patients with HIV: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Orlando, 1994 (abstract I 170).
- [14] Tuldrà A, Ferrer MJ, Fumaz CR, et al. Monitoring adherence to HIV therapy. *Arch Intern Med* 1999;159,12:1376-7
- [15] Shea S, Misra D, Ehrlich M, Field L, Francis C. Correlates of non-adherence to hypertension treatment in an inner-city minority population. *Am J Public Health.* 1992 dec, 82 :1607-12
- [16] Daniels D, Rene A, Daniels V. Race : an explanation of patient compliance - fact or fiction ? *J Natl Med Assoc* 1994, 86 : 20-25.
- [17] Kastrissios H, Suarez JR, Katzenstein D, Girard P, Sheiner LB, Blaschke TF ; Characterizing patterns of drug-taking behaviour with a multiple drug regimen in an AIDS clinical trial ; *AIDS* 1998 ; 12 : 2295-303
- [18] Young J, Howard Z, Shepler L. Medication non-compliance in schizophrenia: codification and update. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1986;14:105-22.
- [19] Kissinger P, Cohen D, Brandon W et al. Compliance with public sector HIV medical care. *J Natl Med Assoc* 1995, 87 : 19-24.
- [20] Broers B, Morabia A, Hirschel B : A cohort study of drug users' compliance with zidovudine treatment. *Arch Intern Med* 1994, 154 : 1121-1127.
- [21] Wall T, Sorensen J, Batki S, Delucchi K, London J, Chesney M. Adherence to zidovudine (AZT) among HIV-infected methadone patients : a pilot study of supervised therapy and dispensing compared to usual care. *Drug Alcohol Depend* 1995 ; 37 :261-9.
- [22] Gourevitch M, Wasserman W, Panero M, Selwyn P. Successful adherence to observed prophylaxis and treatment of tuberculosis among drug users in a methadone program. *J Addict Dis* 1996 ;15 :93-104
- [23] Pugh R. An association between hostility and adherence to treatment in patients suffering from depression. *Br J Med Psychol* 1983, 56 : 205-208.

- [24] Janz N, Becker MH. The health belief model: a decade later. *Health Educ Q* 1984;11:1-47.
- [25] Souville M, Leport C, Raffi F et al., Short-term HAART associated factors to compliance in an HIV-infected individuals cohort. *Deuxième séminaire ANRS de Recherche Clinique* : (abstract n° A68), Paris Dec 10-121, 1998.
- [26] Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT. Antiretroviral drugresistance testing in adults with HIV infection. *JAMA* 1998 ;279 :1984-1991
- [27] Errice A, Mayers DL, Strike DG. Brief report: primary infection with zidovudine resistant human immunodeficiency virus type-1. *N England J Med* 1993;328:1163-5.
- [28] Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
- [29] Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986 ;24 :67-74
- [30] Gupchup GV, Wolfgang AP, Thomas J. Development of scale to measure directive guidance by pharmacists. *Ann Pharmacother* 1996 Dec ;30 :1369-75.
- [31] Brooks CM, Richards JM, Kohler CL et al. Assessing adherence to asthma medication and inhaler regimens : a psychometric analysis of adult self-report scales. *Med Care* 1994 ; 32 :298-307
- [32] Pierret J. Un objet pour la sociologie de la maladie chronique : la situation de séropositivité pour le VIH ?, *Sciences sociales et santé* 1997 vol.15 n°4:97-118
- [33] Greenglass ER, Fiskensbaum L, Burke RJ. The relationship between social support and burnout over time in teachers. In : Crandall R, Perrewe PL, eds. *Occupational stress : a handbook*. Bristol, PA : Taylor and Francis, 1995
- [34] Levy RL. Social support and compliance : a selective review and critique of treatment integrity and outcome measurement. *Soc Sci Med* 1983 ; 17 : 1329-38
- [35] Savard J, Laberge B, Gauthier JG, Ivers H, Bergeron MG. Evaluating anxiety and depression in HIV-infected patients ; *J Pers Assess* 1998 ; 71 : 349-67
- [36] Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951 ;16 :297-334
- [37] Moret L, Mesbah M, Chwalow J, Lellouch J. Internal validation of a scale: relationship between principal component analysis, Cronbach's alpha and reliability. *Rev Epidém et Santé Publ* 1993 ;41 :179-86.
- [38] Moatti JP, Spire B, Duran S. A review of socio-behavioural studies on adherence to antiretroviral treatments : beyond biomedical models ? *Rev Epidém et Santé Publ* 2000 ;48 :182-97.
- [39] Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH ; p 59. Rapport 1999. Sous la direction du Professeur JF Delfraissy. Ministère de l'emploi et de la solidarité 1999, Paris.
- [40] Salas M, Hofman A, Stricker BH. Confounding by indication : an exemple of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol* 1999;149:981-3
- [41] Nagy VT, Wolfe GR. Cognitive predictors of compliance in chronic disease patients. *Med Care* 1984;22,10:912-21
- [42] Gilbert JR, Evans CE, Haynes RB, Tugwell P. Predicting compliance with a regime of digoxin therapy in family practice. *Can Med Assoc J* 1980;123:119-22.
- [43] Parienti JJ, Verdon R, Massari V et al. Patient's factors associated with overestimation of adherence to antiretroviral drugs by prescribing physicians. *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, 2000 (abstract I 795).
- [44] Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:202-15.
- [45] Fernandez F, Ruiz P. Psychiatric aspects of HIV diseases. *South Med J* 1989, 82 : 997-1004.

