

Echecs thérapeutiques chez des enfants infectés par le VIH au service de pédiatrie de l'hôpital national Ignace Deen de Conakry/ Treatment failure among HIV infected children follow-up in pediatric service in the Ignace Deen National Hospital in Conakry

BARRY MamadouCiré^{1,2}, SIDIBE Sidikiba^{2,3}, DIALLO Mohamed Lamine^{2,4}, DIALLO Fatoumata Binta^{2,5}, BAH Abdoulaye Bhoie¹,

1,5 - Pédiatrie - Hopital national Ignace Deen

2- Université Gamal Abdel Nasser

3- Centre de Formation et de Recherche en Santé Rurale de Maferinyah

4- Urgence Pédiatrique de Donka

Adresses des auteurs : Dr BARRY Mamadou Ciré: drbarrymckadi08@yahoo.fr ; Dr SIDIBE Sidikiba : layesidikiba@gmail.com ; Dr DIALLO Mohamed Lamine : laminemacky@yahoo.fr ; Dr DIALLO Fatoumata Binta : docteurbinta1@gmail.com ; Dr BAH Abdoulaye Bhoie : bah679@yahoo.fr

Correspondance : Dr Mamadou Ciré BARRY - Email : drbarrymckadi08@yahoo.fr

RESUME

Contexte. L'objectif principal de cette étude était de déterminer le taux d'échec du traitement ARV chez des enfants infectés par le VIH sous traitement antirétroviral au Centre Médical Communal (CMC) de Matam et au service de pédiatrie de l'hôpital national Ignace Deen de Conakry.

Méthode. Il s'agissait d'une étude rétrospective de type descriptif qui a couvert une période allant du 1er Février 2006 au 31 Janvier 2016. Les dossiers des enfants âgés de 0 à 15 ans, sous traitement ARV depuis au moins 24 semaines ont été examinés pour identifier ceux qui avaient fait un échec thérapeutique au traitement ARV de 1^{ère} ligne.

Résultat. Au total 41 dossiers d'enfants ayant fait des échecs thérapeutiques au traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne ont été enregistrés sur un total de 402 dossiers examinés; nous avons observé une prédominance masculine dans l'échantillon avec une 58,5% de garçons, soit un sex-ratio de 1,4 ; la tranche d'âge de 5 à 10 ans était la plus concernée (53,7%) ; le poids moyen de ces enfants variait entre 13,8 et 19,8 kg depuis l'initiation du traitement ARV ; plus de la moitié d'entre eux (61,0%) étaient au stade III du VIH ; Sur le plan biologique, le taux de CD4 moyen de ces enfants variait entre 333 et 371 cell/mm³ de sang ; la charge virale médiane était de 8600 copies/ml de sang ; Sur le plan thérapeutique, 31,7% de ces enfants avaient fait à la fois un échec virologique, immunologique et clinique au traitement ARV de première ligne ; le régime thérapeutique qui a connu le plus d'échec était l'association D4T+3TC+NVP (51,2%).

Conclusion. Une amélioration du suivi, de l'observance du traitement et l'utilisation de régimes thérapeutiques adaptés s'avèrent donc nécessaires afin d'améliorer la prise en charge des enfants atteints du VIH.

MOTS CLES : Echec thérapeutique, ARV, Enfants, VIH.

ABSTRACT

Context. The main objective of this study was to determine the failure rate of ARV treatment in HIV-infected children on antiretroviral therapy at the Matam CMC and at the pediatric ward at Ignace Deen National Hospital in Conakry.

Method. This was a retrospective descriptive study that covered a period from February 1, 2006 to January 31, 2016. Records of children aged 0 to 15 years, on ARV treatment for at least 24 weeks were examined to identify those who had failed therapeutic first-line ARV treatment.

Result. A total of cases of children who had failed treatment with first-line antiretroviral treatment were registered out of a total of 402 cases examined; we observed a male predominance in the sample with 58.5% of boys, a sex ratio of 1.4; the age group of 5 to 10 years was the most concerned (53.7%); the average weight of these children ranged from 13.8 to 19.8 kg since initiation of ARV treatment; more than half (61.0%) were in stage III HIV; Biologically, the mean CD4 count of these children ranged from 333 to 371 cells / mm³ of blood; the median viral load was 8600 copies / ml of blood; Therapeutically, 31.7% of these children had a virological, immunological and clinical failure to first-line ARV treatment; the most unsuccessful regimen was D4T + 3TC + NVP (51.2%).

