

**Facteurs associés à l'échec thérapeutique chez les enfants sous antirétroviraux suivis au
Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou**
**Associated factor to the therapeutic failure among children on antiretroviral therapy at the
National Teaching Hospital of Cotonou**

Zohoun L, Alihonou F, Bagnan L, Ahouassa J, d'Almeida M

Clinique de pédiatrie et de génétique médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou
Correspondance: Dr Lutécia Zohoun . Adresse mail : luteciaz@yahoo.fr

RESUME

Introduction : l'échec thérapeutique rapporté dans diverses études est une difficulté inhérente au traitement antirétroviral au long cours. L'objectif dans cette étude était de déterminer les facteurs associés à l'échec thérapeutique chez les enfants au CNHU-HKM de Cotonou afin d'améliorer leur prise en charge.

Méthodes : il s'agissait d'une étude transversale couvrant la période du 1^{er} septembre 2014 au 31 août 2015. Les données (caractéristiques socio-démographiques, cliniques et immuno-virologiques, thérapeutique, observance) de 44 enfants en échec thérapeutique avaient été comparées à celles de 136 enfants en succès thérapeutique. La comparaison des proportions était faite avec le test du Chi 2. L'association était significative lorsque p était inférieur à 0,05.

Résultats : la prévalence de l'échec thérapeutique était de 24,4%. Les enfants en échec étaient des adolescents dans 56,8 % des cas. Les facteurs significativement associés à l'échec thérapeutique après analyse multivariée étaient la mauvaise observance ($p < 0,0001$ OR 14,19), la survenue de co-morbidité comme la tuberculose ($p = 0,003$ OR 7,97), les schémas thérapeutiques complexes ($p = 0,016$ OR 0,17) et les substitutions de molécules plus de deux fois dans la même ligne thérapeutique ($p < 0,0001$ OR 0,038).

Conclusion : il est nécessaire d'établir des procédures de gestion des adolescents permettant une annonce du statut assez tôt et les prescriptions d'ARV doivent être simples.

Mots clés : ARV, enfants, échec thérapeutique, observance.

SUMMARY

Introduction: therapeutic failure reported in various studies is an inherent difficulty of long-term antiretroviral treatment. The objective in this study was to determine the factors associated with therapeutic failure in children at CNHU-HKM Cotonou in order to improve their care.

Methods: this was a cross-sectional study covering the period from 1 September 2014 through 31 August 2015. Data (socio-demographic, clinical and immuno-virological characteristics, therapeutic, compliance) from 44 children in therapeutic failure were compared to 136 children in therapeutic success. The comparison of the proportions was made with the Chi square test. The association was significant when p was less than 0.05.

Results: the prevalence of treatment failure was 24.4%. Children in failure were adolescents in 56.8% of cases. Factors significantly associated with treatment failure after multivariate analysis were poor compliance ($p < 0.0001$ OR 14.19), co-morbidity such as tuberculosis ($p = 0.003$ OR 7.97), complex treatment regimens ($p = 0.016$ OR 0.17) and substitution of molecules more than twice in the same therapeutic line ($p < 0.0001$ OR 0.038).

Conclusion: There is a need to establish adolescent management procedures that allow for early announcement of status, and HART prescriptions must be simple.

Keywords: HART, children, therapeutic failure, compliance

INTRODUCTION

Les trithérapies antirétrovirales hautement actives visent le contrôle de la réplication virale, afin d'arrêter la progression de la mala-

die et de restaurer au mieux l'immunité [1]. L'atteinte de cet objectif nécessite l'observance du patient, principal facteur explicatif du succès [2]. Lorsque cette obser-

vance n'est pas optimale, cela peut aboutir à l'échec thérapeutique, défini comme étant la survenue sous antirétroviraux (ARV) d'évènements cliniques, immunologiques et virologiques témoins de la progression de la maladie [3]. L'échec est avant tout virologique puis immunologique et clinique [3-5]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), devant une charge virale (CV) élevée, il faut un renforcement du soutien à l'observance pendant trois mois puis un contrôle de la CV avant un changement de ligne thérapeutique [4]. Au Bénin, la prise en charge pédiatrique par les ARV est devenue effective depuis une quinzaine d'année. Sur le site de prise en charge du Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU), le nombre d'enfants infectés par le VIH sous traitement ARV est en hausse. Des enfants dont le bilan de suivi était auparavant satisfaisant présentent actuellement des CV élevées faisant suspecter un échec thérapeutique.

