

Impact du décalage horaire dans la prise des antirétroviraux sur la charge virale chez les PVVIH suivis à Bamako**Impact of jet lag in taking of antiretroviral on the viral load among PLHIV followed up in Bamako.**

Doumbia Y¹, Oumar AA^{1,2*}, Maiga AI^{2,3}, Guindo O⁴, Sanogo M³, BA M⁵, Dembele JP⁶, Dao S^{1,2,6}.

¹Faculté de Médecine, et d'odontostomatologie, Bamako, Mali

² Centre de Recherche et de formation sur le VIH/TB, « SEREFO », Bamako, Mali

³ CHU Gabriel Touré, Bamako, Mali

⁴ Centre de santé de référence de la commune IV, Bamako

⁵ ARCAD-SIDA, Bamako, Mali

⁶ Service de Maladies infectieuses, CHU-Point G, Bamako, Mali

Auteur Correspondant*

Dr Aboubacar Alassane Oumar, Assistant en Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine, et d'odontostomatologie, Centre de recherche et de Formation sur le VIH/TB, University of Sciences, Techniques, and Technologies of Bamako (USTTB), Mali, BP : 1805 Tel/fax :00223 20229658, Bamako, Mali
Email : aao@icermali.org

Résumé

Introduction : L'observance thérapeutique a plusieurs facettes parmi lesquelles nous avons les omissions de prises des ARV, les interruptions, le décalage de l'horaire de prise. Le but de ce travail était d'évaluer l'impact du décalage horaire de la prise des ARV sur l'évolution de la charge virale plasmatique chez les patients infectés par le VIH-1 suivis à Bamako (Mali).

Méthodes : Il s'agit d'une étude transversale, prospective chez 53 patients infectés par le VIH-1 suivis à Bamako, s'étalant de novembre 2008 à octobre 2009. Les patients ont été considérés comme bons observants s'ils avaient au moins pris 95% de leur médicament sans décalage horaire.

Résultats : La fréquence du décalage horaire variait favorablement au cours du suivi : 23 cas à 6 mois, 19 cas à 8 mois, 16 cas à 10 mois, et 9 cas à 12 mois. L'oubli a été l'une des principales causes de ces décalages horaires, suivi de l'endormissement. La différence entre l'évolution de la Charge virale (CV) et le décalage horaire à 6 mois était significative ($P=0,001$). L'évolution de la CV serait probablement influencée par le décalage horaire des patients à 12 mois ($p=0,07$). Sur les 41 patients qui avaient une CV indétectable à 12 mois, 35 étaient observants soit 85,4%.

Conclusion : Le décalage horaire semble avoir un impact négatif sur l'évolution de la charge virale pendant les 6 premiers mois d'un traitement. Au-delà de 6 mois de traitement le décalage horaire ne semble pas avoir d'effet sur la charge virale.

Mots clés : VIH, ARV, décalage horaire, charge virale, Bamako

Summary

Introduction: Adherence has many facets including whom we omissions taken ARVs, interruptions, the lag schedule control. The purpose of this study was to evaluate the impact of jet lag taking ARVs on the evolution of the plasma viral load in patients infected with HIV-1 followed in Bamako (Mali).

METHODS: This cross-sectional prospective study in 53 patients with HIV-1 followed in Bamako, ranging from November 2008 to October 2009. Patients were considered adherent if

they were good at least taken 95% of their drug without time difference. **Results:** The frequency of jet lag varied favorably during follow-up: 23 patients at 6 months, 19 cases in 8 months, 16 cases in 10 months, and 9 cases in 12 months. Oblivion was one of the main causes of these time differences, followed by sleep. The difference between changes in viral load (CV) and jet lag at 6 months was significantly ($P = 0.001$). The evolution of the CV is probably influenced by the time difference of patients at 12 months ($p = 0.07$). Of the 41 patients who had undetectable at 12 months CV, 35 or 85.4% were adherent. **Conclusion:** The time difference seems to have a negative impact on the evolution of the viral load during the first 6 months of treatment. Beyond 6 months of treatment the time difference does not seem to have any effect on viral load.

