



Facteurs associés à l'échec virologique chez les patients infectés par le VIH suivis dans le District Sanitaire de Oussouye, Région de Ziguinchor au Sénégal

Factors associated with virological failure in HIV infected patients in the Oussouye health district, Ziguinchor Region in Senegal

Cisse Diallo V M-P¹, Niang I³, Diallo K², Senghor G M³, Sambou A³, Diémé A³, Dièye A¹, Massaly A¹, Fall N M¹, Diatta A², Diop S⁴, Manga N M²

1. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales Ibrahima Diop Mar, CHNU de Fann, Dakar, Sénégal

2. Hôpital de la paix, UFR Santé - Université de Ziguinchor, Sénégal

3. District sanitaire de Oussouye

4. UFR Santé / Université de Thiès, Sénégal

Auteur correspondant : Dr Viviane Marie-Pierre Cisse Diallo

Résumé

Introduction : La mise en œuvre de la stratégie Tatarsen au cours de la prise en charge du VIH SIDA, a été initiée en phase pilote au Sénégal depuis 2016 dans les trois régions du Sud abritant le district de Oussouye. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence de l'échec virologique et les facteurs associés à l'échec virologique au district de Oussouye.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir des dossiers des PvVIH suivis au district de Oussouye, région de Ziguinchor du 15 avril 2016 au 15 janvier 2017, sous traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois et ayant effectué la mesure de leur charge virale.

Résultats : Nous avons inclus 105 patients dont l'âge moyen était de 42,31 ans \pm 12,58 ans avec valeurs extrêmes 7-73 ans. La majorité était de sexe féminin (72 %), mariés (56,2%) et sans emploi (60%). L'infection à VIH a été découverte au stade 2 et 3 de l'OMS chez 59% des cas. Les patients sous trithérapie à l'inclusion avaient un taux moyen de LT CD4+ de 332,58 \pm 245,79 cell/mm³. Les chimioprophylaxies à l'isoniazide et au cotrimoxazole ont été instaurées respectivement chez 33 % et 60%. Tous les patients étaient sous 2 INTI+INNTI et 49,5% étaient sous AZT+3TC+NVP. L'échec virologique était noté dans 24,7% des cas. La médiane de suivi était de 38 mois [6-145 mois]. Les facteurs significativement associés à l'échec virologique étaient l'âge <15 ans (100%, p=0,006) et le sexe masculin (37,9%, p=0,03) ; le stade OMS et le taux de LT CD4+ ne l'étaient pas.

Conclusion : Le taux d'échec virologique était élevé surtout chez les enfants et les sujets de sexe masculin au district sanitaire de Oussouye.

Mots clés: Traitement antirétroviral, Echec virologique, Oussouye

Summary

Introduction: Implementation of the Tatarsen strategy on AIDS-HIV care was initiated in pilot phase in Senegal since 2016 in the three southern regions housing the district of Oussouye. The aim of this study was to determine the prevalence of virologic failure and associated factors to the virological failure in Oussouye district.

Methodology: This is a retrospective study based on the records of PLWAs followed in the district of Oussouye, Ziguinchor region from April 15, 2016 to January 15, 2017 and on antiretroviral treatment for at least 6 months, having performed their viral load measurement.

Results: We included 105 patients whose mean age was 42.31 years \pm 12.58 years with extremes of [7-73 years]. The majority were female (72%), married (56.2%) and unemployed (60%). HIV infection was discovered in WHO stage 2 and 3 in 59% of cases. The mean CD4 + LT level at inclusion was 332.58 \pm 245.79 cell / mm³. Chemoprophylaxis with isoniazid and cotrimoxazole was initiated respectively in 33% and 60%. All patients were treated with 2INTI + NNRTI and 49.5% were on AZT + 3TC + NVP. Virologic failure was noted in 24.7% of cases. The median follow-up duration was 38 months [6-145 months]. Factors significantly associated with virologic failure were age <15 years (100%, p <0.006) and males (37.9%, p <0.03). Recent treatment, WHO stage and CD4 inclusion were not associated with virologic failure.

Conclusion: The rate of virologic failure was high, especially among children and males in the Oussouye health district.

Key words: Antiretroviral therapy, Virological failure, Oussouye.



