

## ETUDE DES FACTEURS ASSOCIÉS À LA MODIFICATION DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DANS LES DOUZE PREMIERS MOIS APRÈS INITIATION À BANGUI

### STUDY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY MODIFICATION FACTOR IN THE FIRST 12 MONTHS AFTER INITIATION IN BANGUI

S C H DIEMER<sup>1</sup>, S C R NDANGA YANOE<sup>2</sup>, G TÉKPA<sup>3</sup>, E GBABGA NGAÏ<sup>3</sup>, JDD LONGO<sup>1</sup>, G GRÉSENGUET<sup>1</sup>

#### RÉSUMÉ

**Introduction :** L'avènement de la thérapie antirétrovirale a entraîné une baisse de la mortalité liée à l'infection au VIH. Certes il y a eu des progrès, mais des problèmes demeurent encore, notamment le maintien des patients sous les traitements de première intention. C'est dans ce contexte que notre étude se propose d'étudier les facteurs associés à la modification du traitement antirétroviral au cours des douze premiers mois après leur initiation. **Méthodologie :** Il s'agissait d'une étude de cohorte historique, à visée descriptive et analytique allant du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2018 réalisés au Centre National de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles et de la thérapie antirétrovirale de Bangui. La population d'étude était constituée de personnes vivant avec le VIH sous thérapie antirétrovirale (TAR) suivies dans le centre pendant la période d'étude

**Résultats :** Au total, 202 patients ont été enregistrés. Parmi ces patients, 24 (11,9%) ont connu une modification de traitement au cours des 12 premiers mois après l'initiation du traitement. La modification de traitement est significative pour les patients ayant débuté par une combinaison thérapeutique à base de « Névirapine + Zidovudine + Lamivudine ». Les principaux facteurs associés au changement de traitement sont les effets secondaires indésirables (18,81%) et l'échec clinique (12,87%). **Conclusion :** Cette étude a montré que les principaux déterminants de modification de traitement antirétroviral sont les effets secondaires indésirables et l'échec clinique. Dans un contexte où les ressources sont limitées et les différentes classes des antirétroviraux ne sont pas toujours disponibles, l'accent doit être mis sur le respect des directives nationales et la mesure de la charge virale qui permettra de détecter les patients qui sont réellement en échappement pour modifier leur traitement.

**Mots-clés :** VIH, traitement antirétroviral, modifications, Bangui, Centrafrique

#### ABSTRACT

**Introduction:** The advent of antiretroviral therapy has led to a decline in mortality from HIV infection. While progress has been made, problems remain, including the retention of patients on first-line treatment. It is in this context that our study proposes to determine the causes of modification of the antiretroviral treatment during the first twelve months after their initiation. **Methodology:** This was a historical cohort study with a descriptive and analytical focus from January 1, 2016 to December 31, 2018 at the National Reference Center for Sexually Transmitted Infections and Bangui antiretroviral therapy. The study population consisted of people living with HIV on antiretroviral therapy (ART) followed in the center during the study period. **Results:** A total of 202 patients were registered. Of these patients, 24 (11.9%) experienced a change in treatment in the first 12 months after initiation of treatment. The treatment modification is significant for patients who started with a combination therapy based on «nevirapine + Zidovudine + Lamivudine». The main factors associated with the change in treatment are adverse side effects (18.81%) and clinical failure (12.87%). **Conclusion:** This study has shown that the main determinants of antiretroviral therapy modification are adverse side effects and clinical failure. In a context where resources are limited and different classes of antiretrovirals are not always available, the focus should be on adherence to national guidelines and measuring the viral load that will detect patients who are actually escaping to change their treatment.

