

THÉRAPEUTIQUE

Étude de la tolérance d'une trithérapie antirétrovirale de première intention associant zidovudine, lamivudine et efavirenz à Dakar, Sénégal.

M. Seydi, S.A. Diop, A.B. Dieng, G. Tekpa, M. Soumaré, A. Diouf, Kh. Niang, A. Lakh, I. Ndiaye, M.B.K. Fall, B.M. Diop, Ab. Sow & P.S. Sow

Clinique des maladies infectieuses, CHU de Fann, BP 15 499 Dakar, Sénégal. Tél. : 002217763301 35 / 00221338601026, e-mail: seydi.moussa@gmail.com

Courte note n° 3328. "Thérapeutique". Reçue le 20 septembre 2008. Acceptée le 3 mars 2009.

Summary: Tolerance study of a triple first-line antiretroviral combination zidovudine, lamivudine and efavirenz in Dakar, Senegal.

This study aimed at describing the side-effects reported in patients infected with HIV-1 treated initially by the association zidovudine, lamivudine and efavirenz between 2002 and 2007 in the Regional Centre of Clinical Research and Training in Dakar as part of the cohort of the Senegalese Initiative Access to Antiretroviral. Adverse effects were entered and analysed using the software Epi Info version 6.04. The average age of the patients was 38 years old. During the follow-up (average=741 days), adverse effects were reported 75 times and 39 patients were concerned. The most frequent type of side-effects was neuropsychiatric (47%), digestive (20%) and dermatological (16%). They were severe in 13% of cases and severe anaemia was noted in eight cases. These required a change of therapy in 19%, mainly for severe anaemia (15%). The association zidovudine, lamivudine and efavirenz doesn't seem to induce severe side-effects. Nevertheless, considering the frequency of neuropsychiatric side-effects and severity of hematological side-effects, attention should be paid to neuropsychiatric and blood examination of patients undergoing this combination antiretroviral therapy.

**adverse effects
antiretroviral
HIV
zidovudine
lamivudine
efavirenz
hôpital
Dakar
Sénégal
Sub Saharan Africa**

**effets indésirables
VIH
antirétroviraux
zidovudine
lamivudine
efavirenz
hôpital
Dakar
Sénégal
Afrique intertropicale**

Introduction

L'association zidovudine, lamivudine et efavirenz (AZT+3TC+EFV) est l'un des schémas thérapeutiques recommandés en première ligne par l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux (ISAARV), un des premiers programmes à promouvoir une politique de gratuité des ARV en Afrique de l'Ouest (3). Les différentes molécules de cette combinaison antirétrovirale (notamment l'AZT et l'EFV) sont pourvoyeuses d'effets indésirables (EI) qui restent insuffisamment documentés dans le contexte africain. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude qui avait pour objectif de décrire les EI observés chez les patients infectés par VIH-1 et traités par cette association.

Patients et méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective qui s'est déroulée de 2002 à 2007 au Centre régional de recherche clinique du CHU de Fann-Dakar (CRCF), à partir d'une cohorte de malades suivis dans le cadre de l'ISAARV.

Ont été inclus tous les patients VIH-1 positifs traités en première intention par l'association AZT+3TC+EFV durant la période d'étude. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, comprenant une fiche de suivi ARV et une fiche de bilan biologique. Sur la fiche de suivi ARV, étaient indiqués les données sociodémographiques et cliniques à la mise en route du traitement, les dates de visite de contrôle, le traitement ARV, les EI et les traite-

ments associés aux ARV. L'EI correspondait à l'ensemble des symptômes signalés par le malade ou constatés par le médecin après l'initiation du traitement ARV, non rattachés à une autre étiologie évidente et mentionnés comme EI possible du médicament. La classification des EI en grades a été utilisée selon les recommandations de l'OMS. Les grades 3 et 4 étaient considérés comme graves, gravité qui pouvait nécessiter une hospitalisation ou la prolonger, engager le pronostic vital, laisser des séquelles ou entraîner le décès du patient (5). Les données ont été saisies et analysées grâce au logiciel Epi Info version 6.04.

Résultats

Caractéristiques des patients

Durant la période d'étude, 234 patients étaient sous traitement antirétroviral, parmi lesquels 52 répondaient à nos critères d'inclusion. La durée médiane de suivi était de 741 jours [étendue interquartile (EIQ) = 1 007]. L'âge médian était de 38 ans (EIQ = 12) et le sex-ratio (M/F) de 0,6.

Tableau I.

Répartition des effets indésirables selon le délai d'apparition.
Distribution of adverse events according to the time of appearance.

	délai d'apparition				total
	≤1 mois	1-6 mois	6-12 mois	>12 mois	
EI neurologiques	24	9	2	0	35
EI dermatologiques	3	2	7	0	12
EI digestifs	11	2	1	0	14
EI hématologiques	0	4	2	3	9
autres	0	4	0	1	5
total	38	21	12	4	75

EI : effets indésirables

À l'initiation du traitement ARV, le taux médian d'hémoglobine (Hb) était de 11 g/dl (EIQ = 2) et 9 patients avaient un taux d'Hb inférieur à 8 g/dl. Le taux médian des polynucléaires neutrophiles était de 2 536/mm³ (EIQ = 1 850), le taux médian des ASAT de 39 UI/ml (EIQ = 20), le taux médian des ALAT de 13 UI/ml (EIQ = 23), le taux médian de créatinine de 87 µmol/ (EIQ = 24), le taux médian de lymphocytes T CD4 de 117 cellules/mm³ (EIQ = 157) et la médiane de la charge virale, évaluée chez 8 patients, de 228 210 copies/ml (EIQ = 357 271). Les principales molécules associées aux ARV étaient le cotrimoxazole (52 cas), les antituberculeux (20 cas) et le fer (30 cas).

