

Echecs du traitement antirétroviral de première ligne chez les enfants infectés par le VIH à Ouagadougou (Burkina Faso)

Kouéta F¹, Yé D², Zoungrana A³, Sacko A², Ouédraogo-Traoré R⁴, Kafando E⁴, Ouédraogo S⁵

1. Unité de réanimation, 2. Service de pédiatrie médicale, 3. Unité de consultation externe, 4. Laboratoire de biologie, 5. Unité des maladies infectieuses Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles de Gaulle (CHUP-CDG) Ouagadougou, Burkina Faso

Med Trop 2010; **70** : 517-523

RÉSUMÉ • Au Burkina Faso, le nombre d'enfants infectés par le VIH est estimé à 10 000 dont environ ¼ est sous trithérapie antirétrovirale. Depuis juillet 2003, la prise en charge par les ARV a débuté au Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles de Gaulle (CHUP-CDG) et 250 enfants en bénéficiaient en fin 2007. Afin d'étudier les échecs thérapeutiques avec les antirétroviraux (ARV) de première ligne et particulièrement leurs causes, nous avons mené une étude rétrospective cas-témoins sur une période de 54 mois allant de juillet 2003 à décembre 2007. Les cas (n = 32) étaient constitués par tous les patients en échec thérapeutique, défini par une mauvaise réponse virologique et/ou immunologique et/ou clinique au traitement antirétroviral. Les témoins (n = 160) étaient représentés par les patients en succès thérapeutique. Le taux d'échec thérapeutique était de 12,8%. Le bas niveau socio-économique (OR = 3), le statut d'orphelin (OR = 4), l'âge supérieur à 10 ans (OR = 5), le sexe masculin (OR = 3), la charge virale initiale supérieure ou égale à 1 000 000 copies/mL (OR = 9) et la mauvaise observance du traitement (OR = 37) étaient significativement associés au risque d'échec thérapeutique. Une létalité de 25% a été observée chez les enfants en échec thérapeutique avec les ARV de première ligne du fait de la non disponibilité d'ARV de seconde ligne au niveau national. Cette étude montre la nécessité de renforcer l'observance du traitement de première ligne à travers un programme d'éducation thérapeutique des patients, ainsi que, pour les centres de référence de prise en charge de l'enfant infecté par le VIH, de mettre à disposition des prescripteurs des ARV de deuxième ligne et la possibilité de faire un génotypage en cas d'échec du traitement.

MOTS-CLÉS • Enfants VIH. Echec des antirétroviraux. Burkina Faso.

FAILURE OF FIRST-LINE ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV-INFECTED CHILDREN IN OUAGADOUGOU, BURKINA FASO

ABSTRACT • Approximately one-fourth of the estimated 10,000 HIV-infected children in Burkina Faso are undergoing antiretroviral (ARV) therapy. At the Charles de Gaulle Pediatric Hospital Center in Ouagadougou, Burkina Faso, Support for ARV therapy began in July 2003 and a total of 250 children were undergoing treatment in late 2007. The purpose of this retrospective case-control study conducted over a period of 54 months from July 2003 to December 2007 was to investigate cases involving failure of first-line ARV therapy in particular with regard to cause. All patients (n = 32) showing poor virological, immunological, and/or clinical response to ARV therapy were considered as failures and thus included in the case group. The control group (n = 160) consisted of patients with good responses to treatment. Cases and controls were compared using the Chi-square test and odds ratio (OR) technique with a confidence interval at 95%. The failure rate was 12.8%. Failure was significantly correlated with low socioeconomic level (OR = 3), orphan status (OR = 4), age over 10 years (OR = 5), male gender (OR = 3), baseline viral load \geq 1,000,000 copies / mL (OR = 9), and poor compliance (OR = 37). Mortality in children who failed to respond to first-line ARV therapy was 25% due to the unavailability of a national second-line ARV therapy program. This study underlines the need for patient education to promote compliance and for creation of reference centers to prescribe ARV therapy to HIV-infected children including second-line ARV and genotyping.

KEY WORDS • HIV children. Failure of ARV therapy. Burkina Faso.

L'infection à VIH touche actuellement deux millions et demi d'enfants dans le monde et est responsable de 300 000 décès d'enfants par an. Quatre vingt dix pourcent des cas et des décès surviennent en Afrique subsaharienne (1).

L'avènement de la trithérapie antirétrovirale, notamment les formes pédiatriques, a permis de réduire considérablement la morbidité et la mortalité liées au VIH (2).

Ce traitement contraignant, de longue durée ne peut être efficace qu'au prix d'une bonne observance ce qui nécessite l'implication d'un adulte auprès de l'enfant, souvent non autonome. La résistance du VIH aux antirétroviraux (ARV) survient lorsque la

réplication virale n'est pas totalement contrôlée en leur présence. Elle est responsable d'échec thérapeutique (3).

