

ICAP Journal Club

ICAP Journal Club est destiné au personnel et aux collaborateurs d'ICAP. Son but est de leur faire part des dernières publications scientifiques en fournissant un résumé succinct et une analyse critique des études importantes et en discutant des implications de la recherche sur le travail clinique.

Article

Hoffman R. M., Moyo C., Balakasi K. T. et al., « **Multimonth dispensing of up to 6 months of antiretroviral therapy in Malawi and Zambia (INTERVAL): a cluster-randomised, non-blinded, non-inferiority trial** », *Lancet Global Health*, 2021, 9(5) : e628-e638.

[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00039-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00039-5)

Résumé de l'étude

L'étude INTERVAL (Varying Intervals of Antiretroviral Medication Dispensing to Improve Outcomes for HIV) était un essai randomisé en cluster pragmatique visant à évaluer si la rétention dans les soins avec la dispensation d'un traitement antirétroviral (TARV) pendant 6 mois était non inférieure par rapport aux soins standards et à la dispensation d'un TARV pendant 3 mois chez les personnes vivant avec le VIH.

Contexte de l'étude

- Trois établissements de santé au Malawi et en Zambie.
- Au moment de la mise en œuvre de l'étude, les directives sur le TARV au Malawi et en Zambie recommandaient de dispenser un traitement pendant 3 mois aux patients cliniquement stables. Or, le respect de ces directives était variable : la plupart des patients recevaient des renouvellements pour 1 à 3 mois.

Méthodes

- Les personnes vivant avec le VIH âgées de ≥ 18 ans qui étaient sous TARV depuis ≥ 6 mois et considérés comme cliniquement stables pouvaient participer à l'étude.
- Les personnes exclues de l'étude étaient les femmes enceintes ou allaitantes, cliniquement instables souffrant d'une maladie non transmissible qui étaient sous un schéma thérapeutique autre qu'un TARV de première intention ou dont la charge virale avait augmenté dans les 6 mois suivant le dépistage.

- Un cluster était défini comme un établissement de santé fournissant des services de TARV ambulatoires. Par pays, 15 clusters ont été sélectionnés en fonction de la taille de la cohorte sous TARV, de l'exhaustivité des dossiers médicaux et de la volonté des patients à participer. Les clusters ont été appariés selon des caractéristiques spécifiques, comme le pays, la taille de la cohorte sous TARV, le type d'établissement, la région ou la province.
- Les clusters appariés ont été répartis de manière aléatoire (selon un rapport de 1:1:1) pour recevoir un TARV dans le cadre de soins standards (pendant 1 à 3 mois en règle générale, à la discrétion du prestataire), un TARV pendant 3 mois ou un TARV pendant 6 mois. Dans l'ensemble des groupes, les services cliniques étaient fournis lors des consultations pour dispenser le traitement.
- Les éventuels participants étaient recrutés dans la salle d'attente des centres de soins dispensant le TARV. Le personnel de l'étude remettait un questionnaire aux patients qui acceptaient de participer. Ensuite, les participants se sont rendus à leur visite clinique de routine menée par un prestataire du site et ont reçu un TARV délivré, conformément à la répartition des interventions de l'établissement concerné. Des sacs plastiques opaques étaient donnés aux participants appartenant au groupe ayant reçu un traitement pendant 6 mois pour transporter discrètement une grande quantité de médicaments.
- Le questionnaire de référence a permis d'obtenir des informations sur les caractéristiques sociodémographiques des participants, mais aussi sur les coûts d'opportunité et de déplacement liés aux consultations cliniques où ils se rendaient pour recevoir leur TARV. Les dossiers médicaux des participants ont été également étudiés afin de recueillir des informations cliniques, comme la date de mise sous TARV, le nombre de consultations cliniques où les participants se sont rendus pour recevoir leur TARV et la fréquence de dispensation du traitement au cours de l'année passée.
- Après la consultation de prise en charge, tous les soins étaient fournis conformément à la norme de l'établissement concerné, notamment les conseils en matière d'observance et le traçage des participants à l'étude qui ne s'étaient pas rendus à des visites de renouvellement planifiées ou ont été perdus de vue dans le cadre des soins.
- Les participants ont été suivis pendant 14 mois afin d'évaluer leur rétention à 1 an (12 mois plus une fenêtre de 60 jours). Ensuite, le personnel de l'étude a extrait les données des dossiers médicaux des participants, notamment la date des consultations prévues dans l'année pour le renouvellement du TARV et le nombre de comprimés délivrés.
- Pour déterminer le nombre de consultations cliniques prévues au cours de la période de suivi à des fins autres que la délivrance du TARV, le dossier médical de chaque participant en Zambie a été analysé. Au Malawi, ces consultations ont été consignées dans les carnets de santé des patients, que ces derniers conservaient. Par conséquent, le personnel de l'étude consultait le carnet de santé d'un sous-ensemble de participants choisi de manière aléatoire dans chaque groupe afin d'estimer le nombre et les types de consultations supplémentaires qui n'étaient pas liées à la dispensation du TARV.

