

Efficacité et tolérance de l'association ténofovir–lamivudine–éfavirenz chez les patients VIH-1 à la clinique des maladies infectieuses du CHNU de Fann à Dakar

Efficacy and tolerance of tenofovir–lamivudine–efavirenz combination in HIV-1 patients in Fann Teaching Hospital in Dakar

S.A. Diop · L. Fortes-Déguénonvo · M. Seydi · A.B. Dieng · C.D. Basse · N.M. Manga · N.M. Dia · G. Ndaw · C.T. Ndour · M. Soumaré · B.M. Diop · P.S. Sow

Reçu le 9 juin 2012 ; accepté le 27 septembre 2012
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2012

Résumé L'objectif de cette étude est de mesurer l'efficacité et d'évaluer la tolérance de l'association ténofovir–lamivudine–éfavirenz (TDF–3TC–EFV) par une étude rétrospective descriptive et analytique de 2007 à 2011. Cent patients ont été inclus. Au cours du suivi, leur poids a augmenté d'environ 8 kg en un an ainsi que le taux de lymphocytes TCD4 d'environ 100/mm³ à la deuxième année. Une réduction de la charge virale avec 71 % des patients en succès virologique au 24^e mois de traitement a été notée. Quatre-vingt-douze malades ont présenté au moins un effet indésirable majoritairement de grade 1 ou 2 (96,36 %), occasionnant dans quatre cas un changement de traitement pour insuffisance rénale. L'association TDF–3TC–EFV est certes efficace, mais non dénuée d'effets secondaires, d'où la nécessité d'une surveillance rigoureuse.

Mots clés Efficacité · Tolérance · ARV · TDF–3TC–EFV · Hôpital · Dakar · Sénégal · Afrique intertropicale

Abstract We conducted a study to evaluate the efficacy and tolerance of the tenofovir (TDF), lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) combination regimen in HIV-1 patients by a descriptive analytical retrospective study of all HIV-1 patients receiving TDF–3TC–EFV combination between 2007 and 2011. Collected data was analysed using EpiInfo™ version 6.04. One hundred patients were included, with an average follow-up duration of 27 months and 19 days (± 21 months and 14 days). We observed an average

increase in body weight of about 8 kg per annum, with an average rise in CD4 count of 100/mm³ by the end of the second year. A reduction in viral load with 71% of patients in therapeutic success at 24 month of treatment was noted. Ninety-two patients presented with at least one side effect, mostly being Grade 1 or 2 (96.36%). Neurological (24 patients) and digestive (20 patients) complaints comprised the commonest reported side effects. Four patients had adverse effects severe enough to warrant a change in treatment regimen, principally due to renal insufficiency. Thirteen subjects died. Patients receiving TDF–3TC–EFV combination therapy need rigorous surveillance because this combination, although efficient, is not without significant adverse effects.

Keywords Efficiency · Tolerance · ARV · TDF–3TC–EFV · Hospital · Dakar · Senegal · Sub-Saharan Africa

Introduction

Depuis l'abandon de la stavudine (d4T) et l'introduction du ténofovir (TDF) en première ligne dans les dernières recommandations de l'OMS, un nombre croissant de patients VIH bénéficient d'une trithérapie antirétrovirale incluant le TDF. De nombreuses études ont confirmé l'efficacité et la tolérance de ces trithérapies [1,2,6,9]. Il demeure cependant que les protocoles incluant le TDF restent encore insuffisamment étudiés en pratique courante en Afrique subsaharienne. C'est pourquoi nous avons mené cette étude qui a pour objectifs de mesurer l'efficacité et d'évaluer la tolérance du TDF en association avec la lamivudine (3TC) et l'éfavirenz (EFV), une des associations les plus fréquemment utilisées en première ligne chez les patients VIH-1.