RESEARCH LETTER

The Pills Identification Test: A Tool to Assess Adherence to Antiretroviral Therapy

To the Editor: Adherence to antiretroviral (ARV) treatment among patients with HIV (human immunodeficiency virus) infection is a key issue in controlling viral replication¹ and preventing progression to AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) or death.² Assessment of adherence by prescribers often results in overestimating the patient's level of adherence.³ Therefore, simple and reliable tools to independently assess adherence are needed.

Methods. During an ongoing multisite cross-sectional study of adherence to ARV therapy, we tested a pills identification test (PIT). Two hundred twenty-four HIV-infected patients attending outpatient clinics in Caen and Paris-Bichat University hospitals in France were asked to identify the ARV pills they had been prescribed on a board containing 23 ARV pills with 2 similar appearing pills (referred to as twin pills) for each ARV pill (FIGURE). All patients had received the same ARV therapy for at least 3 months. An independent investigator measured the patient's adherence prior to the prescriber's routine consultation using a 4-item adherence scale⁴ validated for other chronic diseases.

The PIT score was calculated as the sum of misidentifications weighted according to the degree of resemblance of the pills (0.5 for the twin, 1 for other or omission). The patient's knowledge of ARV treatment was considered satisfactory if the PIT score was lower than 1. The association between the 4-item adherence scale and PIT results was measured with the χ^2 test and logit odd ratio (OR); the adjusted OR was calculated in a multivariate logistic regression model of the 4-item adherence test score including PIT results and adjusting for number of ARV drugs, age, CD4 cell count, income, and education (SAS, version 6.12; SAS Institute Inc, Cary, NC).

Results. All but 1 patient completed the PIT, in an average time of 2 minutes. Based on the 4-item adherence scale, adherence to ARV therapy was good (4-item adherence scale score <2) for 150 patients (67%). The PIT score was satisfactory for 175 patients (78%). Among the patients who had good adherence according to self-report on the 4-item adherence scale, 21 patients (14%) had poor treatment knowledge based on PIT score and the remaining 129 (86%), satisfactory treatment knowledge. Forty-six patients (62%) with a 4-item adherence scale score showing nonadherence to treatment had a PIT score of less than 1, indicating satisfactory knowledge of ARV treatment, while 28 of these patients (38%) had a PIT score of 1 or greater. The bifurcated adherence scale scores and PIT scores were closely related ($\chi^2=16.5, P<.001$; OR, 3.7, 95% confidence interval [CI], 1.9-7.2). This association remained significant (OR, 6.5; 95% CI, 1.4-8.4) after adjusting for all covariates.

