



## ANALYSE RETROSPECTIVE DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU VIH-SIDA PEDIATRIQUE AU BENIN

Aurel Constant ALLABI<sup>1</sup>, Gratién SAGBO<sup>2</sup>, Giraud EKANMIAN<sup>1,2</sup>, Habib GANFON<sup>3</sup>, Léhila BAGNAN-TOSSA<sup>2</sup>, Florence ALIHONOU<sup>2</sup>, Marcelline HOUNNOU-d'ALMEIDA<sup>2</sup>, Sikiratou KOUMAKPAI-ADEOTHY<sup>2</sup>

1-Unité de Pharmacologie de la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) de Cotonou, Université d'Abomey-Calavi, BENIN.

2-Unité de Pédiatrie et de Génétique Médicale, CNHU-FSS, Université d'Abomey-Calavi, BENIN.

3-UFR Pharmacie, Faculté des Sciences de la Santé (FSS), Université d'Abomey-Calavi, BENIN.

Auteur correspondant : Dr. Aurel Constant ALLABI, Campus du champ de Foire-FSS, 01 BP 188 Cotonou-BENIN, Email : acallabi@hotmail.com , Tel: +229 95 73 49 00/ +229 96 72 21 51

### RESUME

**Objectif :** L'étude avait pour objectif principal de décrire le profil de prescription du traitement antirétroviral chez les enfants infectés par le VIH au Bénin. Secondairement, l'étude devait décrire les modalités de changement de la trithérapie antirétrovirale initiale et les causes du changement. **Méthodes :** Etude rétrospective descriptive de janvier 2002 à juillet 2013 ayant pris en compte 237 enfants dans le service de pédiatrie du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou. **Résultats :** Le schéma thérapeutique le plus utilisé était : deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) + un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). La trithérapie la plus utilisée était lamivudine-zidovudine-efavirenz ou 3TC+AZT+EFV (25,23%). Les associations lamivudine-zidovudine-névirapine (24,62%) et 3TC+AZT+NFV (20%) étaient les moins tolérées. La cause de modification de traitement la plus fréquente était les ruptures de stocks. **Conclusion :** Au Bénin, l'initiation des ARV chez les enfants est assez fréquemment tardive avec des changements forcés de protocoles et même l'utilisation d'associations d'ARV déconseillées à cause de rupture de certains médicaments.

**Mots clés :** sida pédiatrique, ARV, thérapie

### ABSTRACT

#### Retrospective analysis of the pediatric HIV-AIDS therapy in Benin

**Objective:** The main objective of the study was to describe the antiretroviral treatment profile among infected children in Benin. An additional aim was to describe the modalities of change of the initial treatment and the reasons of those changes. **Method:** It was a retrospective and descriptive study from January 2002 to July 2013 that took place within the pediatric ward of the National Hospital and University Center Hubert Koutoukou Maga (CNHU - HKM) of Cotonou. A total of 237 HIV- infected children was considered for the study. **Results:** The most commonly used regimen was: two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) + one Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI). The most commonly used combination of ARVs was lamivudine-zidovudine-efavirenz or 3TC + AZT + EFV (25.23%). The less tolerated combination was lamivudine-zidovudine-nevirapine or 3TC + AZT + NFV. Stock outs represented the most frequent cause of treatment change. **Conclusion:** In Benin, the initiation of the antiretroviral treatment in children is often late with forced changes of protocols and even the use of associations advised against because of drug shortages.

**Keywords :** pediatric AIDS, ARVs, therapy

### INTRODUCTION

La trithérapie rétrovirale a modifié le pronostic des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [FAYE 2007]. Cependant, le VIH/SIDA reste l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez le nourrisson et l'enfant en Afrique subsaharienne malgré les avancées obtenues grâce à ce traitement [PORTER 2003].