Données en rapport avec les EI

Trente-neuf malades sur les 52 inclus ont présenté au moins un EI pendant la période d'étude, soit une fréquence de 75 %. Un total de 75 effets indésirables a été enregistré, soit 1,92 EI par malade. Près de la moitié des EI est survenue au cours du premier mois de traitement ARV.

Les EI les plus fréquents étaient de type neurologique, digestif, dermatologique et hématologique (tableau I).

Chez nos 52 patients inclus, les EI les plus fréquemment rapportés au plan neurologique étaient les vertiges (31 %) et les céphalées (21 %), tandis que le prurit était l'effet indésirable dermatologique le plus fréquent (15 %). Parmi les troubles digestifs, on notait surtout les épigastralgies (10 %), les nausées (8 %) et les vomissements (8 %). L'anémie représentait 11 % des EI et la neutropénie est survenue une fois.

Sur les 75 effets indésirables, 10 (soit 13 %) étaient de grade 3 et 4 : 9 hématologiques et 1 neuropsychiatrique. Les EI hématologiques, tous graves, étaient de grade 3 (7 cas) et 4 (2 cas) et sont survenus chez les patients qui avaient un taux d'hémoglobine < 8 g/dl. Le seul EI neuropsychiatrique grave était de grade 3 : il s'agissait d'un syndrome dépressif majeur chez un patient qui n'avait aucun antécédent particulier. Les manifestations neuropsychiques étaient imputées à l'EFV et les manifestations hématologiques à l'AZT, avec pour conséquence un changement de ces molécules chez 12 patients : AZT (8 cas) et EFV (4 cas).

Les EI en rapport avec les autres médicaments administrés aux patients, notamment le cotrimoxazole et les antituberculeux, n'ont pas été étudiés dans ce travail.

Discussion

Cette étude a été réalisée afin d'évaluer la tolérance de l'association AZT+3TC+EFV auprès d'une cohorte de patients infectés par le VIH et suivis au CRCF du CHU de Fann-Dakar.

Certaines limites sont inhérentes au caractère rétrospectif de notre étude, les EI n'étant pas suffisamment décrits dans certains dossiers. Cette association AZT+3TC+EFV semble être pourvoyeuse de nombreux EI. Ce fut le cas dans notre étude où une prévalence de 75 % (39 EI chez 52 patients) a été notée comme dans celle de TASHIMA *et al.* (6) qui retrouvent 62 % d'EI dans le bras AZT+3TC+EFV.

Même si la plupart des EI semblent apparaître au premier mois de traitement et que certains soient plus précoces que d'autres (1), il n'en demeure pas moins que des EI peuvent apparaître à n'importe quel moment de l'évolution. Ce qui peut perturber l'observance du traitement et par conséquent son efficacité.

Les troubles neurosensoriels étaient les plus fréquents (47 %), suivis des effets digestifs (20 %) et dermatologiques (16 %). La forte prévalence des effets neuropsychiatriques (40 %), serait liée à l'EFV.

Ces résultats concordent avec ceux de CHIFFOLEAU *et al.* en France (1). Heureusement, ces EI neuropsychiatriques étaient légers dans 97 % des cas ; un EI grave sur 35.

La fréquence des EI graves de 13 % est néanmoins supérieure à celle trouvée en Côte d'Ivoire par DANIEL *et al.* (2) avec environ 5 % d'EI graves (37/740) et à celle de HOFFMAN *et al.* (4) en Afrique du Sud qui avaient noté 2,3 % d'EI graves.

Conclusion

L'association, zidovudine, lamivudine et efavirenz semble pourvoyeuse de nombreux effets indésirables (EI), même si la plupart sont de faible gravité. Néanmoins, la fréquence des EI neuropsychiatriques et la gravité des EI hématologiques exigent qu'une attention particulière soit portée sur l'examen neuropsychiatrique et l'hémogramme des patients soumis à cette combinaison antirétrovirale.

Références bibliographiques

1. CHIFFOLEAU A, VEYRAC G, BRUNET-FRANCOIS C, RAFFI F, BOURIN M & JOLLIET P – Recueil systématique des effets indésirables des médicaments du VIH : bilan de 18 mois de collaboration du CISIH et du CRPV. *La lettre du pharmacologue*, 2002, **16**, 123-129.
2. DANIEL C, MOH R, ANZIAN A, ABO Y, CHENAL H *et al.* – Tolerance and Acceptability of an Efavirenz-Based Regimen in 740 Adults (Predominantly Women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, **42**, 29-35.
3. DESCLAUX A, CISS M, TAVERNE B, SOW PS, EGROT M *et al.* – Access to antiretroviral drugs and AIDS management in Senegal. *AIDS*, 2003, **17**, 95-S101.
4. HOFFMANN CJ, FIELDING KL, CHARALAMBOUS S, SULKOWSKI MS, INNES C *et al.* – Antiretroviral therapy using zidovudine, lamivudine, and efavirenz in South Africa: tolerability and clinical events. *AIDS*, 2008, **22**, 67-74.
5. ORG MOND SANTÉ – *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resourcelimited settings: towards universal access recommendations for a public health approach*. Genève, 2006, pp 7-10.
6. TASHIMA K, STASZEWSKI S, NELSON M, RACHLIS A, SKIEST D *et al.* – Efficacy and tolerability of long-term efavirenz plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. *AIDS*, 2008, **22**, 275-279.