Figure. Pills in the Pills Identification Test



Example of an antiretroviral pill (center) and its 2 twin pills (right and left).

Comment. Our study shows that the PIT is easy to perform and well accepted by patients. The association between results of the 4-item adherence test and PIT shows that PIT could be used in addition to the 4-item adherence test to assess adherence to ARV treatment. The PIT is unaffected by the identity of person administering it. In clinical practice, the PIT may be useful to assess adherence a few weeks after starting or switching an ARV treatment regimen. It is also a simple way to ensure and improve patients' knowledge of their treatment regimen, and might be useful to assess adherence to treatment in conditions other than HIV infection.

Jean-Jacques Parienti, MD
 Renaud Verdon, MD, PhD
 Claude Bazin, MD
 Department of Infectious Diseases
 Côte de Nacre University Hospital
 Caen, France
 Elisabeth Bouvet, MD
 Department of Infectious Diseases
 Paris-Bichat University Hospital
 Paris, France
 Véronique Massari, PhD
 Bernard Larouzé, MD
 INSERM U444
 Saint-Antoine University Hospital
 Paris

Funding/Support: This study was supported by the Fondation pour la Recherche Médicale and Roche Pharma.

1. Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al, for the Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction maintenance therapy. *JAMA*. 2000;283:205-211.
2. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353:863-868.
3. Roth HP, Caron HS. Accuracy of doctors' estimates and patients' statements on adherence to a drug regimen. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;3:361-370.
4. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.

ANNEXE 2

Study 1 of 6 for search of: **efavirenz to nevirapine switch**

[Return to Search Results](#)

[Next Study](#) 

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[Contacts and Locations](#)

[Related Studies](#)

Efavirenz to Nevirapine Switch and LDL-Dyslipidemia

This study has been terminated.

Sponsors and Collaborators:	University Hospital, Caen Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Information provided by:	University Hospital, Caen
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00405171

Purpose

Dyslipidemia and coronary heart disease (CHD) are increasingly recognized in persons with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Many antiretrovirals, including **efavirenz** (EFV), are associated with increases in serum lipids. We investigated whether stopping EFV and replace EFV by **nevirapine** can reduce significantly Low-Density Lipoprotein cholesterol, while keeping virologic control of HIV.

Condition	Intervention	Phase
HIV Hypercholesterolemia Antiretroviral Therapy	Drug: Nevirapine	Phase IV

[Genetics Home Reference](#) related topics: [hypercholesterolemia](#)

[MedlinePlus](#) related topics: [AIDS](#) [Cholesterol](#)

[ChemIDplus](#) related topics: [Efavirenz](#) [Nevirapine](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Study Type: Interventional

Study Design: Prevention, Randomized, Open Label, Active Control, Parallel Assignment, Safety/Efficacy Study

Official Title: **Efavirenz to Nevirapine Switch** in HIV-1 Infected Patients With Severe Dyslipidemia: A Randomized Controlled Study

Further study details as provided by University Hospital, Caen:

Primary Outcome Measures:

- Decrease in LDL cholesterol between baseline and week 52

Estimated Enrollment: 40
Study Start Date: June 2003
Estimated Study Completion Date: February 2006

▶ Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years and older
Genders Eligible for Study: Both
Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

- HIV-1 infected adults, who were receiving antiretroviral therapy including efavirenz for at least 6 months
- plasma HIV RNA < 400 cp/ml during the previous 4 months on 2 occasions 14 days apart
- Severe dyslipidemia with Low-Density Lipoprotein cholesterol (LDL-c) > 3.4 mmol/L in the presence of at least one of the 3 following coronary heart disease (CHD) risk factors: age > 45 among males or age > 55 among females, hypertension, current smoking, family history of CHD
- Low-Density Lipoprotein cholesterol (LDL-c) > 4.1 mmol/L regardless of CHD risk factors.

