

# **Chapitre 10**

## **Pour une prise en charge des patients sous antirétroviraux dans les pays à faibles ressources : l'essai Stratall/Esther<sup>1</sup> d'intervention randomisé comparant une approche de santé publique à l'approche clinique standard**

Charles KOUANFACK, Gabrièle LABORDE-BALEN, Avelin Fobang AGHOKENG, Jean-Marc MBEN, Serge KAZÉ, Marlise DONT SOP, Eitel MPOUDI-NGOLÉ, Magloire BIWOLE-SIDA, Anke BOURGEOIS, Sinata KOULLA-SHIRO, Eric DELAPORTE, Christian LAURENT et le groupe d'étude Stratall/Esther-Cameroun

Les premiers programmes africains structurés d'accès aux antirétroviraux n'ont vu le jour qu'en 1998 dans de rares pays comme le Sénégal, la Côte d'Ivoire et l'Ouganda. Ces programmes ont montré l'efficacité du traitement antirétroviral en Afrique, avec des résultats comparables à ceux obtenus dans les pays du Nord en termes de survie, d'efficacité virologique, immunologique et clinique, d'observance, d'émergence des résistances et de toxicité [6, 9, 12, 13, 18, 21]. Les résultats de ces projets pilotes répondaient aux objections d'ordre biomédical, quant à l'utilisation des antirétroviraux en Afrique (efficacité sur les souches non-B du VIH-1, effets indésirables et leur gestion, observance, ...) Cependant, de nombreux autres obstacles s'opposaient à la large diffusion de ces traitements tels que le coût des médicaments bien sûr, mais aussi celui du suivi biologique ou le manque d'infrastructures médicales et de personnel médical formé.

Progressivement, en dépit de ces contraintes, l'accès au traitement s'est étendu à bien d'autres pays africains dans le cadre, soit de programmes gouvernementaux, soit d'initiatives privées (dont des ONG). Toutefois, la plupart du temps, cet accès restait initialement limité aux capitales ou grandes villes. La prise en charge recommandée y était le plus souvent très proche de celle des pays du Nord, reposant sur un suivi effectué par des médecins, avec des bilans biologiques complets pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement (désignée ci-après « approche clinique standard »).

L'OMS et l'ONUSIDA plaident pour une extension rapide de l'accès au traitement et visent l'accès universel en 2010 [24]. Cet accès reste encore éloigné de cet objectif : si, près de 3 millions de personnes vivant avec le VIH/sida bénéficiaient

---

<sup>1</sup> Cet essai a été financé par l'Anrs (Essai Stratall – Anrs 12 110) et Ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseau (Esther), réseau international qui œuvre « pour l'amélioration des services de santé » en Afrique et en Asie.

des antirétroviraux fin 2008, ce chiffre ne représentait que 44 % du total des patients africains estimés comme ayant une indication immédiate de mise sous traitement [26]. Si certains obstacles initiaux à l'utilisation de ce traitement en Afrique ont progressivement été levés, d'autres persistent, surtout pour la décentralisation de son accès en milieu rural. En particulier, le nombre limité des médecins (un médecin pour 10 083 habitants au Cameroun par exemple), leurs répartitions géographique et institutionnelle déséquilibrées en faveur des grandes villes et des hôpitaux centraux, et l'impossibilité pour les gouvernements d'augmenter significativement le nombre de ceux-ci interdisent d'appliquer l'approche clinique standard pour tous les patients, surtout en milieu rural. Outre la mesure de la charge virale, limitée au mieux aux grands centres urbains, et les possibilités de tests de résistances aux antirétroviraux quasi-inexistantes, la disponibilité d'examen plus simples tels que la mesure des lymphocytes T CD4 ou même d'examen biochimiques demeure problématique. Même lorsqu'ils sont disponibles, le coût de ces bilans dissuade le plus souvent les patients de les effectuer (cas de 70 % des patients sous traitement à l'Hôpital central de Yaoundé, au Cameroun, avant la mise en place des bilans subventionnés par le gouvernement).

Compte tenu de l'ampleur des besoins et des contraintes multiples évoquées ci-dessus, une approche de santé publique a été proposée par l'OMS [8, 23]. Cette approche, limitant au maximum raisonnable l'utilisation des examens complémentaires et donc les critères biologiques d'efficacité et de tolérance au profit principalement de critères cliniques, demeure controversée. Certains experts considèrent qu'il s'agit d'une stratégie qui peut s'avérer dangereuse pour la personne sous traitement, mais également pour la collectivité (risque d'émergence rapide de résistances). En outre, l'implication des infirmiers dans les consultations des patients sous antirétroviraux paraît indispensable. En pratique, l'approche de santé publique, qui représente un enjeu majeur pour le « passage à l'échelle », n'a que peu ou pas été évaluée par rapport à l'approche clinique standard, même si devant l'urgence des besoins de traitement antirétroviral à satisfaire, elle tend à se généraliser dans de nombreux pays d'Afrique et si, par exemple, elle inspire déjà les recommandations nationales en vigueur au Cameroun. Pourtant, différentes questions relatives à cette approche se posent : peut-on obtenir les mêmes résultats en termes d'efficacité, d'observance et de tolérance qu'avec l'approche clinique standard ? L'émergence de résistances aux antirétroviraux n'est-elle pas plus fréquente qu'avec l'approche clinique standard ? L'implication des infirmiers (en plus des médecins) dans les consultations et un moindre recours aux examens biologiques sont-ils acceptables pour les patients et les professionnels de santé ? Du point de vue de l'utilisation économique des ressources, l'approche de santé publique est-elle véritablement plus efficiente que l'approche clinique standard ? En particulier, cette approche permet-elle effectivement une baisse des coûts médicaux directs, ainsi qu'une amélioration (au moins équivalente) en termes de maintien (ou de retour) à la vie productive et de bien-être des patients traités et de leur entourage dans la vie quotidienne ?

