

# Chapitre III.1

## Effacité et tolérance du traitement antirétroviral dans le contexte de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux

C. LAURENT, N.F. NGOM GUEYE, N. DIAKHATÉ, P.M. GUEYE, M. DIOUF, I. LANIÈCE, N.C. TOURÉ KANE, A. NDIR, B. ABRAHAM, F. LIÉGEOIS, M. AWA FAYE, S. MBOUP, E. DELAPORTE, I. NDOYE, P.S. SOW

L'utilisation des multithérapies antirétrovirales (ARV) a grandement amélioré la survie, la morbidité et la qualité de vie des PvVIH dans les pays du Nord [3, 6, 15]. Dans les pays du Sud, et notamment en Afrique, de nombreux obstacles ont freiné leur utilisation : coût élevé des médicaments et réactifs [17], infrastructures et personnel médical formé insuffisants [16], systèmes d'approvisionnement en médicaments et réactifs défaillants, accès limité au dépistage, sans compter les difficultés inhérentes à ce type de traitement – maniement complexe des ARV, interactions médicamenteuses [22], effets indésirables fréquents [4], hépatites virales fréquentes pouvant potentialiser la toxicité hépatique des ARV [1, 26], observance difficile [7, 10], émergence de souches virales résistantes [2, 31], efficacité clinique et biologique des traitements ARV chez des patients infectés par un sous-type non B du VIH-1 méconnue, efficacité réduite et risque de toxicité et d'apparition d'un syndrome de restauration immunitaire sévère accrue chez des patients traités à un stade avancé de la maladie [12, 27].

L'ISAARV a été, en août 1998, l'un des premiers programmes africains d'accès au traitement ARV. Une évaluation intermédiaire à 18 mois [20] a montré des résultats encourageants sur la faisabilité, l'efficacité virologique, immunologique et clinique, l'observance, la tolérance clinique et biologique, et l'émergence de résistances virales chez les 60 premiers patients naïfs inclus dans l'ISAARV et traités par trithérapie. Les résultats cliniques et biologiques étaient comparables à ceux obtenus dans les pays industrialisés, malgré une distribution très différente des sous-types du VIH-1, avec notamment la prédominance de la souche recombinante CRF02\_AG, et un stade clinique avancé des patients à l'inclusion. Contrairement à ce qui a été observé dans d'autres pays africains, l'apparition de résistances virales au cours du suivi était rare (2 cas seulement).

L'objectif de l'étude est d'actualiser et compléter cette évaluation avec un recul plus long (30 mois), un nombre plus important de patients en prenant en compte ceux ayant déjà été traités par des ARV avant leur admission dans l'ISAARV.

## Méthodes

### Schéma de l'étude

Une étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique a été conduite à Dakar parmi les patients inclus dans l'ISAARV entre août 1998 et février 2001. Elle a reçu l'approbation du comité national d'éthique sur le sida du Sénégal. Après le recueil de leur consentement écrit, les patients infectés par le VIH-1 étaient éligibles s'ils présentaient certains critères sociaux (cf. chapitre II.1) et médicaux. Les patients naïfs de traitement ARV étaient éligibles s'ils étaient asymptomatiques avec un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à  $350/\text{mm}^3$  et une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml ; ils pouvaient également être paucisymptomatiques avec un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à  $350/\text{mm}^3$ , ou encore au stade clinique de sida avec un indice de Karnofsky d'au moins 70 % mais en l'absence d'infections opportunistes majeures devant être traitées avant le début des ARV. Ces critères n'étaient pas requis pour les patients ayant déjà reçu des ARV avant leur inclusion dans l'Initiative. Dès le début de l'Initiative, la trithérapie associant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT) et un inhibiteur de la protéase (IP) a été retenue comme traitement de première ligne, sauf pour les patients paucisymptomatiques ayant une charge virale plasmatique inférieure à 10 000 copies/ml, et ceux dont la charge virale plasmatique et les lymphocytes T CD4 étaient contrôlés par une bithérapie avant leur admission dans l'ISAARV. Dans ces deux derniers cas, une bithérapie associant 2 INRT était prescrite. Après les recommandations édictées en octobre 2000 [30], la trithérapie associant 2 INRT et 1 IP ou 1 inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (INNRT) est devenue la règle pour tous les patients naïfs. Quatre INRT (stavudine, d4T ; didanosine, ddl ; azidothymidine, AZT ; lamivudine, 3TC) et 1 IP (indinavir, IDV) étaient disponibles dès le début de l'ISAARV, auxquels se sont ajoutés fin 2000 un autre IP (nelfinavir, NFV) et un INNRT (névirapine, NVP). Les patients étaient suivis cliniquement tous les mois.

### Méthodes de laboratoire

La mesure de la charge virale VIH plasmatique était déterminée par le test Bayer bDNA HIV-1 Quantiplex (Bayer Diagnostics, Emeryville, California, USA) version 2.0 (seuils, 500 à 800 000 copies/ml) au début de l'ISAARV, puis avec la version ultra-sensible 3.0 (seuils, 50 à 500 000 copies/ml) à partir des plasmas conservés à  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ . Le nombre de lymphocytes T CD4 était mesuré avec un appareil FACS-Count (Becton Dickinson, Mountain View, California, USA) sur sang frais. À l'inclusion, la charge virale et le nombre de lymphocytes T CD4 devaient dater de moins de 3 mois. La charge virale était ensuite mesurée après un mois de traitement puis, comme pour les lymphocytes T CD4, après 6 mois de traitement et tous les 6 mois suivants. Les souches du VIH-1 ont été caractérisées génétiquement par séquençage et analyse des gènes *env* et *gag* [29].