Exclusion Criteria:

- protease inhibitors use within the previous 6 months,
- prior exposure to nevirapine
- aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 2.5N if hepatitis virus B or C were negative
- AST or ALT > 1.25N if hepatitis virus B or C were positive
- fasting glycemia > 1.26g/L,
- current CHD
- triglycerides > 4.6 mmol/L
- introduction of lipid lowering drugs, corticoids, retinoids and betablockers within the previous 3 months.

▶ Contacts and Locations

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT00405171

Locations

France

Côte de Nacre University hospital
Caen, France, 14033

Sponsors and Collaborators

University Hospital, Caen

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals

Investigators

Principal Investigator: Jean-Jacques Parienti, MD CHU de Caen

Study Chair:

Renaud Verdon, MD, PhD

Côte de Nacre

▶ More Information

Study ID Numbers: SIROCCO
First Received: November 27, 2006
Last Updated: November 27, 2006
ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT00405171](#)
Health Authority: France: Ministry of Health

Keywords provided by University Hospital, Caen:

Efavirenz
Nevirapine
Dyslipidemia

Study placed in the following topic categories:

Efavirenz	Acquired Immunodeficiency Syndrome
Nevirapine	Metabolic disorder
Metabolic Diseases	Hypercholesterolemia
Hyperlipidemias	Dyslipidemias
HIV Infections	Lipid Metabolism Disorders

Additional relevant MeSH terms:

Nevirapine	Therapeutic Uses
Efavirenz	Enzyme Inhibitors
Anti-Infective Agents	Antiviral Agents
Anti-HIV Agents	Nucleic Acid Synthesis Inhibitors
Molecular Mechanisms of Pharmacological Action	Pharmacologic Actions
Anti-Retroviral Agents	Reverse Transcriptase Inhibitors

ClinicalTrials.gov processed this record on September 03, 2008

[U.S. National Library of Medicine](#), [Contact Help Desk](#)
[U.S. National Institutes of Health](#), [U.S. Department of Health & Human Services](#),
[USA.gov](#), [Copyright](#), [Privacy](#), [Accessibility](#), [Freedom of Information Act](#)



ANNEXE 3

Study 1 of 1 for search of: **posovir**
[Return to Search Results](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[Contacts and Locations](#)

[Related Studies](#)

Adherence, Efficacy and Tolerance of Once-a-Day Nevirapine-Based Regimen in HIV-1 Infected Patients (POSOVIR)

This study has been completed.

Sponsored by:	University Hospital, Caen
Information provided by:	University Hospital, Caen
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00466180

► Purpose

Taking antiretrovirals once-a-day is considered the simpler way to improve adherence. However, it is not know if this assertion apply to patients taking their medication twice-a-day who change to once-a-day.

We hypothesized that once-daily dosing improves adherence.

Condition	Intervention	Phase
HIV Infections	Behavioral: Nevirapine from twice-a-day to once-a-day	Phase IV

[MedlinePlus](#) related topics: [AIDS](#)

[ChemIDplus](#) related topics: [Nevirapine](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Study Type: Interventional

Study Design: Treatment, Randomized, Open Label, Active Control, Parallel Assignment, Safety/Efficacy Study

Further study details as provided by University Hospital, Caen:

Primary Outcome Measures:

- MEMS adherence by electronic devices [Time Frame: 28-week period (randomized phase)]

Secondary Outcome Measures:

- Virologic efficacy (RNA HIV<400cp/ml)
- Immunologic efficacy (CD4 count cells)

- Tolerance (hepatic, cutaneous, ANRS safety grade scale)
- Pharmacokinetics (nevirapine dosages)

Enrollment: 62
 Study Start Date: June 2004
 Study Completion Date: November 2006

► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years and older
 Genders Eligible for Study: Both
 Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

- HIV-1 infected adults receiving antiretroviral therapy including nevirapine twice-a-day for at least 6 months
- plasma HIV RNA<400 cp/ml during the previous 4 months on 2 occasions
- accept adherence electronic monitoring
- written informed consent signed

Exclusion Criteria:

- aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) >2.5N if hepatitis virus B or C were negative
- AST or ALT>1.25N if hepatitis virus B or C were positive