S'appuyant sur le programme camerounais de décentralisation de l'accès au traitement antirétroviral au niveau des hôpitaux de district [15], l'essai Stratall – Anrs 12 110/Esther a ainsi été mis en œuvre pour comparer, entre une approche de santé publique et l'approche clinique standard, l'efficacité du traitement, sa tolérance, son observance, son impact sur la vie quotidienne des patients,

l'acceptabilité des deux approches par les patients et les soignants, et leurs performances coût-efficacité.

## Méthodes

### Schéma d'étude

Cet essai d'intervention, contrôlé, randomisé, multicentrique, sans insu sur l'intervention, de non-infériorité se déroule dans neuf hôpitaux de district ruraux de la région du Centre au Cameroun (Ayos, Bafia, Mbalmayo, Mfou, Monatéle, Nanga Eboko, Ndiikiniméki, Obala, Sa'a) [19]. Les patients étaient éligibles s'ils étaient âgés d'au moins 18 ans, infectés par le VIH-1 groupe M, naïfs de traitement antirétroviral et classés, soit au stade 3 ou 4 (classification de l'OMS, version révisée de 2006), quel que soit le taux de lymphocytes totaux, soit au stade 2 avec un taux de lymphocytes totaux inférieur à  $1\,200/\text{mm}^3$ . Les femmes enceintes, les patients tuberculeux avec un taux de lymphocytes totaux supérieur à  $1\,200/\text{mm}^3$  et les patients ayant un accès difficile à l'hôpital de district (notamment pendant la saison des pluies) n'étaient pas éligibles. Les patients éligibles étaient ensuite randomisés au niveau de chaque hôpital de district, pour déterminer le mode de prise en charge (approche de santé publique ou approche clinique standard).

Dans l'approche clinique standard, les patients doivent être suivis par les médecins exclusivement, et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique se fonde, notamment, sur les résultats semestriels de charge virale et de lymphocytes T CD4. À l'inverse, dans l'approche de santé publique, la charge virale et les lymphocytes T CD4 ne sont pas utilisés, suivant en cela les recommandations camerounaises et celles de l'OMS [16, 25]. Le bilan de tolérance est également plus limité. En outre, les consultations doivent être réalisées alternativement par les médecins et les infirmiers (sous la responsabilité des médecins). Au cours du suivi, les infirmiers doivent référer le patient au médecin en cas de signes évocateurs d'une intolérance sévère ou d'une infection opportuniste nouvelle. Le reste de la prise en charge est identique à celle de l'approche clinique standard.

Les patients reçoivent les traitements antirétroviraux recommandés et disponibles dans le programme national. Le traitement de première intention est ainsi composé de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. La durée totale de suivi est de 24 mois. Celui-ci est effectué par le personnel habituel des hôpitaux de district (médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire, agents de relais communautaires), personnel formé à l'Hôpital central de Yaoundé et sur sites (formations initiale et continue).

Le protocole de cet essai a été approuvé par le comité national d'éthique du Cameroun et le comité consultatif de déontologie et d'éthique de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) français. Tous les patients ont donné, par écrit, leur consentement à participer.

### Méthodes d'évaluation

Après l'initiation du traitement antirétroviral, les patients sont revus en consultations (incluant une anamnèse et un examen physique) au 14<sup>e</sup> jour, au premier et troisième mois, puis tous les trois mois. Un questionnaire standardisé est

utilisé pour recueillir les informations démographiques (date de naissance, sexe, nationalité), l'histoire de la maladie (poids corporel avant l'infection par le VIH, événements cliniques, antécédents de traitement antirétroviral, prophylaxie par le cotrimoxazole) et l'état clinique actuel.

Les lymphocytes T CD4 sont mesurés avec un appareil Facscount (Becton Dickinson, Mountain View, Californie, États-Unis). La mesure de la charge virale VIH-1 plasmatique est déterminée par le test Abbott RealTime HIV-1 (Abbott Molecular Inc., Des Plaines, Illinois, États-Unis). Ces deux tests sont réalisés, pour tous les patients, à l'initiation du traitement, puis tous les six mois. En cas d'échappement virologique confirmé sur deux prélèvements successifs (> 5 000 copies/ml), une résistance génotypique est recherchée par séquençage avec le test Abbott Viroseq (Celera Diagnostics, Alameda, Californie, États-Unis), après amplification par PCR du gène *pol* codant la protéase et la transcriptase inverse sur le prélèvement réalisé à l'initiation du traitement et sur celui réalisé au moment du rebond de la charge virale, pour déterminer la nature des mutations et le moment de leur apparition. L'interprétation des mutations de résistance est faite à l'aide de l'algorithme de l'Anrs (version 2008.07) et de celui de Stanford (version 5.1.2). Les mesures des lymphocytes T CD4 et de la charge virale, ainsi que les tests de résistance, sont réalisés au laboratoire de virologie de l'IMPM/IRD-UMR 145 à Yaoundé (prélèvements faits dans les hôpitaux de district puis transportés à Yaoundé).