Keywords: HIV, ART, jet lag, viral load, Bamako

Introduction

L'initiative malienne d'accès aux Antirétroviraux (IMAARV), grâce aux ressources de l'état malien et des bailleurs de fonds internationaux a vu le jour en novembre 2001, et permis la gratuité des ARV (antirétroviraux) en juillet 2004 et l'accès aux traitements à un grand nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) [1]. Cette mobilisation véhiculait l'espoir d'obtenir les mêmes résultats qu'au Nord où l'infection à VIH est considérée comme une infection chronique. Cette « chronicisation » n'est envisageable qu'à condition d'avoir des traitements ARV efficaces et d'atteindre un niveau élevé d'observance [2]. L'observance se définit comme le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales [3]. L'observance au long cours (diabète, hypertension artérielle, VIH/sida) impose de suivre un traitement à vie ou pendant de longues années et donc de l'intégrer dans sa vie quotidienne. Concernant les ARV, le niveau d'observance nécessaire à une efficacité antirétrovirale durable se situe au dessus de 90%- 95% [3]. Oumar et al. ont évalué l'observance du traitement antirétroviral au Mali en comptant les comprimés restants dans une pharmacie hospitalière. Ils ont trouvé 58% de patients inobservants chez les patients sous traitement de première ligne [4]. Par contre Aboubacrine et al, dans une étude multicentrique au Mali et

au Burkina Faso en utilisant la méthode des interviews ont trouvé une meilleure observance au Mali par rapport au Burkina (70% contre 51%) [5]. Cependant le niveau de cette observance était insuffisante selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Très peu de données existent sur le décalage horaire au cours de la prise des ARV. A notre connaissance, aucune étude sur le décalage horaire de la prise des ARV n'a été effectuée au Mali. Ainsi l'objectif de notre travail était d'évaluer l'impact du décalage horaire des prises d'ARV sur l'évolution de la charge virale plasmatique.

Matériel et Méthodes

Le cadre de notre étude était le centre de santé de référence de la commune IV du district de Bamako. Situé en plein cœur de la commune de IV à Lafiabougou, a été bâti en juin 2002 le centre de santé de Référence (CSRéf) pour mieux répondre aux besoins sanitaires de la population. Dans le souci de décentraliser la prise en charge des PVVIH dans les différentes communes de Bamako, l'USAC (l'unité de soins Ambulatoires et d'accompagnements) a été créé le 25 octobre 2007 au sein du CSRéf. L'enquête a été menée dans la pharmacie de l'USAC et les bilans biologiques (prethérapeutique et de suivi) avaient été réalisés au laboratoire d'analyse « ALGIE » selon les recommandations de l'OMS [6]. La charge virale plasmatique VIH-1 a été considérée comme indétectable si sa valeur est inférieure à 40 copies/ml. Il s'agissait

d'une étude prospective, descriptive. Elle s'était étalée du 1^{er} novembre 2008 au 31 octobre 2009. La population d'étude était constituée de l'ensemble des patients vivant avec le VIH-1 suivi à l'USAC Commune IV. Ont été inclus les patients ayant au moins 6 mois de traitement ARV, âgés d'au moins 18 ans et ayant consenti à participer à l'étude. Les données ont été recueillies à partir d'un interrogatoire et enregistrées sur une fiche d'enquête. L'aspect clinique et les données biologiques ont été relevés avant le déroulement de l'enquête. Nos critères d'inobservance étaient les suivants : tout patient ayant pris ses médicaments avec un décalage horaire de plus d'une heure, tout patient ayant omis une ou plusieurs prises médicamenteuses, tout patient ayant interrompu le traitement. Les variables de l'étude étaient sociodémographiques, biologiques et thérapeutiques. L'enquête consistait au dénombrement des comprimés restant au renouvellement de l'ordonnance et à l'interview des patients. Chaque patient était interrogé à M6, M8, M10 et M12 par rapport au contenu d'une fiche de collecte individuelle d'enquête. Les patients étaient considérés comme bons observants s'ils avaient au moins pris 95% de leur médicament sans décalage horaire. Les patients étaient considérés comme mauvais observants s'ils avaient observés 4 décalages horaires lors de la prise au cours du suivi selon Nachega et al. en Afrique du Sud [7]. Le décalage horaire de la prise des ARV était défini comme étant un défaut de concordance entre les horaires de la prise des médicaments par le patient et celles de la prescription donnée. Toute prise de médicaments plus de 30 minutes avant ou après l'heure de la prise était considérée comme décalage horaire. N'avait pas été considéré comme décalage horaire, toute prise de médicaments inférieure ou égale à 30 minutes de l'heure de la prise avant ou après. Nous avons évalué le décalage horaire des 7 jours précédents l'interrogatoire à chaque rendez-vous. Dans le souci de préserver les

considérations éthiques, les responsables du CSRéf et ceux de l'USAC CIV avaient été informés par écrit. Les données ont été saisies et analysées avec logiciel SPSS 12.0. Le test exact de Fisher a été utilisé pour les analyses.