Au Burkina Faso, on estimait fin 2007 à 10 000 le nombre d'enfants vivant avec le VIH. Les enfants infectés par le VIH sous traitement antirétroviral (TAR) au niveau national représentaient moins de 4% de l'ensemble des personnes sous TAR (4).

Au Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles De Gaulle, la prise en charge pédiatrique par les ARV a débuté en 2003. Le 31 décembre 2007, 250 enfants bénéficiaient d'un TAR. Si le TAR a permis l'amélioration de l'état clinique et la qualité de vie de la plupart des enfants en réduisant la morbidité et la mortalité liées à l'infection VIH, certains enfants de la file active sont en échec thérapeutique.

L'objectif de notre étude était d'étudier les causes des échecs thérapeutiques avec les ARV de première ligne pour améliorer leur gestion et surtout leur prévention.

• Correspondance : kouetafla@yahoo.com

• Article reçu le 15/10/2008 définitivement accepté le 06/09/2010

Matériel et Méthodes

Cadre de l'étude

L'étude s'est déroulée au Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles De Gaulle (CHUP-CDG), situé à Ouagadougou, capitale du Burkina Faso. Le CHUP-CDG a été ouvert le 24 Avril 2001. Sa capacité d'accueil est de 132 lits répartis entre la pédiatrie médicale et la chirurgie pédiatrique. Le CHUP-CDG est le centre national de référence pour la prise en charge de l'infection à VIH chez l'enfant. Il assure depuis novembre 2002 le suivi des enfants infectés par le VIH dont les premiers traités ont été mis sous ARV en juillet 2003.

Méthode d'étude

• Type, période et population d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective cas-témoins réalisée sur une période de 54 mois allant de juillet 2003 à décembre 2007. La population d'étude était constituée de patients de 0 à 18 ans suivis pour infection à VIH.

• Sélection des patients pour l'étude

Les cas étaient constitués par les patients infectés par le VIH en échec thérapeutique avec les antirétroviraux de première ligne. Nous avons défini l'échec thérapeutique selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (5) comme une mauvaise réponse à un traitement antirétroviral de plus de 6 mois. Il comporte l'échec clinique, immunologique et virologique.

- L'échec clinique a été défini par la persistance ou la survenue de manifestations cliniques témoignant de la progression de la maladie : symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste, rechute d'infections opportunistes préexistantes, ou survenue de tumeurs (lymphome).

- L'échec immunologique correspondait à l'absence d'ascension des lymphocytes T CD4 (TCD4), à la chute des TCD4 de 50 % par rapport au pic de TCD4 ou au retour des TCD4 aux valeurs initiales.

- L'échec virologique a été défini par une charge virale (CV) détectable mesurée à 2 reprises dans un intervalle maximal d'un mois (après au moins 6 mois de TAR). Selon l'importance de la charge virale, nous avons distingué :

* L'échec virologique minime, quand la charge virale était comprise entre 50 et 5 000 copies /mL (au laboratoire du CHUP-CDG, le seuil de détection de la charge virale est de 500 copies/mL)

* L'échec virologique modéré, pour les charges virales comprises entre 5 000 et 30 000 copies /mL

* L'échec virologique majeur, quand la CV était supérieure à 30 000 copies /mL

Selon le délai de survenue, l'échec était dit primaire s'il survenait au cours de 6 mois de traitement et secondaire lorsqu'il y avait un rebond après une période de succès virologique (6,7).

Les témoins étaient représentés par tous les patients suivis pour infection à VIH en succès thérapeutique (absence de signes cliniques d'évolutivité de la maladie, taux de TCD4 > 25 % et charge virale indétectable). Ainsi, 218 patients étaient susceptibles d'être témoins. Chaque cas a été apparié à 5 témoins sur la date de début du traitement antirétroviral à plus ou moins 5 jours. Le ratio de 5 témoins par cas a permis d'augmenter la puissance des associations statistiques retrouvées.

• Collecte des données

Les données ont été collectées à partir des dossiers et de la base de données informatique des patients suivis pour infection à VIH au CHUP-CDG. Les variables suivantes ont été étudiées :

- L'âge des patients réparti en 2 tranches : 10 ans et plus, moins de 10 ans ;

- le sexe : masculin, féminin ;

- le lieu de résidence rural ou urbain ;

- le statut d'orphelin : orphelin d'au moins un parent, non orphelin ;

- le niveau socio-économique réparti selon les scores suggérés par l'OMS (8) en 2 niveaux: bas si score compris entre 1 et 4 et moyen si score compris entre 5 et 8 ;

- le stade clinique comme recommandé par l'OMS en 4 stades : Stade 1, stade 2, stade 3, stade 4 (5) ;

- le taux de TCD4 réparti en 2 classes : déficit immunitaire sévère si CD4 inférieur à 15 % et non sévère si déficit supérieur ou égale à 15 % ;

- la charge virale VIH1 (CV) en 2 classes (copies/mL): CV \geq 1 000 000 et CV < 1 000 000 ;

- les données relatives à la trithérapie (âge au début du traitement, schéma thérapeutique) ;

- les données relatives à l'échec thérapeutique (fréquence, type d'échec, délai d'apparition, causes des échecs, devenir des enfants en échec thérapeutique). Pour rechercher les causes des échecs thérapeutiques, nous avons apprécié :

* l'itinéraire thérapeutique des patients et la qualité des ordonnances délivrées dont les souches sont conservées dans les dossiers médicaux,

* L'observance qui était jugée bonne si le patient prenait au moins 75 % des prescriptions antirétrovirales (9-11).