Les paramètres hématologiques et biochimiques sont mesurés, respectivement, avec les automates Hema-screen 18 et Mini-screen P (Hospitex Diagnostics, Florence, Italie) dans chacun des hôpitaux de district. La numération formule sanguine est effectuée, pour tous les patients, à l'initiation du traitement, puis tous les six mois ; une mesure supplémentaire est réalisée au 14<sup>e</sup> jour pour les patients recevant de la zidovudine, quel que soit le mode de prise en charge (approche de santé publique ou approche clinique standard). Le taux des transaminases (ASAT et ALAT) est également mesuré pour tous les patients, à l'initiation du traitement, puis tous les six mois ; une mesure supplémentaire est réalisée au 14<sup>e</sup> jour et aux premier, deuxième et troisième mois pour les patients recevant de la névirapine. L'amylasémie est mesurée à l'initiation du traitement pour tous les patients, puis tous les six mois pour les patients de l'approche clinique standard recevant de la stavudine ou de la didanosine. La créatininémie est mesurée à l'initiation du traitement et au 24<sup>e</sup> mois pour tous les patients, et aux 6<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> mois pour les patients de l'approche clinique standard. La glycémie est mesurée, pour tous les patients, à l'initiation du traitement et aux 12<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> mois. Enfin, le cholestérol sanguin et les triglycérides sont mesurés à l'initiation du traitement et au 24<sup>e</sup> mois pour tous les patients et, en plus, au 12<sup>e</sup> mois pour les patients de l'approche clinique standard. Les bilans réalisés de façon systématique pour les patients de l'approche clinique standard uniquement (créatininémie aux 6<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> mois par exemple) peuvent, en outre, être réalisés pour les patients de l'approche de santé publique en cas de manifestations cliniques.

L'observance est évaluée à l'aide d'un questionnaire standardisé (horaires des prises, fréquence des prises non respectées, médicaments non pris, motifs, etc.) administré en face-à-face par un agent de relais communautaire aux 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois, puis tous les six mois. De même, l'impact du traitement sur la vie quotidienne des patients et les données économiques sont recueillis à l'aide d'un

questionnaire standardisé par un agent de relais communautaire à l'initiation du traitement et aux 12<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> mois. Le recueil de données quantitatives est complété par une étude qualitative (anthropologique) sur l'acceptabilité des deux approches auprès de 30 patients sous antirétroviraux et de 30 professionnels de santé (notamment des infirmiers chargés des consultations ou de la dispensation, des médecins, des techniciens de laboratoire et des agents de relais communautaires).

## Méthodes statistiques

Les résultats présentés ci-dessous incluent, de façon groupée, la description des patients de l'essai et des données préliminaires de suivi (survie, survenue d'un événement classant au stade 3 ou 4 de l'OMS). En effet, s'agissant d'un essai comparatif randomisé, il n'est pas admis de distinguer les patients des deux groupes avant la fin de l'essai. En revanche, la réponse immunovirologique au traitement antirétroviral est présentée chez les patients de l'approche clinique standard uniquement (les résultats de lymphocytes T CD4 et de charge virale n'étant pas disponibles pour les patients de l'approche de santé publique). Par ailleurs, toutes les données de suivi ont été censurées à 18 mois correspondant à la durée médiane de suivi des patients au moment de l'analyse (30 mars 2009). Les taux à l'inclusion des lymphocytes T CD4 (+/- 200 cellules/mm<sup>3</sup>) et des lymphocytes totaux (+/- 1 200 cellules/mm<sup>3</sup>) ont été comparés par le test du  $\chi^2$  de Mc Nemar. Une analyse ROC (receiver operating characteristic) a ensuite été réalisée pour évaluer la capacité du taux de lymphocytes totaux à prédire un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup>. La progression clinique (survie et/ou survenue d'un événement clinique ou biologique classant au stade 3 ou 4 de l'OMS) a été évaluée par la méthode de Kaplan-Meier. Les données ont été analysées avec le logiciel STATA 10.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, États-Unis).

## Résultats

### Caractéristiques des patients à l'inclusion

Tous les patients nécessaires à la conduite de l'essai Stratall ont été effectivement inclus entre juin 2006 et avril 2008 dans les neuf hôpitaux de district. Les caractéristiques des 459 patients à l'inclusion sont présentées dans le *tableau 1*. L'âge médian était de 36,9 ans et les femmes prédominaient largement (70,6 %). Les patients étaient à un stade clinique avancé de la maladie : ainsi, 337 d'entre eux (73,4 %) étaient classés au stade 3 de l'OMS et 121 (26,4 %) au stade 4 ; le taux médian de lymphocytes T CD4 était de 181 cellules/mm<sup>3</sup> (écart interquartile [EIQ] 87-336). La charge virale VIH-1 plasmatique médiane était de 5,6 log<sub>10</sub> copies/ml (EIQ 5,2-6,1).

Au total, 212 patients (46,2 %) avaient un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> : 175 (38,1 %) étaient classés au stade 3, et 37 (8,1 %) au stade 4 (*tableau 2*). Parmi eux, 108 patients (23,5 %) avaient un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 350 cellules/mm<sup>3</sup> : 94 patients (20,5 %) au stade 3 et 14 (3,1 %) au stade 4. La classification des patients à l'aide du taux de lymphocytes totaux (+/- 1 200 cellules/mm<sup>3</sup>) était significativement différente de celle obtenue avec le taux de lymphocytes T CD4 (+/- 200 cellules/mm<sup>3</sup>,  $p < 0,001$ ).