Les praticiens sont encore confrontés à plusieurs défis dans la prise en charge de ces enfants comme le retard au diagnostic et aux soins notamment le traitement par les ARV [NICOLAS-2005]. La prise en charge des en-

fants infectés par le VIH avec les ARV a commencé au CNHU de Cotonou en 2002. Ce traitement doit tenir compte d'un contexte socio-familial difficile et des risques de toxicité à court, moyen et à long terme. Dans ce contexte, l'étude de la cohorte des enfants infectés par le VIH et sous ARV et l'évaluation de ce traitement antirétroviral sont des éléments clés pour l'amélioration de la prise en charge [FAYE 2007].

L'objectif de la présente étude est de décrire le profil de prescription des antirétroviraux et les causes de changement du traitement antirétroviral par trithérapie chez les enfants infec-

tés par le VIH pris en charge au CNHU HKM de Cotonou.

### METHODES ET PATIENTS

L'étude s'est déroulée à la Clinique Universitaire de Pédiatrie et de Génétique Médicale (CUPGM) du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou MAGA (CNHU-HKM) de Cotonou en République du Bénin. Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive faisant le point sur les différentes associations d'ARV employés pour la trithérapie antirétrovirale entre janvier 2002 et juillet 2013.

Etaient inclus dans l'étude les enfants de moins de 15 ans, infectés par le VIH, sous traitement antirétroviral et suivis dans le service.

Les variables étudiées étaient l'âge, le stade clinique et le stade immunologique à l'initiation du traitement, la trithérapie d'ARV utilisée, le changement de traitement et la cause de ce changement.

Les données ont été collectées par un dépouillement des dossiers médicaux de suivi.

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide des logiciels Microsoft Office Excel version 2013, Microsoft Office Access version 2013 et SPSS version 21.

Les tests statistiques tels que le Khi-2, le test exact de Fisher pour la comparaison des proportions et le test de Student pour la comparaison des moyennes sont utilisés. Lorsque la p-value est inférieure à 0,05, les différences entre les proportions et moyennes sont considérées comme statistiquement significatives pour un risque  $\alpha = 5\%$ .

### RESULTATS

#### CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Sur un total de 317 enfants âgés de moins de 15 ans, diagnostiqués VIH positif et ayant initiés un traitement antirétroviral, admis au CNHU, 237 patients ont été inclus dans l'étude.

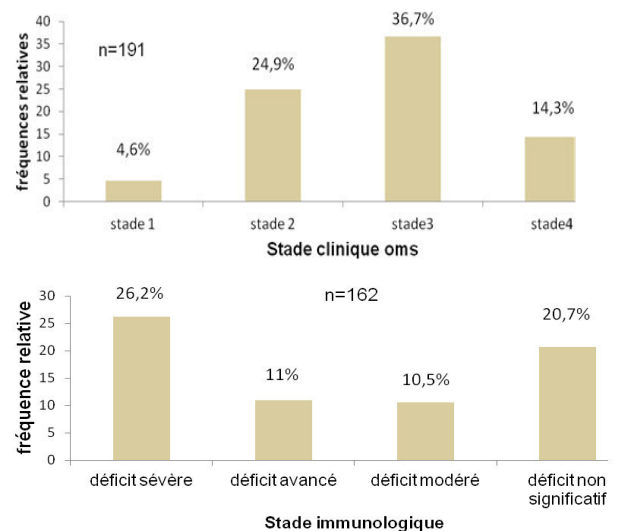
La sex-ratio était de 1,12.

L'âge moyen des enfants à l'initiation du traitement antirétroviral était de 4 ans et 7 mois (extrême : 2 mois à 14 ans et 9 mois). Les âges des enfants au moment du diagnostic et à l'initiation du traitement antirétroviral sont présentés dans le tableau I.

**Tableau I: Age des patients au moment du diagnostic et à l'initiation du traitement antirétroviral**

Age (mois)	Fréquence	Fréquence relative (%)
<b>Au moment du diagnostic (n=201)</b>		
<12	28	13,9
12-24	43	21,4
24-60	53	26,4
60-180	77	38,3
<b>A l'initiation du traitement ARV (n=236)</b>		
<12	36	15,3
12-24	28	11,9
24-60	67	28,4
60-180	77	38,3

Les mères de 20 enfants sur 237 (8,6%) avaient bénéficié pendant la grossesse d'un protocole de prévention de la transmission mère-enfant (PTME) et 7,8% (18/237) des enfants avaient reçu une prophylaxie dans le cadre de la PTME à leur naissance. La figure 1 présente la répartition des enfants en fonctions des stades cliniques et immunologiques à l'initiation du traitement.