Conclusion. Improved monitoring, adherence to treatment and the use of appropriate treatment regimens are therefore necessary to improve the management of children with HIV.

KEYWORDS: Therapeutic failure, ARV, children, HIV.

INTRODUCTION

L'infection à VIH demeure un problème majeur de santé publique, c'est une infection rétrovirale chronique due à un virus de la famille des Retroviridae qui agit par destruction du système immunitaire de l'organisme hôte. Il en résulte un syndrome dit syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA)⁹.

En 2014 on estimait à 2,3 millions le nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant avec le VIH en Afrique Subsaharienne avec 190 000 [170 000-230 000] nouvelles infections et seulement 30% [28%-32%] de ces enfants avaient accès au traitement antirétroviral (TARV)¹⁴. En Guinée, les projections du Spectrum indiquent aussi qu'en cette même année, environ 1356 enfants de moins de 15 ans ont contracté l'infection à VIH et seulement 11% de ces enfants étaient sous TARV³.

Cependant, pour rester efficace, le traitement ARV doit être administré à vie et les principaux objectifs de ce traitement sont de prolonger l'espérance de vie ; améliorer la qualité de vie ; réduire la charge virale du VIH jusqu'à un niveau indétectable ; améliorer le taux de CD4 ; réduire la survenue des infections opportunistes (IO) et des autres maladies liées au VIH. Mais, à cause de certains facteurs au cours du traitement chez l'enfant, tels que le statut d'orphelin (le plus souvent), l'état clinique défavorable malgré le traitement, les difficultés d'obtention de posologies bien adaptées et les problèmes d'accessibilité aux formes véritablement pédiatriques entraînant une mauvaise adhésion au traitement ARV, ces objectifs peuvent ne pas être atteints et déboucher sur des échecs thérapeutiques^{10,7}.

On parle d'échec thérapeutique, lorsqu'un enfant a reçu un traitement antirétroviral qui s'avère sans effet après une période d'au moins 24 semaines. Il existe 3 formes d'échecs thérapeutiques : l'échec clinique, l'échec immunologique et l'échec virologique¹.

En Guinée, peu d'études ont abordé les échecs thérapeutiques chez des enfants atteints du VIH au Centre Médical Communal (CMC) de Matam structure de niveau 3 de la pyramide sanitaire et au service de pédiatrie de l'hôpital national Ignace Deen de Conakry. Ainsi, cette étude avait pour objectif de déterminer le taux d'échec du traitement ARV de première ligne dans ces établissements de santé.

METHODES D'ÉTUDE

Il s'agissait d'une étude rétrospective de type descriptif d'une durée de 10 ans allant du 1er février 2006 au 31 janvier 2016 qui a concerné une population d'enfants vivants avec le VIH traités par ARV et suivis dans les deux centres de prise en charge.

Tous les dossiers des enfants infectés sous traitement ARV âgés de moins de 15 ans suivis dans l'un des deux sites de l'étude depuis au moins 24 semaines (6 mois) ont été inclus dans cette étude. Les dossiers des enfants dont la durée du traitement ARV dataient de moins de 24 semaines et ceux n'ayant pas connus d'échec thérapeutique au traitement ARV n'ont pas été inclus dans l'étude.

Cette étude a été réalisée au service de pédiatrie de l'hôpital national Ignace Deen et au centre de consultation et de prise en charge des PVVIH du Centre Médical Communal (CMC) de Matam. Le service de pédiatrie de l'hôpital national Ignace Deen situé dans la commune de Kaloum et le Centre Médical Communal (CMC) de Matam situé dans la commune de Matam sont les deux des cinq communes de Conakry et constituent deux établissements de référence nationale dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA en Guinée.

Nous avons procédé au recrutement exhaustif des dossiers des enfants séropositifs âgés de moins de 15 ans suivis dans les deux centres et dont la durée du traitement ARV datait d'au moins 24 semaines au moment de l'étude.

Nous avons procédé au dépouillement manuel des dossiers médicaux des enfants ainsi qu'à l'examen des bases de données informatisées des sites de collecte pour le remplissage des fiches d'enquêtes préalablement établies pour l'étude.