Tableau 1  
**Caractéristiques des 459 patients à l'inclusion**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Valeurs</b>
Femmes, n (%)	324 (70,6)
Âge (années), médiane (EIQ)	36,9 (30,3-44,8)
Poids corporel (kg), médiane (EIQ)	55 (49-61)
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> ), médiane (EIQ)*	20,1 (18,3-22,0)
Stade clinique OMS, n (%)	
– 2	1 (0,2)
– 3	337 (73,4)
– 4	121 (26,4)
Lymphocytes T CD4 (/mm <sup>3</sup> )	
Médiane (EIQ)	181 (87-336)
Classes, n (%)	
– < 50	72 (15,7)
– 50-199	175 (38,1)
– 200-349	104 (22,7)
– 350-499	58 (12,6)
– ≥ 500	50 (10,9)
Charge virale VIH-1 plasmatique (log <sub>10</sub> copies/ml)	
Médiane (EIQ)**	5,6 (5,2-6,1)
Classes, n (%)**	
– < 4,0	12 (2,7)
– 4,0-4,9	69 (15,5)
– ≥ 5,0	365 (81,8)
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> ), médiane (EIQ)	4 500 (3 100-6 600)
Lymphocytes totaux (/mm <sup>3</sup> )	
Médiane (EIQ)	1 750 (1 120-2 840)
< 1 200 cellules/mm <sup>3</sup> , n (%)	129 (28,1)
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> ), médiane (EIQ)	209 000 (165 000-273 000)
Hémoglobine (g/dl), médiane (EIQ)	9,7 (8,5-11,1)
Volume globulaire moyen (fl), médiane (EIQ)	77 (71-84)
Alanine aminotransférase (U/l), médiane (EIQ)	19 (13-32)
Aspartate aminotransférase (U/l), médiane (EIQ)	28 (20-43)
Amylase (U/l), médiane (EIQ)	80 (60-107)
Créatinine (mg/dl), médiane (EIQ)	0,9 (0,7-1,2)
Glycémie (g/l), médiane (EIQ)	0,9 (0,8-1,1)
Cholestérol total (mg/l), médiane (EIQ)	1 188 (741-1 650)
Triglycérides (mg/l), médiane (EIQ)	925 (533-1 477)
Traitement antirétroviral, n (%)	
– stavudine/lamivudine/névirapine	304 (66,2)
– stavudine/lamivudine/éfavirenz	82 (17,9)
– zidovudine/lamivudine/éfavirenz	39 (8,5)
– zidovudine/lamivudine/névirapine	34 (7,4)

EIQ, écart interquartile.

\* Données sur 458 patients. \*\* Données sur 446 patients.

Tableau 2  
Stades cliniques et immunologiques des 459 patients à l'inclusion

Nombre de CD4/mm <sup>3</sup>	Stade 2 OMS		Stade 3 OMS		Stade 4 OMS		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 50	–		45	(9,8)	27	(5,9)	72	(15,7)
50-199	1	(0,2)	117	(25,5)	57	(12,4)	175	(38,1)
200-349	–		81	(17,6)	23	(5,0)	104	(22,7)
350-499	–		51	(11,1)	7	(1,5)	58	(12,6)
≥ 500	–		43	(9,4)	7	(1,5)	50	(10,9)
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>(0,2)</b>	<b>337</b>	<b>(73,4)</b>	<b>121</b>	<b>(26,4)</b>	<b>459</b>	<b>(100,0)</b>

La sensibilité d'un taux de lymphocytes totaux inférieur à 1 200 cellules/mm<sup>3</sup> à prédire un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> était de 34,8 %, la spécificité était de 79,7 %, la valeur prédictive positive était de 66,7 % et la valeur prédictive négative était de 51,2 %.

### Suivi et progression clinique des patients

La durée médiane de suivi des patients était de 18,1 mois (EIQ 12,0-23,9). Au cours des 18 premiers mois de traitement, 51 (11,1 %) ont été perdus de vue (délai médian 8,9 mois, EIQ 1,9-12,0). La *figure 1* illustre la progression clinique des patients. La survenue de décès et d'événements cliniques ou biologiques classant au stade 3 ou 4 de l'OMS était essentiellement marquée pendant les tous premiers mois de traitement. Ainsi, 67 patients (14,6 %) sont décédés après un délai médian de 1,6 mois (EIQ 0,6-4,0). Les principales causes étaient des troubles digestifs (n = 11), un syndrome infectieux fébrile (n = 9), une infection bactérienne grave (n = 8) et une anémie sévère (< 8 g/dl, n = 7). Cent vingt-huit événements cliniques ou biologiques classant au stade 3 (n = 97) ou 4 (n = 31) sont survenus chez 100 patients (21,8 %). Les événements classant au stade 3 les plus fréquents étaient une anémie sévère (n = 32), une infection bactérienne grave (n = 28), une tuberculose pulmonaire (n = 22), une candidose buccale (n = 7) et une diarrhée chronique (n = 6). Parmi les événements classant au stade 4, la toxoplasmose cérébrale (n = 11), la cryptococcose extra-pulmonaire (n = 5), le sarcome de Kaposi (n = 5), la candidose œsophagienne (n = 4) et la cryptosporidiose (n = 3) prédominaient. Le délai médian de survenue de ces événements était de 2,4 mois (EIQ 0,6-9,1). Au total, 128 patients (27,9 %) sont décédés ou ont connu un événement classant au stade 3 ou 4 après un délai médian de 1,7 mois (EIQ 0,5-5,7).