Résultats

Au total 53 patients avaient été interrogés. La tranche d'âge de 29 à 39 ans était la plus représentée avec 43,4%. Le sexe féminin était majoritairement représenté avec 71,7%. La majorité des patients avait été dépitée au cours d'un bilan de suivi avec 69,8% des cas. La majorité de nos patients n'était pas scolarisée, ils représentaient 35,8% des cas. Selon la profession, 39,6% de nos patients étaient des ménagères. Le taux de $CD4 \geq 200$ cellules/mm³ était de 75,5% à M6 et 89,4% à M12. L'association 2INTI+1NNTI représentait 77,3% des associations ARV dans notre étude. Le Schéma D4T/3TC/NVP (22,6%) a été le plus proposé à nos patients. La majorité de nos patients prenait leurs médicaments 2 fois par jour avec 77,4%. Au cours du suivi, 12 patients avaient présenté des effets indésirables soit 22,6% de l'effectif total. Les effets secondaires étaient plus fréquents à M6 avec 33,3% des cas. L'effet indésirable fréquent était les neuropathies périphériques, soit 41,7%. La durée du décalage horaire allant de plus de 30 minutes à 3 heures de temps après l'heure habituelle était de 52,2% ; 58,4% ; 87,5% et 77,8% respectivement à M6, M8, M10 et M12 (Tableau I). Le nombre de décalages observé par nos patients par semaine variait d'une à trois fois avec 82,6% ; 94,7% ; 100% et 88,9% respectivement à M6, M8, M10 et M12 (Tableau II). Les cas d'oubli avaient été plus fréquents avec 39,1% ; 53% ; 62,5%, et 55,6%, des causes retenues respectivement à M6, M8, M10 et M12 (Tableau III). A M12, 87,2% des patients avaient une charge virale (CV) indétectable. L'évolution de la charge virale à M6 avec le respect des horaires de la prise des ARV,

montre que le décalage horaire a un effet néfaste sur le succès virologique ($p=10^{-3}$). A M12 l'hypothèse n'était pas vérifiée ($p=0,07$) car l'effectif des patients inobservants avait diminué. Ce résultat à M12 était influencé par la diminution de l'effectif total et sans doute par celle de l'effectif des patients inobservants qui est passé de 23 à 9 patients (Tableau IV). A M12, 38 patients étaient observants avec une CV indétectable à 92,1% (Tableau V). La différence entre l'évolution de la CV des patients qui faisaient au moins 3 décalages et ceux qui faisaient au moins 6 décalages dans la semaine n'était pas significative à M6 et M12 (Tableau VI)

DISCUSSION

Certaines difficultés et contraintes d'ordre divers avaient fait que nous n'avions pas mené l'étude convenablement comme souhaité. Ces difficultés étaient la non faisabilité de la CV à l'initiation du traitement ARV au regard des recommandations maliennes ; le délai long entre la réalisation de deux CV pour confirmer les échecs ; l'égarément de certains résultats du bilan ; la non réalisation du bilan biologique de suivi par certains patients. Malgré ces insuffisances, cette étude avait permis de voir l'impact du décalage horaire sur la charge virale plasmatique de nos patients au cours du suivi.

Les âges extrêmes de nos patients étaient 18 ans et 56 ans avec une moyenne de 33 ans. La tranche d'âge 29-39 ans était la plus représentée avec un taux de 43,4%. Ceci s'explique par la fréquence de l'activité sexuelle au niveau de cette tranche d'âge. Ce résultat est comparable à celui d'Oumar et al, en 2007 à Bamako [4]. Les femmes étaient majoritairement représentées avec 71,7%. le sex ratio était de 2,53. Cela s'explique d'une part par la structure anatomique de l'organe génital de la femme qui est une surface plus grande et plus exposée que celui de l'homme et d'autre part le niveau bas de scolarisation des femmes. Nos résultats sont identiques à celles d'autres études africaines [5,7,8]. La

majorité de nos patients n'était pas scolarisée, ils représentaient 35,8% des cas. Selon la profession, 39,6% de nos patients étaient des ménagères. Ce résultat est comparable à ceux d'aboubacrine et al, en 2007 [5].