**Keywords:** HIV, antiretroviral therapy, modifications, Bangui, Central African Republic

1. Médecin de santé publique, faculté des sciences de la santé.

2. Médecin hospitalier.

3. Spécialiste en maladie infectieuse, hôpital de l'Amitié.

**Auteur correspondant :** Saint-calvaire Henri Diemer, faculté des sciences de la santé, tel : (00236)72515193 diemerhenri@yahoo.fr

ISSN 2630-1113

## INTRODUCTION

L'avènement de la thérapie antirétrovirale a entraîné une baisse de la mortalité liée à l'infection au VIH. Depuis 2015, le nombre de décès liés au VIH/Sida a baissé de 34 % par rapport à l'année 2000 dans le monde [1,2]. Certes il y a eu des progrès dans la lutte contre l'épidémie, mais des problèmes demeurent, notamment la disponibilité des médicaments dans les pays à ressources limitées.

En République centrafricaine, selon les données du programme de lutte contre le Sida, environ 35000 personnes vivant avec le VIH sont sous thérapie antirétrovirale soit une couverture de 27% [3]. Les principales classes d'antirétroviraux disponibles sont les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase, les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase et les inhibiteurs de protéase. Les autres classes comme les inhibiteurs de fusion ou les inhibiteurs de l'intégrase ne sont pas disponibles.

Selon les directives nationales, le traitement de première ligne associe trois médicaments antirétroviraux (Efavirenz + emtricitabine + ténofovir). Cependant, beaucoup de patients restent encore sous l'association « Névirapine + lamvudine + zidovudine » en raison de l'arrivée tardive des combinaisons à base d'Efavirenz dans le pays

Ainsi, l'OMS recommande aux pays de maintenir le plus longtemps possible les patients sous traitement de première intention. L'un des indicateurs d'alerte précoce de la résistance aux antirétroviraux initié par l'OMS est le pourcentage de patients adultes initiant un traitement antirétroviral de première intention appropriée et qui sont sous ce schéma 12 mois après le début du traitement [4]. C'est dans ce contexte que notre étude se propose de déterminer les causes de modification du traitement antirétroviral au cours des douze premiers mois après leur initiation.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude de cohorte historique, à visée analytique allant du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2018 réalisés au Centre National de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles et de la thérapie antirétrovirale de Bangui. La population d'étude était constituée de personnes vivant avec le VIH sous thérapie antirétrovirale (TAR) suivies dans le centre pendant la période d'étude. Etaient inclus dans l'étude, tous les patients ayant été suivis pendant au moins 12 mois de traitement.. Les patients ayant un dossier incomplet n'ont pas été inclus dans l'étude

Les données ont été collectées à l'aide d'un questionnaire à partir des dossiers des patients, des registres de traitement et des fiches d'éducation thérapeutique. Les données collectées concernaient les variables sociodémographiques (âge, sexe, niveau d'instruction, situation matrimoniale, distance entre la structure de santé et la résidence), les variables cliniques et biologiques et les aspects thérapeutiques. La modification de traitement est la variable dépendante. Elle correspondant à un remplacement d'un médicament par un autre de la même classe (changement au sein de la première ligne) ou un remplacement d'un médicament par un autre d'une classe différente (passage de la première ligne à la deuxième ligne). Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi info version 3.5.4.

Le test de Chi<sup>2</sup> a été utilisé pour comparer les proportions avec un seuil de signification à 0,05. Le Rapport de Risque (RR) y compris son intervalle de confiance à 95% a été estimé pour toutes les variables retenues.

ISSN 2630-1113

## RÉSULTATS

Au total, 202 patients ont été enregistrés. Parmi ces patients, 24 (11,9%) ont connu une modification de traitement au cours des 12 premiers mois après l'initiation du traitement. L'âge moyen était de 37 ans (+/-9 ans), l'âge médian était de 36 ans avec des extrêmes de 17 et 64 ans. Les femmes étaient plus nombreuses (141) que les hommes (61) soit un ratio de 0,43. La plupart des patients ont une profession libérale, ne vivaient pas sous le même toit avec un partenaire sexuel et habitaient à moins de 5 km du centre de traitement (tableau I)

