



Article Original

Effets Indésirables Liés aux ARV chez les PVVIH au Gabon: Fréquence, Gravité et Relation avec l'Observance

Adverse effects related to HAART in Gabonese PLHIV: frequency, severity and relationship with observance

Manomba Boulingui Charleine^{1,2}, Moutombi Ditombi Bridy³, Mihindou Joyce Coella³, Ntsame Owono Michelle Marion^{1,2}, Essoméyo Mébale Magalie^{1,2}, Ntsame Ondo Gabrielle Michelle³, Koua Ndouongo Philomene², Bouyou Akotet Marielle³

RÉSUMÉ

1) Service d'infectiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Libreville
 2) Département de Médecine et Spécialités Médicales, Université des Sciences de la Santé, Gabon
 3) Département des Sciences Fondamentales, Faculté de Médecine, Université des Sciences de la Santé, Gabon

Auteur correspondant :

Manomba Boulingui Charleine
 Centre Hospitalier Universitaire de Libreville
 Email : manomba20@gmail.com
 Tel : +241 66080013

Mots clés : ARV, Effets indésirables, PvVIH, Libreville

Keywords: ARV, Adverse effects, PwHIV, Libreville

Introduction. Comme plusieurs médicaments, les antirétroviraux peuvent entraîner des effets indésirables (EI). L'objectif de ce travail est d'étudier les effets indésirables liés aux antirétroviraux dans une population de PvVIH vivant à Libreville. **Patients et méthode.** Il s'est agi d'une étude transversale, descriptive, à visée analytique, menée de mars 2019 à mai 2020 au service d'infectiologie du CHU de Libreville. Les données sociodémographiques, cliniques, biologiques ainsi que les informations sur l'observance des PvVIH et les effets indésirables du traitement ARV ont été recueillis à l'aide d'une fiche de recueil individualisée et du dossier médical de chaque patient. **Résultats.** La population d'étude était constituée de 210 patients. L'âge médian était de 44[35-52] ans, avec une prédominance du sexe féminin 67,7%(n=141/210). Les infections opportunistes étaient la principale circonstance de découverte du VIH avec un stade clinique 2 de l'OMS chez plus de la moitié des patients 56,2%(n=118/210). L'initiation au TARV était précoce (< 6 mois) dans la majorité des cas 47,2%(n=99/210). Le traitement de première ligne associant : TDF+3TC/FTC+EFV était le plus prescrit 64,3%(n=135/210). Les effets indésirables digestifs étaient les plus fréquents avec une prédominance de cas de diarrhées (62,8% : n=132/210). Le degré de gravité 2 des EI était retrouvé dans la plupart des cas. Les E.Is survenus au cours du TARV étaient l'une des principales causes d'interruption du TARV. **Conclusion.** Il existe une relation entre l'observance au TARV et l'apparition des EI

ABSTRACT

Background. Antiretroviral (ARV) treatment can cause adverse effects (AE). The objective of this work is to report the adverse effects related to antiretrovirals in a population living with HIV in Libreville. **Patients and method.** This was a cross-sectional, descriptive, analytical study, conducted from March 2019 to May 2020 at the infectiology department of the Libreville University Hospital. Sociodemographic, clinical, biological data as well as information on the observance of PLHIV and the adverse effects of ARV treatment were collected using an individualized collection sheet and the medical file of each patient. **Results.** The study population consisted of 210 patients. The median age was 44[35-52] years, with a female predominance of 67.7% (n=141/210). Opportunistic infections were the main circumstance of discovery of HIV with a WHO clinical stage 2 in more than half of the patients 56.2% (n=118/210). ART initiation was early (<6 months) in the majority of cases 47.2% (n=99/210). First-line treatment combining: TDF+3TC/FTC+EFV was the most prescribed 64.3% (n=135/210). Digestive adverse effects were the most frequent with a predominance of cases of diarrhea (62.8%: n= 132/210). The degree of severity 2 of the AE was found in most cases. AE occurring during ART were one of the main causes of ART interruption. **Conclusion.** There is a relationship between adherence to ART and the appearance of AE

INTRODUCTION

Il y a 40 ans, les premiers cas de sida ont été décrits aux États-Unis [1]. Le VIH parti avec le paludisme et la tuberculose, l'une des trois grandes maladies prioritaires pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [2]. On dénombre 38,4 millions de personnes vivant avec le

VIH (PvVIH) dans le monde en 2022 dont plus de plus de 2/3 vivent en Afrique subsaharienne [3]. Sur le plan thérapeutique, des progrès considérables ont été réalisés depuis 1996 avec l'instauration d'un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) permettant

POINTS SAILLANTS**Ce qui est connu du sujet**

Les effets indésirables des médicaments antirétroviraux sont connus dans le monde mais peu documentés au Gabon.

La question abordée dans cette étude

Les effets indésirables des antirétroviraux dans une population de PvVIH vivant à Libreville

Ce que cette étude apporte de nouveau.

La fréquence élevée des effets indésirables des ARV, notamment digestifs, est élevée et constitue une cause majeure d'inobservance chez les patients en première ligne de traitement ARV.