► Contacts and Locations

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT00466180

Sponsors and Collaborators

University Hospital, Caen

Investigators

Principal Investigator: Jean-Jacques Parienti, MD University Hospital, Caen

► More Information

Study ID Numbers: **POSOVIR**
 First Received: April 25, 2007
 Last Updated: May 2, 2007
 ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT00466180](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00466180)
 Health Authority: France: Institutional Ethical Committee

Keywords provided by University Hospital, Caen:

Once-a-day	Patient noncompliance
Adherence	Administration and dosage
Nevirapine	Treatment Experienced

Study placed in the following topic categories:

Virus Diseases	Sexually Transmitted Diseases
Nevirapine	Acquired Immunodeficiency Syndrome
Sexually Transmitted Diseases, Viral	Retroviridae Infections

HIV Infections

Immunologic Deficiency Syndromes

Additional relevant MeSH terms:

Anti-Infective Agents

RNA Virus Infections

Slow Virus Diseases

Anti-HIV Agents

Molecular Mechanisms of Pharmacological Action Therapeutic Uses

Immune System Diseases

Enzyme Inhibitors

Infection

Antiviral Agents

Pharmacologic Actions

Reverse Transcriptase Inhibitors

Anti-Retroviral Agents

Therapeutic Uses

Lentivirus Infections

Nucleic Acid Synthesis Inhibitors

ClinicalTrials.gov processed this record on September 03, 2008

[U.S. National Library of Medicine](#), [Contact Help Desk](#)
[U.S. National Institutes of Health](#), [U.S. Department of Health & Human Services](#),
[USA.gov](#), [Copyright](#), [Privacy](#), [Accessibility](#), [Freedom of Information Act](#)



ANNEXE 4

Correspondence

Open Access

Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance: Response

Frank van Leth*¹, Ferdinand W Wit^{1,2} and Joep M Lange^{1,2}

Address: ¹Center for Poverty-related Communicable Diseases (CPCD), Center for Infection and Immunity Amsterdam (CINIMA), Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands and ²International Antiviral Therapy Evaluation Centre (IATEC), Amsterdam, The Netherlands

Email: Frank van Leth* - vanlethf@kncvtbc.nl; Ferdinand W Wit - f.wit@iatec.com; Joep M Lange - j.lange@amc.uva.nl

* Corresponding author

Published: 2 March 2007

Received: 20 October 2006

BMC Medical Research Methodology 2007, **7**:14 doi:10.1186/1471-2288-7-14

Accepted: 2 March 2007

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/14>

© 2007 van Leth et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

A response to Parienti JJ, Verdon R and Massari V: Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance. *BMC Med Res Meth* 2006, **6**:46

Text

Recently, Parienti *et al.* discussed in this journal the use of non-inferiority studies in HIV research[1]. Given the availability of efficient combinations of antiretroviral drugs in the first-line treatment of HIV-1 infection, such trials are needed to thoroughly investigate novel drug combinations for claims of added effectiveness. The design, analysis and interpretation of non-inferiority trials is not straightforward and a critical article on these issues is welcomed. Scientific debate about published data will stimulate progress in the use of non-inferiority studies in HIV research. However, one has to be cautious that in this debate the facts are presented correctly. Unfounded criticisms will have a detrimental effect of downplaying the original results leading to uncertainties about the true effectiveness of the drugs involved. In our opinion the results of the 2NN study were not adequately represented in the article by Parienti *et al.* giving the impression that the results and conclusions of the 2NN study should be questioned.

The main purpose of the 2NN study was to compare four different treatment strategies[2]. In two of the study groups licensed drugs were used in an off-label manner. In the two remaining groups the licensed drugs were used

according to the manufacturer's instructions. We were adamant that only the comparison of drugs in the latter groups (nevirapine [NVP] twice daily and efavirenz [EFV]) would be tested for equivalence. The study was powered for this purpose only.