### Évaluation médicale et évaluation de l'observance

Le stade clinique, dont le stade sida, était déterminé selon la classification du CDC de 1993 [5]. Les effets indésirables des ARV étaient évalués selon l'échelle de toxicité de l'Organisation mondiale de la santé. En cas d'effets indésirables

d'intensité faible (grade 1) ou modérée (grade 2), le traitement ARV était poursuivi sous supervision médicale rapprochée. En cas d'effets indésirables d'intensité sévère (grade 3), le médicament incriminé était provisoirement interrompu jusqu'à un retour au grade 0 ou 1. En cas de toxicité majeure entraînant une menace vitale (grade 4) ou d'effets indésirables d'intensité sévère répétés, le médicament incriminé était définitivement interrompu.

Les données d'observance présentées dans cette étude ont été recueillies par interrogatoire oral des patients par les cliniciens lors des consultations mensuelles. L'observance était calculée comme le rapport entre le nombre de prises respectées et le nombre de prises prescrites.

### **Méthodes statistiques**

Le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant une charge virale plasmatique inférieure à 500 copies/ml dans une analyse en intention de traiter. Pour cette analyse, les données manquantes ont été considérées comme des échecs. Elle a été complétée par une analyse sous traitement, pour laquelle les patients ayant arrêté tout ou partie du traitement dans le mois précédent la mesure étaient exclus.

Dans l'évaluation de la réduction de la charge virale plasmatique, les valeurs-seuil respectives des tests ont été attribuées aux échantillons dont la charge virale était inférieure au seuil de détection ou supérieure au seuil de quantification. La réduction de la charge virale a été analysée sur une échelle logarithmique décimale ( $\log_{10}$ ). Le test de rang de Wilcoxon pour séries appariées a été utilisé pour évaluer les changements depuis l'inclusion, de l'observance, de la charge virale, des lymphocytes T CD4, et de l'indice de masse corporelle.

La probabilité de survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs de risque de mortalité ont ensuite été recherchés par le modèle des risques proportionnels de Cox. Pour celui-ci, l'hypothèse de proportionnalité des risques au cours du temps a été vérifiée par le test des résidus de Schoenfeld. Si cette hypothèse était rejetée, un modèle de Cox stratifié était utilisé. Les variables indépendantes associées à la mortalité avec un  $p < 0,25$  en analyse univariée ont été introduites dans l'analyse multivariée. Une procédure de sélection pas à pas descendante a ensuite été utilisée pour obtenir le modèle final contenant uniquement les variables significatives et les variables de confusion [18].

Dans cette étude de cohorte, les patients ont été inclus progressivement entre août 1998 et février 2001. De ce fait, au moment de l'analyse, la durée de suivi était variable d'un patient à l'autre et inférieure à 30 mois pour certains. Cela s'est traduit par un nombre décroissant de patients analysés au cours du suivi.

Tous les tests ont été interprétés avec un seuil de significativité de 5 %, et les intervalles de confiance ont été calculés à 95 %. Les analyses ont été conduites avec les logiciels Epi info 6,04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis) et Stata 7,0 (Stata Corporation, College Station, Texas, États-Unis).

## Résultats

### Caractéristiques des patients à l'inclusion

Quatre-vingt-seize patients de plus de 15 ans ont été inclus dans l'étude dont 81 (84,4 %) étaient naïfs de tout traitement antirétroviral. L'âge médian était de 39 ans et il y avait autant d'hommes que de femmes (cf. *tableau 14*). La plupart des patients étaient à un stade clinique avancé de la maladie, avec un déficit immunitaire sévère et une charge virale plasmatique élevée. Au total, 84,4 % d'entre eux étaient déjà au stade sida.

Seuls 4 patients avaient une double infection VIH-1+2 (cf. *tableau 14*). Une grande diversité génétique était observée aussi bien dans le gène *env* ( $n = 80$ ) que dans le gène *gag* ( $n = 74$ ). Deux patients étaient infectés par une souche du groupe O alors que tous les autres l'étaient par une souche du groupe M. La souche recombinante CRF02\_AG était retrouvée chez la moitié des patients.

À l'inclusion, la plupart des patients (89,6 %) ont reçu une trithérapie associant 2 INRT et 1 IP. Avec l'IDV, 60 patients (62,5 %) ont reçu d4T et ddl, 17 patients (17,7 %) AZT et 3TC, 3 patients (3,1 %) AZT et ddl, 3 patients (3,1 %) d4T et 3TC, et un patient (1,0 %) ddl et 3TC. Deux autres ont reçu du NFV associé à d4T et ddl pour l'un, AZT et 3TC pour l'autre. Seuls deux patients ont reçu une trithérapie associant 2 INRT (d4T et ddl ou AZT et 3TC) et 1 INNRT (NVP), et 8 patients une bithérapie avec 2 INRT (d4T et ddl). Toutefois, 10 patients (10,4 %) ont débuté le traitement sans l'IP attribué, du fait d'un traitement anti-tuberculeux concomitant incluant la rifampicine. L'IP n'a alors été ajouté qu'à la fin de la prise de cette molécule. Une prophylaxie des infections opportunistes par le cotrimoxazole a été prescrite aux trois quarts des patients (70/96).

### Suivi et observance

Vingt-huit patients (29,2 %) ont été recrutés et suivis à l'hôpital militaire et 68 au CHU de Fann dont 38 (39,6 %) au centre de traitement ambulatoire et 30 (31,3 %) au service des maladies infectieuses. Au cours de la période d'étude, les patients ont été suivis pour un total de 164 personnes-année et pour une durée médiane de 23 mois (écart interquartiles [EIQ] : 11-30 mois). Deux patients ont abandonné définitivement le suivi au cours du 1<sup>er</sup> mois et un patient au cours du 2<sup>e</sup> mois.