Traitement des données

Les données recueillies ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi-Info Version 3.3.2. Les comparaisons entre cas et témoins ont été faites grâce au test de Chi2 au seuil de signification de 5 % et au calcul des odds-ratio (OR) avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %. Les facteurs pour lesquels l'IC ne comprenait pas la valeur 1 ont été considérés comme significativement liés au risque d'échec thérapeutique.

Résultats

Fréquence de l'échec thérapeutique

Trente-deux enfants étaient en échec thérapeutique parmi 250 enfants sous traitement antirétroviral de première ligne, soit un taux d'échec de 12,8 %. Les témoins retenus étaient au nombre de 160. Tous les patients étudiés étaient infectés par le VIH1.

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques générales des patients en échec thérapeutique, comparées à celles des patients en succès thérapeutiques, sont précisées dans le tableau 1.

L'âge des enfants en échec thérapeutique était compris entre 1 et 18 ans avec une médiane de 9 ans. Les enfants de plus de 5 ans étaient les plus représentés avec 24 cas soit 75 % des enfants en échec thérapeutique. Le sex-ratio M/F était de 3, avec significati-

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques générales en début de traitement des patients en échec avec celles des patients en succès thérapeutique

Caractéristiques générales	Patients en échec (n= 32)	Patients en succès (n= 218)	p
Age (ans)			0,00004
>10	20	41	
≤10	12	119	
Sexe			0,02
Masculin	24	82	
Féminin	8	152	
Résidence			0,02
Rurale	5	8	
Urbaine	27	152	
Statut d'orphelin			0,004
Orphelin d'au moins un parent	17	36	
Non orphelin	15	124	
Niveau socio-économique			0,01
Bas	22	71	
Moyen	10	89	
Stade clinique OMS			0,03
Stade 4	20	67	
Stade 2 et 3	12	93	
Taux de CD4			0,1
<15 %	32	150	
≥15 %	0	10	
Charge virale ARN VIH1 (mm ³)			0,00004
≥ 1 000 000 copies	29	83	
< 1 000 000 copies	3	77	

vement plus de garçons que de filles en échec thérapeutique (29, 3 % vs 10, 3 % ; p = 0,02).

Le taux d'enfants en échec thérapeutique et résidant en milieu rural était significativement plus élevé que celui des enfants issus du milieu urbain (62,5 % vs 17,7 % ; p = 0,02).

Dix-sept patients (53,1 %) étaient orphelins d'au moins un parent dont 6 orphelins de père, 6 de mère et 5 orphelins des 2 parents. Il y avait significativement plus d'échecs thérapeutiques chez les orphelins d'au moins un des 2 parents que chez les autres (47,2 % vs 12 % ; p = 0,04).

Selon la classification OMS, les 32 enfants en échec thérapeutique étaient en stade 2, 3 ou 4 à l'initiation du traitement (respectivement 1, 11 et 20 cas). Il y avait significativement plus d'échecs thérapeutiques chez les enfants en stade 4 que chez les enfants des autres stades cliniques (29,8 % vs 12,9 % ; p = 0,03). Tous les enfants en échec thérapeutique avaient un déficit immunitaire sévère à l'initiation du traitement. Le pourcentage médian de TCD4 était de 3,5 % (extrêmes : 0,9 - 19,7 %). La charge virale médiane était de 3 490 000 copies /mL (extrêmes : 400 106 - 34 600 000). Une charge virale > 1 000 000 copies/mL au début du traitement était significativement associée à l'échec thérapeutique (p = 0,0004).

Données relatives à la trithérapie antirétrovirale

• *L'âge des enfants au début de la trithérapie*

L'âge médian à l'initiation du TAR était de 7 ans. Dix-neuf enfants (59,3 %) en échec thérapeutique ont commencé leur trithérapie après l'âge de cinq ans

• *Le schéma thérapeutique*

Le tableau 2 montre la répartition des enfants en échec ou en succès thérapeutique selon le schéma thérapeutique. La moitié des enfants en échec thérapeutique était sous le schéma stavudine, lamivudine et névirapine (D4T+3TC+NVP). Il y avait un risque

Tableau 2. Répartition des patients en échec ou en succès thérapeutique selon le schéma thérapeutique

Schéma thérapeutique	Echec thérapeutique	Succès thérapeutique
d4T + 3TC + NVP	16 (50 %)	50 (31 %)
AZT + 3TC + NVP	5 (16 %)	22 (14 %)
AZT + 3TC + EFV	5 (16 %)	37 (23 %)
d4T + 3TC + EFV	4 (12 %)	42 (26 %)
d4T + 3TC + NFV	1 (3 %)	6 (4 %)
AZT + 3TC + NFV	1 (3 %)	3 (2 %)
Total	32 (100 %)	160 (100 %)

d'échec thérapeutique significativement plus élevé avec ce schéma qu'avec les autres (32 % vs 14,5 % ; p = 0,04).