### Efficacité immunovirologique

La réponse immunovirologique au traitement antirétroviral chez les patients de l'approche clinique standard est illustrée dans la *figure 2*. Le gain médian de lymphocytes T CD4 après 6, 12 et 18 mois de traitement était, respectivement, de 163 cellules/mm<sup>3</sup> (EIQ 62-260), 153 cellules/mm<sup>3</sup> (EIQ 75-255) et 209 cellules/mm<sup>3</sup> (EIQ 115-315). À chaque bilan semestriel, près de 90 % d'entre eux

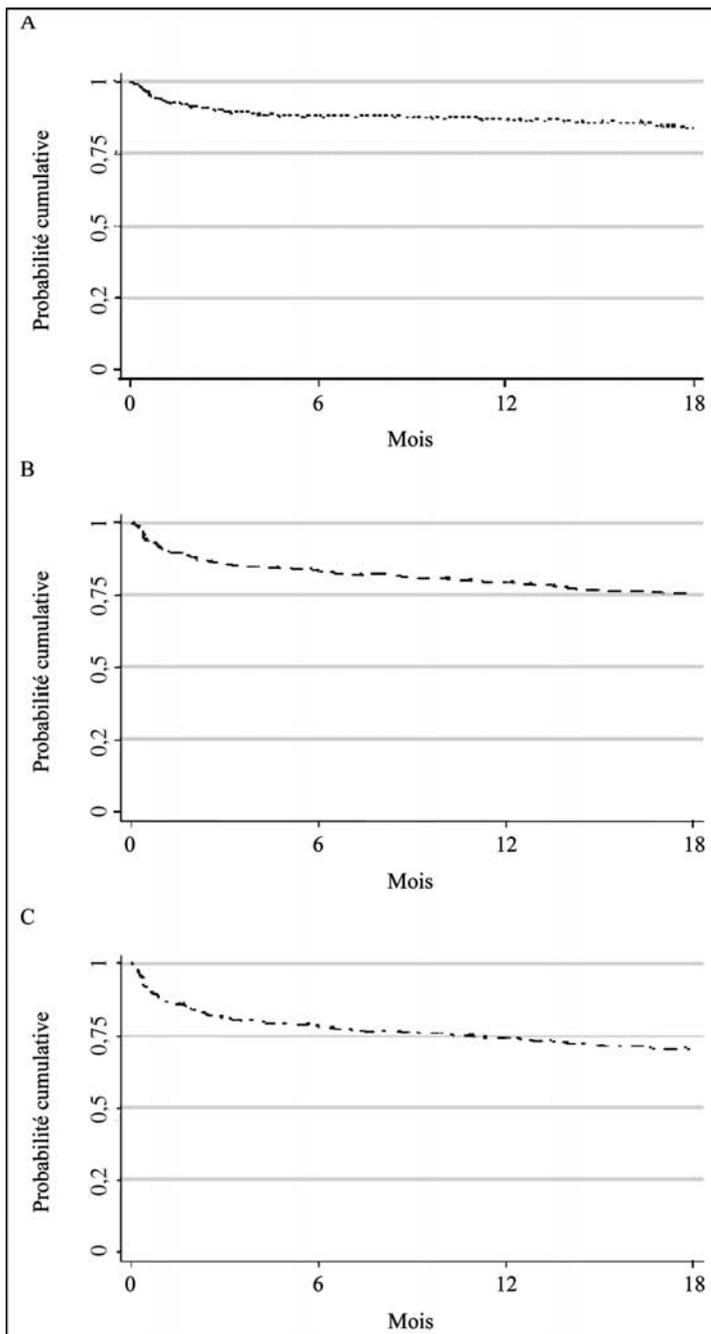


Figure 1

**Progression clinique des patients sous traitement antirétroviral : probabilité cumulative de décès (A), probabilité cumulative d'un nouvel événement clinique ou biologique classant au stade 3 ou 4 de l'OMS (B), probabilité cumulative de décès ou d'un nouvel événement clinique ou biologique classant au stade 3 ou 4 (C)**

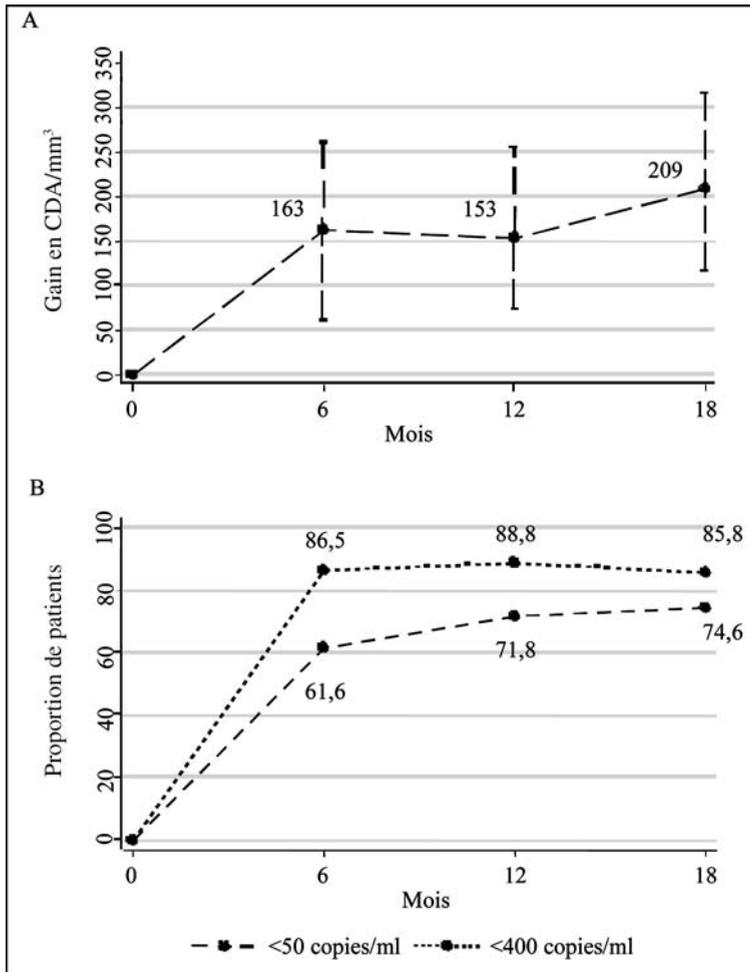


Figure 2

Réponse immunovirologique au traitement antirétroviral chez les patients de l'approche clinique standard : gain médian (écart interquartile) en lymphocytes T CD4 (A), proportion de patients avec une charge virale VIH-1 plasmatique inférieure à 50 et 400 copies/ml (B)