**Tableau I** : caractéristiques sociodémographiques des patients ayant participé à l'étude

Variabes	Nombre (n =202)	%
Sexe		
Homme	61	30,2
Femme	141	69,8
Situation matrimoniale		
Vie conjugale	69	34,2
Vie libre	133	65,8
Profession		
Profession libérale	70	34,8
Salarié du secteur public ou privé	52	25,7
Elèves/Étudiants	19	9,4
Agro-pastoral	12	5,9
Sans emploi	49	24,2
Résidence		
< 5 km	135	67
5 à 10 km	51	25
> 10 km	16	8

A l'initiation du traitement, 84,2% des patients étaient au stade clinique 1 ou 2 de l'OMS, 25,2% avaient un taux de CD4 inférieur à 200 /mm<sup>3</sup>, et 75,7% étaient sous une combinaison thérapeutique à base de « Efavirenz + Ténofovir + Emtricitabine » (tableau II)

**Tableau II** : caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutique des patients à l'initiation du traitement

Variables	Nombre (n =202)	%
Stade clinique à l'initiation		
Stade 1 ou 2	170	84,2
Stade 3 ou 4	32	15,8
Taux des CD4 à l'initiation		
≤ 200 /mm <sup>3</sup>	51	25,2
>200/mm <sup>3</sup>	151	74,8
Taux d'hémoglobine		
≤ 10 g/dl	22	10,9
> 10	180	89,1
Taux de créatinine		
≤ 13 mg/l	178	88,1
> 13 mg/l	24	11,9
Combinaison thérapeutique à l'initiation		
Efavirenz + Ténofovir + Emtricitabine	153	75,7
Névirapine + Zidovudine + Lamivudine	49	24,3
Prophylaxie au cotrimoxazole		
Oui	141	69,8
Non	61	30,2

Après 6 mois de traitement, 14,4% des patients avaient un taux de CD4 inférieur à 200 /mm<sup>3</sup>, 5,9% avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl et 5% avaient un taux de créatinine sanguine supérieur à 13 mg/l. L'observance mesurée par le comptage des comprimés emportés et ramenés lors de la prochaine visite et le respect des rendez-vous pour le renouvellement des ordonnances était jugé bonne (Indice Global d'Observance ≥2) chez 55,4% des patients, moyenne chez 36,1% et mauvaise chez (8,4%.

A 12 mois de traitement, 18,8% des patients ont présenté au moins un effet secondaire indésirable représenté par les troubles cutanés (65,22%) et les troubles digestifs (34,78%). Vingt-six patients (12,87%) ont présenté de nouvelles infections représentées par 12 cas de tuberculose pulmonaire (46%), 8 cas de candidose digestive (31%), 3 cas de diarrhée chronique (12%), 2 cas de pneumonie (8%) et 1 cas de myosite (4%). Les ruptures en médicament ont été enregistrées chez 45 patients (22,3%). La durée médiane des ruptures était de 32 jours avec des extrêmes allant de 17 à 65 jours.

Les principaux facteurs associés au changement de traitement étaient les effets secondaires indésirables ( $p= 0,0000$  ; RR= 8,09 [3,70-17,69]) et l'échec clinique ( $p= 0,0003$  ; RR= 4,35 [2,10-9,02]). Les autres paramètres n'étaient pas associés de façon significative à la modification de traitement