Les types d'échecs thérapeutiques et les facteurs associés

• *L'échec clinique*

Le tableau 3 montre chez les 9 enfants en échec clinique, la répartition des manifestations cliniques, leur délai d'apparition ainsi que les taux médians de TCD4 et la charge virale médiane pour chaque manifestation clinique. Les signes d'échec clinique ont été observés dans un délai variant de 3 à 30 mois avec un délai moyen de 9 mois. La tuberculose (3 cas) a été la manifestation d'échec clinique la plus fréquente.

• *L'échec virologique*

L'échec virologique a été retrouvé chez 29 enfants soit 90,6 % des enfants en échec thérapeutique. Selon le délai de survenue, il s'agissait d'échec virologique primaire chez 11 enfants (37,9 %) et secondaire chez 18 enfants (62,1 %). En fonction de la charge virale, l'échec virologique était modéré chez 5 enfants et

Tableau 3. Répartition des manifestations cliniques, du délai d'apparition, des taux médians des CD4 et des charges virales médianes pour chaque manifestation chez les enfants en échec clinique

Manifestations cliniques	Nombre de cas	Délai moyen d'apparition	Taux médians de CD4 (%)	Charge virale médiane (copies/mL)
TB pulmonaire	2	M18	10	1 600 000
Miliaire tuberculeuse	1	M30	13,4	1 625 000
Encéphalopathie	2	M3	6,5	800 000
Leishmaniose cutanée et viscérale	1	M6	10	1 000 000
Entérite chronique	2	M9	9	1 250 000
Pneumopathie sévère et récidivante	1	M18	10	1 600 000

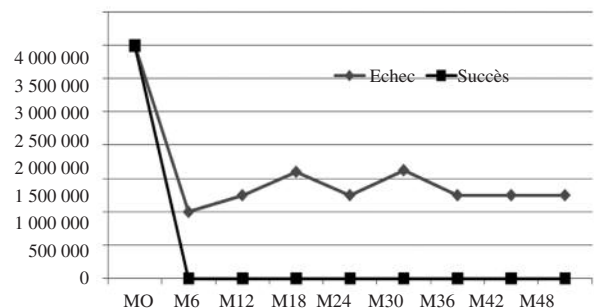


Figure 1. Evolution comparative de la charge virale plasmatique médiane chez les enfants en échec avec ceux en succès virologique au cours du traitement ARV

Tableau 4. Répartition des enfants en échec thérapeutique selon le type d'échec.

Type d'échec	Effectifs	Pourcentage (%)
Virologique	16	50
Virologique, immunologique et clinique	5	15,7
Virologique et immunologique	7	21,8
Virologique et clinique	1	3,1
Immunologique et clinique	3	9,4
Total	32	100

majeur chez 24 enfants. La figure 1 compare l'évolution de la charge virale plasmatique médiane chez les enfants en échec avec celle des enfants en succès virologique.

La médiane de la charge virale plasmatique à 6 mois chez les enfants en échec thérapeutique était de 3 490 000 copies/mL.

• *L'échec immunologique*

L'échec immunologique a été retrouvé chez 15 enfants soit 46,87% des enfants en échec thérapeutique. Il a été constaté au sixième mois de traitement chez cinq enfants et après 9 mois de traitement chez les autres. L'échec immunologique était associé à l'échec virologique chez 11 enfants.

La figure 2 montre l'évolution comparative des taux de CD4 chez les enfants en échec avec ceux des enfants en succès thérapeutique pendant le traitement ARV.

Le taux médian des Lymphocytes TCD4 des patients en échec thérapeutique était de 9,3% des lymphocytes totaux alors que chez les enfants en succès thérapeutique, nous avons observé une ascension rapide avec une stabilisation autour du taux médian de 30% à partir du 18^e mois de traitement ARV.

Le tableau 4 récapitule les types d'échecs thérapeutiques rencontrés au CHUP-CDG. L'échec virologique a été retrouvé chez 90,6% des enfants en échec thérapeutique. Il s'agit d'échec virologique seul ou associé à l'échec clinique et immunologique.