avaient une charge virale inférieure à 400 copies/ml. La proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml augmentait au cours du suivi, passant de 61,6 % au 6<sup>e</sup> mois à 74,6 % au 18<sup>e</sup> mois. Un seul patient de l'approche clinique standard présentait, à l'inclusion, des mutations génétiques de résistance à la zidovudine, la stavudine, la névirapine et l'éfavirenz (T215ST, P225HP, L234IL, K103N). Au cours du suivi, 5,9 % ont développé des mutations de résistance (patient précédent non compris) (tableau 3).

### Tolérance

Vingt-huit effets indésirables sévères liés aux antirétroviraux ont été observés au cours des 18 premiers mois de traitement : neuropathies périphériques (n = 9),

Tableau 3  
**Mutations de résistance aux antirétroviraux (ARV) survenues au cours du suivi  
chez les patients de l'approche clinique standard**

N°	Sexe	Âge	ARV reçus	Durée de traitement (mois)	Mutations génotypiques	Résistances
1	F	24	d4T/3TC/NVP	6	M184V, A98AG, K103KN, Y181C	3TC, FTC, NVP, EFV, DLV*, (ETR*)
2	F	34	d4T/3TC/NVP	6	K103KN	NVP, EFV, DLV*
3	F	26	d4T/3TC/NVP	12	K65R, Y181C	TDF**, (3TC, ABC, d4T*, ddl, FTC, TDF*), NVP, EFV**, DLV*, (EFV*, ETR*)
4	F	37	d4T/3TC/EFV	12	M184V, K103KN, Y181CY	3TC, FTC, NVP, EFV, DLV*, (ETR*)
5	H	40	AZT/3TC/NVP	12	M184V, K101Q, G190A	3TC, FTC, NVP, EFV**, (EFV*, ETR*)
6	F	23	d4T/3TC/NVP	6	M184MV, K103KN, G190AG, Y181CY	3TC, FTC, NVP, EFV, DLV*, ETR*
7	H	47	d4T/3TC/NVP	18	K103KN, V106AV, Y181CY	NVP, EFV, DLV*, (ETR*)
8	F	55	d4T/3TC/EFV	6	K103N	NVP, EFV, DLV*
9	F	19	d4T/3TC/NVP	12	K65KR, D67DN, M184MV, G190A, V106AV	3TC, FTC, TDF**, (TDF*, ABC, AZT*, d4T*, ddl), NVP, EFV, (DLV*, ETR*)
10	H	28	d4T/3TC/NVP	6	M184I, K103KT, V108IV, Y181C	3TC, FTC, NVP, EFV, DLV*, (ETR*)
11	F	32	d4T/3TC/NVP	6	M184V, K103N, Y181CY	3TC, FTC, NVP, EFV, DLV*, (ETR*)
12	H	41	AZT/3TC/NVP	6	D67DN, M184V, Y181C	3TC, FTC, (ABC*), NVP, EFV**, DLV*, (EFV*)
13	F	33	d4T/3TC/NVP + d4T/3TC/EFV	6	G190GRS, K101KQ	NVP, EFV, (ETR*)

3TC, lamivudine ; AZT, zidovudine ; d4T, stavudine ; ddl, didanosine ; ABC, abacavir ; FTC, emtricitabine ; TDF, ténofovir ; EFV, éfavirenz ; NVP, névirapine.

Les résistances intermédiaires sont indiquées entre parenthèses.

\* Selon l'algorithme de Stanford uniquement.

\*\* Selon l'algorithme de l'Anrs uniquement.

anémie (n = 8), hyper-transaminasémie (n = 5), éruption cutanée (n = 3), syndrome de Stevens Johnson (n = 1), troubles digestifs (n = 1) et troubles du sommeil (n = 1).

## Discussion

Sans surprise, compte tenu des critères cliniques de mise sous traitement antirétroviral recommandés par l'OMS et appliqués dans cet essai en milieu rural au Cameroun (en accord avec les recommandations nationales), les patients inclus étaient à un stade clinique avancé de l'infection par le VIH/sida. Les trois quarts d'entre eux étaient au stade 3 de l'OMS, un quart était au stade 4 et un seul au stade 2. L'immunodéficience des patients était toutefois légèrement moins prononcée que chez les patients urbains mis sous antirétroviraux sur la base des lymphocytes T CD4. À titre de comparaison, le taux médian de lymphocytes T CD4 était de 123 cellules/mm<sup>3</sup> à Douala [14] et 150 cellules/mm<sup>3</sup> à Yaoundé [3], les deux principales villes du Cameroun (181 cellules/mm<sup>3</sup> dans notre essai).

La détermination du stade clinique selon la classification de l'OMS était néanmoins parfois difficile pour des médecins inexpérimentés (la plupart d'entre eux) ou peu expérimentés dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Des erreurs de classement ont ainsi pu se produire. Par exemple, l'évaluation de la perte de poids corporel depuis l'infection par le VIH (inférieure ou supérieure à 10 %, classant, respectivement, au stade 2 ou 3) nécessite la connaissance du poids antérieur à l'infection (rarement documenté). De même, pour classer au stade 3, une perte de poids corporel, une fièvre persistante, une anémie et une diarrhée chronique ne doivent pas être liées à un autre événement médical (souvent difficile à affirmer). Des patients classés au stade 3 pouvaient ainsi n'être, en réalité, qu'au stade 2. En outre, les examens biologiques étant limités, les diagnostics étaient, pour la plupart, seulement présomptifs. Un accent particulier doit être mis sur la formation des médecins et des paramédicaux à l'utilisation des critères proposés par l'OMS pour la définition des diagnostics présomptifs et de certitude des événements cliniques [25].