Parienti *et al.* present in Table 2 the results of two additional equivalence analyses using the 2NN data; between the off-label use of NVP once daily and EFV, and between the experimental regimen NVP+EFV and EFV. Not only is this against the intention of the 2NN investigators, these analyses only have around 60% power to demonstrate a difference in efficacy that is smaller than 10% (the a-priori set limit).

For the main comparison of the 2NN study Parienti *et al.* present an equivalence analysis for an on-treatment population (OT) to make up for the absence of this analysis in the original report. We agree with the authors that the use of an OT analysis in an equivalence test has the smallest risk of dilution of the results. However, because the 2NN was an open-label study with change of treatment as one of the components of treatment failure (the primary outcome), an OT population could severely bias the outcome. Unfortunately, the data that the authors use to

perform this analysis are not from an OT population but from the population that completed the 48 weeks of follow-up. This population is a mix of those who are still on their allocated treatment and those who are not. Deducing the number of patients changing allocated treatment (and arriving at the OT-population) from the reasons for treatment failure is misplaced due to the 'competing risks' inherent to the composite primary outcome[3]. The difference in efficacy between NVP twice daily and EFV of 7.7% with an upper limit of the confidence interval of 14.6% that the authors present as the OT-analysis is from the intention-to-treat population excluding the patients who did not take any study drug.

We do agree with the authors that our wording in the conclusion of the abstract and the body of the manuscript, is ambiguous and might be misinterpreted. For the main comparison (equivalence between NVP twice daily and EFV), we report throughout the discussion that the difference between NVP twice daily and EFV was not significantly different ('similar') in a head-to-head comparison, but that equivalence of the two strategies could not be demonstrated. It would have been clearer to refrain from the term 'similar' in this respect and stick to the terminology that fits the equivalence design of the study. We used this wording to incorporate the conventional superiority analysis and the clinical interpretation of the results. The relatively small differences in primary and secondary efficacy endpoint of the study (treatment failure, percentage undetectable, CD4 increase) and the absence of large differences in the incidence of adverse events make that we see nevirapine and efavirenz as indeed interchangeable drugs, despite the lack of formal equivalence in the primary efficacy outcome.

Having said this, Parienti *et al.* report in their Table 2 that we used the same confusing terminology for the other equivalent analyses. This is not the case and does not do justice to the 2NN study. We never performed other equivalence analyses than for the primary comparison.

We would also like to make a more theoretical note. A non-inferiority design and an equivalence design are closely linked but the underlying idea is fundamentally different and goes beyond the type of confidence interval used as described by Parienti *et al.* In a non-inferiority study the main question is to assess whether a new drug is not worse off than the current standard of care. In this situation there is no room for the new drug to show superior activity. As a result, only the lower limit of the confidence interval around the difference between the drugs compared is of interest. In an equivalence study there is a-priori a situation of equipoise with respect to the efficacy of two drugs. Although the main aim is to test whether the two drugs have equivalent efficacy and can therefore be

used interchangeably, there is room for each of the drugs to outperform the other. Therefore, both sides of the confidence interval are of interest. For this reason we chose for an equivalence study. NVP and EFV were widely used at the time the study was conducted. Without a previous randomized comparison between the two drugs, there was no formal golden standard against which non-inferiority should be tested, although in general EFV was believed to be more effective than NVP based on data from observational cohort studies.

A critical appraisal of published results from studies on the efficacy of antiretroviral drugs is most welcome since it feeds the scientific debate and points out over-interpretation of the results by investigators or drug companies. However, misrepresentation of results and conclusions of the original studies in this debate will undermine the credibility of these studies with HIV-researchers and clinical practitioners. An easy way to avoid this from happening is to contact the authors of the original studies to provide the appropriate details. If such a strategy would have been followed here, the review of Parienti *et al* could have contributed more to this debate.

List of abbreviations used

2NN: double non-nucleoside study

EFV: efavirenz

NVP: nevirapine

OT: on-treatment

Competing interests

All authors have received honorarium for lectures and travel grants from different pharmaceutical companies, including Boehringer Ingelheim (the manufacturer of nevirapine) and Bristol-Myers Squibb (the manufacturer of efavirenz)

Authors' contributions

FvL wrote the first draft and subsequent versions of the manuscript.

