

Observance à long terme au traitement antirétroviral au Sénégal

Long term adherence to HAART in Senegal

M. Bastard · M. Basty Koita Fall · et le groupe d'étude de la Cohorte ANRS 1215

Reçu le 10 octobre 2012 ; accepté le 27 janvier 2014
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2014

Résumé L'observance est un des principaux prédicteurs du succès de la thérapie antirétrovirale. Une initiative gouvernementale a été lancée au Sénégal en 1998 permettant un accès à la thérapie antirétrovirale aux patients infectés par le VIH. Les mesures d'observance ont été collectées à l'aide d'un décompte des comprimés et d'un questionnaire pour 330 patients. Trois groupes de patients et une meilleure observance chez les femmes ont été révélés. Les hommes et les patients ayant un niveau faible d'observance durant le suivi sont indépendamment associés à une plus forte mortalité. Cette étude révèle une meilleure observance chez les femmes et identifie un important groupe de patients susceptibles de développer une résistance aux antirétroviraux.

Mots clés Cohorte ANRS 1215 · PVVIH · VIH · ARV · Thérapie antirétrovirale · Observance · Genre · Dakar · Sénégal · Afrique intertropicale

Abstract Adherence is one of the main predictors of antiretroviral treatment success. A governmental initiative was launched in 1998 for HIV-infected patients in Senegal to provide access to highly active antiretroviral therapy (HAART). Adherence measurements, defined as pills taken/pills prescribed, were assessed between November 1999 and June 2010 using a pill count along with a questionnaire for 330 patients. Predictors of adherence and identification of adherence trajectories were explored through latent class mixed model. We

also performed a survival analysis using Cox proportional hazard model. Three adherence behaviours were revealed as well as a better adherence for women. A third of patients had a high adherence trajectory over time and a third had an intermediate one. Male gender and low adherence behaviour over time were independently associated with a higher mortality rate. This study shows that an overall good adherence can be obtained in the long term in Senegal, suggests a better adherence for women and points out a large subsample of patients with intermediate level of adherence behaviour who are at risk for developing resistance to antiretroviral drugs.

Keywords ANRS 1215 Cohort · PLHIV · HIV · ART · Antiretroviral therapy · Adherence · Gender · Dakar · Senegal · Sub-Saharan Africa

Introduction

L'observance, définie comme le processus suivant lequel le patient suit les recommandations du médecin avec régularité, est un marqueur pronostic indiscutable de l'efficacité du traitement antirétroviral. Selon les études publiées, la non-observance chez les patients adultes infectés par le VIH se situe entre 33 % et 88 %, alors qu'une observance d'au moins 95 % est requise pour garantir une suppression virale continue et complète [1]. Cependant, en l'absence de standard de référence, l'observance est très difficile à estimer. Des facteurs liés au patient, au traitement et au temps affectent l'observance. On sait aussi que, pour chaque individu, l'observance est toujours susceptible de se modifier. L'observance à long terme des traitements antirétroviraux en Afrique est une question essentielle. L'étude conduite auprès des patients de la cohorte ANRS 1215 au Sénégal a permis de mesurer l'observance et d'en analyser les principaux déterminants pendant les dix premières années de traitement ARV [4,5].

M. Bastard (✉)
Epicentre, 8, rue Saint-Sabin, 75011 Paris, France
e-mail : mathieu.bastard@geneva.msf.org

M. Basty Koita Fall
Centre de recherche et de formation à la prise en charge clinique de Fann, Centre hospitalier national universitaire de Fann, Dakar, Sénégal

et le groupe d'étude de la Cohorte ANRS 1215
Le groupe d'étude de la cohorte ANRS sera décrit pour l'ensemble des articles regroupés dans ce numéro et concernant des travaux réalisés à partir de données issues de la cohorte ANRS 1215

Méthode

Au total, 404 patients adultes infectés par le VIH-1 ont été inclus dans la cohorte observationnelle ANRS 1215 à Dakar entre août 1998 et avril 2002 (une présentation détaillée de la cohorte est disponible [6]). Les mesures d'observance ont débuté en novembre 1999 et concernaient seulement les 180 premiers patients inclus. En mai 2004, les mesures d'observance ont débuté pour les 224 autres patients, et par conséquent, étaient manquantes pour au moins les deux premières années de leur thérapie. Durant la visite au centre de dispensation, les mesures d'observance étaient conduites par le pharmacien dispensateur. Pour chaque antirétroviral, l'observance était calculée comme le nombre de comprimés pris sur le nombre de comprimés prescrits. L'observance globale est exprimée comme la moyenne des observances à chaque médicament antirétroviral.