En moyenne, 72 % des patients avaient une observance mensuelle de 100 %, 17,7 % des patients entre 76 et 99 %, 3,4 % des patients entre 26 et 75 % et 6,9 % des patients entre 0 et 25 %. Toutefois, l'observance a eu tendance à diminuer au cours du suivi (cf. *figure 23*). Elle était ainsi significativement plus faible au 12<sup>e</sup> mois ( $p = 0,04$ ), au 24<sup>e</sup> mois ( $p = 0,01$ ) et au 30<sup>e</sup> mois ( $p = 0,02$ ) qu'au 1<sup>er</sup> mois de suivi. L'indinavir était la molécule la plus souvent impliquée dans les problèmes d'observance (82,5 %) suivie par le ddl (44,8 %), le d4T (43,2 %), l'AZT (16,8 %), le 3TC (14,3 %), le NFV (0,9 %) et la NVP (0,5 %), à rapprocher de leur fréquence respective de prescription à l'inclusion : IDV 87,5 %, ddl 77,1 %, d4T 76,0 %, AZT 22,9 %, 3TC 24,0 %, NFV 2,1 % et NVP 0,5 %.

Tableau 14.  
Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Valeur	
<b>Sexe</b> - n (%)		
Homme	47 (49,0)	
Femme	49 (51,0)	
<b>Âge</b> - en années		
Médian	39	
EIQ*	32-46	
<b>Type VIH</b> - n (%)		
VIH-1	92 (95,8)	
VIH-1+2	4 (4,2)	
<b>Sous-type</b> - n (%)	<i>env</i>	<i>gag</i>
Groupe O	2 (2,5)	2 (2,7)
Groupe M sous-type A	18 (22,5)	17 (23,0)
" " B	5 (6,3)	4 (5,4)
" " C	6 (7,5)	6 (8,1)
" " D	3 (3,8)	1 (1,4)
" " G	4 (5,0)	5 (6,8)
" " J	1 (1,3)	-
CRF02_AG†	40 (50,0)	39 (52,7)
CRF06_AGJK‡	1 (1,3)	-
<b>Stade clinique</b> - n (%)‡		
A	5 (5,2)	
B	29 (30,2)	
C	62 (64,6)	
<b>Lymphocytes T CD4/mm<sup>3</sup></b>		
Médiane	124	
EIQ*	38-236	
<b>Charge virale plasmatique VIH-1</b> - copies/ml		
Médiane	95 740	
EIQ*	17 970-225 200	
<b>Taux d'hémoglobine</b> - g/dl		
Médiane	10,6	
EIQ*	9,2-12,1	
<b>Indice de masse corporelle</b>		
Médian	20,1	
EIQ*	18,5-22,6	
<b>Indice de Karnofsky</b> - n (%)		
70	3 (3,1)	
80	10 (10,4)	
90	51 (53,1)	
100	32 (33,3)	

\* Écart interquartiles ; † « Circulating Recombinant Form » ; ‡ Selon la classification des *Centers for Disease Control and Prevention*.

## Réponses virologique et immunologique

Après un mois de traitement, les deux tiers des patients inclus avaient une charge virale plasmatique inférieure à 500 copies/ml (cf. *figure 24*). Cette proportion a diminué au cours de la première année pour se stabiliser ensuite à près de la moitié des patients seulement. Cette proportion était beaucoup plus élevée (jusqu'à 25 %) dans le sous-groupe des patients sous traitement effectif.

Au cours du suivi, la charge virale plasmatique était significativement plus faible qu'à l'inclusion ( $p < 0,001$ ). Dès le premier mois de traitement, la réduction médiane était de l'ordre de  $2,3 \log_{10}$  copies/ml (cf. *figure 25*). Toutefois, la

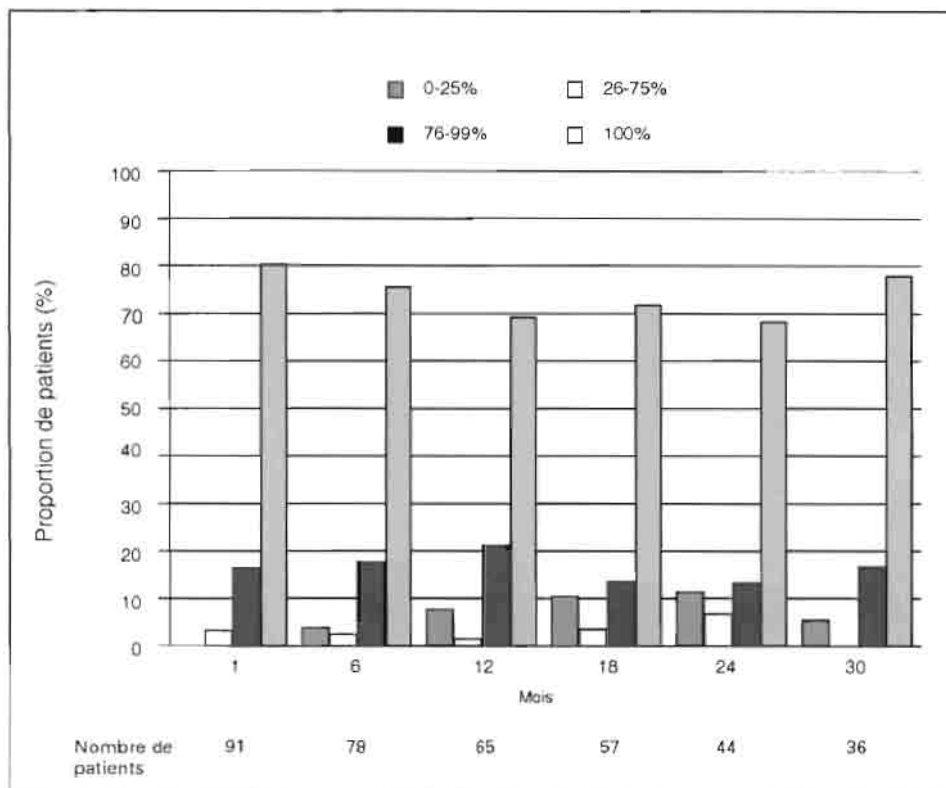


Figure 23.  
Distribution des patients par catégories d'observance.

réponse virologique semblait de moins en moins bonne pour certains patients, comme l'indique la décroissance régulière du 1<sup>er</sup> quartile.