Les variables étudiées étaient : sociodémographiques (âge, sexe, personne à charge, provenance) ; cliniques (poids de l'enfant, stade clinique du VIH, infections opportunistes), biologiques (type de VIH, Taux de CD4, charge virale, taux d'hémoglobine) thérapeutiques (prophylaxie au Cotrimoxazole, schéma thérapeutique initial, date de début du TARV, ...) et évolutive (type d'échec thérapeutique).

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel Epi info 7.1.3.3. Nous avons procédé à des tests statistiques de fréquence, moyennes (avec écart type), médianes (avec interquartiles) avec un intervalle de confiance fixé à 95%.

Ont été considérés comme des traitements ARV chez les enfants, les associations d'antirétroviraux : AZT+ 3TC + NVP ; D4T +3TC + NVP ; AZT + 3TC + EFV ; D4T + 3TC + EFV ; ABC + 3TC + NVP et TDF+3TC+NVP.

L'Observance au TARV est définie comme l'appréciation de l'adhésion au traitement sur toute la durée du TARV. A chaque visite pour le renouvellement des ARV des patients, l'observance est appréciée par ce calcul :

- Observance supérieure ou égale à 95% a été considérée comme une bonne observance.
- Observance inférieure à 95% a été considérée comme une mauvaise observance.

Les données recueillies sur les patients ont été anonymes et confidentielles. L'étude s'est déroulée après approbation de la Chaire de Pédiatrie de la Faculté de Médecine, Pharmacie et Odontostomatologie de l'Université Gamal Abdel Nasser de Conakry et le consentement des chefs de service des deux établissements retenus pour l'étude.

RÉSULTATS

*Echecs thérapeutiques

Au total, 402 dossiers d'enfants suivis et sous traitement ARV depuis au moins 24 semaines au CMC de Matam et au service de pédiatrie de l'hôpital National Ignace Deen ont été examinés. Parmi ces enfants, 41 (10,2%) avaient faits des échecs thérapeutiques au traitement ARV alors que 90% ont connu une bonne évolution.

* Profil des enfants en échec thérapeutiques

Les enfants en Echec thérapeutiques étaient pour 58,5% de sexe masculin contre 41,5% de filles, soit un sex-ratio H/F de 1,4. L'âge moyen était de 5,1 ans et la tranche d'âge la plus concernée par l'échec thérapeutique était celle des enfants âgés de 5 à 10 ans (53,7%). Plus 68% des enfants résidaient dans la ville de Conakry contre 31,7% qui résidaient hors de Conakry. La personne en charge de ces enfants était le plus souvent (63,4%) un tuteur (Tableau I).

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques des patients en échec thérapeutiques/ Table I: Socio-demographic characteristics of patients with treatment failure

Caractéristiques des enfants (n=41)	(%)
Sexe	
Féminin	17 41,5
Masculin	24 58,5
Âge (ans)	
[0 à 5 [17 41,5
[5 à 10[22 53,7
[10 à 15[2 4,8
Age moyen (ans)	5,1
Lieu de résidence	
Conakry	28 68,3
Hors Conakry	13 31,7
Personne en charge de l'enfant	
Mère	8 19,5
Père	6 14,6
Père et mère	1 2,4
Tuteur	26 63,4

* Caractéristiques cliniques

Sur le plan clinique, le poids moyen de ces enfants variait entre 13,8 et 19,8 kg depuis l'initiation du traitement ARV : nous avons constaté une amélioration progressive du poids moyen entre la 1^{ère} et la 6^{ème} année du traitement (de 13,8 à 22,5 kg), puis une chute entre la 6^{ème} et la 7^{ème} année de traitement (de 22,5 à 19,8 kg) qui pourrait s'expliquer par une perte de poids qui survient aux stades III et IV du VIH (Figure 1).