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

Renforcer les conseils à l'initiation, le suivi clinicobiologique et la prise en charge des troubles digestifs chez ces sujets.

l'amélioration du pronostic des personnes vivant avec le VIH [4,5]. Depuis, la prise en charge du VIH n'a cessé de s'améliorer, au point que l'ONUSIDA (Programme commun des Nations unies sur le VIH/sida) a fixé des objectifs ambitieux pour achever le contrôle de la pandémie VIH en 2030 [6]. Aujourd'hui, vivre avec le VIH est une maladie chronique dont une bonne observance durable au traitement antirétroviral est le meilleur gage d'un succès thérapeutique [7,8]. Cependant, comme toute thérapie au long cours, des problèmes peuvent survenir, notamment des événements indésirables (EI) emmenant parfois les patients à interrompre leur traitement [9]. En effet, Les effets indésirables des médicaments antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH sont une cause majeure de non-observance et peuvent conduire à l'arrêt du traitement, à un échec thérapeutique ou au développement d'une résistance aux médicaments antirétroviraux [10]. Ces effets indésirables vont de légers à potentiellement mortels avec des effets à court et à long terme [11]. On sait peu de choses sur les effets indésirables des ARV dans de nombreux programmes de lutte contre le VIH des pays en développement [12]. Le traitement antirétroviral de première intention associe deux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique (INNTI) ou à un inhibiteur de protéase (IP) [13]. Malgré l'intensification de ce traitement antirétroviral dans les pays à ressources limitées, le développement de l'échec du traitement antirétroviral de première ligne est resté un grand défi [14]. Cependant, l'adhésion au traitement est étroitement liée aux effets indésirables des médicaments [15, 16, 17]. Sachant que le spectre des effets indésirables associés aux ARV peut varier entre les pays développés et les pays en développement [18], nous nous sommes fixés comme but d'étudier la fréquence des principaux effets secondaires sous traitement antirétroviral ainsi que leur niveau de gravité et leur relation avec l'observance chez les patients en première ligne de traitement antirétroviral suivi au service d'infectiologie du CHUL.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'est agi d'une étude transversale menée sur 14 mois, de Mars 2019 à Mai 2020 au Service d'infectiologie du

Centre hospitalier universitaire de Libreville (CHUL) qui est le centre de référence dans la prise en charge de personnes vivant avec le VIH. Après autorisation du ministère de la santé et de la direction du CHUL, ont été inclus les patients porteurs d'une rétrovirose à VIH, suivis dans le service depuis au moins trois mois, âgé de 18 ans et plus, qui ont signé un consentement éclairé. Les femmes qui présentaient une aménorrhée gravidique n'ont pas été incluses. Les patients étaient recrutés soit, lors de leur rendez-vous de suivi, soit lors de la dispensation de leur traitement. Les données socio-démographiques (âge, sexe, statut matrimonial, niveau d'étude, la profession), les données clinico-biologiques, les données sur le traitement antirétroviral et les effets secondaires du traitement étaient recueillies sur une fiche de recueil de données standardisée.

Le degré de gravité des effets indésirables a été évalué à l'aide de l'échelle de cotation de la gravité des événements indésirables chez l'adulte validée par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS). Ces grilles ont permis, par une cotation de 1 à 4, de répertorier les effets indésirables les plus fréquents des antirétroviraux en fonction de leur gravité, comme suit : [19] (i) **Grade 1** : intolérance légère, n'influençant pas les habitudes de vie quotidienne du patient et, ne nécessitant pas d'emblée la prise d'un traitement médicamenteux ; (ii) **Grade 2** : intolérance modérée, influençant partiellement les habitudes de vie quotidienne du patient et nécessitant la prise d'un traitement médicamenteux ; (iii) **Grade 3** : intolérance sévère, influençant totalement le mode de vie du patient, nécessitant une prise en charge médicamenteuse voire une hospitalisation d'urgence ; (iv) **Grade 4** : intolérance mettant en jeu le pronostic vital du patient. Chaque patient a été interrogé à l'aide d'un questionnaire sur les différents effets indésirables observés trois à neuf mois après le début de mise sous traitement antirétroviral, en précisant le degré de gravité de chaque effet indésirable. Le dossier médical a permis de compléter certaines informations.

Analyse statistique des données

Les données ont été recueillies sur un fichier Excel. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Statview5.0 (SAS Institut, Cary, USA). Les variables qualitatives ont été présentées en fréquence et analysées à l'aide des tests de Chi 2 ou Exact de Fischer. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne (+/- déviation standard) ou en médiane avec interquartiles (25^e et 75^e percentiles) ont été analysées à l'aide de tests non paramétriques Mann Whitney et Kruskal Wallis. Le seuil de significativité était de 5% ($p < 0,05$) pour l'ensemble des analyses.

