



Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°113 - décembre/janvier 04

VIH - "ONCE A DAY"

Stratégie thérapeutique en une prise par jour au Sénégal : succès et limites

Alioune Blondin Diop

service des maladies infectieuses, Hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

**Once-a-day
highly active
antiretroviral
therapy in
treatment-
naïve HIV-1-
infected
adults in
Senegal**

Landman R.,
Schiemann R.,
Thiam S.,
Vray M.,
Canestri A.,
Mboup S.,
Toure Cane
C., Delaporte
E., Sow P.S.,
Faye M.A.,
Gueye M.,
Peytavin G.,
Dalban C.,
Girard P.M.,
Ndoye I.
AIDS, 2003,
17, 1017-22

**Cette étude menée à Dakar démontre que des stratégies
thérapeutiques privilégiant la baisse du nombre de comprimés**

d'antirétroviraux et tenant compte du contexte africain peuvent s'accompagner d'un succès thérapeutique. Elle montre aussi que, dans un pays à ressources limitées, une méthodologie rigoureuse d'étude et d'essai thérapeutique est tout à fait reproductible. Quant aux conditions d'un essai thérapeutique, quel pays africain disposera des moyens suffisants pour les reproduire dans la réalité des traitements ?

L'arrivée des antirétroviraux en 1996 en Europe et aux Etats-Unis a totalement modifié le pronostic de la maladie VIH grâce à une réduction sensible de la morbidité et de la mortalité.

Ces traitements, pour la plupart non disponibles dans les pays d'Afrique, ont suscité un tel intérêt que certains pays dont la séroprévalence était restée basse (c'est le cas du Sénégal) se sont lancés dans une initiative d'accès aux antirétroviraux. Ce pays a mis en place en 1998 l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux. Après avoir posé les critères cliniques et biologiques d'inclusion des patients en se basant sur la classification CDC d'Atlanta, une première cohorte de 60 patients a été constituée, coordonnée par le programme national de lutte contre le sida du Sénégal et l'ANRS.

Une trithérapie associant l'indinavir et deux inhibiteurs nucléosidiques a été proposée. Cette trithérapie, efficace sur le plan immunovirologique, a été très vite confrontée à des difficultés d'observance décrites par les patients et liées au nombre élevé de comprimés et de prises ainsi qu'à la survenue fréquente d'interactions médicamenteuses avec les antituberculeux.

Dans le souci d'accentuer l'observance thérapeutique dans le contexte sénégalais, où l'importance du nombre de prises, associée aux difficultés socio-économiques, constituait un élément de mauvaise adhésion, une étude pilote non randomisée proposant une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) en une prise unique quotidienne a été menée par l'Institut médical épidémiologique africain (IMEA) et le Centre hospitalier de Fann, à Dakar, en partenariat avec l'hôpital principal de Dakar, sous la conduite du Dr Landman.

Les critères d'inclusion ont été les suivants : patients naïfs d'antirétroviraux, charge virale supérieure à 30000 copies,

taux de CD4 compris entre 50 et 500 CD4/mm³, absence d'infection opportuniste évolutive et, pour les femmes, absence de grossesse.

L'étude a été acceptée par le comité d'éthique de Dakar, et les patients ont signé un consentement éclairé. Le coût des médicaments a été supporté par les firmes pharmaceutiques dont les produits ont été utilisés dans l'étude.

Tous les patients de l'essai recevaient de la didanosine, du ténofovir et de l'efavirenz en une prise. Il est à noter que la dose d'efavirenz est à augmenter quand les patients sont sous antituberculeux.

Les mesures des lymphocytes CD4 et de la charge virale étaient réalisées au moment de l'inclusion puis à 3, 6, 12 et 15 mois. L'adhésion au traitement était évaluée par des médecins expérimentés assistés par un pharmacien. A chaque visite, on procédait à l'évaluation du nombre de prises avec un questionnaire répertoriant le nombre d'oublis pendant les trois derniers jours associé à une enquête sociale. Cette évaluation de l'observance était réalisée tous les mois.

L'observance était aussi évaluée en procédant à un dosage des concentrations résiduelles des antirétroviraux à 1 et 6 mois, 12 heures après la dernière prise.

Toutes les données étaient contrôlées et analysées en France dans le centre de méthodologie.