Tableau III : Analyse des facteurs associés à la modification du traitement

Déterminants	Changement de traitement	%	RR IC à 95%	P
<b>Sexe</b>				
Masculin	7	11,5	1,01[0,39-2,60]	0,98
Féminin	17	12,1	1	
<b>Stade clinique de l'OMS</b>				
1 et 2	17	10,0	0,48[0,17-1,33]	0,15
3 et 4	7	21,9	1	
<b>Taux des CD4</b>				
≤ 200	6	11,8	0,99[0,41-2,35]	0,49
> 200	18	11,9	1	
<b>Schéma thérapeutique</b>				
3TC+AZT+NVP	19	38,8	11,24[4,40-28,69]	0,0001
FTC+TDF+EFV	5	3,3	1	
<b>Prophylaxie au CTM</b>				
Oui	20	14,2	3,19[0,91-11,19]	0,22
Non	4	6,3	1	
<b>Survenue des effets secondaires indésirables</b>				
Oui	15	39,5	8,09[3,70-17,69]	0,0001
Non	9	5,5	1	
<b>Niveau d'observance</b>				
Moyen et Mauvais	11	12,5	1,19[0,52-2,33]	0,41
Bon	13	11,4	1	
<b>Echec clinique</b>				
Oui	9	34,6	4,35[2,10-9,02]	0,0003
Non	15	8,5	1	

## DISCUSSION

La présente étude a été réalisée pour identifier les facteurs associés à la modification de traitement antirétroviral dans les 12 premiers mois après leur initiation. Dans cette étude, nous n'avons pas pris en compte les facteurs contextuels tels que les ruptures en médicaments ou le profil des prescripteurs. Nous avons limité notre étude à 12 mois pour nous permettre d'avoir dans notre échantillon, suffisamment de patients avec un dossier complet.

Sur 202 patients ayant démarré le traitement antirétroviral au cours de la période de l'étude, 24 soit 11,9% ont eu au moins une molécule substituée. Cette proportion est inférieure à celles retrouvées à Swaziland, au Kenya et SmithaShenoy en Inde [5, 6, 7]. Ces résultats s'expliqueraient par le fait que tous ces auteurs ont inclus dans leur étude des patients qui étaient sous traitement antirétroviral depuis 24 mois. La modification de traitement est significative pour les patients ayant débuté par une combinaison thérapeutique à base de « Névirapine + Zidovudine + Lamivudine ». L'âge moyen était de 37 ans (+/-9 ans) avec une prédominance des femmes. Ces résultats sont superposables à ceux d'autres études réalisées en Centrafrique [8, 9, 10]. Le jeune âge des personnes vivant avec le VIH a été retrouvé dans d'autres études faites au Cameroun et au Burkina-Faso qui avaient trouvé un âge moyen compris entre 35 et 39 ans [11, 12]. Les principaux facteurs associés au changement de traitement sont les effets secondaires indésirables et l'échec clinique.

Le rôle des effets secondaires indésirables dans le changement prématuré de

traitement antirétroviral a été mis en évidence par plusieurs auteurs [5, 6, 7, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Dans notre étude, 38 (18,81%) patients ont eu au moins un effet secondaire indésirable. Les principaux effets secondaires sont les troubles cutanés (59,90%), les troubles digestifs (25,25%) et l'anémie 14,85%). La survenue de ces effets secondaires pourrait s'expliquer par le fait qu'à l'initiation, un certain nombre de patients étaient sous l'association « Zidovudine + Lamivudine + Névirapine ». La toxicité cutanée due à la Névirapine et les troubles digestifs dus à la Zidovudine ont été mis en évidence par plusieurs études [14, 17, 19, 20].

L'échec clinique définit comme la survenue d'un événement clinique nouveau ou récurrent indiquant une immunodépression sévère (pathologie définissant un stade 3 ou 4 de la classification clinique de l'OMS) après au moins 6 mois de traitement correct [19] est un déterminant de changement de traitement dans notre série. Notre résultat est similaire à celui de plusieurs auteurs [5, 6, 7, 13, 14, 17, 20]. En l'absence de la charge virale et du test de génotypage du VIH, les prescripteurs se basent beaucoup plus sur les arguments cliniques pour modifier le traitement. Aussi, pour les patients qui prenaient une combinaison contenant la Névirapine et qui ont développé la tuberculose, il faut nécessairement remplacer la Névirapine par l'éfavirenz car, il existe une interaction entre la rifampicine et la Névirapine [14, 17, 20, 21, 22]