• *Facteurs associés à l'échec du traitement antirétroviral*

Le tableau 5 présente les risques d'échec liés aux différents facteurs étudiés. Le bas niveau socio-économique (OR = 3), le statut d'orphelin d'au moins un parent (OR = 4), l'âge supérieur à 10 ans (OR = 5), le sexe masculin (OR = 3), la charge virale initiale supérieure ou égale à 1000 000 copies/mL (OR = 9) et surtout la mauvaise observance du traitement (OR = 37) étaient significativement associés au risque d'échec thérapeutique.

La mauvaise observance du traitement a été retrouvée chez 20 soit 60,6% des patients en échec thérapeutique. Les principaux facteurs associés à la mauvaise observance étaient : l'oubli (8 cas),

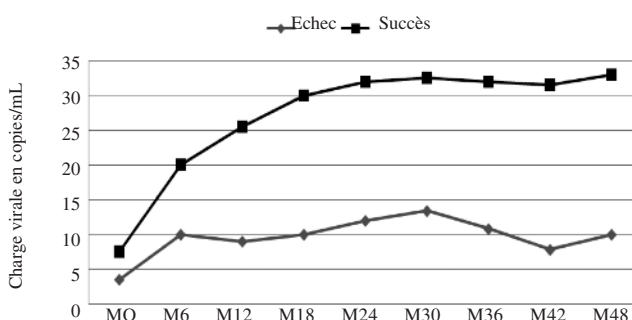


Figure 2. Evolution comparative des taux médians de CD4 chez les enfants en échec avec ceux en succès immunologique au cours du traitement ARV.

Tableau 5. Facteurs associés à l'échec du traitement antirétroviral.

Facteurs de risque	Echec (n=32)	Succès (n=160)	OR (IC95%)	p
Résidence				
rurale	5	9	3,5 (0,9-13)	0,02
urbaine	27	152	1,0	
Niveau socio économique				
bas	22	71	2,6 (1,1-6,2)	0,01
moyen	10	89	1,0	
Orphelin d'au moins un parent				
oui	17	36	3,9 (1,7-9,2)	0,0004
non	15	124	1,0	
Age				
> 10 ans	20	41	4,8 (2-11,62)	<0,001
≤ 10 ans	12	119	1,0	
Sexe				
masculin	24	82	2,8 (1,1-7,4)	0,01
féminin	8	78	1,0	
Observance traitement				
mauvaise	19	6	37,5 (11-129)	<0,001
bonne	13	154	1,0	
Charge virale (copies/mL)				
≥ 1 000 000	29	83	8,9 (2,5-38,6)	<0,001
< 1 000 000	3	77	1,0	

le faible revenu des parents (6 cas), la lassitude (3 cas), les effets secondaires (2 cas), l'annonce de la séropositivité (1 cas)). Le faible revenu parental a été identifié comme facteur de mauvaise observance chez 6 enfants qui refusaient de prendre les ARV en l'absence de nourriture. Trois enfants en échec thérapeutique ont arrêté de prendre les ARV par lassitude car ils ne se sentaient plus malades et ignoraient leur séropositivité. Chez 2 enfants, la cause de la mauvaise observance était la présence d'effets secondaires à type de somnolence ou d'éruption cutanée. Un patient de 14 ans refusait de prendre les ARV après l'annonce de sa séropositivité.

• *Résistance du virus aux ARV*

Le tableau 6 montre les différentes mutations retrouvées sur les gènes de la reverse transcriptase et de la protéase chez 10 enfants en échec thérapeutique.

La mutation M184V, mutation majeure responsable de résistance à la lamivudine, a été retrouvée chez 4 enfants. La mutation T215F, mutation majeure associée à la résistance à l'AZT et à la d4T, a été retrouvée chez un enfant. Les mutations K103N, G190A, Y188L, associées à la résistance à l'efavirenz et à la névirapine, ont été observées respectivement chez 3, 2 et 1 patients.

Des mutations non responsables de résistance ont été retrouvées sur les gènes de la protéase. Il s'agissait essentiellement des polymorphismes suivants : K2OI; M36I; I13V, H69K, R41K.

Tableau 6. Différentes mutations retrouvées chez les enfants en échec thérapeutique

Reverse Transcriptase		Protéase	
Mutation	Effectif (%)	mutation	Effectif (%)
M184V	4 (40)	K2OI	9 (90)
K103N	3 (30)	M36I	9 (90)
G190A/G*	2 (20)	I13V	8 (80)
D67N/D*	1 (10)	H69K	8 (80)
Y188L	1 (10)	R41K	6 (60)
Q151M	1 (10)	E35D	3 (30)
T69N	1 (10)	L63P	2 (20)
K101K	1 (10)	L10I	2 (20)
T181C	1 (10)	H69R	1(10)
T215F	1 (10)		
K219Q	1 (10)		

Le devenir des enfants en échec thérapeutique

Huit enfants sont décédés avant la mise en place de la deuxième ligne de traitement soit un taux de létalité liée à l'échec thérapeutique de 25 %. Le délai moyen de décès après la découverte de l'échec thérapeutique était de 18 mois. Sept décès sont survenus à domicile dans un contexte de fièvre aiguë avec convulsions ayant fait évoquer le diagnostic de paludisme grave. Le huitième décès est survenu à l'hôpital par méningite tuberculeuse.