La mesure de la charge virale a été établie par la technique de Roche ultra-sensible (seuil de détection à 50 copies). Le contrôle de la qualité de la mesure de la charge virale a été fait par une équipe du CHU de Montpellier, les CD4 ont été mesurés par cytométrie de flux et le dosage plasmatique des antirétroviraux a été réalisé par l'équipe de pharmacologie de l'hôpital Bichat à Paris.

L'analyse des résultats a été effectuée en intention de traiter.

De novembre 1999 à mars 2000, 40 patients ont été inclus dans cette étude, dont une moitié de femmes. Tous les patients inclus étaient naïfs de tout traitement ; 75% étaient Sénégalais, 25% d'autres nationalités d'Afrique de l'Ouest. Tous avaient été contaminés par voie sexuelle. L'âge moyen était de 37 ans et le poids moyen était de 59 kg.

15% des patients étaient au stade A de la classification CDC d'Atlanta, 40% au stade B et 45% au stade C. Parmi les patients au stade C, 7 patients avaient une histoire de tuberculose pulmonaire ou une tuberculose d'une autre

localisation.

Le taux moyen de CD4 était de 164/mm³ et la charge virale moyenne était de 5,4 log.

A l'inclusion, 17 patients recevaient du Bactrim® en prophylaxie des infections opportunistes et 3 recevaient de la rifampicine ainsi que de l'isonazide comme traitement d'entretien d'une tuberculose. L'étude sociale révélait que la majorité des patients inclus dans l'étude avaient des conditions de vie précaires : 35% des patients étaient chômeurs, 40% des femmes étaient célibataires et 10% étaient divorcés. La plupart des femmes avaient au moins deux enfants à charge et 40% n'avaient jamais été scolarisées. 50% des patients inclus dans l'étude avaient parlé de leur statut VIH à au moins un membre de leur famille, les autres préférant garder le secret.

Au premier temps d'évaluation, c'est-à-dire au sixième mois de l'étude, le pourcentage de patients dont la charge virale était indétectable à moins de 500 copies était de 95%. Au quinzième mois, la moyenne de la baisse de charge virale était de 3,4 log et le gain de lymphocytes CD4 était de 199/mm³.

Aucun des patients dont la charge virale était restée détectable à 6 mois n'a développé d'infection opportuniste. Chez ces patients en échec, la charge virale était de 4,35 log et le taux de CD4 moyen de 234.

Des gains pondéraux ont été constatés (en moyenne, plus 4,2 kg et 5,1 kg respectivement à 6 et à 12 mois).

Aucune sortie de l'étude de patients n'a été liée à la survenue d'effets indésirables graves.

95% des patients ont déclaré avoir pris l'ensemble des comprimés les trois jours précédant l'interrogatoire. Ces chiffres ont été confirmés par les dosages plasmatiques des antirétroviraux.

L'intérêt de l'étude est triple. Elle démontre de façon éloquente que les traitements antirétroviraux peuvent être dispensés sur le continent africain et que certaines stratégies thérapeutiques qui privilégient la baisse du nombre de comprimés et qui tiennent compte du contexte social peuvent s'accompagner d'un succès thérapeutique. Par ailleurs, dans un pays à ressources limitées, une méthodologie rigoureuse d'étude et d'essai thérapeutique est tout à fait reproductible.

Dans un contexte socioculturel différent, l'observance

thérapeutique est comparable à celle des pays du Nord.

On peut déplorer, sur le plan méthodologique, que l'étude n'ait pas été comparative avec une autre trithérapie. Une étude randomisée aurait été méthodologiquement plus informative. D'autre part, quarante patients reste un nombre limité pour pouvoir extrapoler sur la réalité des résultats et leur reproductibilité à l'échelle africaine.

Enfin, des études d'observance menées en Europe montrent que si l'observance est en général satisfaisante à 1 an, elle baisse de façon sensible à partir de 2 années de traitement.

Qu'en sera-t-il au Sénégal d'une part, et dans les pays à forte prévalence d'autre part ?

Pour terminer, les conditions de l'étude sont idéales parce que menées dans le cadre d'un essai thérapeutique ; quel pays africain disposera des moyens suffisants pour reproduire ces conditions dans la réalité des traitements ?