Les lymphocytes T CD4 étaient significativement plus élevés qu'à l'inclusion dès le 6<sup>e</sup> mois de traitement ( $p < 0,001$ ) et ont augmenté ensuite régulièrement (cf. figure 26).

## Réponse clinique

L'indice de masse corporelle n'a augmenté significativement qu'au cours de la première année de traitement (médiane, 21,7 [EIQ, 19,7-24,3 ;  $p < 0,001$ ] et 21,2 [EIQ, 19,3-24,2 ;  $p = 0,01$ ] aux 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois, respectivement) puis tendait à rediminuer par la suite (médiane, 20,7 [EIQ, 19,4-23,6 ;  $p = 0,3$ ], 20,8 [EIQ, 18,8-22,9 ;  $p = 0,5$ ] et 20,9 [EIQ, 19,2-23,2 ;  $p = 0,5$ ] aux 18<sup>e</sup>, 24<sup>e</sup> et 30<sup>e</sup> mois, respectivement). Dix-neuf décès (19,8 % ; IC, 12,4-29,2 %), survenus essentiellement au cours de la première année (médiane, 6 mois ; EIQ, 4-11 mois), ont été enregistrés. Le taux d'incidence des décès était ainsi de 11,6 pour 100 personnes-année et la probabilité de survie de 89,4 % (IC, 81,1-94,1 %), 82,3 % (IC, 72,8-88,8 %), 81,1 % (IC, 71,3-87,8 %), 79,7 % (IC, 69,6-86,7 %) et 78,0 % (IC, 67,5-85,5 %) aux 6<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup>, 18<sup>e</sup>, 24<sup>e</sup> et 30<sup>e</sup> mois de traitement, respectivement. Tous les patients décédés étaient au stade sida dès leur inclusion et le traitement était interrompu

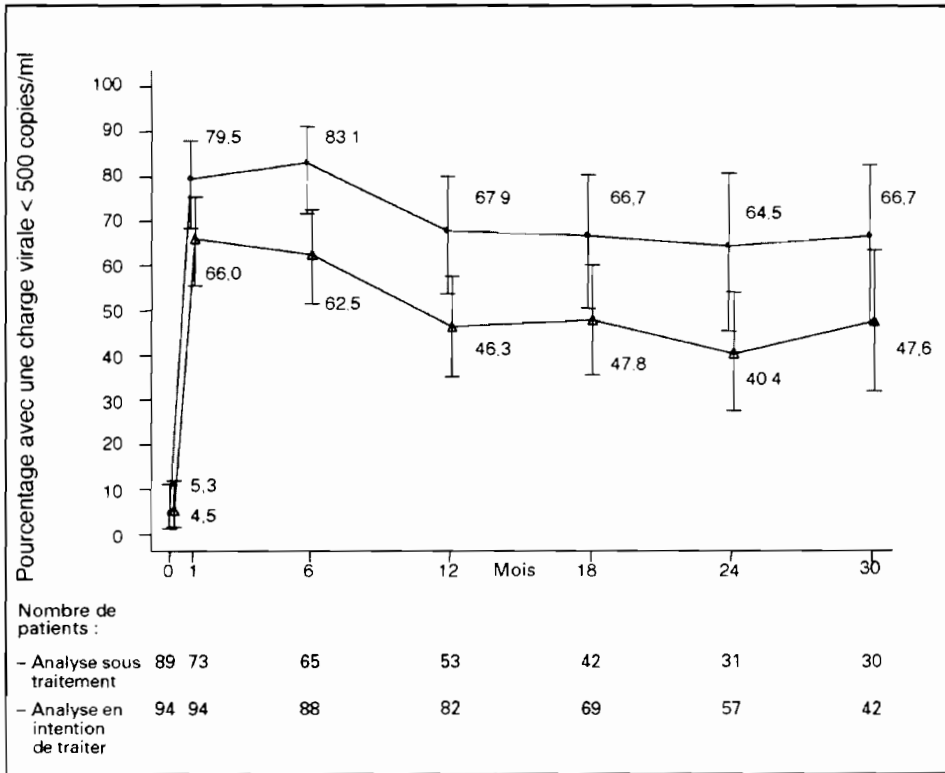


Figure 24.

**Pourcentage de patients avec une charge virale plasmatique < 500 copies/ml dans une analyse en intention de traiter et une analyse sous traitement (intervalle de confiance).**

chez 12 d'entre eux depuis plusieurs semaines ou mois (médiane, 2 mois ; EIQ, 0,9-3,5 mois), soit pour raison médicale (n = 8), soit pour rupture d'observance (n = 4). Après ajustement sur les autres facteurs, la mortalité était significativement associée à un indice de Karnofsky faible à l'inclusion et à une observance médiocre voire mauvaise du traitement ARV (cf. *tableau 15*). Neuf patients sont décédés de cause infectieuse (septicémie, gastroentérite, pneumopathie, paludisme, méningite tuberculeuse, infection à *mycobacterium avium*, hépatite aiguë), 3 patients d'une altération de l'état général, un d'une pancytopénie (mais les ARV étaient arrêtés depuis 6 mois) et quatre de cause inconnue. Chez deux autres patients, un lien entre le décès et les ARV ne pouvait être exclu. L'un, traité par d4T, ddl et IDV, est décédé d'une acidose métabolique sévère associée à un coma, mais une infection bactérienne était aussi diagnostiquée. Le second patient, traité par d4T et ddl, est décédé, au bout de 4 mois de suivi, d'une hépatite fulminante après ingestion de médicaments traditionnels, mais un problème hépatique était présent dès l'inclusion (ALAT = 167). Le bilan biologique a révélé une efficacité virologique et immunologique chez quatre patients, un profil discordant chez deux autres et un échec virologique et immunologique chez trois patients. Chez six patients, l'évolution des lymphocytes T CD4 n'était pas évaluable, mais quatre d'entre eux connaissaient une efficacité virologique du traitement et deux, au contraire, un échec virologique.