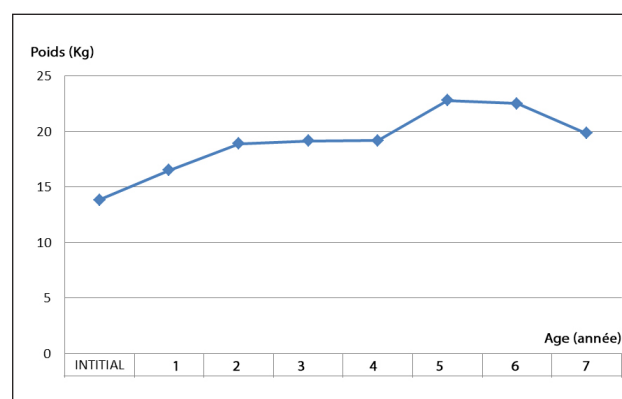


Fig. 1 : Evolution du poids des patients au cours du suivi/ Evolution of patient weight during follow-up

Trois enfants sur cinq (61,0%) étaient au stade III de la maladie à VIH au moment de l'échec thérapeutique et 14,7% étaient au stade IV de

la maladie ; ils souffraient pour la plus part de candidoses oro-pharyngée (36,6%) comme infection opportuniste associée (Tableau II).

Tableau II : Caractéristiques cliniques des enfants en Echec thérapeutique /Clinical characteristics of children in therapeutic failure

Caractéristiques cliniques	(n=41)	%
Stade du VIH		
I	3	7,3
II	7	17,1
III	25	61,0
IV	6	14,6
Infections opportunistes		
Candidoses oro-pharyngées	15	36,6
Broncho-pneumonie sévère	8	19,5
Otite à répétition	5	12,2
Prurigo	5	12,2
Bronchite	5	12,2
Maladie de Kaposi	1	2,4
Zona	1	2,4
Tuberculose pulmonaire	1	2,4

***Caractéristiques biologiques**

Sur le plan biologique, le taux de CD4 moyen de ces enfants variait entre 333 et 371 cell/mm³ de sang : Nous avons constaté une amélioration rapide du taux de CD4 moyen au début du traitement ARV (de 333 à 660 cellules/mm³ de sang) entre la 1ère et la 2^{ème} année du traitement, suivie d'une diminution et d'une stabilisation (aux alentours de 600 cellules/mm³) entre la 3^{ème} et la 5^{ème} année et enfin d'une chute du taux de CD4 moyen (de 596 à 371 cellules/mm³) entre la 6^{ème} et la 8^{ème} année du traitement ARV (Figure 2).

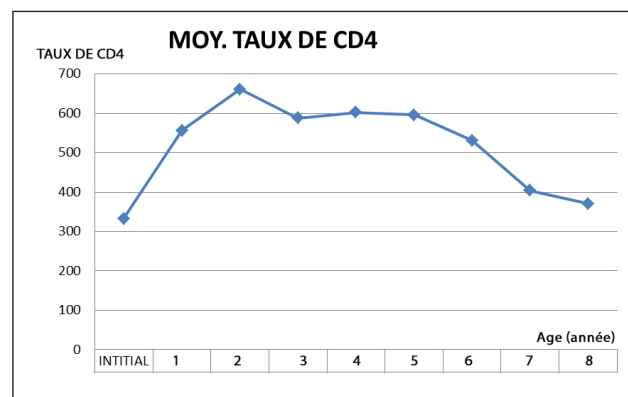


Fig2. : Evolution immunologique des patients au cours du traitement/Immunological evolution of patients during treatment

Dans l'ensemble, 97,6% de ces enfants étaient porteurs du VIH 1 ; le taux d'hémoglobine était inférieur ou égale à 11 g/l pour 42,1% d'entre eux et la charge virale était comprise entre 5000 et 100000 copies/ml de sang pour plus de la moitié des cas (60,5%) ; la charge virale médiane était de 8600 copies/ml de sang (Tableau III).

Tableau III : Caractéristiques biologiques des patients/ Biological characteristics of patients

Caractéristiques	(n=41)	%
Type de VIH		
VIH 1	40	97,6
VIH 2	1	2,4
Taux d'hémoglobine (n=38)		
≤11g/l	16	42,1
>11 g/l	22	57,9
Charge virale (n=38)		
1000-5000 cp	11	29,0
5000-100000 cp	23	60,5
> 100000 cp	4	10,5

*** Caractéristiques thérapeutiques**

Sur le plan thérapeutique, 31,7% de ces enfants avaient subi à la fois un échec virologique, immunologique et clinique au traitement ARV de première ligne ; le régime thérapeutique qui a connu le plus d'échec était l'association D4T+3TC+NVP (51,2% des cas). Pour 87,8% d'entre eux, il y avait une mauvaise observance du traitement ARV dont la durée moyenne était de 5 ans (Tableau IV).