**Figure n°1 : Répartition des enfants en fonction du stade clinique et immunologique à l'initiation du traitement ARV**

#### THERAPIE ANTIRETROVIRALE

La figure 2 présente les occurrences de différentes associations d'ARV utilisées. Au total 26 associations différentes d'antirétroviraux ont été utilisées, un enfant pouvant changer de trithérapie.

Un total de 329 prescriptions ont été enregistrées (soit 329/237 soit 1,4 prescription par patient). Le schéma thérapeutique le plus utilisé était 2INTI+1INNTI. Les traitements les plus

utilisés étaient 3TC+AZT+EFV (25,23%), 3TC+AZT+NVP (24,62%), et lamivudine-stavudine-nevirapine 3TC+D4T+NVP (12,46%) et 3TC+AZT+NFV (10,33%).

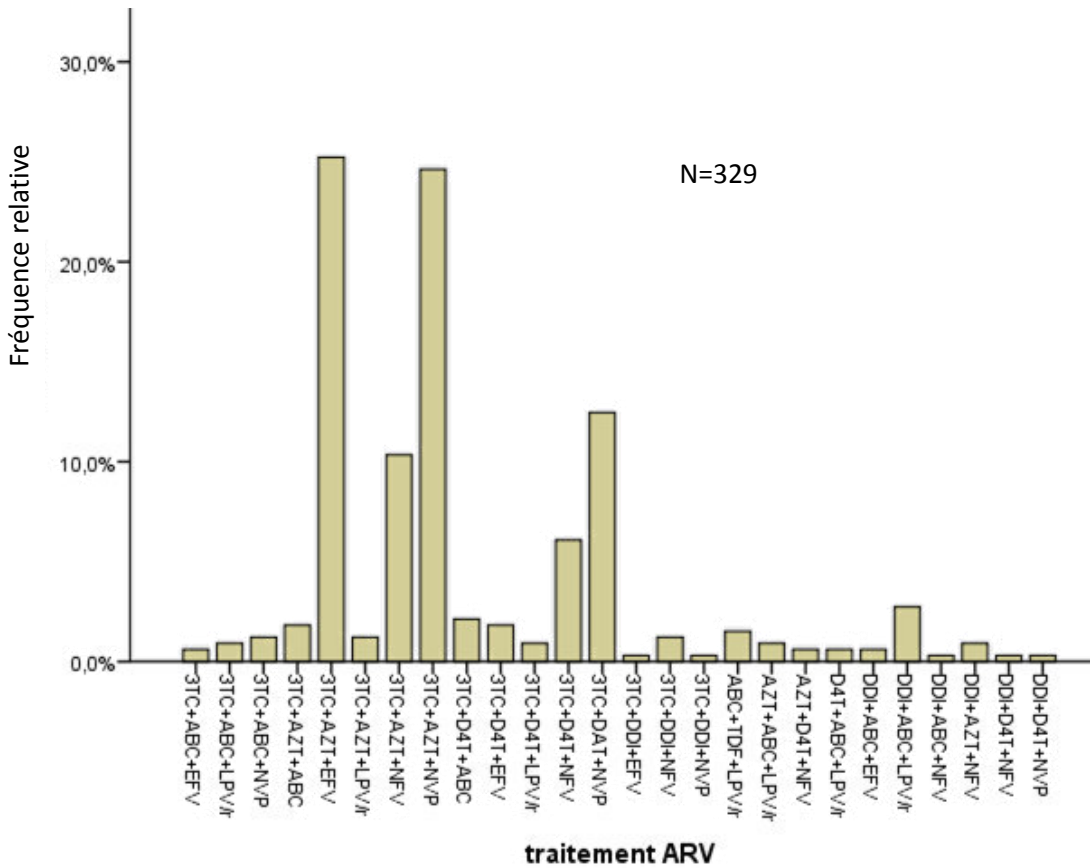


Figure n°2 : Fréquences relatives d'utilisation des trithérapies

La figure 3 montre l'ordre dans lequel chaque traitement a été préférentiellement utilisé.