FWW and JMA contributed to all versions of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript.

References

1. Parienti JJ, Verdon R, Massari V: **Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance.** *BMC Med Res Methodol* 2006, **6**:46.
2. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Lalloo UG, van der Westhuizen JP, Malan DR, Johnson MA, Santos BR, Mulcahy F, Wood R, Levi GC, Reboledo G, Squires K, Cassetti I, Petit D, Raffi F, Katlama C, Murphy RL, Horban A, Dam JP,

Hassink E, van Leeuwen R, Robinson P, Wit FW, Lange JMA: **Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study.** *Lancet* 2004, **363(9417)**:1253-63.

3. van Leth F, Lange JM: **Use of composite end points to measure clinical events.** *JAMA* 2003, **290(11)**:1456-7. author reply 1457

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/14/prepub>

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



Comments(1)

Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance: Response

Frank van Leth ✉, **Ferdinand W Wit** ✉ and **Joep M Lange** ✉

BMC Medical Research Methodology 2007, **7**:14doi:10.1186/1471-2288-7-14

Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance: Rebuttal

Jean-Jacques Parienti (21 March 2007) INSERM, Université Pierre et Marie Curie, Côte de Nacre University Hospital

We would like to thank Dr van Leth and collaborators for their interest in our study [1], which reviewed the methodology of 18 non-inferiority trials in the field of antiretroviral therapies. In their correspondence, the authors claimed that we did not report adequately the study they published in the Lancet [2]. Raising doubts about one single study may compromise the validity of our work overall. Thus, we believe their comment deserves a rebuttal.

In addition to the independent reviewing process of their correspondence, we confirm that the wording of the 2NN abstract's conclusion (which did not distinguish nevirapine once-a-day and twice-a-day): "nevirapine or efavirenz showed similar efficacy" is ambiguous. Moreover, it is our view that this conclusion was not supported by the data presented.

First, two patients' death were the consequence of nevirapine toxicities. The outcome would not have been "similar" for those individuals if they had received efavirenz, because no death was attributed to efavirenz.

Second, comparison of the primary outcome between nevirapine (twice-a-day) and efavirenz was not statistically significant ($P=0.091$) in their intent-to-treat (ITT) population. Concluding similarity from a non-significant superiority test is an exercise of self-deception and should be avoided [3], regardless of the superiority or non-inferiority/equivalence hypothesis.

Third, the authors performed an additional sensitivity analysis (excluding patients who never started treatment), possibly to assess to robustness of their result. Of note other studies in this setting, such as the CNAAB3005 or NEFA, used this "modified ITT" to draw conclusions about efficacy. For this comparison between nevirapine (twice-a-day) and efavirenz, the authors found a $P=0.03$, not statistically significant for superiority because of the Bonferroni's correction ($P<0.0125$). However, the 95% confidence interval of the primary outcome difference (from +0.8 to +14.6) did not contain zero, suggesting the inferiority of nevirapine as compared with efavirenz in terms of efficacy among antiretroviral naïve patients. Dr van Leth and collaborators [2] stated that the results were "similar", again.

Because some randomized patients were excluded from analysis, we used the term "on-treatment" instead of "modified ITT" in our Table 2 [1], inappropriately. In fact, the authors did not provide a formal on-treatment analysis, as shown in our Figure 2 [1]. Our definitions of the confidence intervals used in non-inferiority and equivalence designs are from the CONSORT statement, as referenced in our article [1]. We did try to contact authors, when we felt some additional data were necessary to assess the conclusion of the paper, as stated in our methods' section [1]. Clearly, this was not the case for the 2NN study.

We agree that the merit of one drug over another drug also depends of secondary outcomes (particularly in non-inferiority/equivalence trials) such as long term complications, as we point out at the end of the discussion in our paper [1].

Regarding these two specific drugs, it appears that long term complications are different, not similar [4, 5].