Vingt enfants (62,5 %) ont continué à prendre les molécules antirétrovirales de première ligne en attendant la mise en place du traitement de seconde ligne, qui s'est faite dans un délai moyen de 18 mois.

Du fait du retrait momentané du nelfinavir, quatre enfants ont arrêté les ARV en attendant la mise en place du traitement de seconde ligne dans un délai de 3 mois.

Discussion et commentaires

Fréquence de l'échec thérapeutique

Le taux d'échec thérapeutique de 12,8 % avec les ARV de première ligne est comparable aux 10 % rapporté par Chiappini en Italie (12). Selon cinq études rapportées par Faye (13), le taux d'échec virologique varie de 11 à 88 % dans un délai moyen de 12 mois. Il ressort de ces études une grande variabilité des résultats qui s'explique par la différence des types d'étude : études rétrospectives qui reflètent la pratique quotidienne dans les cohortes et essais thérapeutiques où l'on a globalement l'impression de meilleurs résultats parce qu'il y a certainement une motivation plus grande des investigateurs et des patients. Malgré ces échecs thérapeutiques, la trithérapie est efficace car elle a permis de réduire considérablement la mortalité et la morbidité liées au VIH (12-14).

Caractéristiques socio-démographiques des enfants en échec thérapeutique

- *L'âge*

L'âge médian des enfants en échec thérapeutique (9 ans) est inférieur à celui rapporté par Delaugerre (3) (12 ans). La mauvaise observance liée à la lassitude, à la méconnaissance du statut sérologique ainsi que les perturbations psychologiques liées à l'adolescence sont les raisons essentielles de l'échec thérapeutique chez les grands enfants (3, 15).

- *Le sexe*

Il existait une prédominance masculine statistiquement significative (sex-ratio M/F : 3) chez les patients en échec thérapeutique Delaugerre *et al.* et Dolfus *et al.* en France avaient rapporté également une prédominance des adolescents de sexe masculin parmi les patients en échec thérapeutique (3,15). La fréquence plus élevée de garçons en échec thérapeutique semble liée au fait que les garçons posent plus de problème d'observance ; elle est l'une des principales causes d'échec thérapeutique. En effet les garçons, surtout les adolescents éprouvent un désir plus grand de liberté et sont moins compliants que les filles du même âge (3, 10, 16). Delaugerre dans son étude sur la résistance du VIH1 aux antirétroviraux chez les enfants a trouvé que les garçons de 11 ans ont un risque sept fois élevé que les filles d'avoir une résistance (3).

- *Le statut d'orphelin*

Plus de la moitié des enfants étaient orphelins au moins d'un parent. L'échec du traitement était statistiquement plus important chez les orphelins totaux. Ces constats corroborent ceux de Diack (17) et sont dus à la mortalité liée au SIDA. Le décès des parents influe sur l'observance du traitement car les enfants à la charge des grands parents, des tantes, des belles-mères ou des oncles sont souvent abandonnés à eux-mêmes et la surveillance de la prise des médicaments ne se fait pas de façon rigoureuse (17, 18).

Les caractéristiques cliniques et biologiques

Les enfants en échec thérapeutique avaient débuté leur traitement antirétroviral à un stade avancé de la maladie. Tous les enfants présentaient un état d'immunodéficience sévère et une charge virale médiane élevée (3 490 000 copies/mL). Ces données corroborent ceux d'autres auteurs africains où le diagnostic est souvent fait à un stade tardif (14, 17, 19). Dans les pays développés, le déficit immunitaire est moins sévère et la charge virale moins élevée en début de traitement. En effet dans les études rapportées par Faye *et al.* (13), le pourcentage moyen de TCD4 variait de 22 % à 33 % et les charges virales médianes variaient de 32 000 à 625 000 copies/mL. Delaugerre *et al.* (3) avaient noté dans leur cohorte une charge virale médiane de 14 300 copies/mL. Le traitement antirétroviral précoce des enfants infectés par le VIH reste donc un challenge pour les équipes africaines. Un essai clinique a montré que le diagnostic et le traitement antirétroviral précoces de l'infection à VIH chez l'enfant réduit de façon très significative les risques de progression de la maladie et de mortalité qui lui sont associés (20).