L'objectif dans cette étude était de déterminer la prévalence de l'échec thérapeutique et les facteurs qui y étaient associés chez les enfants infectés suivis au CNHU.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale et analytique ayant couvert la période du 1^{er} septembre 2014 au 31 août 2015. Elle avait porté sur les enfants infectés par le VIH, suivis dans le service de pédiatrie du CNHU de Cotonou. Ont été inclus dans cette étude tous les enfants infectés par le VIH, âgés de moins de dix-huit ans à l'initiation et sous traitement ARV depuis au moins six mois. Le recrutement était exhaustif. Les enfants ayant une CV plasmatique supérieure à 1000 copies/ml étaient suspects d'échec thérapeutique et avaient bénéficié d'un suivi mensuel avec examen clinique et renforcement du soutien à l'observance pendant trois mois. La recherche des comorbidités était systématique. Au bout des trois mois, les enfants étaient déclarés en échec thérapeutique lorsque la charge virale

plasmatique de contrôle était toujours supérieure à 1000 copies/ml. Les variables étudiées étaient en rapport avec les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, scolarisation, statut orphelin), cliniques (morbidités au cours du suivi), immuno-virologiques (CD4 et CV au moment du diagnostic) et thérapeutique (ligne thérapeutique, durée de traitement, qualité de l'observance, qualité des prescriptions, complexité du schéma thérapeutique). La qualité de la dispensation ou des prescriptions était jugée correcte si le schéma comprenait à chaque dispensation trois molécules sans association antagoniste, et si les molécules étaient constamment disponibles lors des renouvellements de stock. L'appréciation de l'observance était basée sur les observations du médecin traitant ou du psychologue consignées dans le dossier médical de l'enfant.

Le schéma thérapeutique était dit complexe lorsqu'il comprenait une association de liquide et de comprimé, lorsqu'il nécessitait un fractionnement des médicaments ou lorsqu'il y avait plus de deux médicaments par dose. Les substitutions de molécule étaient qualifiées de répétées si elles ont été effectuées plus de deux fois au cours du traitement et sur une même ligne thérapeutique.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des enfants et des bases de données informatisées du service de pédiatrie et de la pharmacie du Centre de Traitement Ambulatoire. Les données gérées en toute confidentialité ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 21. Le test de Chi 2 de Pearson a été utilisé pour comparer les proportions avec un seuil de significativité de 5%.

RESULTATS

Au total, sur 180 enfants régulièrement suivis, 44 étaient en échec thérapeutique déterminant une prévalence de 24,4%. Au moment du diagnostic, 31,8% des enfants présentaient les trois types d'échec (figure 1).

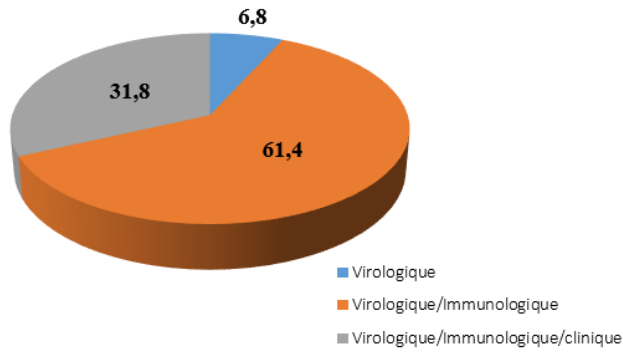


Figure 1 : répartition des enfants selon le type d'échec au moment du diagnostic

L'âge moyen des enfants était de 131 mois, le plus jeune avait 31 mois et le plus âgé 241 mois. La sex-ratio était égale à 0,91. La majorité (79,5%) était scolarisée. Les enfants étaient orphelins d'un parent dans 47,7% des cas, double orphelins dans 11% des cas.

La majorité des enfants (n=33) avait une charge virale ≥ 4 log au moment du diagnostic

Tableau I : facteurs associés à l'échec thérapeutique après analyse multivariée

Variables	Chi2	p	OR	IC OR (95%)
Mauvaise observance	15,376	$<10^{-9}$	14,196	[3,769 -53,5]
Comorbidité TBC	9,011	0,003	7,971	[2,05 - 30,91]
Complexité schéma thérapeutique	5,795	0,016	0,177	[0,04 - 0,72]
Substitutions répétées	24,337	$<10^{-9}$	0,038	[0,01 - 0,14]

DISCUSSION

Ce travail a confirmé la réalité de l'échec thérapeutique au sein de la cohorte pédiatrique du CNHU. Le taux d'échec retrouvé était de 24,4%, nettement supérieur à celui de 12,8% rapporté en 2010 au Burkina-Faso dans une population de 250 enfants [6]. Au Cameroun, un taux d'échec de 17,6% sur un total de 222 enfants avait été retrouvé [7]. La définition de l'échec thérapeutique dans cette étude était basée uniquement sur la charge virale > 1000 copies/ μ l, critère de choix pour la détection précoce de l'échec thérapeutique [8, 9]. Ce qui a pu majorer le taux d'échec. Comme l'avaient constaté d'autres auteurs, la majorité des enfants en échec thérapeutique étaient adolescents, orphelins d'au moins un parent [10,11]. Ceci reflète le poids social de l'infection à VIH surtout dans les pays en développement. Par ailleurs, des problèmes

d'échec. Une immunodépression sévère ($CD4 < 200$ cellules/ mm^3) était retrouvée chez 29,5% des enfants. Le nombre de CD4 était compris entre 200-500 cellules/ mm^3 dans 25% des cas, et supérieur à 500 cellules/ mm^3 dans 45% des cas.