Toutes les données des visites survenant jusqu'au 30 juin 2010 ont été incluses dans les analyses. Une bonne observance est définie comme une observance $\geq 95\%$. Un modèle linéaire mixte à variable latente a été utilisé pour identifier les déterminants d'une bonne observance ainsi que des trajectoires typiques de bonne observance dans le temps. Un modèle de Cox a ensuite été ajusté pour étudier le lien entre les trajectoires d'observance et la mortalité des patients sous traitement.

Résultats

Les analyses d'observance incluait 329 patients, 146 hommes et 183 femmes. L'âge médian était de 37 ans (intervalle inter quartile (IIQ), 31-43), et 41 % des patients étaient au stade B et 54 % au stade C. A l'inclusion, la charge virale médiane était de 5,2 \log_{10} copies/ml (IIQ, 4,7-5,6) et le taux médian de CD4 était de 139 cellules/ μl (IIQ, 59-221). L'indinavir (IDV) était l'IP (inhibiteurs de la protéase du VIH) le plus prescrit (39 % des régimes initiaux). Une prophylaxie au cotrimoxazole était prescrite à 76 % des patients au début de leur thérapie.

Après cinq ans sous traitement, seulement 14 patients avaient été perdus de vue. Sur toute la période de suivi, l'observance moyenne était de 93,0 % (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %), 92,3-93,3 %), et la proportion de bons observants était de 76,3 % (IC 95 %, 75,5-77,0 %).

Les tendances linéaires et quadratiques du temps sous traitement, respectivement décroissante et croissante, étaient significatives. Les régimes à base d'IDV avaient un impact négatif sur la bonne observance (meilleure avec le temps), alors qu'une prophylaxie au cotrimoxazole était significativement associée à une meilleure observance. De plus, l'effet du sexe était significatif et montrait une meilleure observance chez les femmes.

Trois trajectoires typiques de bonne observance ont été révélées (Fig. 1). La première trajectoire représentait 33,5 % des patients ayant une trajectoire basse d'observance. La seconde trajectoire représentait 30,5 % des patients ayant une trajectoire intermédiaire d'observance, avec une probabilité d'être bon observant qui décroît jusqu'à la quatrième année de traitement, puis se stabilise aux alentours de 0,7 avant de remonter légèrement au cours des dernières années. La troisième trajectoire représentait 36 % des patients ayant une trajectoire haute d'observance.

Le modèle de Cox montrait qu'une trajectoire basse d'observance, être un homme, avoir un taux de CD4 à l'initiation < 200 cellules/ μl et un faible taux d'hémoglobine étaient indépendamment associés à une plus forte mortalité (Tableau 1).

Discussion

Cette étude d'observance sur le long terme réalisée parmi les premiers patients adultes sénégalais mis sous traitement entre 1998 et 2002 suggère une observance moyenne globale d'environ 93 % et approximativement 76 % des patients prenant au moins 95 % de leurs comprimés.

L'analyse en classes latentes a permis d'identifier trois comportements d'observance. Environ un tiers des patients suivaient une trajectoire haute d'observance, un tiers d'entre eux suivaient une trajectoire basse d'observance et environ un tiers d'entre eux une trajectoire intermédiaire. Cette proportion importante de patients suivant une trajectoire intermédiaire d'observance est inquiétante, car la réplication virale est active et les patients sont susceptibles de développer une résistance aux antirétroviraux. Ces trajectoires d'observance à long terme questionnent l'hypothèse de l'approche « treatment

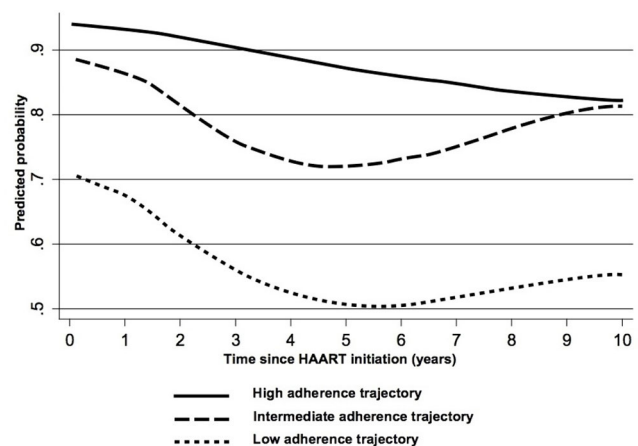


Fig. 1 Trajectoires de la probabilité d'être bon observant, Sénégal, 1998-2010 / *Trajectories of the probability to be good adherent, Senegal, 1998-2009*