- Les données sur les coûts des sites ont été recueillies dans un sous-échantillon représentatif de rapports de performance ainsi que de rapports financiers et d'approvisionnement des sites. Les données sur les coûts des produits et services fournis au niveau supérieur à celui de l'établissement ont été extraites de sources nationales et de listes de tarifs commerciaux.
- Le critère de jugement principal était la rétention dans les soins à 12 mois, c'est-à-dire la proportion de participants qui n'ont pas été sous TARV pendant < 60 jours consécutifs à tout moment au cours du suivi.
- Les critères de jugement secondaires comprenaient les coûts, soit le prix moyen par participant et celui par participant ayant rempli le critère de jugement principal dans chaque groupe.
- Afin d'estimer les coûts d'obtention du TARV pour les participants, des données d'enquête de référence ont été utilisées pour calculer un coût moyen par consultation clinique, incluant le temps, le déplacement et les pertes de revenu connexes.
- Le critère de jugement principal a été analysé selon l'intention de traiter. Par ailleurs, la marge de non-infériorité a été fixée à 2,5 %.

Population étudiée et suivi

- Entre les mois de mai 2017 et d'avril 2018, 14 430 personnes ont été sélectionnées en vue d'établir leur éligibilité. Parmi elles, 9 118 participants ont été randomisés de la manière suivante : 3 123 participants (de 10 clusters) ont reçu des soins standards, 2 896 participants (de 10 clusters) ont reçu un TARV pendant 3 mois et 3 099 participants (de 10 clusters) ont reçu un TARV pendant 6 mois.
- Les 5 312 personnes non éligibles ont été principalement exclues de l'étude parce qu'elles étaient sous un schéma thérapeutique autre qu'un TARV de première intention (8,8 %) et parce que leur charge virale avait augmenté dans les 6 mois suivant le dépistage (8,7 %).
- Les données du critère de jugement principal recueillies à 12 mois étaient disponibles pour 8 719 participants (3 012 dans le groupe recevant des soins standards, 2 726 dans le groupe recevant un TARV pendant 3 mois et 2 981 dans le groupe recevant un TARV pendant 6 mois).
- L'âge médian des participants était 42,7 ans (écart interquartile [IQR] : 36,1-49,9) ; 66,2 % étaient des femmes et 63,3 % étaient mariés.
- La durée médiane sous TARV au moment du recrutement était de 5 ans (IQR : 2,7-8,2). En outre, la fréquence médiane de dispensation du traitement au cours de l'année précédant le recrutement était de 60 jours (IQR : 43-90) dans le groupe recevant des soins standards, de 80 jours (IQR : 60-90) dans le groupe recevant un TARV pendant 3 mois et de 78 jours (IQR : 60-90) dans le groupe recevant un TARV pendant 6 mois.

- Parmi les participants répartis dans les groupes d'intervention, 62,9 % des membres du groupe recevant un TARV pendant 3 mois et 85 % des membres du groupe recevant un TARV pendant 6 mois ont reçu les soins prévus selon le protocole établi.
- Dans le groupe des participants recevant des soins standards, la fréquence de délivrance la plus courante était de 3 mois (59 %), puis de 2 mois (12,4 %) et de 6 mois (11 %).