Tableau IV : Caractéristiques thérapeutiques des patients/ Therapeutic characteristics of patients

Caractéristiques	n=41	%
Type d'échec thérapeutique		
Virologique	7	17,07
Immunologique	1	2,44
Virologique + immunologique	7	17,07
Virologique + clinique	11	26,83
Clinique + immunologique	2	4,88
Virologique + immunologique + clinique	13	31,71
Régime thérapeutique		
AZT+3TC+EFV	4	9,76
AZT+3TC+NVP	13	31,71
D4T+3TC+NVP	21	51,22
TDF+3TC+NVP	3	7,32

Observance du traitement

Bonne	1	2,40
Mauvaise	36	87,80
Non appréciée	4	9,80

DISCUSSION**Caractéristiques sociodémographiques**

Cette étude a porté sur 420 dossiers d'enfants suivis et sous traitement ARV de première ligne au CMC de Matam et au service de pédiatrie l'hôpital national Ignace Deen ; 41 de ces enfants avaient fait un échec thérapeutique soit un taux d'échec de 10,2 %. Nos résultats sont différents à ceux rapportés au Burkina Faso en 2010 et au Cameroun en 2013. En effet, Burkina Faso, Koueta et al.⁵ en 2010, avaient enregistré 13% de cas d'échecs thérapeutiques dans leur étude sur l'échec de première ligne chez les enfants infectés par le VIH1 à Ouagadougou. Penda et al.¹⁰ au Cameroun en 2013, avaient également rapporté 17,6% d'échecs thérapeutiques dans leur étude sur les échecs thérapeutiques chez les enfants.

Le sexe masculin représentait 58,5% de notre population d'étude, soit un sex-ratio de 1,4. Nos résultats sont proches de ceux de Sylla et al.¹² en 2008 à Bamako qui avaient trouvé un sex-ratio de 1,5. La tranche d'âge la plus concernée par les échecs thérapeutiques était celle des enfants âgés de 5 à 10 ans (53,7%). Ouédraogo et al.¹⁰ dans leur étude sur les facteurs associés à l'échec thérapeutique au cours du suivi des enfants infectés par le VIH au Burkina-Faso en 2015, avaient rapporté que la tranche d'âge de 60 à 120 mois (5 à 10 ans) représentait 37,1% de leur échantillon.

Caractéristique cliniques et para cliniques

La majorité des enfants (97,6%) étaient porteurs du VIH 1, cela pourrait cela pourrait s'expliquer par la prédominance de ce sérotype dans la Région Afrique de l'OMS et qui est responsable de plus 98 % de l'ensemble des infections¹⁰ mais également par le fait que la transmission du VIH-2 de la mère à l'enfant a été décrite comme étant 10 à 20 fois moins élevée que celle du VIH-1^{2,11}.

Au moment de l'échec thérapeutique, 75,7% des enfants étaient aux stades III et IV de la maladie à VIH (selon l'OMS). Nos résultats sont proches de ceux de Davies et al.⁵ en 2011 qui avaient trouvé 75% d'enfants au stade III et IV de la maladie dans une étude similaire.

Le taux de CD4 moyen de ces enfants variait entre 333 et 371 cellules/mm³ de sang au cours du traitement ARV avec une ascension de 333 à 660 cellules/mm³ de sang entre la 1ère et la 2ème année du traitement, puis une diminution et une stabilisation aux alentours de 600 cellules/mm³ entre la 3ème et la 5ème année et enfin une chute du taux du taux de CD4 moyen de 596 à 371 cellules/mm³ entre la 6ème et la 8ème année du traitement ARV. Cet état de fait dénote de l'échec progressif du traitement ARV qui n'arrivait plus à assurer une amélioration de l'immunité des enfants notamment leur taux de CD4, les exposant à la survenue d'infections opportunistes dont les candidoses buccales dans 36,6% des cas.

La charge virale médiane était de 8600 copies/ml de sang. Delaugerreet al.⁴, en 2007, avaient noté dans leur cohorte une charge virale médiane de 14300 copies/mlde sang dans leur étude sur la résistance du VIH1 aux antirétroviraux chez les enfants infectés. Ces résultats montrent aussi que, malgré le traitement ARV, la charge virale n'était pas devenue indétectable, un autre signe d'échec thérapeutique.

Le schéma thérapeutique de première ligne le plus sujet à des échecs était l'association D4T/3TC/NVP avec 51,2%.