RÉSULTATS**Caractéristiques générales de la population d'étude**

Au total, 210 personnes vivant avec le VIH (PvVIH) ont accepté de participer à l'étude. L'âge médian était de 44[35-52] ans. Le sexe féminin prédominait dans plus de 60% des cas avec un sex ratio de 0,49 (H/F). Plus de la moitié des patients vivaient en couple (marié ou en concubinage) (62,8% ; $n=132/210$) et la majorité des patients avait été scolarisée ($n=204/210$; 97,1%), avec un

niveau d'étude secondaire. Les circonstances de découverte du VIH étaient en majorité les infections opportunistes, suivi du dépistage volontaire. Plus de trois quarts des patients (78.8% ; n=157/210) étaient aux stades 2 ou 3 de l'OMS au moment du diagnostic. Parmi les infections opportunistes retrouvées, la tuberculose prédominait dans plus de la moitié des cas. Le diabète (7,1% n=15) et l'HTA (3,3% n=7) étaient les affections longues durées les plus fréquemment retrouvées. La seule co-infection notifiée dans la population d'étude était l'hépatite dans un peu moins de 15%. L'initiation au traitement antiretroviral chez les patients était précoce (< 6 mois) dans la majorité des cas et la durée de l'infection était d'au moins six ans chez la plupart des patients. Sur le plan immunovirologique, le taux médian de CD4 mesuré chez tous les patients était de 269 [132-400] / mm³ et la charge virale initiale médiane était de 15000[4586-50100] copies/ml. Cette dernière n'avait été réalisée que chez moins d'un quart des patients (n=50/210 ; 23%) lors du bilan initial. (Tableau I)

	N=210	%
Sexe		
Masculin	69	32,9
Féminin	141	67,1
Statut matrimonial		
Célibataire	65	31,0
Concubinage	64	30,5
Marié	68	32,3
Niveau d'étude		
Non scolarisé	6	2,9
Primaire	25	11,9
Secondaire	120	57,1
Supérieur	59	28,1
Circonstances de découverte		
bilan post-opératoire	1	0,5
bilan préopératoire	2	1
bilan prénatal	11	5,2
dépistage volontaire	68	32,4
Infections opportunistes	128	60,9
Stade OMS de l'infection		
Stade 1	53	25,2
Stade 2	118	56,2
Stade 3	39	18,6
Délai de mise sous ARV		
<6 mois	99	47,2
6 à 12 mois	37	17,6
>12 mois	74	35,2
Durée de l'infection		
< 1 an	39	18,6
2-5 ans	82	39
6-10 ans	51	24,3
> 10 ans	38	18,1

Schéma thérapeutique d'initiation ARV et délai d'initiation du traitement

Bien qu'un tiers des patients avaient comme régime thérapeutique initial l'association TDF-3TC-DTG, la combinaison thérapeutique privilégiée associant TDF+3TC/FTC+EFV était le plus prescrit aux patients à l'entrée en soins. Le schéma thérapeutique associant TDF+3TC/FTC+EFV était prescrit chez plus de la moitié des patients quelques soit le délai de mise sous TARV, suivi de l'association TDF+ 3TC /FTC + DTG, chez les patients ayant débuté le TARV précocement, et

TDF+3TC/FTC+NVP chez ceux ayant débuté le TARV plus de six mois après ($p=0,004$). (Tableau I).

Effets indésirables

Tableau II : Principaux effets secondaires cliniques et biologiques

	N=210	%
Manifestations cutanées		
Rash cutané	83	39,5
Prurit	54	25,7
Prurigo	48	22,9
Troubles neurologiques		
Paresthésies	124	59
Céphalées	111	52,9
Vertiges	94	44,8
Insomnie	38	18,1
Troubles du comportement		
	1	0,5
Troubles digestifs		
Diarrhée	132	62,8
Nausées	109	51,9
Vomissements	126	60
Douleurs abdominales	53	25,2
Troubles métaboliques		
Transaminases élevés	38	18
Urée basse	44	21
Créatinémie basse	38	18
Hypoglycémie/Hyperglycémie	50	23,8
Troubles métaboliques		
Anémie	93	44,2
Leucopénie	21	10
Thrombocytose	2	1
Neutropénie	40	19

Les troubles digestifs étaient observés chez près de deux tiers (62.8%) des patients sous ARV et la diarrhée était le symptôme le plus fréquent. La diarrhée, les vomissements et les nausées enregistrés chez les patients étaient majoritairement de niveau de gravité 2 sauf dans les cas de douleurs abdominales, où le niveau de gravité 1 prédominait.

Nous avons trouvé une relation statistiquement significative entre le niveau de gravité de la diarrhée, les vomissements et les nausées avec les schémas thérapeutiques antirétroviraux. Les patients ayant eu de la diarrhée étaient majoritairement sous TDF+3TC/FTC+EFV quelques soit le niveau de gravité des troubles, tandis que ceux sous TDF+3TC/FTC+DTG avaient présenté uniquement des diarrhées de niveau de gravité 1 ($p<0,0001$). Plus de 60% des patients ayant eu des vomissements étaient majoritairement sous TDF+3TC/FTC+EFV quelques soit le niveau de gravité des troubles suivis de ceux sous TDF+3TC/FTC+NVP qui avaient présenté des vomissements de niveau de gravité 2 dans la majorité des cas. ($p<0,0001$). Les patients qui avaient déclaré avoir présenté des nausées étaient majoritairement sous TDF+3TC/FTC+EFV avec un niveau de gravité 2 prédominant suivis de ceux, sous TDF+3TC/FTC+NVP ($p=0,001$).