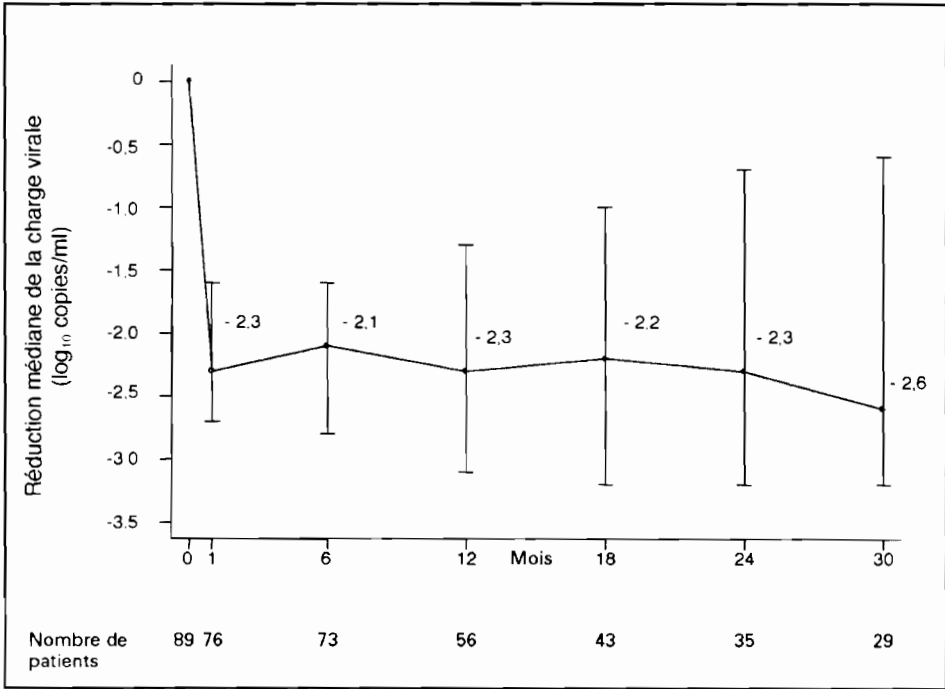


Figure 25.  
Réduction médiane de la charge virale plasmatique (écart interquartiles).

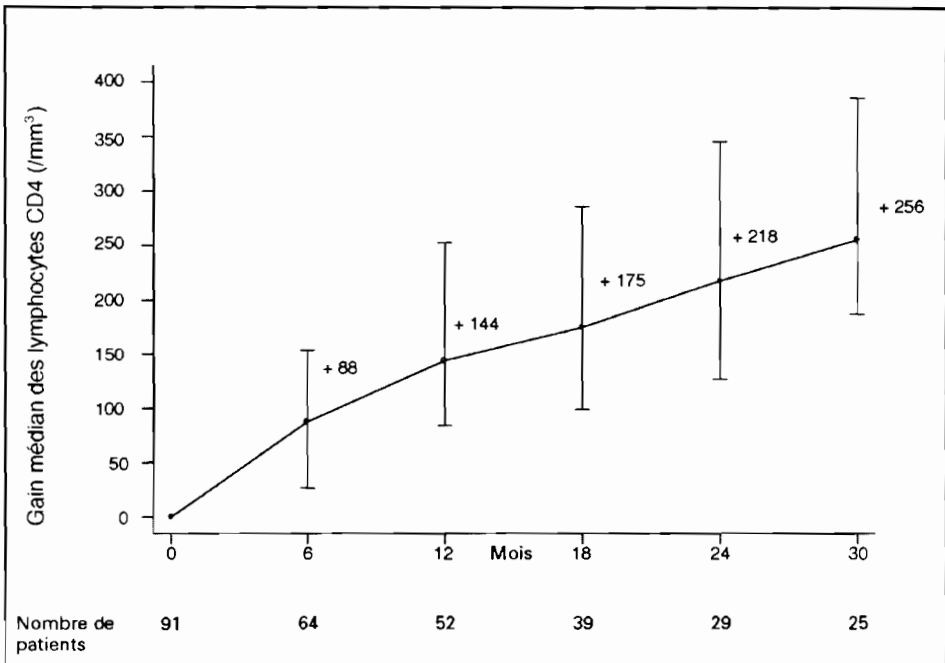


Figure 26.  
Gain médian des lymphocytes T CD4 (écart interquartiles).