S.A. Diop · L. Fortes-Déguénonvo · M. Seydi · A.B. Dieng · C.D. Basse · N.M. Manga · N.M. Dia · G. Ndaw · C.T. Ndour · M. Soumaré · B.M. Diop · P.S. Sow
Service des maladies infectieuses,
centre hospitalier national universitaire de Fann,
BP 5035, Dakar, Sénégal

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique du 1^{er} janvier 2007 au 30 mars 2011 concernant les patients VIH-1 suivis au service des maladies infectieuses (SMI) du centre hospitalier national universitaire de Fann, traités avec l'association TDF + 3TC + EFV. Ces patients remplissaient les critères d'inclusion au traitement antirétroviral (ARV) de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux (ISAARV) qui étaient :

- patient symptomatique au stade B ou C de l'infection à VIH selon la classification CDC 1993 ;
- patient paucisymptomatique avec un taux de CD4 inférieur ou égal à 350 cellules/mm³ ;
- patient asymptomatique avec un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³.

Les données cliniques, biologiques, immunovirologiques et les effets indésirables (EI) ont été recueillis à l'inclusion, au premier mois, puis tous les six mois, et analysés avec le logiciel ÉpiInfo™ version 6.04 (OMS, CDC) [$p \leq 5\%$]. Les patients ont été suivis durant un temps variable en fonction de leur date d'inclusion. Les critères de jugement d'une bonne efficacité étaient une bonne amélioration clinique, une restauration immunitaire et une diminution de la charge virale jusqu'à être indétectable (seuil < 50 copies). La tolérance était appréciée sur l'apparition ou non d'un EI. Pour retenir qu'une manifestation en était un, nous nous sommes basés sur les critères d'imputabilité tels que décrits par l'OMS [12].

Résultats

Cent patients ont ainsi été inclus sur un total de 1 300 patients sous traitement ARV suivis dans ce centre durant la période d'étude. Ces patients ont bénéficié de cette combinaison en première intention majoritairement du fait d'une anémie contre-indiquant l'utilisation de l'AZT, d'une coinfection VIH/VHB ou ont bénéficié de ce traitement secondairement, suite au retrait du d4T.

Leur âge moyen était de 43,11 ± 9,43 ans. Les hommes étaient plus nombreux que les femmes. Au début du traitement ARV, près de la moitié d'entre eux étaient au stade 4 selon l'OMS. Sur ces 100 patients, 46 étaient naïfs de traitement ARV, les 54 autres recevaient ce schéma en seconde intention. Leur observance, appréciée par les médecins après interrogatoire du patient, était jugée bonne dans la majorité des cas. Les principaux médicaments associés aux ARV étaient le cotrimoxazole (73 % des patients), les antituberculeux (39 %), le fer (32 %). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Caractéristiques des patients VIH-1 traités avec TDF-3TC-EFV suivis à la clinique des maladies infectieuses du CHNU de Fann à l'inclusion / *Baseline characteristics of HIV-1 patients treated with TDF-3TC-EFV managed at the Infectious Diseases unit of the Fann Teaching Hospital.*

Variables étudiées	Valeur (n = 100)
Sexe M/F	53/47
Âge moyen (ans)	43,11 ± 9,43
Stades OMS	1-2 3 4
Anémie (hémoglobine ≤ 8 g/dl)	59 (9,07 g/dl ± 2,43)
Patients avec antigène Hbs positif	03
Clairance créatinine (ml/min)	70,98
CD4/mm ³	< 50 :26 50-200 : 39 > 200 : 35
Durée du suivi (mois)	14,26 [0-45,11]
TARV naïfs/ <i>swith</i>	54/46
Observance bonne/mauvaise	85/15
Px traitements associés	CTZ 73 % TB 36 %

Sur le plan de l'efficacité clinique, une augmentation moyenne du poids corporel d'environ 8 kg en un an a été notée. Le poids médian était passé de 51 kg à l'inclusion, à 56, 60,5 et 64 kg respectivement à M6, M12 et M18, avec une répercussion sur l'indice de masse corporelle (IMC) qui a connu une hausse similaire. Aucun des patients n'a présenté d'infection opportuniste au cours du suivi. Treize patients, tous au stade sida, sont décédés au cours du suivi. Huit patients sont décédés avant le sixième mois de traitement. La cause du décès a été précisée chez deux patients : accident de la voie publique chez l'un et développement d'une tumeur œsophagienne chez l'autre.