Outre ceux classés au stade clinique 3 ou 4, l'initiation du traitement antirétroviral est recommandée chez les patients au stade 2 ayant un taux de lymphocytes totaux inférieur à 1 200 cellules/mm<sup>3</sup>. Chez nos patients (quasiment tous classés au stade 3 ou 4), les performances du taux de lymphocytes totaux à correctement identifier les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> (et donc nécessitant d'urgence un traitement) étaient très faibles (34,8 %). Des résultats similaires ont été trouvés dans d'autres études africaines [1, 20]. De même, un tiers des patients ayant un taux de lymphocytes totaux inférieur à 1 200 cellules/mm<sup>3</sup> avait, simultanément, un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup>. Des patients au stade 2 ayant un taux de lymphocytes totaux supérieur à 1 200 cellules/mm<sup>3</sup> ont ainsi pu voir l'initiation de leur traitement différée, alors que leur taux de lymphocytes T CD4 était inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup>. Or, l'initiation tardive du traitement chez les patients fortement immunodéprimés augmente le risque de morbidité et de mortalité [2, 4].

Près d'un quart des patients avait un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 350 cellules/mm<sup>3</sup> à la mise sous traitement antirétroviral. Selon les recommandations actuelles de l'OMS, le traitement n'aurait pas été initié immédiatement chez ces patients si les lymphocytes T CD4 avaient été utilisés pour décider de

son démarrage (recommandé entre 200 et 350 cellules/mm<sup>3</sup>). Toutefois, deux études de cohorte rétrospectives incluant de nombreux pays du Nord suggèrent un avantage en termes de progression clinique (survie et/ou passage au stade du sida) à démarrer le traitement au-dessus de 350 cellules/mm<sup>3</sup> [10, 22]. Plusieurs essais randomisés sont programmés ou ont démarré pour confirmer ces observations [17]. Des études similaires sont également nécessaires en Afrique, compte tenu des particularités cliniques, épidémiologiques et économiques.

Les résultats préliminaires au cours des 18 premiers mois de suivi étaient comparables à ceux obtenus en milieu urbain ou rural, au Cameroun et dans d'autres pays africains [3, 7, 12, 14]. Au total, un quart des patients était décédé ou avait connu un événement classant au stade 3 ou 4 de l'OMS. Les six premiers mois de traitement étaient, à cet égard, particulièrement à risque. L'efficacité immuno-virologique chez les patients de l'approche clinique standard était, quant à elle, très satisfaisante, avec un gain médian de lymphocytes T CD4 de 209 cellules/mm<sup>3</sup> et une charge virale inférieure à 50 copies/ml chez les trois quarts des patients évalués. L'incidence des mutations de résistance aux antirétroviraux était relativement faible (5,9 %), comparativement aux 4,4 % et 16,9 % observés après, respectivement, 12 et 24 mois de traitement dans un hôpital de référence de Yaoundé [11]. Ces résultats préliminaires sont d'autant plus remarquables que les patients étaient pris en charge par les personnels des hôpitaux de district ruraux, très peu, voire pas du tout expérimentés dans l'infection par le VIH en général et le traitement antirétroviral en particulier. Bien entendu, ces résultats ne permettent, en aucune façon, de tirer des conclusions sur l'approche de santé publique comparée à l'approche clinique standard. Pour ce faire, la poursuite de l'essai jusqu'à son terme est indispensable. Par ailleurs, les études anthropologiques et économiques actuellement menées apporteront des informations complémentaires utiles, notamment sur les difficultés liées au suivi des patients sous antirétroviraux dans ce contexte.

D'autres essais en cours de publication permettent d'envisager avec optimisme la validation des algorithmes simplifiés de prise en charge qui, compte tenu des contraintes des pays à ressources limitées, constituent une condition nécessaire de la poursuite avec succès du passage à l'échelle de l'accès au traitement antirétroviral [5]. Néanmoins, à notre connaissance, l'essai Stratall – Anrs 12 110 sera le premier, si ses résultats s'avèrent positifs, à contribuer à cette validation dans le contexte d'une prise en charge décentralisée desservant les zones rurales.

La coordination du programme national de décentralisation de l'accès aux antirétroviraux au niveau des hôpitaux de district, de l'appui à celui-ci du programme Esther et de l'essai Stratall – Anrs 12 110 a, d'ores et déjà, permis d'accompagner le processus de décentralisation, grâce, d'une part, à la formation et à la supervision des équipes médicales et, d'autre part, à la mise aux normes des infrastructures (réfection et équipement des laboratoires, fourniture des stocks initiaux d'antirétroviraux et de réactifs de laboratoire, équipement informatique...).

## **Remerciements**

Les auteurs remercient les patients et le personnel des hôpitaux de district qui participent à cet essai, ainsi que les autorités camerounaises.