Dans notre étude, nous n'avons pas établi un lien significatif entre le sexe, le stade clinique de l'OMS et la modification du traitement. Nos résultats sont similaires à ceux de Shenoy et Takuva [5, 7]. L'inobservance du traitement n'est pas associée à la modification du schéma thérapeutique dans notre série. Ce résultat diffère de ceux de Mulugeta et Jima [14, 20]. En effet, l'inobservance du traitement entraîne à long terme un échec clinique. Dans notre série, les prescripteurs modifient le traitement au stade d'échec clinique plutôt qu'au stade de l'inobservance du traitement.

Notre étude, n'a pas mis en évidence un lien significatif entre les taux des CD4 à l'initiation et la modification du traitement. Ces résultats diffèrent de ceux de Takuva et Inzaule [5, 6]. En effet, des études ont montré que plus le taux des CD4 décroît en deçà de 200 cellules/mm<sup>3</sup>, plus les infections opportunistes sont récurrentes. Ainsi, les patients sont plus susceptibles d'avoir plus d'effets secondaires et plus de changements de régime, liés à la prise d'autres médicaments pour les infections opportunistes [23, 24]. Notre résultat pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des patients avaient un taux de CD4 supérieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup>.

#### Conclusion

Cette étude a montré que les principaux déterminants de modification de traitement antirétroviral sont les effets secondaires indésirables et l'échec clinique. Les patients sous combinaison à base de « Névirapine + Zidovudine + Lamivudine » sont plus enclins à modifier leur traitement par rapport à ceux qui sont sous combinaison à base de « Efavirenz + Ténofovir + Emtricitabine ». Dans un contexte où les ressources sont limitées et les différentes classes des antirétroviraux ne sont pas toujours disponibles, l'accent doit être mis sur le respect des directives nationales qui recommandent la combinaison à base de « Efavirenz + Ténofovir + Emtricitabine » en première intention et la mesure de la charge virale qui permettra de détecter les patients qui sont réellement en échappement pour modifier leur traitement.