Tableau 15.  
Facteurs associés à la mortalité

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC <sub>95%</sub>	p	HR	IC <sub>95%</sub>	p
<b>Centres de suivi</b>						
Centre 1	1,00					
Centre 2	1,03	0,36-2,98	0,95			
Centre 3	0,79	0,24-2,59	0,70			
<b>Sexe</b>						
Homme	1,00					
Femme	1,87	0,74-4,76	0,19			
<b>Âge</b>						
≤ 45 ans	1,00					
> 45 ans	1,70	0,67-4,34	0,26			
<b>Génotype</b>						
Sous-types purs	1,00					
Recombinants CRF	0,95	0,32-2,84	0,93			
Autres recombinants	1,66	0,32-8,56	0,55			
<b>Nombre de lymphocytes T CD4 initial</b>						
≥ 500/mm <sup>3</sup>	1,00					
200-499/mm <sup>3</sup>	0,51	0,09-2,79	0,44			
< 200/mm <sup>3</sup>	0,87	0,20-3,86	0,85			
<b>Charge virale plasmatique initiale</b>						
≤ 100 000 copies/ml	1,00					
> 100 000 copies/ml	2,30	0,87-6,07	0,091			
<b>Taux d'hémoglobine initial</b>						
≥ 10 g/dl	1,00					
< 10 g/dl	2,36	0,95-5,87	0,065			
<b>Indice de masse corporelle initial</b> (par unité supplémentaire)	0,87	0,75-1,02	0,097			
<b>Indice de Karnofsky initial</b>						
90-100 %	1,00			1,00		
70-80 %	2,54	0,91-7,05	0,075	3,35	1,17-9,60	0,025
<b>Antigène HBs à l'inclusion</b>						
Négatif	1,00					
Positif	0,70	0,09-5,66	0,73			
<b>Traitement antirétroviral antérieur</b>						
Non	1,00					
Oui	1,44	0,48-4,34	0,52			
<b>Bithérapie au cours du suivi</b>						
Jamais	1,00					
Parfois ou toujours	0,93	0,35-2,46	0,89			
<b>Nombre d'effets indésirables au cours du suivi</b>						
0	1,00					
1	0,65	0,20-2,07	0,47			
≥ 2	0,92	0,31-2,70	0,88			
<b>Observance mensuelle moyenne</b>						
≥ 95 %	1,00			1,00		
< 95 %	2,51	1,01-6,24	0,048	3,03	1,18-7,74	0,021

## Événements indésirables

Soixante-dix-neuf événements indésirables ont été observés chez 47 patients (49,0 %). Les trois quarts étaient d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhées), mais on observait aussi notamment 8 cas de lipodystrophie, 4 cas d'hépatite, 2 cas d'anémie, et 2 épisodes de lithiase urinaire chez le même patient.

La grande majorité de ces événements indésirables étaient d'intensité faible (41/75, 54,7 %) ou modérée (23/75, 30,7 %). À l'inverse, 6 événements indésirables (8,0 %) étaient d'intensité sévère (hépatite (n = 4), ictère associé à des troubles digestifs, douleurs abdominales) et 5 (6,7 %) représentaient une menace vitale (anémie (n = 2), pancytopenie, ictère associé à des troubles digestifs, troubles digestifs isolés). Toutefois, les événements indésirables ont provoqué une interruption de tout ou partie du traitement ARV dans 26 cas, suivie d'un changement de traitement dans 10 cas. Une fois sur deux (14/26), ces interruptions de traitement étaient dues à une intolérance digestive liée à la prise d'IDV.

## Discussion

Cette étude réalisée sur une durée de suivi plus longue et avec un nombre de patients plus important, y compris des patients non naïfs de traitement antirétroviral, conforte les résultats de l'évaluation intermédiaire précédente [20]. Le traitement antirétroviral bien conduit est faisable et aussi efficace dans le contexte africain que dans les pays du Nord, malgré un stade clinique avancé à l'initiation du traitement chez des patients infectés par un sous-type non B du VIH-1.

Les résultats virologiques et immunologiques étaient comparables à ceux des pays occidentaux [3, 11, 14, 15, 28]. La proportion de patients avec une charge virale plasmatique indétectable dans l'analyse sous traitement restait stable à un niveau satisfaisant au-delà de la première année, et la récupération immunitaire était régulièrement croissante tout au long des 30 mois de suivi. Dans ce contexte, la proportion médiocre de patients avec une charge virale plasmatique indétectable dans l'analyse en intention de traiter pourrait s'expliquer essentiellement par le nombre élevé de patients décédés ou perdus de vue considérés comme des échecs.

La mortalité était en effet particulièrement élevée (11,6 pour 100 personnes-année). Tous les patients décédés étaient au stade sida dès leur inclusion et il a été montré que le traitement antirétroviral était moins efficace chez les patients à un stade avancé de la maladie [6, 13]. Dans notre étude, ceci a été confirmé par l'association de la mortalité avec un état général altéré à l'inclusion. Par ailleurs, la grande majorité des décès sont survenus pendant les premiers mois de traitement, avant que les défenses immunitaires ne retrouvent leur pleine fonctionnalité [8, 19, 21, 23]. Or la principale cause de décès chez nos patients fortement immunodéprimés était infectieuse. Dès lors, les efforts de dépistage et de traitement des infections intercurrentes doivent être intensifiés. De plus, le traitement antirétroviral était interrompu depuis plusieurs semaines au moins, soit pour raison médicale soit pour rupture d'observance, chez la majorité des patients décédés.

Le bon niveau global d'observance, mesuré sur la base des informations rapportées par les patients au médecin, bien que probablement surestimé [9], était comparable à celui mesuré par le pharmacien (cf. chapitre II.1) et était corroboré par la bonne réponse virologique et immunologique au traitement et la faible

incidence des résistances virales pendant le suivi (cf. chapitre III.2). Toutefois, ce bon niveau global d'observance ne doit pas masquer les problèmes d'observance importants rencontrés par certains patients, le plus souvent pour des raisons financières (la plupart des données de cette étude concernent la période antérieure à la réduction du prix des ARV, au cours de laquelle la participation financière demandée aux patients était trop élevée pour certains d'entre eux malgré la subvention gouvernementale). Certains mois, plus de 10 % des patients avaient ainsi une observance très mauvaise ( $\leq 75$  % des prises respectées). Le niveau minimal d'observance requis pour une bonne efficacité du traitement est méconnu, mais l'analyse des facteurs associés à la mortalité montrait qu'un niveau d'observance d'au moins 95 % était indispensable, confirmant les résultats rapportés par d'autres auteurs [24, 25]. Dans notre étude, un seuil d'observance fixé à 90 % n'était pas associé à une différence significative (données non présentées). Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer le seuil d'observance en deçà duquel les mesures de soutien à l'observance doivent être renforcées.