Les facteurs isolément associés à l'échec thérapeutique étaient : la comorbidité tuberculeuse ($p=0,001$), la durée de traitement de première ligne $>$ cinq ans ($p=0,0004$), l'utilisation de l'éfavirenz ou de la névirapine en première ligne ($p=0,03$), la mauvaise observance ($p<0,0001$), les schémas thérapeutiques complexes ($p=0,02$), l'absence d'annonce du statut ($p<0,0001$), les substitutions répétées ($p<0,0001$), le renouvellement irrégulier des ordonnances ($p<0,0001$).

Un récapitulatif de ces facteurs après analyse multivariée est présenté dans le tableau 1.

d'observance étaient présents chez trois enfants sur quatre en échec dans cette étude. L'observance est un élément clé de la prise en charge bien qu'elle soit difficile à mesurer en pratique. Elle a été retrouvée comme facteur associé à l'échec au Burkina Faso [12]. La vulnérabilité sociale, les bouleversements liés à l'adolescence, l'absence d'annonce du statut pourraient expliquer les difficultés d'observance retrouvées dans cette tranche d'âge. La majorité des enfants en échec thérapeutique dans cette étude, (36/44) était en première ligne de traitement avec une durée $>$ 60 mois dans 45% des cas. L'échec thérapeutique pourrait être lié à l'exposition prolongée aux ARV [11].

Outre les difficultés d'observance, la comorbidité tuberculose était associée à la survenue de résistance, comme cela a été rapporté en Afrique du sud [13].

CONCLUSION

Il est nécessaire d'anticiper l'entrée dans l'adolescence chez les enfants, de renforcer le soutien à l'observance au cours de cette période et d'assurer l'annonce. Parallèlement, la mise en place des tests de résistance permettra de prescrire un traitement optimal lors des changements de ligne.

REFERENCES

- 1) Katlama C, Pialoux G, Girard PM. Traitements antirétroviraux. In : Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH édition Doin 2007 ; 335-369.
- 2) Spire B. Observance au traitement antirétroviral. In : Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH édition Doin 2007 ; 391-398.
- 3) Katlama C. Prise en charge de l'échec du traitement antirétroviral. In : Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH édition Doin 2007 ; 383-390.
- 4) Orientations cliniques tout au long du continuum de soins : traitement antirétroviral. Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH. OMS juin 2013 ; 91-155
- 5) Grandir. Guide de prise en charge de l'infection à VIH chez l'enfant et l'adolescent. 2^{ème} édition 2010.
- 6) Kouéta F, Yé D, Zoungrana A, Sacko A, Ouedraogo-Traoré R, Kafando E et al. Echecs du traitement antirétroviral de première ligne chez les enfants infectés par le VIH à Ouagadougou. (Burkina Faso). *Med Trop* 2010 ; 70 : 517-523.
- 7) Penda CI, Bebey FS, Mangamba D K, Moukoko CE, Ngwa V, Makouet N et al. Echecs thérapeutiques chez les enfants infectés par le VIH en suivi de routine dans un contexte à ressources limitées au Cameroun. *Pan Afr Med J.* 2013. 12p. 15 :80.doi :10.11604/pamj.2013.15.80.2754
- 8) Bertagnolio S, De Luca A, Vitoria M, Essajee S, Penazatto M, Hong YS et al. Determinants of HIV drug resistance and public health implications in low-and middle-income countries. *Antiviral therapy* 2012 ; 17 :941-953
- 9) Bunupuradah T, Puthanakit T, Kosalaraksa P, Kerr S, Boonrak P, Prasitsuebsai W et al. Immunologic and virologic failure after first-line NNRTI-based antiretroviral therapy in Thai HIV infected- children. *AIDS Research and Therapy* 2011; 8:40
- 10) Barennes H, Virak K, Rouet F, Buisson Y, Strobel M, Vibol U. Factors associated with the failure of first and second-line antiretroviral therapies therapy, a case control study in Cambodian HIV-1 infected children. *BMC Res Notes* 2016; 9:69 10p doi10.1186/s13104-016-1884-y
- 11) Jobapuntra K, Parker L.A, Azih C, Okello V, Maphalala G, Kershberger G et al. Factors associated with virological failure and suppression after enhanced adherence counselling in children, adolescents and adults on antiretroviral therapy for HIV in swaziland. *PLoS ONE* 10(2) :e0116144.doi :10.1371/journal.pone.116144
- 12) Ouedraogo SM, Zoungrana J, Sondo KA, Barro M, Kyélèm CG, Konaté I. Etude des facteurs associés à l'échec thérapeutique au cours du suivi des enfants infectés par le VIH1 sous traitement antirétroviral au CHU SANOU SOURO de Bobo Dioulasso (2007-2013). *Mali médical* 2015 ; 30 : 4. 26-31.
- 13) Rossouw TM, Feucht UD, Melikian G, van Dick G, Thomas W, du Plessis NM et al. Factors associated with the development of drug resistance mutations in HIV-1 infected children failing protease inhibitor-based antiretroviral therapy in South Africa. *PLoS ONE* (10)7 : e0133452.doi : 10.1371/journal.pone.0133452