Tableau III : Relation entre le degré de gravité et le schéma thérapeutique

	Degré gravité						p
	1		2		3		
	N	%	N	%	N	%	
Diarrhée							
AZT+3TC+EFV	1	2,5	0	0	0	0	
AZT+3TC+NVP	1	2,6	0	0	0	0	<0,0001
TDF+3TC/FTC+EFV	22	56	63	98	28	97	
TDF+3TC/FTC+DTG	12	31	0	0	0	0	
TDF+3TC/FTC+NVP	3	7,7	1	1,6	1	3,4	
Vomissement							
AZT+3TC+EFV	1	2,2	0	0	0	0	
AZT+3TC+NVP	0	0	0	0	0	0	<0,0001
TDF+3TC/FTC+EFV	38	83	51	79	11	73	
TDF+3TC/FTC+DTG	0	0	1	1,5	0	0	
TDF+3TC/FTC+NVP	7	15	13	20	4	6,7	
Nausées							
AZT+3TC+EFV	1	2,2	2	3,3	0	0	
AZT+3TC+NVP	2	4,2	0	0	0	0	0,0001
TDF+3TC/FTC+EFV	22	47	41	67	1	100	
TDF+3TC/FTC+DTG	16	34	1	1,6	0	0	
TDF+3TC/FTC+NVP	6	13	17	28	0	0	
Prurit							
AZT+3TC+EFV	0	0	0	0	0	0	
AZT+3TC+NVP	0	0	0	0	0	0	0,8
TDF+3TC/FTC+EFV	23	56	8	62	0	0	
TDF+3TC/FTC+DTG	9	22	2	15	0	0	
TDF+3TC/FTC+NVP	9	22	3	23	0	0	
Céphalées							
AZT+3TC+EFV	4	7,6	0	0	0	0	
AZT+3TC+NVP	1	1,9	0	0	0	0	0,1
TDF+3TC/FTC+EFV	35	66	35	67	3	50	
TDF+3TC/FTC+DTG	7	13	6	12	1	17	
TDF+3TC/FTC+NVP	6	11	11	21	2	33	
Vertiges							
AZT+3TC+EFV	2	2,4	0	0	0	0	
AZT+3TC+NVP	1	1,2	0	0	0	0	0,9
TDF+3TC/FTC+EFV	51	61	8	73	0	0	
TDF+3TC/FTC+DTG	13	16	1	9,1	0	0	
TDF+3TC/FTC+NVP	16	19	2	18	0	0	
Insomnies							
AZT+3TC+EFV	1	7,1	1	4,2	0	0	
AZT+3TC+NVP	0	0,0	1	4,2	0	0	0,5
TDF+3TC/FTC+EFV	10	71,5	16	66,6	0	0	
TDF+3TC/FTC+DTG	1	7,1	3	12,5	0	0	
TDF+3TC/FTC+NVP	2	14,3	3	12,5	0	0	

Concernant les manifestations cutanées observées sous traitement antirétroviral dans la population d'étude, plus de 60% des patients avaient affirmé n'avoir présenté aucune manifestation cutanée. Parmi les manifestations cutanées décrites par les patients, le rash cutané et le prurit prédominaient.

Le degré de gravité de ces manifestations étaient majoritairement de niveau de gravité 2 dans les cas de rash et de prurit, contrairement à ceux qui avaient présenté un prurit dont le niveau de gravité 1 prédominait. Concernant la relation entre des effets indésirables cutanés et les schémas thérapeutiques, les analyses ont montré que plus de la moitié des patients qui avaient déclaré avoir eu un rash cutané était sous TDF+3TC/FTC+EFV quel que soit le niveau de gravité. Cependant, ceux sous TDF+3TC/FTC+NVP se plaignaient de rash cutané de degré de gravité 2 et 3 ($p<0,0001$). Plus de 56% de patients, avaient déclarés avoir eu un prurit, étaient sous TDF+3TC/FTC+EFV. Par ailleurs, ceux sous TDF+3TC/FTC+NVP avaient présenté majoritairement, un prurit de niveau de gravité 2 ($p=0,8$). Nous avons également retrouvé une Relation statistiquement significative entre le degré de gravité du prurit et le

schéma thérapeutique car es patients qui avaient présentés un prurigo étaient majoritairement sous TDF+3TC/FTC+NVP avec un niveau de gravité 2 prédominant (50% ; $n=15/30$), ($p<0,0001$).

Sur le plan des effets secondaires neurologiques observés chez les patients sous traitement antirétroviral, près de 60% des patients avaient présentés des troubles neurologiques, sauf dans les cas d'insomnie et de troubles du comportement (moins de 20%). Les troubles neurologiques observés dans la population d'étude, étaient fréquemment de degré de gravité 1. Par ailleurs, dans le cas d'insomnie / troubles du comportement, ceux de degré de gravité 2 prédominait, avec un degré de gravité 3 dans les cas de céphalées. Les patients qui avaient présenté des céphalées, étaient majoritairement sous TDF+3TC/FTC+EFV quelques soit le degré de gravité. Toutefois, ceux sous TDF+3TC/FTC+NVP présentaient des céphalées de degré de gravité 3 prédominant ($p=0,1$). Plus de la moitié des patients qui avaient eu des vertiges, étaient sous TDF+3TC/FTC+EFV avec un degré de gravité 2 prédominant, tandis que moins d'un quart des patients qui avait présentés des vertiges de niveau de gravité 1 ou 2 était sous TDF+3TC/FTC+NVP

($p=0,9$). Sur la relation entre le degré de gravité de l'insomnie et le schéma thérapeutique, plus de 60% des patients qui avaient présenté des épisodes d'insomnie étaient sous TDF+3TC/FTC+EFV avec un niveau de gravité 2 prédominant ($p=0,5$). Les troubles du comportement étaient observés majoritairement chez les patients sous TDF+3TC/FTC+EFV avec un niveau de gravité 2 prédominant ($p=0,8$). Les patients qui ont présenté des neuropathies périphériques à type picotements, perte de sensibilité, sensation de brûlure sous TARV étaient majoritairement sous TDF+3TC/FTC+EFV quel que soit le niveau de gravité du trouble.