## Références bibliographiques

1. Akinola NO, Olasode O, Adediran IA, Onayemi O, Murainah A, Irinoye O, *et al.* The search for a predictor of CD4 cell count continues : total lymphocyte count is not a substitute for CD4 cell count in the management of HIV-infected individuals in a resource-limited setting. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39(4) : 579-81.
2. Badri M, Lawn SD, Wood R. Short-term risk of AIDS or death in people infected with HIV-1 before antiretroviral therapy in South Africa : a longitudinal study. *Lancet* 2006 ; 368(9543) : 1254-9.
3. Bourgeois A, Laurent C, Mougnotou R, Nkoué N, Lactuock B, Ciaffi L, *et al.* Field assessment of generic antiretroviral drugs : a prospective cohort study in Cameroon. *Antivir Ther* 2005 ; 10(2) : 335-41.
4. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boulle A, Miotti P, *et al.* Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy : comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006 ; 367(9513) : 817-24.
5. DART Trial Team. Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART) : a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009 ; Dec 9 [Epub ahead of print].
6. Desclaux A, Lanièce I, Ndoye I, Taverne B. *L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales.* Anrs, Paris 2002.
7. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L, *et al.* Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi : an effectiveness assessment. *Lancet* 2006 ; 367(9519) : 1335-42.
8. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y, *et al.* The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet* 2006 ; 368(9534) : 505-10.
9. Katzenstein D, Laga M, Moatti J-P. The evaluation of the HIV/AIDS drug access initiatives in Côte d'Ivoire, Senegal and Uganda : how access to antiretroviral treatment can become feasible in Africa. *AIDS* 2003 ; 17(suppl 3).
10. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, *et al.* Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009 ; 360(18) : 1815-26.
11. Kouanfack C, Montavon C, Laurent C, Aghokeng A, Kenfack A, Bourgeois A, *et al.* Low levels of antiretroviral-resistant HIV infection in a routine clinic in Cameroon that uses the World Health Organization (WHO) public health approach to monitor antiretroviral treatment and adequacy with the WHO recommendation for second-line treatment. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48(9) : 1318-22.
12. Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, Touré MA, Sow PS, Faye MA, *et al.* The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative : an 18-month follow-up study. *AIDS* 2002 ; 16(10) : 1363-70.
13. Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhaté N, *et al.* Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 ; 38(1) : 14-7.
14. Laurent C, Meilo H, Guiard-Schmid JB, Mapoure Y, Noël JM, M'Bangué M, *et al.* Antiretroviral therapy in public and private routine health care clinics in Cameroon : lessons from the Douala antiretroviral (DARVIR) initiative. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41(1) : 108-11.

15. Ministère de la Santé publique. *Plan de décentralisation de la prise en charge par les antirétroviraux au Cameroun (2004-2005)*. Ministère de la Santé publique, Yaoundé, Cameroun, 2004.
16. Ministère de la Santé publique. *Directives nationales de prise en charge des personnes vivant avec le VIH par les antirétroviraux*. Ministère de la Santé publique, Yaoundé, Cameroun, 2007.
17. Sax PE, Baden LR. When to start antiretroviral therapy-ready when you are ? *N Engl J Med* 2009 ; 360(18) : 1897-9.
18. Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Messou E, Touré S, Danel C, *et al.* Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Antivir Ther* 2003 ; 8(5) : 385-93.
19. Stratall-Anrs 12 110 trial. In : <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00301561?term=stratall&rank=1>.
20. Tassie JM, Marquardt T, Damisoni H, Odhiambo OD, Mulemba M, Szumilin E, *et al.* Indirect markers to initiate highly active antiretroviral therapy in a rural African setting. *Aids* 2004 ; 18(8) : 1226-8.
21. Weidle PJ, Malamba S, Mwebaze R, Sozi C, Rukundo G, Dowling R, *et al.* Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda : patients' response, survival, and drug resistance. *Lancet* 2002 ; 360(9326) : 34-40.
22. When To Start Consortium, Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, *et al.* Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients : a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009 ; 373(9672) : 1352-63.
23. World Health Organization. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings : treatment guidelines for a public health approach*. In : [http://www.who.int/hiv/pub/prev\\_care/en/arvrevision2003en.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/arvrevision2003en.pdf) ; 2003.
24. World Health Organization. *Towards universal access by 2010. How WHO is working with countries to scale-up HIV prevention, treatment, care and support*. In : <http://www.who.int/hiv/toronto2006/towardsuniversalaccess.pdf> ; 2006.
25. World Health Organization. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents : Recommendations for a public health approach*. 2006 revision. In : <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf> ; 2006.
26. World Health Organization /UNICEF/, UNAIDS. *Towards universal access : scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector*. Geneva, 2009.

# Accès décentralisé au traitement du VIH/sida

Évaluation de  
l'expérience  
camerounaise



*Sous la direction de*  
*Fred Eboko*  
*Claude Abé*  
*Christian Laurent*

anRS

Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales

COLLECTION  
SCIENCES SOCIALES  
ET SIDA

# **Accès décentralisé au traitement du VIH/sida : évaluation de l'expérience camerounaise**

Sous la direction de  
Fred Eboko, Claude Abé et Christian Laurent

**anRS**

Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales

## COMITÉ ÉDITORIAL

Fred Eboko, Claude Abé et Christian Laurent, Véronique Doré, Laurence Quinty, Marielle Aulagnier, Suzy Mouchet.

Le comité éditorial remercie Murièle Matignon pour la relecture attentive des manuscrits, ainsi que Névada Mendes pour le secrétariat.

Anrs - Collection Sciences sociales et sida  
Copyright Anrs - Paris février 2010  
ISBN : 978-2-910143-24-4  
ISSN : 1262-4837

Service information scientifique et communication - Anrs  
101, rue de Tolbiac 75013 Paris  
Tél : 01 53 94 60 32

*Les articles de cet ouvrage sont publiés sous la seule responsabilité de leurs auteurs*