1. ONUSIDA. Fiche d'information 2016 statistiques mondiales, World AIDS Day 2016.
2. ONUSIDA. Le SIDA en chiffres, journée mondiale de lutte contre le SIDA 2015.
3. Ministère de la santé et de la Population. Plan intérimaire du secteur de la santé de la République Centrafricaine (2018-2019), décembre 2017.
4. OMS 2012. Indicateurs d'alerte précoce de résistance du VIH aux antirétroviraux : Indicateurs de l'Organisation mondiale de la Santé pour surveiller la prévention de la résistance du VIH aux antirétroviraux sur les sites de traitement antirétroviral.
5. Takuva S, Louwagie G, Zuma K, Okello V. Durability of First Line Antiretroviral Therapy: Reasons and Predictive Factors for Modifications in a Swaziland Cohort. *J AntivirAntiretrovir* 2012 (4): 014-020.
6. Inzaule S, Otieno J, Kalyango J, Nafisa L, Kabugo C, et al. (2014) Incidence and Predictors of First Line Antiretroviral Regimen Modification in Western Kenya. *PLoS ONE* 9(4): e93106. doi:10.1371/journal.pone.0093106
7. Shenoy S, Shrivastava D, Malalur C, Varma M, Kunder S.K, Arivazhahan A, Saravu K. Modification of First-line Antiretroviral Therapy in Treatment-naive, HIV Positive Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017, Vol-11(10): FC01-FC05
8. Tekpa G, Fikouma V, Diemer H.S.C et al. Déterminants de la non-observance du traitement antirétroviral à Bangui Centrafrique, *Med. Afr. Noire*, 2018 ; 65(6): 311-321
9. Longo J.D.D, Tépka G, Diemer HSC et al. Facteurs de risque de décès à l'initiation du traitement antirétroviral dans le service des Maladies Infectieuses à Bangui. *Annales de l'Université de Bangui, Série D, VOL. 3, N°002/ Décembre 2017-15*
10. Institut Centrafricain des Statistiques et des Etudes Economiques et Sociales. Prévalence de l'Infection VIH et Facteurs Associés en République Centrafricaine en 2010 : Résultats de la Sérologie Réalisée dans le Cadre de l'Enquête à Indicateurs Multiples : 2010.
11. Mbopi-Keou FX, Voundi E, Kalla G.C.M, Emah I, Angwafo F, Walijom M. Facteurs influençant l'initiation au traitement antirétroviral des personnes vivant avec le VIH dans les centres de Traitement agréés de Bamenda et de Bertoua au cameroun. *The Pan Afr Med Journal* 2014 ; ISSN ; 1937 : 8688p.
12. Konsem T, Milligo M, Ouedrago D, Ouedrago V, Ouabo K. Manifestations bucco-faciales au cours de l'infection au VIH au CHU-YO de Ouagadougou (BF) : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Col Odonto-Stomatol. AfrchiruMaxillofac* 2011 ; 18 : 58.
13. Owuor AO, Lule G N, Otieno CF, Omonge EO, Maritin MC, and Memiah P. Modifications of Antiretroviral Therapy in a cohort Study of HIV-infected patients attending an Urban Teaching Hospital in Kenya. *International journal virology and AIDS* 2014; 1(1): 2469-576.
14. Mulugeta A, Chanie T. Cause of antiretroviral drug changes among patients on antiretroviral therapy at ther ART center in Dessei Regional Referral Hospital Ethiopia. *International journal of pharmaceutique sciences and research* 2012; 3(1):120-125.
15. Silva C, Bento D, Rijo J, Alfaiate D, Aldir I et Mansinho K. Insights into antiretroviral treatment changes in previously naive patients : results of a portuguese cohort. *J Int AIDS Soc* 2010 ; 13 :1
16. Sandeep B, Vasant C, Raghunandan M, Mohamed A, Suresh B. Factors influencing the substitution of ART in HIV/AIDS patients of first line HAART.

Asianpharm clin Res 2014 ; 7(5) : 117-120

17. Woldemedhin B, Wabe N T. The Reason for Regimen Change Among HIV/AIDS Patients Initiated on First Line Highly Active Antiretroviral Therapy in Southern Ethiopia. North Am J Med Sci 2012;4:19-23.

18. Manzano-Garcia M, Robustillo-Cortes A, Cantudo-Cuenca R, Borrego-Izquierdo Y, Almeida-Gonzalez Carmen V and Morillo-Verdugo R. Incidence of Discontinuation or Modification of Antiretroviral Therapy due to Toxicity of Treatment Stratified by Age. Austin J HIV/AIDS Res. 2016; 3(3): 1029.

19. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Surveillance de la toxicité des médicaments antirétroviraux dans le cadre des programmes de traitement antirétroviral. Note technique, 2013.

20. Jima Y.T, Mulugeta A.T, Wabe N.T. Causes for antiretroviral regimen change among HIV/AIDS patients in Addis Ababa, Ethiopia. Tanzania Journal of HealthResearch 2013; 1(15): 120-125.

21. Charbonnier F, Calmy A, Janssens J.P. Co-infection tuberculose et VIH : enjeux thérapeutiques. Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 2295-300

22. Leang V, Bastides F, Cattier B, Lemmens B, Barin F, Mereghetti L, Goudeau A, Lanotte P. Co-infection tuberculose-VIH, une association fréquente et une prise en charge délicate : à propos d'un cas de tuberculose pleurale révélatrice de sida. Med trop 2011 ; 6 (3) : 348-52

23. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 2006 355: 2283-2296.

24. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med 2009; 360: 1815-1826.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec cet article.