Globalement, le traitement antirétroviral a été bien toléré et la majorité des effets indésirables étaient d'intensité faible ou modérée. Toutefois, bien qu'habituellement d'intensité faible ou modérée, les troubles digestifs souvent liés à la prise d'indinavir ont posé de réels problèmes d'observance et de prise en charge thérapeutique conduisant parfois à l'interruption totale ou partielle du traitement. Le problème était d'autant plus aigu que l'indinavir était la seule molécule disponible pouvant être associée à 2 INRT pour une trithérapie au début de l'ISAARV. La disponibilité depuis fin 2000 d'un autre IP et d'un INNRT permet maintenant des alternatives salutaires, qui devraient renforcer l'efficacité globale du programme.

Si cette étude montre que le traitement antirétroviral est faisable et efficace dans le contexte africain, elle montre aussi les limites de l'ISAARV, en particulier le dépistage et le traitement des infections intercurrentes. Ces informations sont particulièrement utiles au moment de l'extension progressive de l'Initiative à l'ensemble du pays, suite à la réduction du prix des ARV. Le renforcement de la prise en charge des infections intercurrentes devrait être une priorité absolue pour les structures disposant déjà des ARV et un pré-requis pour les futures structures impliquées. Au-delà des objectifs d'échelle, la qualité de la prise en charge des patients par les ARV devra, comme au début, continuer à guider les choix de l'ISAARV.

## Références bibliographiques

1. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C, and the LIVERHAART group. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV. The role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; 29 (1) : 41-8.

2. Adjé C, Cheingsong R, Roels TH, Maurice C, Djomand G, Verbiest W, *et al.* High prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients receiving antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 26 (5) : 501-06.
3. Carr A, Chuah J, Hudson J, French M, Hoy J, Law M, *et al.* A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection : the OzCombo1 study. *AIDS* 2000 ; 14 (9) : 1171-80.
4. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000 ; 356 : 1423-30.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992 ; 41 : 1-19.
6. Chêne G, Binquet C, Moreau JF, Neau D, Pellegrin I, Malvy D, *et al.* Change in CD4<sup>+</sup> cell count and the risk of opportunistic infection or death after highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998 ; 12 (17) : 2313-20.
7. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Soc Sci Med* 2000 ; 50 : 1599-605.
8. Connors M, Kovacs JA, Krevat S, Gea-Banacloche JC, Sneller MC, Flanigan M, *et al.* HIV infection induces changes in CD4<sup>+</sup> T-cell phenotype and depletions within the CD4<sup>+</sup> T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nature Med* 1997 ; 3 (5) : 533-40.
9. Costagliola D, Barberousse C. Comment mesurer l'observance ? In : Bessette D, Bungener M, Costagliola D, Flori YA, Matheron S, Morin M, *et al.*, editors. *L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Mesure, déterminants, évolution.* Paris : ANRS – Collection sciences sociales et sida, 2001 : 33-42.
10. Desclaux A. L'observance en Afrique : question de culture ou « vieux problème » de santé publique ? In : Bessette D, Bungener M, Costagliola D, Flori YA, Matheron S, Morin M, *et al.*, editors. *L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Mesure, déterminants, évolution.* Paris : ANRS – Collection sciences sociales et sida, 2001 : 57-66.
11. Eron Jr. JJ, Murphy RL, Peterson D, Pottage J, Parenti DM, Jemsek J, *et al.* A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals : selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000 ; 14 (11) : 1601-10.
12. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, *et al.* Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000 ; 1 (2) : 107-15.
13. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, Lancar R, Allavena C, Bentata M, *et al.* Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS* 2000 ; 14 (2) : 141-9.
14. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997 ; 337 (11) : 734-9.
15. Hammer SM, Squires KE, Hugues MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997 ; 337 (11) : 725-33.
16. Harries A, Nyangulu D, Hargreaves N, Kaluwa O, Salaniponi F. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2001 ; 358 : 410-4.

17. Hogg RS, Weber AE, Craib KJP, Anis AH, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, *et al.* One world, one hope : the cost of providing antiretroviral therapy to all nations. *AIDS* 1998 ; 12 (16) : 2203-9.
18. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York : John Wiley & Sons, 1989.
19. Kim S, Hugues MD, Hammer SM, Jackson JB, DeGruttola V, Katzenstein DA, *et al.* Both serum HIV type 1 RNA levels and CD4<sup>+</sup> lymphocyte counts predict clinical outcome in HIV type 1-infected subjects with 200 to 500 CD4<sup>+</sup> cells per cubic millimeter. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000 ; 16 (7) : 645-53.
20. 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.
21. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998 ; 351 : 1682-6.
22. Malaty L, Kuper J. Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug Saf* 1999 ; 20 : 147-69.
23. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, Alario C, Sacco G, Santini Muratori D, *et al.* Long-term evaluation of T-cell subsets and T-cell function after HAART in advanced stage HIV-1 disease. *AIDS* 1999 ; 13 (10) : 1187-93.
24. Moatti JP, Spire B, Duran S. Un bilan des recherches socio-comportementales sur l'observance des traitements dans l'infection à VIH : au delà des modèles biomédicaux. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2000 ; 48 (2) : 182-97.
25. 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 (1) : 21-30.
26. Savès M, Vandentorren S, Daucourt V, Marimoutou C, Dupon M, Couzigou P, *et al.* Severe hepatic cytolysis : incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine cohort, France, 1996-1998. *AIDS* 1999 ; 13 (17) : F115-F21.
27. Servais J, Schmit JC, Arendt V, Lambert C, Staub T, Robert I, *et al.* Three-year effectiveness of highly active antiretroviral treatment in the Luxembourg HIV cohort. *HIV Clin Trials* 2000 ; 1 (2) : 17-24.
28. The AVANTI study group. AVANTI 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV-infected antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2000 ; 14 (4) : 367-74.
29. Toure-Kane C, Montavon C, Faye MA, Gueye PM, Sow PS, Ndoye I, *et al.* Identification of all HIV type 1 group M subtypes in Senegal, a country with low and stable seroprevalence. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000 ; 16 (6) : 603-9.
30. Afrique. Traitements antirétroviraux chez les personnes infectées par le VIH. Recommandations actualisées, octobre 2000. ANRS, IMEA, IRD, Société africaine contre le sida, Onusida, PNLS-Sénégal, PNLS-Côte d'Ivoire, IAS (Éd. ANRS, versions française et anglaise).
31. Vergne L, Malonga-Louellet G, Mistoul I, Mavoungou R, Mansaray H, Peeters M, *et al.* Resistance to antiretroviral treatment in Gabon : need for implementation of guidelines on antiretroviral therapy use and HIV-1 drug resistance monitoring in developing countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; 29 (2) : 165-8.