La trithérapie antirétrovirale

- *Schéma thérapeutique*

Conformément aux recommandations de l'OMS pour les pays à ressources limitées (5), le schéma thérapeutique de première ligne associait chez la grande majorité de nos patients deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). La moitié des enfants en échec thérapeutique était sous le schéma D4T+3TC+NVP. L'anémie fréquente chez nos patients explique le choix de la D4T. La névirapine est souvent choisie, car elle est indiquée chez l'enfant pesant moins de 15 kg. Les inhibiteurs de protéase ont été utilisés à l'initiation du traitement chez 2 enfants en raison de leur exposition antérieure à la névirapine au cours de la prévention de la transmission mère enfant du VIH. Dans les pays développés, l'association de 2 INTI et 1 INNTI est utilisée en deuxième recours en raison du risque de résistance élevée avec les INNTI qui ont une barrière génétique faible. L'utilisation de ces molécules nécessite une observance parfaite dès le début du traitement pour éviter la sélection de mutants résistants. Le choix préférentiel à tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux est constitué de l'association de deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et d'un inhibiteur de la protéase boosté par le ritonavir (IP/r) (6, 21).

- *Types d'échecs thérapeutiques*

L'échec clinique a été retrouvé chez 9 enfants. Il était associé à l'échec immunologique et/ou virologique dans la totalité des

cas. 90 % des enfants en échec clinique étaient également en échec virologique. Il s'agit d'échec primaire dans 43 % des cas et d'échec secondaire dans 57 % des cas. L'échec virologique semble être fréquent en pédiatrie et il est souvent isolé sans déficit immunitaire et sans manifestation clinique associée (3, 13). Le risque est celui de la sélection de mutants résistants aux ARV. Les critères virologiques d'échec ne sont pas bien définis chez l'enfant mais par extrapolation il est recommandé de considérer les mêmes valeurs que chez l'adulte (6, 21).

La persistance de la réplication virale sous traitement ARV est souvent responsable d'une diminution du taux des lymphocytes CD4, ce qui va aboutir en l'absence d'intervention à un échec immunologique et plus tard un échec clinique (3). Un effort doit donc être fait pour réduire le délai de changement de régime thérapeutique après le constat d'un échec virologique.

• Les causes de l'échec thérapeutique

La mauvaise observance du TAR retrouvée dans 60 % des cas est apparue comme le principal facteur associé à l'échec du traitement antirétroviral. Ce taux est proche du taux de 50 % de patients considérés comme insuffisamment observants dans l'étude sur l'observance réalisée par Antignac *et al.* (11). La plupart des échecs thérapeutiques précoces sont liés à un problème d'observance ou de pharmacocinétique (6). La fréquence des difficultés d'observance semble la même que celle des autres maladies chroniques de l'enfance, mais l'enjeu peut être plus complexe du fait du pronostic vital de l'infection et, à plus court terme, du risque de sélection de virus résistants. La sensibilisation à l'observance doit débiter avant l'annonce de la séropositivité. Chez l'adolescent, la mauvaise observance du traitement peut être l'expression d'une souffrance psychologique, d'une lassitude, d'une absence de perception immédiate de l'effet bénéfique du traitement, mais aussi d'une prise de risque inhérente à cet âge (3, 18). Par ailleurs, la dépendance au traitement a un impact lourd sur le vécu et les choix délibérés d'arrêts de traitement de l'adolescent séropositif pour le VIH. Ils sont l'expression de son désir d'autonomie et doivent être pris en compte dans la prise en charge médicale (16).

Dans notre série comme dans l'étude de Sylla *et al.* (18), d'autres facteurs pouvant entraîner une mauvaise observance du traitement ont pu être identifiés : décès des parents, résidence en milieu rural, niveau socio-économique défavorable, non annonce de la séropositivité.

Cette mauvaise observance a conduit à l'apparition de mutations parfois majeures compromettant définitivement l'utilisation de certains antirétroviraux. La réalisation d'un génotypage pendant le traitement si la charge virale reste détectable devrait favoriser la prise en charge précoce des échecs thérapeutiques. En effet les mutations de résistance mis en évidence devraient guider le choix éclairé des molécules de seconde ligne.

Evolution

La plupart des décès de notre série sont survenus à domicile, comme dans la série de Diack *et al.* (17). Le taux de létalité lié à l'échec thérapeutique est de 25 %. Cette forte létalité était en partie liée à l'absence de molécules de remplacement en cas d'échec thérapeutique avec les ARV de première ligne. Cela montre la nécessité d'accroître la disponibilité des ARV de seconde ligne pour les enfants. Plus de la moitié des enfants (62 %) avait continué à prendre leur ARV de première ligne malgré l'échec thérapeutique. En effet, il nous semblait préférable de prendre un trai-

tement peu efficace plutôt que d'arrêter complètement le TAR. Cette attitude critiquable était due à l'absence de molécules de remplacement car le long délai entre le constat d'un échec virologique et le changement de régime thérapeutique peut compromettre les traitements ultérieurs en favorisant l'apparition de mutation de résistances parfois croisées (22, 23).