Le schéma associant 2INTI + 1INNTI a été le plus utilisé avec 77,3%. Ce résultat répond aux recommandations de la politique nationale de prise en charge antirétrovirale qui préconise que 80% des patients soient sous ce schéma [1]. La combinaison D4T+3TC+NVP représentait 29,3%. Notre résultat est identique à celui d'Oumar et al (34,2%) [4], différent de celui de Mouala et al, en Centrafrique [8]. Cette différence s'explique par le fait que Mouala et al. s'étaient intéressés à un seul schéma thérapeutique à Bangui. Ainsi à M6, 56,6% des patients respectaient les horaires de prise ; 58,5% à M8 ; 62,3% à M10 et 80,9% à M12. Ce résultat était dû au fait que nos patients bénéficiaient d'un club d'observance individuel à chaque passage dans le service de prise en charge. Contrairement aux phénomènes observés habituellement chez les PVVIH c'est-à-dire la lassitude ou la négligence dans la prise des ARV à long terme, nos patients étaient de plus en plus assidus dans leur traitement que ceux de Sylla et al, à Bamako [9]. Notre étude nous a révélé que le non respect des heures de prises diffèrent selon le type de traitement ARV comme décrit Par Nachega et al, en 2004 à Sewoto [10]. Eholié et al, avaient déjà parlé de la particularité de l'observance en Afrique du suivi des patients sous ARV [11]. Les motifs les plus courants d'inobservance étaient l'oubli (50,7%), l'endormissement (16,5%), la méconnaissance de l'heure (13,5%). Ce résultat est similaire à celui d'Oumar et al qui ont obtenu 47,5% [4] de cas d'oubli. Nos patients présentaient très peu d'infections opportunistes car ils étaient inclus dans au stade clinique 2 de l'OMS. Nous avons enregistré un cas d'anémie qui pourrait être dû à l'AZT soit 8,3% ; 5 cas de neuropathies périphériques soit 41,7% ; 2 cas de vertiges chez des

patients sous EFV soit 16,6% ; 4 cas de troubles digestifs dans lesquels (lopinavir/ritonavir) était incriminé soit 33,3%. Des résultats similaires ont été décrits dans une étude en France [12]. Le taux de $CD4 \geq 200$ cellules/mm³ était de 75,5% à M6 et 89,4% à M12. Ce résultat s'explique par la restauration du système immunitaire au cours du traitement antirétroviral et cela se voit plusieurs études [7-8,13] La charge virale était indétectable dans 77,4% des cas à M6 et 87,2% à 12 mois de traitement. Ces résultats s'expliquaient par le fait que tous les décalages horaires n'avaient pas eu d'incidence sur la charge virale. Bisson et al. en Afrique du Sud avait décrit un résultat similaire en 2008 [13]. L'évolution de la charge virale à M6 avec le respect des horaires de la prise des ARV, montre que le décalage horaire a un effet néfaste sur le succès virologique ($p=10^{-3}$). A M12 l'hypothèse n'était pas vérifiée ($p=0,07$) car l'effectif des patients inobservants avait diminué. Mouala et al, ont trouvé un résultat contraire en comparant la modification horaire sur l'observance des patients suivi à Bangui [8].

CONCLUSION

Le décalage horaire semble avoir un impact négatif sur l'évolution de la charge virale pendant les 6 premiers mois de traitement antirétroviral. Au delà de 6 mois de traitement le décalage horaire ne semble pas avoir d'effet sur la charge virale. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

REMERCIEMENTS :

Nous remercions l'ensemble du personnel de l'USAC de la commune IV de Bamako, nos patients qui ont accepté participer à cette étude et l'ESTHER Mali pour le soutien financier à cette étude ainsi à Feu le Pr Anatole TOUNKARA.