Des troubles métaboliques avaient été observés chez les patients sous ARV. Après mise sous traitement antirétroviral, un peu moins d'un quart (23,8% ; $n=50/210$) des patients présentait des troubles glycémiques (hyperglycémie et ou hypoglycémie). Le degré de gravité des troubles métaboliques retrouvés chez moins d'un quart des patients, étaient majoritairement de niveau de gravité 1. Concernant la relation entre le degré de gravité des troubles métaboliques et les schémas thérapeutiques, nous avons remarqué que Les patients qui avaient présenté des troubles métaboliques étaient plus fréquemment sous TDF+3TC/FTC+EFV, le niveau de gravité 1 prédominait ($p=0,8$). Pour les troubles hématologiques présents chez les patients, l'anémie était la plus rencontrée (44,2% ; $n=93/210$). Ces troubles hématologiques qui avaient été enregistrés chez les patients étaient très fréquemment de niveau de gravité 1, notamment dans l'anémie. Les patients qui avaient des troubles hématologiques étaient majoritairement sous TDF+3TC/FTC+EFV ($p=0,7$).

Observance du traitement antirétroviral

Plus des deux tiers ($n=149/210$; 71%) des patients avaient interrompu au moins une fois le TARV dont 38% ($n= 80$) de manière involontaire. Les effets indésirables étaient la principale cause la plus rapportée dans les cas d'interruption du traitement antirétroviral (Tableau 4).

Tableau IV : Évaluation de l'observance du traitement antirétroviral

	N=149	%
Interruption du traitement ARV		
Volontaire	69	33,0
Involontaire	80	38,0
Causes volontaires		
Déni	24	34,8
Effets indésirables	30	43,5
Religion	4	5,8
Stigmatisation	11	15,9
Causes involontaires		
Echec thérapeutique	4	5,0
Effets indésirables	57	71,2
Oubli	14	17,6
Rupture	3	3,7
Voyage	2	2,5

DISCUSSION

Il s'agit de la première étude gabonaise évaluant la gravité des effets indésirables du traitement de première ligne chez les adultes porteurs d'une rétrovirose à VIH. Le maintien d'un traitement antirétroviral de première

intention non optimal est associé à un risque accru de mortalité. Cette étude avait donc pour but d'évaluer les effets indésirables liés à la prise des antirétroviraux, leur fréquence, leur gravité et la relation entre les effets indésirables et l'observance dans une population de PvVIH en première ligne de traitement antirétroviral à Libreville.

Caractéristiques sociodémographiques

De manière générale, l'infection à VIH touche de façon prédominante la population jeune sexuellement active comme le montre l'âge médian de notre population d'étude qui était de 44[35-52] ans. Des travaux réalisés en RDC et au Burkina Faso ont rapporté des âges médians comparables [20, 21]. Au sein de la population d'étude, les femmes étaient majoritairement représentées à 67,1%. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés en RDC en 2020 et au Mali en 2015, qui présentaient respectivement une prédominance féminine à 77,2 %, et à 61,41% [20, 22]. L'ONUSIDA en 2020, rapporte que le sexe féminin représente environ 48% de toutes les nouvelles infections à VIH en 2019 dans le monde et 59% en Afrique subsaharienne [23]. De plus, les femmes ont souvent plus accès aux services de dépistage que les hommes du fait des consultations prénatales [24]. A cela s'ajoute par une combinaison de facteurs biologiques et d'inégalités liées à l'appartenance sexuelle et à la circoncision qui protège l'homme des infections sexuellement transmissibles de 51% à 60% [25, 26].

Stade clinique des patients

Les patients étaient majoritairement aux stades cliniques 2 (56,2%) et 3 (18,6%) de l'OMS avec un taux médian de Lymphocytes CD4 à 269 cellules /mm³ au début de la prise en charge. Ce résultat est comparable aux données d'autres études menées au Burkina Faso et au Sénégal en 2018, qui présentent respectivement un stade clinique 2 et 3 de l'OMS majoritaire (59%) chez les patients avec un taux moyen des lymphocytes T CD4 à 245,8 cellules/mm³ et un stade avancé de l'infection avec un taux de Lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ dans 45,6% des cas [21, 27]. Cette situation pourrait s'expliquer par le fait que les patients auraient majoritairement découvert leur statut sérologique à un stade avancé de l'infection à VIH, caractérisé par une prédominance des infections opportunistes (62,4%) dont la tuberculose qui était la plus fréquente (58,6%) chez les patients. En effet elle est l'affection opportuniste la plus fréquemment associée au SIDA dans les zones tropicales [28]. Les données concernant la charge virale étaient disponibles chez moins d'un tiers (23%) des patients. Cette donnée est comparable à celle retrouvée dans une étude menée au Burkina Faso en 2018 au cours de laquelle la charge virale avait été très peu réalisée [21]. Ces données pourraient être justifiées par un manque de moyens financiers car malgré l'assurance maladie présente dans le pays, les couts des bilans sanguins non négligeables sont réalisés aux frais du patient.