Tableau 1 Risques relatifs de décès (IC 95 %) estimés par le modèle de Cox, Sénégal, 1998-2010 / *Adjusted Mortality Rate Ratios (95 % CI) from a Cox Proportional Hazards Model, Senegal, 1998–2009.*

Prédicteurs ^a	HR ^c	IC 95 %
Trajectoires d'observance		
Trajectoire intermédiaire d'observance	0,36	[0,20 ; 0,64]
Trajectoire haute d'observance	0,22	[0,10 ; 0,47]
Femmes	0,53	[0,31 ; 0,89]
CD4 à l'initiation \geq 200 cellules/ μ l	0,40	[0,19 ; 0,81]
Taux d'hémoglobine à l'initiation (g/dl) ^b	0,84	[0,72 ; 0,97]

^aRéférence: trajectoire basse d'observance; Hommes; CD4 à l'initiation < 200 cellules/ μ l ; ^bVariable continue ; ^cTest global du Chi2 sur les résidus de Schoenfeld : p=0,17 ; test du Chi2 détaillé sur les trajectoires latentes d'observance: p=0,27, p=0,32 ; sexe: p=0,38 ; CD4 à l'initiation: p=0,05 ; taux d'hémoglobine à l'initiation : p=0,95.

as prevention » assumant qu'il n'y a pas de niveau différent d'observance et un faible taux marginal de décroissance par an (environ 1,5 %).

L'effet du sexe révélé ici montre une meilleure observance chez les femmes, quelle que soit la trajectoire d'observance considérée. Dans la littérature, le sexe n'est généralement pas associé à l'observance. Cependant, des études anthropologiques ont montré que les femmes utilisaient plus et mieux les structures de santé en Afrique de l'Ouest et qu'elles communiquaient plus avec les cliniciens sur la maladie et les traitements. D'autres études ont montré que les femmes étaient plus susceptibles de se rendre dans les centres de santé et de débiter un traitement que les hommes dans les pays à ressources limitées [3]. De plus, le stigma de l'infection par le VIH, le travail, la famille et l'homophobie peuvent rendre le diagnostic et le traitement plus difficile à accepter pour les hommes. Ces résultats montrent que la vulnérabilité des hommes vis-à-vis de l'accès au traitement et de l'observance doit être considérée et étudiée.

L'analyse de survie révèle une forte association entre le comportement d'observance et la mortalité sous traitement,

montrant un risque plus élevé de décès pour les patients ayant une trajectoire basse d'observance. De plus, une plus forte mortalité est observée chez les hommes, quel que soit le comportement d'observance. Ce résultat soulève le problème de l'accès au traitement pour les hommes et confirme l'hypothèse d'une meilleure utilisation des structures de santé par les femmes [2].

Conclusion

Cette étude montre qu'un haut niveau d'observance peut être maintenu sur le long terme en Afrique subsaharienne. Les trois trajectoires identifiées ainsi que l'effet du sexe suggèrent que différentes mesures de support à l'observance peuvent être introduites, en particulier au sein du groupe de patients au niveau d'observance intermédiaire pour éviter le développement de résistance, et que les hommes doivent recevoir une attention particulière.

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

Références

1. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, et al (2001) Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 15(9):1181–3
2. Bastard M, Fall MB, Lanièce I, et al (2011) Revisiting long-term adherence to highly active antiretroviral therapy in Senegal using latent class analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 57(1):55–61
3. Desclaux A, Msellati P, Walentowitz S (2009) Women, mothers and HIV care in resource-poor settings. *Soc Sci Med* 69(6):803–6
4. Etard JF, Lanièce I, Fall MB, et al (2007) A 84-month follow up of adherence to HAART in a cohort of adult Senegalese patients. *Trop Med Int Health* 12(10):1191–98
5. Lanièce I, Ciss M, Desclaux A, et al (2003) Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *AIDS* 17(suppl 3):S103–8
6. Taveме B, Desclaux A, Sow PS, et al (2012) Evaluation de l'impact bio-clinique et social, individuel et collectif, du traitement ARV chez des patients VIH-1 pris en charge depuis 10 ans dans le cadre de l'ISAARV - Cohorte ANRS 1215. IRD/CRCF. Consulté à l'adresse <http://hal.ird.fr/ird-00718213>