L'efficacité immunologique est définie par une augmentation régulière et significative du taux de CD4. Le taux de lymphocytes TCD4+ médian était de 317,65 cellules/mm³ au moment de la mise en route du traitement ARV. Une augmentation à tous les stades de l'évaluation a été notée avec un gain moyen de 100 CD4/mm³ au 12^e mois de traitement.

Sur le plan virologique, la charge virale réalisée chez 31 patients était élevée avec une médiane de 8 544 copies/ml à l'inclusion. Après six mois de traitement, 15 sur les 31 patients (48 %) ayant eu une mesure de charge virale étaient en succès virologique, avec une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et 22 (71 %) avaient atteint ce résultat à M24. L'évolution clinicobiologique des patients aux différents stades est résumée dans le Tableau 2.

En ce qui concerne la tolérance, 60 EI ont été enregistrés, soit une fréquence de 0,60. Ces EI étaient le plus souvent

Tableau 2 Évolution clinicobiologique des patients VIH-1 traités avec TDF-3TC-EFV à différents stades de l'évolution / *Clinical and biological characteristics of HIV-1 patients treated with TDF-3TC-EFV at various stages of evolution.*

Période	IMC (kg/m ²)	CD4 moyen/mm ³ (effectif)	CV < 50 copies/ml (%)
Inclusion	17,6	317,65 ± 202 (76)	0
M6	19,4	438,18 ± 225 (63)	48
M12	20,9	429,3 ± 365,6 (32)	68
M18	22,1	341,14 ± 209,2 (22)	67
M24	22,1	281,25 ± 78,2 (15)	71

de type neurologique (24 cas, soit 40 %) et digestif (20 cas, soit 33,3 %). Les autres étaient de type dermatologique (trois cas), hématologique (trois cas), musculaire et ostéoarticulaire (trois cas), gynécoendocrinologique (trois cas), rénal (trois cas), cardiovasculaire (un cas). Sur les 58 EI dont le grade a été évalué, 48 (82,7 %) étaient de grade 1 ou 2 (Tableau 3).

Les EI les plus fréquemment rapportés au plan neurologique étaient les neuropathies périphériques (54 %) et les céphalées (12 %), tandis que le prurit était le seul EI dermatologique rapporté. Parmi les troubles digestifs, on notait surtout les nausées (25 %) et les vomissements (30 %). L'anémie représentait 5 % de l'ensemble des EI.

Les EI graves représentaient 17,2 % des cas et correspondaient dans 50 % des cas à des manifestations digestives et dans 30 % des cas à des manifestations rénales. Ces atteintes rénales ont été la cause principale des changements thérapeutiques intervenus dans notre étude. L'analyse rétrospective des trois patients ayant eu des atteintes rénales est que,

bien qu'ils avaient un taux de créatinine initial normal (14, 12 et 9 mg/l), leur clairance était basse (41,6, 44,2 et 37,7 ml/min).

Plus de la moitié des EI est survenue entre le premier et le sixième mois de traitement ARV. La survenue de ces EI n'était associée ni au sexe ($p = 0,508$), ni à l'âge ($p = 0,464$), ni au taux de CD4 au début du traitement ($p = 0,463$), ni au stade CDC ($p = 0,695$), ni au stade OMS ($p = 0,831$), ni à la durée du traitement ($p = 0,421$).

Discussion

Comme dans les études de Kiertiburanakul et al. en 2011 en Thaïlande et de Landman et al. au Sénégal [8,9], le gain de poids a reflété une bonne évolution avec une augmentation significative de la moyenne du poids au bout d'une année de traitement.