Les effets indésirables

Globalement, le traitement antirétroviral a été bien toléré chez les patients bien que près de la moitié des patients avaient (41,7%) présenté des effets indésirables

majoritairement de gravité 1 et 2. La majorité des effets secondaires ont été signalés chez les patients prenant l'association TDF-3TC-DTF. Ces troubles étaient par ordre de fréquence : les troubles digestifs, les plus fréquents, dominés par la diarrhée (62,8%) et les vomissements (60%), suivi des nausées (51,9%) et des douleurs abdominales (25,2%) ; les troubles neurologiques, aussi très fréquents, dominés par les céphalées (52,8%) et les vertiges (44,8%), suivis d'insomnie et trouble du comportement (18,6%) ; les manifestations cutanées ; moins fréquentes, étaient dominées par le rash cutané (39,5%) suivi du prurit (25,7%), et du prurigo (22,9%) ; les troubles hématologiques, dominés par l'anémie à 44,2% et les troubles métaboliques prédominés par les troubles de la glycémie à 23,8%. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans une étude au Mali en 2017 dans laquelle les troubles digestifs étaient majoritairement retrouvés, suivis des troubles neurologiques, cutanés, hématologiques et métaboliques [29]. Cette fréquence élevée de troubles digestifs a également été retrouvée au cours des travaux de Deng et al en Chine en 2022 chez les patients sous TDF-3TC-EFV [30]. Contrairement à une étude menée au Mali en 2019, qui a rapportée respectivement une prédominance des troubles neurologiques dans 46,2 % des cas, marqués par les céphalées et les vertiges, suivis des troubles digestifs dominés par l'anorexie (37,2%) et la diarrhée (28,1), des manifestations cutanéomuqueuses avec une prédominance du prurit (33,4%), les troubles hématologiques marqués par l'anémie (19,4%) et métaboliques dominés par une élévation de la glycémie (47,2%) [31]. Bien que les régimes thérapeutiques contenant de l'efavirenz soient connus pour entraîner plus souvent des effets secondaires sur le système nerveux central [32], ces différences pourraient s'expliquer par la durée brève de notre étude tandis que l'étude du Mali était une étude tenant compte des effets secondaires chez les patients de plus de 15 ans dans laquelle tous les patients ont fait l'objet d'un dépistage intensif à la recherche d'effets indésirables au long cours, alors que dans notre étude transversale, les effets indésirables étaient principalement autodéclarés. Toutefois, bien qu'habituellement d'intensité faible ou modérée, ces troubles digestifs ont posé de réels problèmes d'observance et de prise en charge thérapeutique conduisant parfois à l'interruption totale ou partielle du traitement. Le problème était d'autant plus aigu que cette association était la plus prescrite et la plus prescrite. La disponibilité depuis fin 2020 de l'association TDF-3TC-DTG au Gabon a permis une alternative salubre, qui devrait renforcer l'efficacité globale de la prise en charge du VIH.

Évaluation de l'observance au traitement antirétroviral

L'observance a été évaluée par la combinaison de deux méthodes : l'entretien (méthode subjective) et la régularité au rendez-vous de dispensation des ARV (méthode objective).

L'observance au traitement antirétroviral dans la population d'étude était notifiée chez moins d'un tiers des patients quel que soit le schéma thérapeutique utilisé, soit

une non observance de 71% sous TDF+3TC/FTC+EFV et 68% chez les patients sous TDF+3TC/FTC+DTG. Ces résultats corroborent avec une étude réalisée au Gabon en 2019, dans laquelle les patients étaient non observants à 66% [33]. Par contre ces résultats sont supérieurs à ceux présentés au Congo en 2020, qui montraient respectivement un non observance de 25,5% [20]. Notre faible taux d'observance rapporté pourrait être dû à différentes caractéristiques de la population, à la qualité des services de santé, aux paramètres de l'étude et au système d'évaluation de l'observance utilisées. L'accent doit donc être mis sur l'adhésion au traitement antirétroviral, en particulier lors des séances de conseil car cela est nécessaire pour une réponse clinique optimale et une suppression virale complète.

Les déterminants et les facteurs liés à une mauvaise observance

Plusieurs facteurs influencent la qualité de l'observance au TARV : les facteurs liés au traitement, les facteurs liés au patient, les facteurs liés à l'entourage et les facteurs liés aux acteurs de santé [34]. Les principaux déterminants de non observance de la présente étude étaient principalement : les effets indésirables, le déni, la stigmatisation, la religion, les ruptures de médicaments, l'oubli, les voyages. Il avait été noté en outre que la relation patient/agent de santé, le niveau de connaissances des patients sur l'infection à VIH et le soutien d'un proche pouvait être considérés comme facteurs influençant l'observance. Colinnet et al. au Gabon en 2019 avait trouvé comme raison de non observance : l'incompréhension de la maladie, le déni, l'accessibilité financière, la mauvaise prise en charge médicale [33]. D'autres études menées au Cameroun en 2015 et au Nigeria en 2013 ont trouvé que les causes principales de la non-observance des patients étaient respectivement : l'oubli, la rupture des médicaments, les occupations la dépression et le voyage [35, 36]. L'oubli, les effets secondaires et le déni semblent être les causes les plus évoquées. La prise en charge des effets secondaires, le renforcement de l'aspect psychologique pour l'acceptation de la maladie et les conseils de l'observance pourraient intégrer des stratégies, comme l'utilisation des aides de mémoire, pour éviter d'oublier la prise des médicaments.