Introduction

Les progrès majeurs réalisés dans le domaine du traitement et de la prévention ont permis de réduire de 11% les nouvelles infections et de 48% les décès liés au VIH en 2016 [1]. Le programme national de lutte contre le sida est beaucoup plus ambitieux, selon les recommandations de l'ONUSIDA. Il vise l'atteinte des trois 90 dénommée au Sénégal « Tatarsen » (Test and Treat and Retain) en vue de l'élimination de l'épidémie du VIH d'ici 2030 [2]. Cette stratégie a été initiée en 2016 dans les trois régions du Sud Ziguinchor, Kolda et Sédhiou au Sénégal. Dans ce pays, rares sont les études qui ont été menées en milieu décentralisé pour évaluer le suivi virologique [3, 4]. C'est dans ce contexte que cette étude a été réalisée, afin de déterminer la prévalence de l'échec virologique et identifier les facteurs associés à l'échec virologique au district de Oussouye.

Méthodologie

Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir des dossiers des PvVIH suivies au district d'Oussouye, région de Ziguinchor du 15 avril 2016 au 15 janvier 2017.

Critères d'inclusion et de non inclusion

Ont été inclus tous patients infectés par le VIH-1 quel que soit l'âge et le genre, sous traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois, ayant bénéficié d'une ou deux mesures de la charge virale au moment du traitement.

N'ont pas été inclus les patients traités par trithérapie dont la mesure de la charge virale n'était pas effectuée et/ou indisponible.

Définition opérationnelle

L'échec virologique se définit comme toute charge virale supérieure à 1000 copies/ml après au moins 6 mois de traitement.

Collecte de données

Elles ont été colligées à partir des dossiers des patients à l'aide d'un questionnaire standardisé et informatisé. Les données étaient de nature épidémiologique (âge, sexe, profession, statut matrimonial), clinique (circonstances de découverte de l'infection à VIH, indice de masse corporelle, stade OMS), bilan biologique initial (NFS, glycémie, transaminases, créatinémie, taux de lymphocytes T CD4+, charge virale VIH), thérapeutique (régime de première

ligne comprenant deux inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)). Les données du suivi ont été également saisies. Pour des considérations éthiques, les dossiers des patients inclus ont été anonymisés.

Saisie et analyse des données

Elles ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi-info 3.5.4. CDC/Atlanta version 30 juillet 2012. Les variables catégorielles ont été décrites selon l'effectif et la fréquence dans chaque classe. Concernant, les variables quantitatives nous avons précisé la moyenne et l'écart-type. Dans la partie analytique, nous avons comparé les caractéristiques qualitatives des patients concernant la survenue d'un échec virologique avec le test du chi-2 de Pearson ou le test exact de Fischer. Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats

Aspects épidémiologiques

Sur les 118 patients de la cohorte 13 ont été exclus du fait que 8 d'entre eux avaient moins de 6 mois de traitement ARV et chez 5 patients la charge virale n'était pas disponible. Au total 105 patients ont été inclus, les femmes étaient nettement majoritaires (72,4%), soit un sex-ratio (F/H) de 2,62. La moyenne d'âge des patients était de 42,31 ans $\pm 12,58$ ans avec des extrêmes de 7 à 73 ans. Dans 60 % des cas les patients étaient sans emploi et les commerçants représentaient 10,48% des cas. Les patients étaient mariés dans 56,2 % des cas et dans 24 % des cas dans un régime polygame.

Aspects cliniques

L'infection à VIH a été dépistée dans 43,8% des cas lors de la survenue d'infections opportunistes, dans 28,6% au cours de la grossesse et dans 13,3 % des cas le dépistage était volontaire (Tableau I). Parmi les patients qui présentaient des infections opportunistes, les diarrhées chroniques (22,85%), la toux (19%) et le prurigo (19%) étaient les signes les plus fréquemment rencontrés. L'indice de masse corporelle moyen des patients était de $21,53 \text{ kg/m}^2 \pm 4,72 \text{ kg/m}^2$, sa valeur médiane était de $20,7 \text{ kg/m}^2$ [$11,6 \text{ kg/m}^2$ et $41,8 \text{ kg/m}^2$]. Les patients étaient aux stades 2 et 3 de la classification de l'OMS dans 59 % des cas.