Critère de jugement principal

- Le critère de jugement principal de rétention à 12 mois a été rempli par 82,3 % des participants dans le groupe recevant des soins standards, 86,4 % des participants dans le groupe recevant un TARV pendant 3 mois et 91,5 % des participants dans le groupe recevant des soins standards pendant 6 mois.
- Les écarts de rétention ont été largement observés en Zambie (74,6 % des participants dans le groupe recevant des soins standards, 82,3 % dans le groupe recevant un TARV pendant 3 mois et 89,7 % dans le groupe recevant un TARV pendant 6 mois), tandis que la rétention au Malawi était globalement plus élevée dans tous les groupes (89,7 % des participants dans le groupe recevant des soins standards, 90,2 % dans le groupe recevant un TARV pendant 3 mois et 93,2 % dans le groupe recevant un TARV pendant 6 mois).
- Après ajustement en tenant compte des regroupements, le groupe recevant un TARV pendant 6 mois était non inférieur à celui recevant des soins standards (augmentation de 9,1 % ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,9-17,2) et à celui recevant un TARV pendant 3 mois (augmentation de 5 % ; IC à 95 % : 1-9,1).
- Les participants du groupe recevant un TARV pendant 6 mois ont présenté le nombre médian de jours sans TARV le plus faible (17,6 jours ; IQR : 16,1-19,2) par rapport à ceux du groupe recevant un TARV pendant 3 mois (30,6 jours ; IQR : 28,5-32,7) et à ceux du groupe recevant des soins standards (36,1 jours ; IQR : 33,8-38,4). Les résultats étaient cohérents pour le Malawi et la Zambie.
- Les analyses post-hoc des sites urbains rapport aux sites ruraux ont révélé des bénéfices plus importants avec la dispensation d'un TARV pendant 6 mois rapport aux soins standards chez les personnes ayant reçu des soins dans les établissements urbains du Malawi (différence de risque : 9 % ; IC à 95 % : 2,1-15,9) et de la Zambie (différence de risque : 15,1 % ; IC à 95 % : 0,4-29,8). Des résultats similaires ont été obtenus pour la délivrance d'un TARV pendant 6 mois par rapport à la délivrance d'un TARV pendant 3 mois.

Consultations cliniques non liées à la délivrance du TAR

- En Zambie, des données relatives aux consultations cliniques supplémentaires non liées à la dispensation du TARV ont été recueillies pour l'ensemble des participants présentant des informations au sujet du critère de jugement principal à 12 mois. Parmi les 4 169 participants, 85,3 % ne s'étaient rendus à aucune consultation clinique supplémentaire non liée à la dispensation du TARV et 11,9 % s'étaient rendus à une seule consultation.

- Les tendances des consultations étaient similaires dans les différents groupes. Cependant, aucun écart important n'a été identifié entre les sexes. Aucune donnée n'a été recueillie quant aux motifs des consultations supplémentaires en Zambie à cause de la quantité limitée d'informations disponibles dans les dossiers médicaux.
- Au Malawi, des données relatives aux consultations supplémentaires non liées à la dispensation du TARV ont été recueillies pour 254 participants sur l'ensemble des 15 sites (en moyenne, 17 carnets de santé par site ; IQR : 13-21). La plupart des personnes ne se sont rendues à aucune consultation non liée à la dispensation du TARV dans un établissement (61,8 %) ou bien à une seule (18,1 %).
- Les hommes étaient plus susceptibles que les femmes de n'avoir aucune consultation supplémentaire (70 % contre 57,3 %). Pour la plupart des consultations, le motif était un trouble aigu (85,8 %), puis une maladie non transmissible (10,8 %).

Analyses des coûts

- Globalement, 540 participants étaient inclus dans les analyses des coûts (4 400 au Malawi et 4 140 en Zambie).
- Parmi les participants qui ont poursuivi leur traitement à 1 an, ceux du groupe recevant un TARV pendant 6 mois se sont rendus en moyenne à une consultation clinique (en Zambie) ou deux (au Malawi) en moins par an par rapport à ceux des autres groupes.
- Concernant les participants au Malawi qui ont poursuivi leur traitement, le prestataire a généré des coûts moyens s'élevant à 89 \$ par participant dans le groupe recevant des soins standards, 88,40 \$ dans le groupe recevant un TARV pendant 3 mois et 85,92 \$ dans le groupe recevant un TARV pendant 6 mois. Une tendance similaire a été observée en Zambie. Toutefois, les coûts généraux étaient plus élevés, soit 143,60 \$ dans le groupe recevant des soins standards, 141,60 \$ dans le groupe recevant un TARV pendant 3 mois et 131,13 \$ dans le groupe recevant un TARV pendant 6 mois. Les médicaments antirétroviraux représentaient une grande proportion des coûts généraux dans les deux pays et l'ensemble des groupes.
- Les coûts annuels moyens pour le temps perdu par les participants étaient les plus bas dans le groupe recevant un TARV pendant 6 mois par rapport au groupe recevant des soins standards. En outre, le temps d'accès aux soins était réduit de 45 % au Malawi et de 33 % en Zambie.
- En parallèle, les pertes éventuelles de revenu étaient les plus basses dans le groupe recevant un TARV pendant 6 mois par rapport au groupe recevant des soins standards. Elles étaient réduites de 25 % au Malawi et de 33 % en Zambie.
- Parmi les personnes ayant dû supporter des coûts de déplacement pour se rendre aux centres de soins (soit environ un tiers des participants), les frais étaient les plus bas, soit une réduction de plus de 25 %, dans le groupe recevant un TAR pendant 6 mois dans les deux pays par rapport au groupe recevant des soins standards.