Sur le plan immunologique et virologique, les résultats obtenus dans notre série étaient certes bons, mais légèrement en deçà de ceux observés dans des études antérieures. Dans l'étude menée par Cassetti et al. [1], environ 96 % des patients avaient un taux plasmatique d'ARN viral inférieur à 50 copies/ml à la 144^e semaine. Dans cette même étude, le taux de CD4+ a augmenté progressivement tout au long de l'étude, avec une augmentation moyenne de base du taux de CD4+ à la semaine 144 de 273 cellules/mm. De même, Landman et al. retrouvaient 77,5 % de patients en succès virologique après 96 semaines de traitement [9].

La mortalité était particulièrement élevée (13 pour 100 personnes), mais aucun des décès n'était directement lié à la prise de l'association TDF-3TC-EFV. La grande majorité des décès sont survenus pendant les premiers mois de traitement, avant que les défenses immunitaires ne

Tableau 3 Répartition des effets indésirables rencontrés chez les patients VIH-1 traités avec TDF-3TC-EFV suivis au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann selon le grade / *Distribution of the side effects by grade of severity seen in HIV-1 patients treated with TDF-3TC-EFV at the Infectious Diseases unit of the Fann Teaching Hospital.*

Type d'effets indésirables	Grade				Nombre de patients
	1	2	3	4	
Neurologiques	15	9	0	0	24
Dermatologiques	1	2	0	0	3
Hématologiques	0	2	0	1	3
Digestifs	1	14	1	4	20
Ostéomusculaires	1	1	1	0	3
Cardiovasculaires	1	0	0	0	1
Gynécoendocrinologiques	0	1	0	0	1
Rénaux	0	0	2	1	3
Total	19	29	4	6	58

retrouvent leur pleine fonctionnalité, comme l'a montré Etard et al. dans leur étude où 50 % des décès étaient survenus la première année [5].

En ce qui concerne la tolérance, les EI étaient fréquents bien que d'intensité faible ou modérée comme dans les études de Chi et al. et de Cassetti et al. En 2007 [1,2]. Cependant, dans cette dernière étude, la fréquence des EI était légèrement supérieure à la nôtre, avec au moins un événement indésirable par patient. Dans cette étude, comme dans la nôtre, la majorité des EI étaient neuropsychiatriques, digestifs et dermatologiques. Cependant, du fait du caractère rétrospectif de notre étude, des EI ont pu passer inaperçus.

La forte prévalence des effets neuropsychiatriques pourrait être liée à l'EFV. Toutefois, ces troubles (céphalées, vertiges, insomnie, somnolence, dépression) ont également été décrits chez les patients traités par TDF. Une étude publiée en 2008 tend à affirmer que le TDF et l'EFV potentialisent mutuellement leurs effets secondaires (hépatiques et neurologiques) [10].

Les données existantes concernant la toxicité rénale du TDF suggèrent un faible taux de toxicité rénale chez les patients ne présentant pas d'anomalies rénales préalables [7] ou seulement une altération progressive et constante, mais légère de la fonction rénale réversible à l'arrêt du traitement [4,13]. La toxicité rénale du TDF est plus marquée chez les patients présentant, comme dans notre série, des anomalies rénales préalables [7]. Plusieurs marqueurs sont disponibles pour la surveillance de la fonction rénale tels la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gaul et le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD. Mais il n'existe aucun consensus sur la meilleure méthode à appliquer chez les personnes infectées par le VIH. Quoiqu'il en soit, il semblerait qu'une atteinte rénale soit significativement associée à l'utilisation de TDF bien que les différentes méthodes aient abouti à des résultats différents, la formule MDRD étant considérée comme plus précise, mais difficile à mettre en pratique dans les pays à ressources limitées [8].

Le syndrome de Fanconi également décrit sous TDF [9,11] n'a pas pu être mis en évidence dans notre étude, car la recherche de la protéinurie et de la glycosurie n'a pas été systématique, car non incluse dans le bilan standard de suivi des patients VIH au Sénégal.