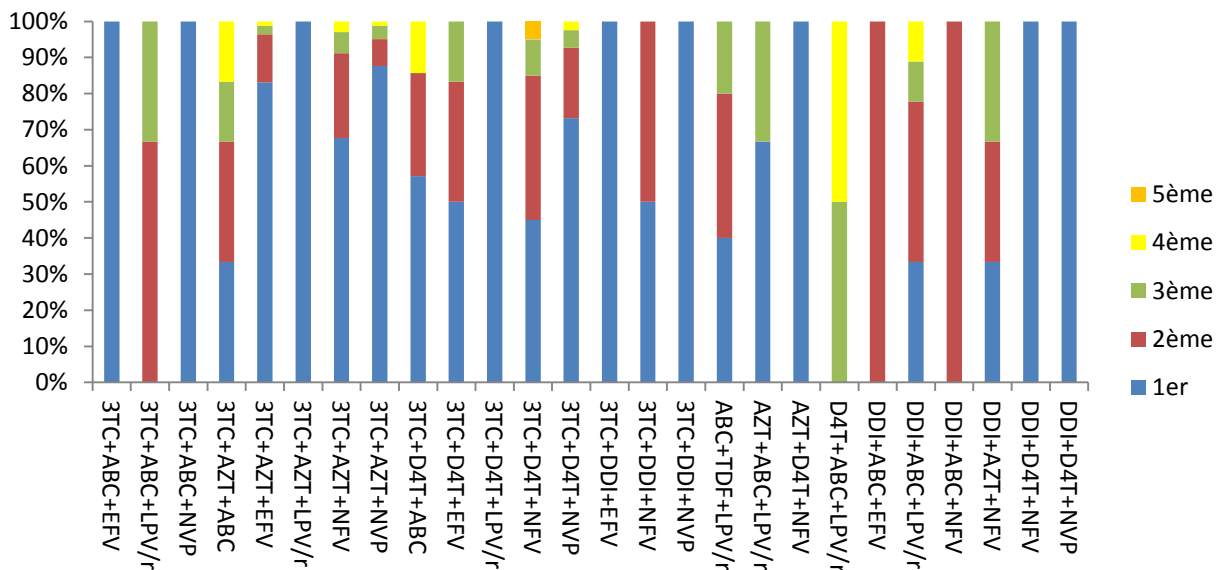


Figure n°3 : Rang d'usage (1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> ou en 5<sup>ème</sup> intention) des différentes trithérapies

Le schéma thérapeutique le plus utilisé est 2 INTI+1INNTI. Les fréquences d'utilisation des autres schémas thérapeutiques sont présentées dans le tableau II.