Tableau I : Caractéristiques des 105 patients infectés par le VIH suivis au district sanitaire de Oussouye

Variable	Effectif	Pourcentage (%)
Sexe		
Homme	29	27,6
Femme	76	72,4
Tranches d'âge (ans)		
1-15	3	2,9
16-30	16	15,2
31-45	43	40,9
46-60	37	35,2
61-75	6	5,8
Statut matrimonial		
Marié	59	56,2
Célibataire	18	17,1
Veuf	17	16,2
Divorcé	11	10,5
Circonstances de découverte du VIH		
Infections opportunistes	46	43,8
grossesse	30	28,6
Dépistage volontaire	14	13,3
Dépistage familial	9	8,6
Tuberculose	5	4,8
IST	1	0,9
LTCD4 moyen (cell/mm³)	332,58 ± 245,79	
Stade OMS		
1	42	40,0
2	26	24,8
3	36	34,3
4	1	0,9
Régime thérapeutique		
AZT -3TC-EFV	37	35,4
AZT-3TC-NVP	52	49,5
TDF -3TC - EFV	15	14,2
TDF-3TC-NVP	1	0,9

IST : infection sexuellement transmissible

Aspects paracliniques

A l'inclusion, le taux moyen de LT CD4 + était de 332,58 cell/mm³ ± 245,79 cell/mm³, celui de la créatinémie moyenne à 12,27±10,8 mg/l ; les transaminases et la glycémie avaient des valeurs normales. Une légère anémie était notée ; la valeur moyenne de l'hémoglobine était de 11,38 g/dl ± 2,22 g/dl avec des extrêmes de [5,3g/dl - 16,2g /dl]. Le portage de l'Ag-HBs a été recherché chez 60% de nos patients, positive chez 5 % des cas. Dans notre cohorte vingt-six patients (24,7%) étaient en échec virologique (tableau II).

Aspects thérapeutiques

Tous nos patients étaient sous le schéma antirétroviral de première ligne associant 2 INTI et un INNTI. Dans 49,5%, cette trithérapie comportait l'association AZT-3TC-NVP, et le régime TDF-3TC-EFV/NVP était administré chez 16 patients (15,1% des cas). Près de deux-tiers des patients (60%) étaient sous chimioprophylaxie au cotrimoxazole et chez 33 % sous isoniazide à visée prophylactique.

Facteurs associés à l'échec virologique

Le taux d'échec virologique était significativement plus élevé chez les patients du genre masculin vs genre féminin (38 % vs 20%) avec une différence significative (p =0,04). Les trois enfants âgés de 7 à 15 ans étaient en échec virologique comparés aux adultes (100 % vs 22,55%) avec une différence significative p=0,002.

Les patients avec un taux de LT CD4 + inférieur à 500 cell/mm³ avaient un taux d'échec virologique plus important (28 % vs 19 %) mais la différence n'était pas statistiquement significative (p =0,22). L'échec

virologique n'était associé ni au stade de l'OMS à l'inclusion (p= 0,29), ni à la durée du traitement antirétroviral (p=0,44) (Tableau III).

Tableau II : Répartition de la charge virale des 105 patients infectés par le VIH suivis au district sanitaire de Oussouye

Charge virale (copies /ml)	Effectif	Pourcentage (%)
Indétectable < 20	33	31,5
20 -1000	46	43,8
1001-10000	10	9,5
10001-100000	8	7,6
> 100000	8	7,6



Tableau III : Facteurs associés à l'échec virologique des 105 patients infectés par le VIH suivis au district sanitaire d'Oussouye

Variables	Effectif	ECHEC n (%)		P value
		Oui	Non	
Sexe				
Homme	29	11 (38)	18 (62)	0,03
Femme	76	15 (20)	61 (80)	
Tranches d'âge (ans)				
1-15	3	3 (100)	0	0,002
16- 90	102	23 (22,5)	79 (77,45)	
STADE OMS				
1-2	68	18 (27)	50 (73)	0,5
3-4	37	8 (22)	29 (78)	
Taux LT CD4 + (cell/mm³)				
< 500	74	21 (28)	53 (72)	0,42
>500	16	3 (19)	13 (81)	
Durée du traitement (mois)				
6-60	79	18 (22,78)	61 (77,22%)	0,44
60 -120	20	7 (35%)	13 (65%)	
121 -180	6	1 (16,67)	5 (83,33)	

Discussion

La décentralisation de la prise en charge a été un élan important avec une augmentation des sites de prise en charge et du nombre de PvVIH sous trithérapie au Sénégal [2]. Le district sanitaire d'Oussouye fait partie des zones ciblées pour tester la stratégie Tatarsen au Sénégal. Lors des stratégies avancées de dépistage de l'infection à VIH dans les postes ou dans des localités reculées qui sont couvertes par le district sanitaire, tous les nouveaux cas d'infection y sont orientés pour le suivi. Cette étude, menée dans ce district sanitaire, a permis de mieux comprendre la problématique de la prise en charge décentralisée et l'intérêt de réaliser un suivi tant immunologique que virologique. La mesure de cette charge virale permet de dépister précocement les échecs thérapeutiques pouvant engager le pronostic vital avec la survenue d'infections opportunistes.