Conclusion

L'infection à VIH reste une préoccupation en pédiatrie au Burkina Faso, où 17 000 enfants étaient infectés en fin 2007 et dont moins de 4 % était sous trithérapie antirétrovirale. Notre étude a trouvé un taux d'échec thérapeutique de 12,8 % avec les ARV de première ligne. Ces échecs étaient surtout liés à la mauvaise observance du traitement, d'où la nécessité de mettre en place un véritable programme d'éducation thérapeutique des patients. Ce programme d'éducation thérapeutique permettra le renforcement des consultations d'observance avec le recrutement, la formation et la coordination d'intervenants chargés du diagnostic, du conseil et du suivi des patients. Par ailleurs, il convient de mettre à la disposition des prescripteurs des ARV de deuxième ligne avec la possibilité de génotypage et de dosage pharmacologique des ARV pour les centres de référence de prise en charge de l'enfant infecté par le VIH.

Références

1. ONUSIDA. Le point sur l'épidémie de sida 2007 http://data.unaids.org/pub/EPIS_lides/2007/2007_epiupdate_fr.pdf
2. Katlama C, Tubiana R. Les traitements antirétroviraux: Bilan des stratégies et indications thérapeutiques. *Ann Inst Pasteur. Actualités* 2000; 11 : 23-37.
3. 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.
4. Conseil National de Lutte contre le Sida et les IST (CNLS-IST). (Burkina Faso) Rapport du troisième trimestre 2007 de la prise en charge médicale des PV/VIH par les ARV 2007; 30 p.
5. World Health Organization. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for public health approach. Who, 2006, 502 p.
6. Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2008: Recommandations du groupe d'experts. Consulté le 05/03/08. www.sante.gouv.fr
7. Dariosecq JM, Taburet AM, Girard PM. Infection VIH: Mémento thérapeutique 2005, 7^e édition. Doin ed.
8. World Health Organisation (WHO). Training modules of household surveys on health and nutrition. WHO ed, 1998, 114 p.
9. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18 : 682-9.
10. Delpierre C, Hurlupe F, Cuzin L, Balsarin F, Rousselle-Koch B, Grand A *et al.* Expérience d'une consultation d'observance pour des patients séropositifs pour le VIH-1, en situation d'échec sous multithérapie. Consultation d'observance et infection à VIH. *Rev Med Interne* 2003; 24 : 651-8.
11. Antignac M, Garsault S, Golimard JL, Junot H, Fievet MH, Thuillier A. Evaluation des facteurs influençant l'observance aux traitements médicamenteux chez des patients infectés par le VIH. *J Pharm Clin* 2003; 22 : 78-87.
12. Chiappini E, Galli L, Azzari C, de Martino M. Interleukin-7 and immunologic failure despite treatment with highly active antiretroviral therapy in children perinatally infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33 : 601-4.
13. Faye A. L'échec thérapeutique chez les enfants. Journée de réflexion sur l'échec thérapeutique 2002. http://trt-5.org/IMG/pdf/ECHec_2002.pdf

14. Eley B, Davies MA, Apolles P, Cowburn C, Buys H, Zampoli M *et al.* Antiretroviral treatment for children. *S Afr Med J* 2006; 96 : 988-93.
15. Dollfus C, Tabone MD, Le Guyader N, Leverger G. Progrès thérapeutiques chez l'enfant et l'adolescent infectés par le VIH. A quels problèmes est-on confronté aujourd'hui? *Arch Pediatr* 2005; 12 : 511-3.
16. Trocmé N, Vaudre G, Dollfus C, Leverger G. Observance du traitement antirétroviral de l'adolescent séropositif pour le VIH. *Arch Pediatr* 2002; 9 : 1241-7.
17. Diack-Mbaye A, Signaté Sy H, Diagne-Guèye NR, Ba A, Sylla A, Diouf S *et al.* Aspects épidémiologiques et cliniques de l'infection à VIH de l'enfant au centre hospitalier national d'enfants d'Albert Royer à Dakar. *Arch Pediatr* 2005; 12 : 404-9.
18. Sylla M, Dicko-Traoré F, Oumar AA, Traoré D, Traoré H, Koné D, Kéita MM. Evaluation de l'observance du traitement antirétroviral chez les enfants infectés par le VIH à Bamako. *Arch Pediatr* 2008; 15 : 1356-7.
19. Fassinou P, Elenga N, Rouet F, Laguide R, Kouakoussui KA, Timite M *et al.* Highly active antiretroviral therapies among HIV-1 infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2004; 18 : 1905-3.
20. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA *et al.* Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359 : 2233-44.
21. Société française d'éditions médicales. Adapter la prescription et la prise en charge du patient, avec quels objectifs ? *Med Mal Infect* 2005; 35 : S15-8.
22. Pinganaud C, Goujard C. Gestion du traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH, en échec thérapeutique. *Presse Med* 2002; 31: 1034-40.
23. Petersen ML, van der Laan MJ, Napravnik S, Eron JJ, Moore RD, Deeks RG. Long-term consequences of the delay between virologic failure of highly active antiretroviral therapy and regimen modification. *AIDS* 2008; 22 : 2097-106.



Jeune pêcheur du temple de Thieu Tri, Hué, Viêt-Nam © Aurélie Morand