**Tableau II: Schémas thérapeutiques utilisés**

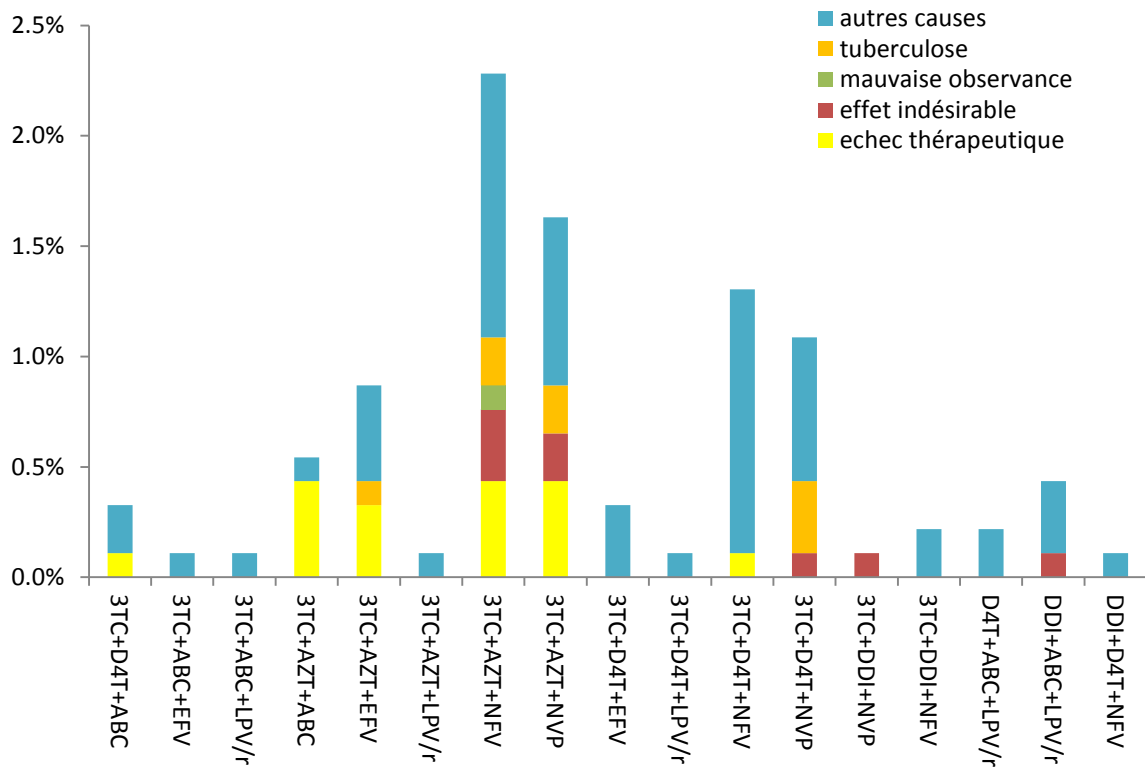
Schéma thérapeutique n=329	Fréquences	Fréquences relatives
3INTI	13	4,0
2INTI+1INNTI	222	67,5
2INTI+1P	94	28,6

Un pourcentage de 27,4% des enfants (65/237) avait subi au moins une fois une modification du traitement ARV. Le tableau III présente la répartition des enfants en fonction du nombre de traitement utilisés. Les causes de modification du traitement varient d'une trithérapie à une autre.

**Tableau III: Répartition des enfants en fonction du nombre de traitements utilisés**

Nombre de traitement n=237	Fréquences	Fréquences relatives
1	172	72,6
2	46	19,4
3	12	5,1
4 et plus	7	2,9

Dans la figure 4 sont présentées les causes de modifications par trithérapie. Certaines associations déconseillées à savoir D4T+AZT (du fait que ces deux analogues de la thymidine ont les mêmes voies métaboliques) et stavudine-didanosine D4T+DDI (toxicité mitochondriale additionnelle) ont été utilisées dans la prise en charge de certains enfants dans notre étude.



**Figure 4: Causes de modification du traitement par trithérapie modifiée**

\*Autres causes: Ruptures de stock, recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et nationales

## DISCUSSION

Cette étude nous a permis de faire le point du traitement antirétroviral en milieu pédiatrique et d'identifier les aspects spécifiques de cette prise en charge. La majorité des enfants était au stade clinique 3 à l'initiation du traitement antirétroviral et présentait un déficit immunologique sévère. Ce fait suggère un diagnostic tardif de l'infection à VIH.

Dans bien des cas, l'affection n'est diagnostiquée qu'à l'apparition d'infections opportunistes récurrentes chez l'enfant [SAGO 2011] quand bien même la transmission est en majorité verticale. En effet, beaucoup de mères ignorent leurs statuts et très peu sont diagnostiquées pendant la grossesse [d'ALMEIDA 2013]. Or, dans le but de réduire la morbidité et la mortalité liées au VIH chez l'enfant, l'OMS avait recommandé depuis 2008 un diagnostic virologique précoce et le traitement systématique des nourrissons de moins de 12 mois. Les sensibilisations pour la PTME au niveau national n'ont été intensifiées qu'après 2009 et son application reste encore insuffisante.