# L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux

Analyses  
économiques,  
sociales,  
comportementales  
et médicales

anRS

Agence nationale  
de recherches sur le sida



# Sommaire

AVANT-PROPOS	
<i>Michel Kazatchkine</i> .....	XI
Présentation de l'ouvrage.....	1
Présentation de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux <i>Ndoye I., Taverne B., Desclaux A., Lanièce I., Egrot M., Delaporte E., Sow P.S., Mboup S., Sylla O., Ciss M.</i> .....	5
L'ISAARV dans le contexte international. Chronogramme .....	20
<b>Partie I. L'accès au traitement</b>	
I.1 Modalités de sélection et profil social des patients <i>Lanièce I., Desclaux A., Sylla O., Taverne B., Ciss M.</i> .....	25
I.2 Accessibilité financière de l'ISAARV et impact microéconomique pour les patients <i>Lanièce I., Desclaux A., Sylla O., Taverne B., Ciss M.</i> .....	41
I.3 Coûts directs du suivi médical à la charge des patients hors antirétroviraux <i>Canestri A., Taverne B., Thiam S., Laurent C., Ndir A., Schiemann R., Landman R.</i> .....	55
I.4 Le système d'approvisionnement et de financement des médicaments antirétroviraux <i>Ciss M., Vinard P., Diop K.</i> .....	67

I.5 La solidarité familiale dans la prise en charge des patients : réalités, mythes et limites <i>Sow K., Desclaux A.</i> .....	79
--	----

**Partie II. L'observance des traitements antirétroviraux et ses déterminants**

II.1 L'observance des traitements antirétroviraux et ses déterminants. Analyse quantitative <i>Lanièce I., Desclaux A., Ciss M., Diop K., Ndiaye B.</i> .....	97
II.2 L'observance des traitements antirétroviraux et ses déterminants. Analyse qualitative <i>Sow K., Desclaux A.</i> .....	109
II.3 Le dispositif d'appui à l'observance de l'ISAARV <i>Desclaux A., Sylla O., Lanièce I., Mbodj F., Ciss M., Diop K.</i> .....	119
II.4 L'adhésion au traitement antirétroviral <i>Sow K., Desclaux A.</i> .....	129

**Partie III. L'efficacité et l'impact du traitement**

III.1 Efficacité et tolérance du traitement antirétroviral dans le contexte de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux <i>Laurent C., Ngom Gueye N.F., Diakhaté N., Gueye P.M., Diouf M., Lanièce I., Touré Kane N.C., Ndir A., Abraham B., Liégeois F., Awa Faye M., Mboup S., Delaporte E., Ndoye I., Sow P.S.</i> .....	143
III.2 Faible taux de survenue de souches VIH-1 résistantes aux ARV chez des patients sous traitement antirétroviral au Sénégal <i>Touré Kane N.C., Vergne L., Laurent C., Diakhaté N., Ngom Gueye N.F., Gueye P.M., Diouf M., Sow P.S., Faye M.A., Liégeois F., Ndir A., Peeters M., Ndoye I., Mboup S., Delaporte E.</i> .....	157
III.3 Vivre avec un traitement antirétroviral au Sénégal <i>Sow K., Desclaux A.</i> .....	169
III.4 Accompagnement et soins psychologiques pour les patients sous traitement antirétroviral au Sénégal <i>Bronsard G., Boissy L., Sylla O.</i> .....	179



## **Partie IV. L'impact du programme dans le système de soins**

IV.1 L'impact des traitements antirétroviraux dans le paysage associatif sénégalais de lutte contre le sida

*Mbodj F., Taverner B.* ..... 195

IV.2 La protection sociale et la prise en charge des coûts liés au sida

*Laborde-Balen G., Taverner B.* ..... 207

IV.3 La circulation des médicaments antirétroviraux au Sénégal

*Egrot M., Taverner B., Ciss M., Ndoye I.*..... 221

## **Conclusion**

Bilan de l'ISAARV (1998-2001)

*Lanièce I., Desclaux A., Taverner B., Delaporte E., Ciss M., Sow P.S., Sylla O.*..... 233

Perspectives

*Ndoye I., Lanièce I., Desclaux A., Taverner B., Delaporte E., Ciss M., Sow P.S., Sylla O.*..... 243

Liste des sigles..... 251

Liste des figures ..... 252

Liste des tableaux ..... 254

Acteurs de l'ISAARV ..... 255

Présentation des auteurs ..... 259