Références

1. **Ministère de la santé, Mali** : la politique et protocoles de prise en

charge antirétrovirale du VIH/SIDA au Mali édition 2008, Bamako 62p

2. **Yeni P** .Rapport de Prise en charge des personnes infectées par le VIH 2010. www.sante-sports.gouv.fr. consulté le 12 décembre 2012
3. **Mouala C, Kaba-Mebri J, Fikouma V, Wata JB, Gabrie P, Rey JL**. [Measuring treatment compliance in patients with HIV in Bangui, Central African Republic](#). *Med Trop (Mars)*. 2006 Feb;66(1):59-63.
4. **Oumar AA, Dao S, Diamoutene A et al**. Les facteurs associés à l'observance du traitement antirétroviral à l'hôpital du point « G ». *Mali Med* 2007 22 : 18-22.
5. **Aboubacrine SA, Niamba P,Boileau Cet al**. Inadequate adherence to antiretroviral treatment and prevention in hospital and community sites in Burkina Faso and Mali: a study by the ATARAO Group. *Int J STD AIDS* 2007, 18 (11): 741-747.
6. **WHO**. ARV drugs adverse events, case definition, grading, laboratory diagnosis and treatment monitoring. *Geneva,WHO 2008*
7. **Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, et al**. [Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults](#). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):78-84
8. **Mouala C, Kaba-Mebri J, Wata JB et al**. Facteurs associés à une bonne observance thérapeutique chez les patients infectés par le VIH à Bangui. *Santé* 2006,16 :119-30
9. **Sylla M, Dicko-Traoré F, Oumar AA, et al**. [Adherence to antiretroviral medications in children with HIV infection](#). *Arch Pediatr* 2008 Aug;15(8):1356-7..

- 10. Nachegea JB, Stein DM, Lehman DA, et al.** [Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Soweto, South Africa](#). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004 Oct; 20(10):1053-6
- 11. Eholié SP, N'Dour CT, Cissé M et al.** L'observance aux traitements antirétroviraux : particularités africaines ; *Médecine et Maladies infectieuses* 2006, 36 : 443-448.
- 12. Andreo C, Bouhnik AD, Soletti J et al.** La non-observance des patients infectés par le VIH

soutenus par une association communautaire. *Santé publique* 2001,13 :249-262

- 13. Bisson GP, Gross R, Bellamy S, et al.** [Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on antiretroviral therapy](#). *PLoS Med*, 2008 20;5(5):e109.

Tableau I: Répartition des patients selon la durée du décalage dans les horaires de prise.

Décalage horaire	M6		M8		M10		M12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
>30mn-3h	12	52,2	13	58,4	14	87,5	7	77,8
3h30mn-6h	2	8,7	3	15,8	0	0	1	11,1
6h30mn-9h	1	4,3	0	0	2	12,5	0	0
9h30mn-12h	8	34,8	3	15,8	0	0	1	11,1
Total	23		19		16		9	

Légende M6 (6mois), M8 (8 mois) ; M10 (10 mois) ; M12 (12 mois)

Tableau II: Répartition en fonction du nombre de décalages dans la semaine

Nombre de décalage horaire dans la semaine	M6		M8		M10		M12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1-3	19	82,6	18	94,7	16	100	8	88,9
4-6	4	17,4	1	5,3	0	0	1	11,1
Total	23		19		16		9	

Légende M6 (6mois), M8 (8 mois) ; M10 (10 mois) ; M12 (12 mois)

Tableau III: Répartition selon les causes des décalages horaires au cours des 12 mois de suivi

Causes des décalages horaires	M6	M8	M10	M12
	n	n	n	n
anxiété	3	0	0	0
déplacement	2	2	0	1
Effet indésirable	4	0	0	0
endormissement	3	5	2	1
Méconnaissance de l'heure	1	2	4	2
Oubli	9	10	10	5
Présentation du produit (gout)	1	0	0	0
Total	23	19	16	9

Tableau IV: Evolution de la Charge Virale pendant les 12 mois de suivi

Charge virale	M6		M12	
	n	%	n	%
Indétectable	41	77,4	41	87,2
Détectable	12	22,6	6	12,8
Total	53		47	

Indétectable (< 40 copies/ml)

Tableau V: Evolution de la charge virale selon le respect des horaires de prises à M6 et**M12**

Charge virale/respect des heures	M6		M12	
	Oui	Non	Oui	Non
Charge virale indétectable	29	12	35	6
Charge virale détectable	1	11	3	3
Total	30	23	38	9

Indétectable (<40 copies/ml) M6 P=0,001 M12 P=0,007

Tableau VI: Evolution de la charge virale détectable selon le nombre de décalage horaire par semaine durant les 12 mois de suivi

Charge virale détectable/ décalage par semaine	M6		M12	
	1-3s	4-6s	1-3s	4-6s
	Effectif	Effectif	Effectif	Effectif
Charge virale < 300	4	2	1	1
Charge virale > 300	3	2	1	0
Total	7	4	2	1

NB : 300 copies étant la médiane des charges virales détectables

1-3s= 1 à 3 semaines ; 4-6s= 4 à 6 semaines

M6 P=0,65 M12 p=0,66