We are also concerned by the credibility of published trials by clinical practitioners. In the first place, authors, helped by reviewers and editors, should avoid ambiguousness in the articles they are responsible for. Finally, we hope our work will contribute to improve the quality of future studies by the investigators and their critical appraisal by the readers, in a setting larger than the AIDS therapy research.

Jean-Jacques Parienti

INSERM, U707, Epidémiologie, Systèmes d'informations, Modélisation, Paris, F-75012 France;

Université Pierre et Marie Curie, Paris6, UMR-S707, Paris F-75012 France;

Côte de Nacre University Hospital, Biostatistics and clinical research and infectious diseases departments, Caen, F-14033 France

References

1. Parienti JJ, Verdon R, Massari V: Methodological standards in non-inferiority AIDS trials: moving from adherence to compliance.

BMC Med Res Methodol 2006, 6:46.

2. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Lalloo UG, van der Westhuizen JP, Malan DR, Johnson MA, Santos BR, Mulcahy F, Wood R, Levi GC, Reboledo G, Squires K, Cassetti I, Petit D, Raffi F, Katlama C, Murphy RL, Horban A, Dam JP, Hassink E, van Leeuwen R, Robinson P, Wit FW, Lange JMA: Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study.

Lancet 2004, 363(9417):1253-63.

3. Altman DG, Bland JM: Absence of evidence is not evidence of absence.

BMJ 1995, 311(7003):485.

4. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, Wood R, Bloch M, Katlama C, ohn J. P. Kastelein JJP, Schechter M, Murphy RL, Horban A, Hall DB, Lange JMA, Reiss P: Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1.

PLoS Med 2004, 1(1):e19. Erratum in: PLoS Med 2004, 1(3):e73

5. Parienti JJ, Massari V, Rey D, Poubeau P, Verdon R; for the SIROCCO study team: Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1 infected patients with dyslipidemia: A randomized controlled study.

Clin Infect Dis 2007, in press.

Competing interests

see [1].

RESUME

Les progrès thérapeutiques dans le domaine de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ont transformé le pronostic de cette pathologie. Les personnes séropositives pour le VIH se heurtent aux mêmes difficultés rencontrées dans les autres types de pathologie chroniques : difficultés à suivre un traitement régulièrement, effets secondaires des traitements et perte d'efficacité des molécules. Afin d'améliorer la prise en charge de ces personnes, de nouvelles molécules comme, par exemple, les analogues non-nucléosidiques (ANN), ont été développées en substitution aux antiprotéases.

Notre travail de recherche concerne l'évaluation prospective des facteurs prédictifs de l'échec virologique des ANN, hors essai thérapeutique. Concernant les complications à long terme, nous avons comparé les modifications lipidiques des deux principales molécules appartenant à la classe des ANN. Considérant qu'il n'allait pas de soi qu'une simplification de posologie de deux à une prise par jour pouvait significativement améliorer l'observance, nous avons réalisé un essai randomisé afin de comparer les deux posologies. Enfin, nous avons réalisé une revue de la littérature des essais de non infériorité dans le domaine des traitements du VIH.

Nous avons ainsi mis en évidence l'impact des interruptions de traitement pendant plus de 48 heures sur le risque de résistance génotypique aux ANN et confirmé le rôle indépendant de la dépression dans le risque d'échappement virologique. Le remplacement de l'efavirenz par la névirapine réduisait le risque cardiovasculaire à 10 ans de 20%. Le passage à la névirapine en une prise par jour était bien toléré mais l'augmentation moyenne du taux d'observance mesuré par pilulier électronique était marginale. Enfin, les standards méthodologiques relatifs aux essais de non infériorité étaient rarement respectés, rendant l'interprétation de ces études difficile.

Notre travail a ainsi contribué à améliorer les connaissances de la prise en charge à long terme des personnes infectées par le VIH en explorant les relations complexes entre les données virologiques, les propriétés pharmacologiques des molécules et les comportements humains.

Mots clés : Virus de l'Immunodéficience Humaine, Observance, Résistance, Dyslipidémie