Une mauvaise observance du traitement ARV a été constatée dans 87,8 % des cas ; cela justifie également la survenue des échecs thérapeutiques puisqu'une mauvaise observance du traitement favorise la résistance du VIH au traitement ARV.

CONCLUSION

La fréquence de survenue des échecs thérapeutiques au traitement ARV de première ligne est élevée dans les structures sanitaires que nous avons visitées. Une amélioration du suivi, de l'observance du traitement et l'utilisation de régimes thérapeutiques adaptés s'avèrent donc nécessaires afin d'améliorer la prise en charge des enfants atteints du VIH

REFERENCES

- 1- **Barth RE, Aitken SC, Tempelman H, Geelen SP, Van Bussel EM, Hoepelman AI, et al.** Accumulation of drug resistance and loss of therapeutic options precede commonly used criteria for treatment failure in VIH-1 Subtype-C-infected patients. *Antivirther* 2012; 17(2): 377-86
- 2- **Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, et al.** Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPFCO1. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010 Oct 1;51(7):833-43 ;
- 3- **Comité Nationale de lutte contre le Sida.** Rapport national de la riposte VIH/Sida 2014 [Progress 2010 - 2014] :CNLS 2015 : Guinée. www.unaids.org/countrydocuments. (Date d'interrogation : 10 Mars 2017) (3)
- 4- **Delaugerre C, Chaix ML, Warszawski J, Rouzioux C, Blanche S.** La résistance du VIH1 aux antirétroviraux chez les enfants infectés: du nouveau-né à l'adolescent. *Arch Pediatr* 2007; 14 : 298-302.
- 5- **Davies MA, Moultrie H, Eley B, Rabie H, Van Cutsem G, Giddy J, Wood R, Technau K, Keiser O, Egger M, Boule A.** International Epidemiologic Virologic failure and second-line antiretroviral therapy in children in South Africa. the IeDEA Southern Africa collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56(3):270-278.
- 6- **Kouéta F, Yé D, Zoungrana A, Sacko A, Ouédraogo- Traoré R, Kafando E.** Echecs du traitement antirétroviral de première ligne chez les enfants infectés par le VIH à Ouagadougou. *Med Trop* 2010; 70 : 517-523
- 7- **Médecin Sans Frontière.** Manuel clinique VIH/TB. 8ème édition. Cape Town : publié sous Creative Commons : MSF (Médecin Sans Frontière); https://samumsf.org/sites/default/files/2017-07/2_french_msf-manuel-clinique-vihtb_2015.pdf
- 8- **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 VIH sous traitement antirétroviral au CHU-SanouSouro de Bobo-Dioulasso. *Mali Médical* 2015.; Tome XXX (N°4): 26-31
- 9- **Organisation Mondiale de la Santé.** Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et adolescent en situation de ressources limitées vers un accès universel; Recommandation pour une approche de santé Publique : OMS 2006.
- 10- **Organisation Mondiale de la Santé.** Nouvelles recommandations de l'OMS : prévenir la transmission mère-enfant Genève : OMS 2009 ; Département VIH /SIDA ; https://www.who.int/hiv/pub/mtct/mtct_key_mess_fr.pdf?ua=1
- 11- **Organisation mondiale de la Santé.** Surveillance épidémiologique du VIH/SIDA: mise à jour pour la Région Afrique de l'OMS 2002. Bureau régional pour l'Afrique Harare, Zimbabwe Septembre 2003; <https://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/en/AIDS%20en%20Afrique.pdf?ua=1>
- 12- **Pádua E, Almeida C, Nunes B, Cortes Martins H, Castela J, Neves C, et al.** Assessment of mother-to-child HIV-1 and HIV-2 transmission: an AIDS reference laboratory collaborative study. *HIV Med.* 2009 Mar;10(3):182-90.
- 13- **Penda CI, Bebey FS, Mangamba DK, Moukoko EC, Victoria 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 African Med J* 2013; doi:10.11604
- 14- **Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida. 2015. Fiche d'information;** ONU-SIDA ; http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_fr https://www.who.int/hiv/pub/mtct/mtct_key_mess_fr.pdf?ua=1
- 15- **Sylla M, Dicko F, Oumar A, et al.** Évaluation de l'observance du traitement antirétroviral chez les enfants infectés par le VIH à Bamako/Archpédiatr 2008;1356-1357.