Notre population d'étude est comparable aux données de la littérature africaine [5,6,7] avec une prédominance de femmes (72,4%) et d'adultes jeunes avec une moyenne d'âge de 42,31 ans ± 12,58 ans.

Sur les 105 patients de notre cohorte la charge virale (CV) était indétectable chez 31,5 % et détectable, supérieure à 1000 copies/ml chez 26 patients soit 24,7 % des cas considérés en échec virologique. Les résultats de cette étude concernant le taux d'échec virologique sont similaires aux données de De Beudrap [3] et de Douara [4] dans des cohortes différentes au Sénégal. Dans deux études menées au Togo et au Nigéria le taux d'échec virologique était respectivement de 42% et de 23,4% [8 ,9]. Au

Cameroun, après 36 mois de traitement ARV, 77,1% des patients recrutés avaient un niveau de

CV en dessous de la limite de détection du test (< 300copies/ml) et 17,6% des patients étaient un échec virologique [7].

Les patients âgés entre 7 et 15 ans, au nombre de trois dans notre série, étaient tous en échec virologique. La grande fréquence des échecs thérapeutiques est une préoccupation majeure chez les enfants comme le note Kébé qui avait relevé une fréquence de 56% dans son étude [10]. Au Cameroun, la

faible implication des parents à venir chercher le traitement de leur enfant dans les délais, la mauvaise observance thérapeutique, une longue durée de l'exposition au traitement ARV étaient les principaux facteurs identifiés par Penda [11]. D'autres facteurs ont été relevés par Ouédraogo au Burkina Faso tels que l'inadéquation des formes galéniques [12]. Il serait important d'accompagner ses enfants dans la prise de ces médicaments antirétroviraux en les initiant très tôt à des séances d'éducation thérapeutique. Elle a pour avantage d'impliquer le patient dans la gestion de sa maladie et de ses traitements [13]. En effet chez l'adolescent, il est admis que l'absence d'annonce entraîne une mauvaise observance [14].

Une prédominance féminine a été notée dans notre cohorte mais l'échec virologique était plus rencontré chez les hommes de manière significative (p=0,03). Ce résultat est comparable à celui de Nhung [15]. En revanche, dans la série de Izudi en Ouganda [16], il n'y'avait pas de corrélation entre le genre et l'échec virologique. Les raisons avancées dans notre contexte étaient la plus grande motivation des femmes à participer aux séances de sensibilisation et au renforcement de l'observance thérapeutique initiées dans les structures de suivi. Dans notre étude les circonstances de découverte de l'infection à VIH étaient la grossesse dans 28,6% des cas, ce qui explique que ces femmes dans le cadre de la PTME bénéficient de l'avantage des renforcements de l'observance.

La sensibilisation sur la nécessité de réaliser le dépistage volontaire devrait être renforcée, mais si les conditions sont difficiles, les patients



préfèrent consulter en première intention les tradipraticiens et arrivent au niveau des structures sanitaires que lorsque leur état de santé se dégrade. En effet, dans notre étude, seuls 13,3% des patients ont été dépistés volontairement et plus de la moitié (56%) présentait une infection opportuniste au moment du diagnostic de l'infection à VIH. Ce retard de diagnostic pourrait être un facteur de mauvais pronostic de l'infection par le VIH [5, 17]. Parallèlement les patients en échec virologique présentaient un taux de LT CD4+ plus bas inférieur à 500 cell/mm³ même si la différence n'était pas statistiquement significative. Par contre, d'autres auteurs ont retrouvé cette corrélation entre le bas taux de LT CD4+ et l'échec virologique [9,18]. Ce dépistage tardif pose un réel problème dans les pays en voie

de développement et souligne toute l'importance de la décentralisation des soins destinés aux PvVIH.