Cette étude qui a rapporté un faible niveau d'observance présente certaines limites. Premièrement il s'agit d'une étude monocentrique avec un échantillon de petite taille donc pas représentatif de la population des VIH du pays. Dans un second temps, le manque de données précises relatives à l'apparition et à la chronologie des effets indésirables dans les dossiers des patients, cela associé au biais de mémoire pour le recueil des effets indésirables, surtout pour les patients qui vivaient avec le VIH depuis plusieurs années. Par conséquent le fardeau des effets indésirables et de l'observance pourrait être sur-estimé ou sous-estimé. De plus, l'étude a inclus des patients qui avaient commencé un traitement antirétroviral avant le début de la surveillance active des effets indésirables. Bien que cela ait fourni des informations sur les effets indésirables à long terme, nous avons peut-être manqué des effets indésirables précoces chez ces

patients. De plus, l'outil de dépistage des effets indésirables était structuré et ne permettait donc pas de saisir et de classer les détails des effets indésirables inconnus. L'étude s'est donc limitée à rendre compte uniquement des effets indésirables connus. Enfin, les détails complets des effets indésirables rapportés n'ont pas tous été collectés et classés. Ainsi, les effets indésirables spécifiques de cette étude sont très probablement sous-déclarés. Malgré ces limites, cette étude fournit des informations importantes pour le développement de futures interventions ciblées sur l'adhésion optimale au traitement antirétroviral. En raison d'un large éventail d'obstacles et de facilitateurs à l'adhésion, il a été difficile de développer des interventions efficaces pour améliorer l'adhésion à long terme aux médicaments. Des interventions futures visant à accroître l'auto-efficacité de l'observance et à faire face plus efficacement aux effets secondaires grâce à l'éducation et aux conseils des prestataires médicaux sont nécessaires.

CONCLUSION

Bien que bien toléré, la fréquence élevée des effets indésirables des médicaments reste une raison importante d'inobservance chez les patients en première ligne de traitement antirétroviral. Des conseils détaillés au cours de la première étape de l'initiation du traitement antirétroviral, ainsi qu'un bon suivi clinique et de laboratoire, peuvent contribuer grandement à maintenir la durabilité des schémas thérapeutiques de première intention dans ce pays à ressources limitées. L'incidence élevée des troubles digestifs induite par les médicaments dans cette population doit être pris en compte et pris en charge de manière spécifique.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt financier ou personnel.

Financement

Les réactifs pour les bilans biologiques ont été offerts par le Département de Parasitologie-Mycologie de la Faculté de Médecine de l'Université des Sciences de la Santé

Remerciements

Nos remerciements vont à l'endroit des patients ainsi qu'à l'équipe de recherche inclus dans ce protocole.

REFERENCES

- Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis Pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981;30:250-2
- EKO, D. Mindja, MAMBO, ON Ngaba, BIOUELE, RC Meva'a, et al. Profil Épidémiologique et Clinique des Affections Stomatologiques chez les Patients Infectés par le VIH à l'Hôpital Régional de Maroua. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 2021, vol. 22, no 5.
- OMS. Le point sur la pandémie mondiale du VIH et le SIDA. Genève : OMS ; 2022. Consulté le 09 septembre 2022.
- Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, Burchell AN, Cohen M, Gebo KA, Gill MJ, et al. Combler l'écart : augmentation de l'espérance
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, D'Arminio MA, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD. Baisse des taux de sida et de mortalité dans l'étude