Au total 10 molécules ARV ont été employées dans 26 combinaisons de trithérapie. Ces nombres sont plus élevés comparés à ceux observés dans d'autres études : 6 ARV et 12 trithérapies différentes dans l'étude de Baleng *et al* au Mali [BALENG 2005] et 5 différentes associations dans celle de Shah en Inde [SHAH 2006].

Le schéma thérapeutique 2INTI+1NNTI a été le plus souvent utilisé comme le suggèrent les recommandations nationales. Les traitements les plus utilisés étaient 3TC+AZT+EFV, 3TC+AZT+NVP, et 3TC+D4T+NVP. Cet ordre de préférence est en concordance avec les recommandations nationales pour le traitement antirétroviral de première ligne [Recommandations OMS d'alors].

Des associations déconseillées à savoir D4T+AZT et stavudine-didanosine D4T+DDI utilisées dans la prise en charge de certains enfants dans notre étude sont mentionnées également dans l'étude de Baleng *et al* [BALENG 2005] ainsi que celle de Shah [SHAH 2006]. Cette situation serait due aux ruptures de stock et l'indisponibilité des molécules recommandées.

La proportion d'enfants ayant subi au moins une modification de protocole thérapeutique est 27,4% (n=65), très proche des 27,98% observés par d'Almeida *et al* [d'ALMEIDA 2013], mais moins élevée que les 36,2% ob-

servés par d'Arminio *et al* en Italie [d'ARMINIO 2000]. Les causes les plus fréquentes étaient les ruptures de stock, le changement des recommandations OMS et nationales, la substitution de la névirapine par l'éfavirenz après 3ans d'âge, et les échecs thérapeutiques.

Les causes sont assez différentes des causes de changement de traitement trouvées par Tacias *et al* [TASIAS 2012] chez les adultes en Espagne en 2012. Ces causes étaient par ordre la simplicité du traitement (40,2%) et sa toxicité (29,2%). Dans notre étude, les échecs thérapeutiques (échec immunologique et viral) arrivèrent en troisième position représentant ainsi 20,1% des raisons de changement de traitement. Ce taux élevé d'échecs thérapeutiques est inférieur à celui de Tacias *et al* [TASIAS 2012] observé chez les adultes.

Le rôle de l'observance est important dans l'apparition des cas d'échec thérapeutique. La nature de notre étude ne nous a pas permis d'évaluer l'observance à la trithérapie chez les enfants. Toutefois, une étude précédemment réalisée dans le même service indiquait un faible taux d'observance de 41,4% [d'ALMEIDA 2013] qui est semblable au 42% rapporté par Polisset *et al* [POLISSET 2009] à Lomé (Togo) en 2008.

La combinaison 3TC+AZT+NVP présentait le plus fort taux d'échec thérapeutique (21,62%) et semblait être le traitement le moins toléré par les enfants (20%). Elle était donc de ce fait le traitement le plus modifié (21,23%). Ce traitement était auparavant celui majoritairement utilisé dans le service compte tenu de sa disponibilité. Le nelfinavir étant l'un des premiers antirétroviraux à bénéficier d'une forme pédiatrique rendant l'administration plus aisée. Cependant, avec les nouvelles recommandations nationales elle a été abandonnée.

L'association 3TC+AZT+NVP (25,23%), presque autant utilisée que l'association 3TC+AZT+EFV (24,62%), a présenté plus d'échecs thérapeutiques et d'effets indésirables que ce dernier. Une méta-analyse avait prouvé que la névirapine et l'éfavirenz ont une efficacité comparable avec un léger avantage pour l'éfavirenz [SHUBBER 2013].

L'impossibilité de donner de l'éfavirenz aux enfants de moins de 3 ans obligeait à utiliser cette association avant de pouvoir remplacer la névirapine par l'éfavirenz après trois ans d'âge. Les fréquentes modifications de ce traitement pourraient favoriser l'émergence de résistance aux traitements et donc être à

l'origine des échecs thérapeutiques. Ceci ne devrait plus être un problème avec les nouvelles recommandations qui suggèrent la LPV/r pour tous les enfants de moins de trois ans [OMS 2013].