Des EI tels qu'une déminéralisation osseuse dont le mécanisme pathogénique est commun à celui de l'altération de la fonction rénale n'ont pas été notés dans notre série, cependant trois cas d'atteintes ostéomusculaires à type de lombalgies et d'arthrite ont été signalés et devraient attirer l'attention, d'autant plus que dans l'étude de Cassetti et al., portant sur la même association que la nôtre, la surveillance de la déminéralisation osseuse a montré une légère diminution par rapport à la situation de départ [1]. Il faut noter que dans une étude menée sur une cohorte de patients sénégalais, les

patients VIH sous traitement ARV présentaient une densité minérale osseuse inférieure à celle de leurs homologues non infectés qu'ils soient ou non sous TDF [3].

Les EI prédominaient entre le premier et le sixième mois (44,4 %), et leur fréquence a régulièrement régressé à partir du sixième mois. Cela exige du clinicien une attention soutenue dès le début du traitement, mais également tout au long du suivi thérapeutique. Certaines limites sont inhérentes au caractère rétrospectif de notre étude. Il était parfois difficile d'avoir toutes les données concernant le suivi et certains EI ont pu passer inaperçus.

Conclusion

Dans l'ensemble, l'association TDF-3TC-EFV était efficace, mais non dépourvue d'EI dont certains pouvaient être graves, surtout chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une atteinte rénale préalable, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques. Son utilisation nécessiterait une vigilance de la part du prescripteur, d'abord au moment de l'instauration du traitement par une bonne évaluation de la fonction rénale, à l'aide de la clairance de la créatinine, ensuite en cours de traitement par un renouvellement du bilan rénal détaillé et une estimation de la minéralisation osseuse notamment dans la perspective d'une large utilisation du TDF.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, et al (2007) The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 8(3):164-72
2. Chi BH, Mwangi A, Giganti M, et al (2010) early clinical and programmatic outcomes with tenofovir-based antiretroviral therapy in Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 54(1):63-70
3. Cournil A, Eymard-Duvernay S, Diouf A, et al (2012) Reduced quantitative ultrasound bone mineral density in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Senegal. *PLoS One* 7(2): e31726. Epub 2012 Feb 16
4. De Beudrap P, Diallo MB, Landman R, et al (2010) Changes in the renal function after tenofovir-containing antiretroviral therapy initiation in a Senegalese cohort (ANRS 1215). *AIDS Res Hum Retroviruses* 26(11):1221-7. Epub 2010 Sep 21
5. Etard JF, Ndiaye I, Thierry-Mieg M, et al (2006) Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. *AIDS* 20(8):1181-9
6. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al (2004) Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 292(2):191-201

7. Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, et al (2008) The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naive patients. *AIDS* 22(16):2155–63
8. Kiertiburanakul S, Chaisiri K, Kasettrat N, et al (2011) Monitoring of renal function among HIV-infected patients receiving tenofovir in a resource-limited setting. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 10(5):297–302. Epub 2011 May 23
9. Landman R, Poupard M, Diallo M, et al (2009) Tenofovir-emtricitabine-efavirenz in HIV-1-infected adults in Senegal: a 96-week pilot trial in treatment-naive patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 8(6):379–84. Epub 2009 Sep 15
10. Lattuada E, Lanzafame M, Carolo G, et al (2008) Does tenofovir increase efavirenz hepatotoxicity? *AIDS* 22(8):995
11. Ondounda M, Tanon A, Ehui E, et al (2011) Le syndrome de Fanconi induit par le ténofovir en Afrique : deux cas en Côte-d'Ivoire. *Med Mal Infect* 41(2):105–7. Epub 2010 Sep 15
12. OMS (2010) Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent. Recommandations pour une approche de santé publique
13. Woodward CL, Hall AM, Williams IG, et al (2009) Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med* 10(8):482–7. Epub 2009 May 6