Analyse critique

Cet essai randomisé en cluster pragmatique a révélé que la dispensation d'un TARV pendant 6 mois était non inférieure aux soins standards et à la dispensation d'un TARV pendant 3 mois lors de la comparaison de la rétention dans les soins à 12 mois chez les personnes vivant avec le VIH qui sont cliniquement stables. La majorité des participants n'a pas nécessité de consultation supplémentaire non liée au renouvellement du TARV. En outre, de modestes économies ont été réalisées par les centres de soins et les participants du groupe recevant un TARV pendant 6 mois par rapport à ceux du groupe recevant des soins standards.

Les points suivants devraient être pris en considération lors de l'interprétation des résultats de l'étude :

- Il était impossible de dissimuler les participants et les investigateurs, car les groupes attribués étaient évidents à cause du nombre de médicaments délivrés et de la fréquence des rendez-vous.
- La suppression de la charge virale était initialement prévue comme critère de jugement secondaire. Toutefois, ces données n'étaient pas disponibles à cause de retards dans la mise à l'échelle de la charge virale au Malawi et en Zambie.
- Les analyses des coûts ont exclu les frais des tests en laboratoire, les consultations cliniques non liées aux renouvellements du TARV et tout autre service fourni aux patients, étant donné que ces données n'étaient pas disponibles. Par conséquent, il est probable que le coût total des consultations cliniques signalé soit sous-estimé.
- Les médicaments antirétroviraux représentaient une grande proportion ($\geq 75\%$) des frais cliniques dans les deux pays et l'ensemble des groupes, avec seulement de modestes économies réalisées pour un nombre réduit de consultations. Toutefois, à grande échelle, ces économies pourraient avoir un impact sur les finances des programmes.
- À cause de l'évolution des lignes directrices nationales relatives à la dispensation d'un TARV pendant plusieurs mois au moment de l'étude, le groupe recevant des soins standards comprenait différentes fréquences de délivrance du traitement et la majorité des participants de ce groupe recevait un TARV pendant 3 mois.
- Les consultations cliniques supplémentaires étaient moins courantes en Zambie par rapport au Malawi. Cependant, cette différence peut être due à la quantité limitée de données disponibles en Zambie où seulement les dossiers des centres de soins dispensant le TARV ont été analysés, tandis qu'au Malawi, les informations des carnets de santé comprennent les consultations susceptibles d'avoir eu lieu en dehors des centres de soins délivrant le TARV.

Implications

L'étude INTERVAL randomisée en cluster, de non-infériorité et pragmatique a révélé que la délivrance d'un TARV pendant 6 mois au sein des établissements de santé n'a eu aucun effet nocif sur la rétention dans les soins à 12 mois chez les personnes vivant avec le VIH qui sont cliniquement stables en Zambie et en Malawi, mais aussi a généré de modestes économies pour les centres de soins. Toutefois, cette étude n'a pas été capable d'évaluer la suppression de la charge virale ou la rétention au-delà des 12 mois chez les personnes vivant avec le VIH qui ont participé à ce modèle de prestation de services différenciés au sein des établissements de santé. Néanmoins, ce modèle précisait davantage l'objectif de soins orientés vers le patient, comme l'ont démontré les coûts réduits pour les personnes vivant avec le VIH se rendant dans les centres de soins dispensant le TARV. Alors que de nombreux pays ont déjà déployé à grande échelle la délivrance d'un TARV pendant 6 mois au sein des établissements de santé, cette étude fournit des données factuelles rassurantes concernant la rétention précoce dans les soins.