L'association 3TC+ABC+AZT est une association de 3INTI recommandée dans les cas de co-infection VIH-Tuberculose chez les enfants naïfs de tout traitement antirétroviral. Il a cependant été employé chez certains enfants en deuxième, troisième ou quatrième intention (voir figure n°3). Ce traitement a présenté un taux d'échec thérapeutique relativement élevé (21,23%). Déjà signalé à la conférence internationale sur le SIDA [LEVINE 2003] comme moins efficace que les schémas 2INTI+1INNTI, il ne devrait pas être utilisé en deuxième ligne de traitement antirétroviral. Cependant, les cas récurrents d'indisponibilité de molécules pour d'autres associations comme le reconnaît Waning *et al* [WANING 2010], limitaient fortement les praticiens dans le choix des associations thérapeutiques à employer.

#### CONCLUSION

Au Bénin, la mise en œuvre de la trithérapie antirétrovirale souffrait de plusieurs irrégularités notamment une initiation assez fréquemment tardive, des changements forcés de protocoles et même l'utilisation d'associations d'ARV déconseillées à cause de rupture de certains médicaments. Ces ruptures expliquaient également les échecs thérapeutiques observés en plus des effets indésirables responsables de la non-tolérance de certaines associations.

**CONFLITS D'INTERET** : Aucun conflit d'intérêt

#### REFERENCES

1. FAYE A (2007) Actualités thérapeutiques dans l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de l'enfant. *Archive de pédiatrie* ; **14** (2): 212-8.
2. PORTER K, BABIKER A, BHASKARAN K *et al.* (2003) Determinant of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet*; **362**:1267-74.
3. NICOLAS J (2005) Plaidoyer pour un meilleur accès aux antirétroviraux pour les enfants. *Arch Pediatr* ; **14**: 677-9.
4. SAGO G, d'ALMEIDA M, ALAO MJ *et al.* (2011) Causes d'hospitalisations des enfants infectés par le VIH au Centre National Universitaire (CNHU) de Cotonou. *Rev. Maghr. Pédiatr*; volume XXI-VI: 311-18.
5. d'ALMEIDA M, SAGO G, LALYA H *et al.* (2013) Profil des enfants infectés par le VIH et suivis au CNHU-HKM de Cotonou. *Mali Médical*; Tome XXVII, N°1:25-29.
6. BALENG MB (2005) Les effets secondaires des antirétroviraux chez les enfants dans le service de pédiatrie du CHU-GABRIEL TOUREE. 118 p. Th. Med., Bamako. 653.5.
7. SHAH I (2006) Adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Journal of Tropical Pediatrics*; **52**(3): 274-80.
8. d'ARMINIO MONFORTE A, LEPRI A, REZZA G *et al.* (2000) Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. *AIDS*; **14**(5): 499-507.
9. TASIAS M, VICIANA P, DEIG E *et al.* (2012) Reasons for antiretroviral treatment changes in Spanish HIV 1 patients in 2011: SWITCH AUDIT study. *Journal of the International AIDS Society* ; **15** (Suppl 4) :18345.
10. POLISSET J, AMETONOU F, ARRIVE E *et al.* (2009) Correlates of Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Children in Lomé, Togo, West Africa. *AIDS Behav*; **13**:23-32
11. SHUBBER Z, CALMY A, ANDRIEUX-MEYERS L *et al.* (2013) Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*; **27**(09): 1403-12.
12. WHO. (2013) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneve. *World Health Organization*.
13. LEVIN J. (2003) ABC/AZT/3TC vs efavirenz based regimens. Proceedings of the 2<sup>nd</sup> international AIDS society conference; Paris July 13-17; Paris: NATAP.
14. WANING B, DIEDRICHSEN E, JAMBERT E *et al.* (2010) The global pediatric antiretroviral market: analyses of product availability and utilization reveal challenges for development of pediatric formulations and HIV/AIDS treatment in children. *BMC Pediatrics*; **10**:74. doi: 10.1186/1471-2431-10-74.