- EuroSIDA : une étude observationnelle. *Lancette*. 2003 ; 362 (9377):22–29.
- UNAIDS. Fast-Track – Ending the AIDS Epidemic by 2030. 18 novembre 2014. Disponible sur : www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report
- Brinkhof MW, Pujades-Rodriguez M, Egger M. Mortalité des patients perdus de vue dans les programmes de traitement antirétroviral dans les pays à ressources limitées : revue systématique et méta-analyse. *PLoS ONE*. 2009 ; 4 (6):e5790. doi : 10.1371/journal.pone.0005790.
- Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1112-8.
- Peter J, Choshi P, Lehloenya RJ. Hypersensibilité médicamenteuse dans l'infection par le VIH. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 ; 19 (4):272–282.
- A.N.R.S. 2003;1–10.
- Cooper CL, Breau C, Laroche A, Lee C, Garber G. Résultats cliniques du premier traitement antirétroviral dans la co-infection VIH/hépatite C. Médicament contre le VIH. 2006 ; 7 (1):32–7. [PubMed] [Google Scholar]
- Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib, KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS. Amélioration de la survie des patients infectés par le VIH après l'initiation de régimes antirétroviraux à trois médicaments. *JAMC*. 1999 ; 160 (Suppl): 659-665. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
- Delaugerre C, Ghosn J. Stratégies thérapeutiques antirétrovirales non conventionnelles en première ligne du traitement de l'infection par le VIH-1. *Virologie (Montrouge)*. 2012 Dec 1;16(6):371-380. English. doi: 10.1684/vir.2012.0470. PMID: 31910555.
- Gunda D, Kilonzo S, Kamugisha E, Meda J, Mpondo B. « Prévalence et prédicteurs de l'échec virologique chez les adultes atteints du VIH recevant un TAR de première ligne dans le nord-ouest de la Tanzanie : une étude transversale », *EC Microbiol*. vol. 15, non. 9, p. 683–690, 2019.
- Duval X, Journot V, Lepout C, Chêne G, Dupon M, Cuzin L, May T, Morlat P, Wadner A, Salamon R, Raffi F. Antiprotease Cohort (APROCO) Study Group. Incidence et facteurs de risque des effets indésirables des médicaments dans une cohorte prospective d'adultes infectés par le VIH débutant un traitement contenant un inhibiteur de la protéase. *Infectious Dis Soc Am*. 2004 ; 39 : 248-255.
- Organisation mondiale de la santé. Pharmacovigilance des antirétroviraux dans les pays pauvres en ressources politique et normes pharmaceutiques. Genève, Organisation mondiale de la santé. 2007.
- Montessori V, Press N, Harris M, Akapi L, Montaner JSG. Effets indésirables de la thérapie antirétrovirale pour l'infection par le VIH. *Concédants de licence Can Med Assoc*. 2004 ; 170 (Suppl 2) : 229-238.
- Subbaraman R, Chaguturu SK, Mayer KH, Flanigan TP, Kumarasamy N : Effets indésirables d'une thérapie antirétrovirale hautement active dans les pays en développement. *Clin Infectious Dis*. 2007, 45 : 1093-1101. 10.1086/521150
- A.N.R.S. 2003;1–10.
- Izigag BB, Situakibanza H, Kiazayawoko F, Nkodila A, Mafuta E, Lukano P, et al. Déterminants de la non-observance au traitement antirétroviral chez l'adulte à Kinshasa. *Pan Afr Med J*. 2020;37:157.
- Karfo R, Kabré E, Coulibaly L, Diatto G, Sakandé J, Sangaré L. Evolution des paramètres biochimiques et hématologiques chez les personnes vivant avec le VIH SIDA sous traitement antirétroviral au Centre Médical du Camp

- General Aboubacar Sangoule Lamizana (CMCGASL). *Pan Afr Med J.* 2018;29:2–5.
22. Cisse M., Sako Fb SM. Evaluation du traitement antiretroviral chez l'adulte par le VIH au service de dermatologie venerologie de l'Hopital national Donka. *Mali Med.* 2015;58–64.
23. Fiche d'information ONUSIDA 2022 - Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de SIDA. Consulté le 09 septembre 2022.
24. Alzai M, Michaud C, Lambrecht L, Degrez E, Ali R, Vernier M. Suivi des femmes enceintes séropositives au VIH de janvier 2013 à décembre 2014 et de leurs nourrissons dans un département d'outre-mer. *Médecine Mal Infect.* 2017;47(4):S146.
25. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: The ANRS 1265 trial. *PLoS Med.* 2005;2(11):1112–22.
26. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9562):643–56.
27. Traoré AM, Minta DK, Fomba M, Cissé H, Diallo K, Coulibaly I, et al. Profil épidémioclinique et évolutif de patients VIH positif, référés au CHU du Point G, Bamako, Mali. *Bull la Soc Pathol Exot.* 2014;107(1):22–6.
28. Aubry P. Infection par le VIH / Sida et tropiques Actualités 2012. *Méd Trop.* 2013;16p.
29. Oumar AA, Abdoulaye A, Maïga M, Sidibe Y, Cissoko Y, Konate I, et al. Adverse Drug Reactions to Antiretroviral Therapy (ART): Prospective Study in HIV Infected Adults in Sikasso (Mali). *J Pharmacovigil.* 2017;05(02).
30. Deng L, Li C, Chen P, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus efavirenz plus fumarate de ténofovir disoproxil et lamivudine chez des adultes naïfs d'antirétroviraux infectés par le VIH-1. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):17. Publié le 4 janvier 2022. doi:10.1186/s12879-021-06991-y
31. Pharmacie FDE, Des E, Secondaires E, Chez A, Personnes LES. Par M. NOMOGO Cheick Sadibou. 2019;
32. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, González-García M, Moltó J, Negro E, et al. Symptômes neuropsychiatriques associés à l'efavirenz : prévalence, corrélats et prise en charge. *Une revue neurocomportementale. SIDA Rév.* 2009 ; 11 : 103–9.
33. Collinet O. Facteurs associés à une mauvaise observance thérapeutique chez les patients vivant avec le VIH à l' hôpital Albert Schweitzer au Gabon en 2019 To cite this version : HAL Id : dumas-02401977. 2019;
34. MSHP/PNLS. Directives 2015 de Prise en Charge des Personnes Vivant avec le VIH et le sida. 2015;
35. Mbopi-Kéou FX, Djomassi LD, Monebenimp F. Etude des facteurs liés à l'observance au traitement antirétroviral chez les patients suivis à l'unité de prise en charge du vih/sida de l'hôpital de district de dschang, cameroun. *Pan Afr Med J.* 2012;12(1):1–11.
36. Oku AO, Owoaje ET, Ige OK, Oyo-ita A. Prévalence et déterminants de l'observance du HAART chez les PVVIH dans un établissement de santé tertiaire dans le sud-sud du Nigéria. 2021;1–16.