Conclusion

La charge virale reste l'examen clé dans le dépistage précoce des échecs thérapeutiques. Il est opportun de la rendre accessible dans les sites de suivi. A l'issue de cette étude, il paraît important de renforcer les efforts lors du suivi chez les hommes et les enfants pris en charge pour une infection à VIH.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. UNAIDS data 2017. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf (consulté le 10 novembre 2018).
2. Conseil National de Lutte contre le Sida (CNLS) Rapport annuel 2017 <https://www.cnls-senegal.org/wp-content/uploads/2001/01/Rapport-CNLS-2017.pdf> (consulté le 10 novembre 2018).
3. De beudrap, Diouf A, Niang KB et al. Clinical and biological effectiveness of antiretroviral therapy in the ANRS 1215 cohort. *Bull Soc Pathol Exot.* 2014; 107(4):230-233.
4. Diouara AAM, Diop Ndiaye H, Guindo I, Bangoura N, Cisse M, Edmond T et al. Antiretroviral treatment outcome in HIV-1-infected patients routinely followed up in capital cities and remote areas of Senegal, Mali and Guinea-Conakry. *J Int AIDS Soc* 2014, 17:19315.
5. Fortes Déguénonvo L, Manga N M, Diop S A, Dia Badiane N M, Seydi M, Ndour C T et al. Profil actuel des patients infectés par le VIH hospitalisés à Dakar (Sénégal). *Bull Soc Pathol Exot.* 2011 ; 104 :366-370.
6. Traoré FA, Sako FB, Keita M, Tounkara TM, Soumah MM, Sylla D et al. Tolérance et observance aux ARV chez les personnes vivant avec le VIH suivies au service des maladies infectieuses de l'hôpital national Donka de Conakry, Guinée Med Afri noire 2016 ; 63 (6) : 333 -337.
7. Aghokeng A, Kouanfack C, Eymard-duvernay S, Butel C, Edoul G, Laurent C et al. Virological outcome and patterns of HIV-1 drug resistance in patients with 36 months' antiretroviral therapy experience in Cameroon. *J Int AIDS Soc* 2013; 16:18004.
8. Konou AA, Dagnra AY, Vidal N et al. Alarming rates of virological failure and drug resistance in patients on long-term antiretroviral treatment in routine HIV clinics in Togo. *AIDS.* Nov 2015. 28; 29(18): 2527-2530.
9. Anude C, Eze E, Onyegbutulem H et al. Immunovirologic outcomes and immunovirologic discordance among adults alive and on antiretroviral therapy at 12 months in Nigeria. *BMC Infect Dis* 2013; 1(13): 113-16.
10. Kébé K, Bélec I, Diop Ndiaye H et al. The case for addressing primary resistance mutations to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors to treat children born from mothers living with HIV in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc.* 2014 ; 17:18526.
11. Penda CI, Bebey FS, Mangamba DK, Moukoko ECE, Ngwa V, Makouet N et al. Échecs thérapeutiques chez les enfants infectés par le VIH en suivi de routine dans un contexte à ressources limitées au Cameroun. *Pan African Medical Journal.* 2013; 15:80.
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 VIH sous traitement antiretroviral au CHU



- sanou souro de bobo-dioulasso (2007-2013). *Mali med* 2015; 30(4): 26-31.
13. Iguenane J. Motivation et éducation thérapeutique : les clés de l'apprentissage du patient. *Nutrition & facteurs de risque* 2004 ; 2 : 27-30.
14. Goujard C, Bernard N, Sohier N, Peyramond D, Lançon F, Chwalow J et al. Impact of a patient education program on adherence to HIV medication. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 191-194.
15. Nhung VT, Colby D, Thuy H, Thuy LV, Vinh DT, Giang LT. Virological failure and predictors in patients with clinical and immunological failures to first-line ARV regimens in Vietnam *J Int AIDS Soc* 2008; 11(1):P77.
16. Izudi J, Alioni S, Kerukadho E, Ndungutse D. Virological failure reduced with HIV-serostatus disclosure, extra baseline weight and rising CD4 cells among HIV-positive adults in Northwestern Uganda *Infectious Diseases* 2016; 16:614.
17. Seydi M, Diop SA, Niang K, Dieng AB, Sow AB, Fortes L et al. Aspects épidémiocliniques et psychosociaux au cours du sida à Dakar : Etude préliminaire prospective *Rev. Cames - Série A* 2008 ; 7 :74-76.
18. Penot P, Héma A, Bado G, Kaboré, F, Sore I, Sombie D et al. The vulnerability of men to virologic failure during antiretroviral therapy in public routine clinic in Burkina Faso. *J int AIDS Soc* 2014, 17:18646.