

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

Fatti G, Ngorima-Mabhena N, Mothibi E, et al. **Outcomes of Three- Versus Six-Monthly Dispensing of Antiretroviral Treatment (ART) for Stable HIV Patients in Community ART Refill Groups: A Cluster-Randomized Trial in Zimbabwe.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;84(2):162-172. doi:[10.1097/QAI.0000000000002333](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002333)

Synthèse de l'étude

Cet essai de non-infériorité randomisé en cluster à trois bras a comparé les résultats cliniques de patients recevant un traitement antirétroviral (TARV) basé sur des modèles de prestation de services différenciés (SD) au niveau communautaire, avec dispensation du TARV pour trois ou six mois, par rapport à des patients recevant des services de TARV standard au sein d'un établissement de santé.

Cadre de l'étude

- Trente établissements de santé publique en milieu rural et urbain au Zimbabwe.
- Pour pouvoir être associés à l'étude, les établissements devaient disposer de procédures de chaîne d'approvisionnement permettant la mise en œuvre de dispensation sur plusieurs mois, avoir mis en place récemment ou être en mesure d'établir des groupes de renouvellement du TARV communautaires, disposer de systèmes adéquats de collecte de données en routine et compter au moins 430 adultes bénéficiant de services de TARV.

Méthodes

- Les établissements éligibles ont été stratifiés entre établissements urbains, hôpitaux ruraux et cliniques rurales, puis assignés de manière aléatoire à l'un des trois bras suivants :
 - Bras témoin : renouvellement du TARV tous les trois mois auprès de l'établissement de santé (bras 3MF).
 - Bras de l'intervention 1 : renouvellement du TARV tous les trois mois par l'entremise de groupes de renouvellement communautaires, avec des visites annuelles en clinique et des consultations cliniques (bras 3MC).
 - Bras de l'intervention 2 : renouvellement du TARV tous les six mois par l'entremise de groupes de renouvellement communautaires, avec des visites annuelles en clinique et des consultations cliniques (bras 6MC).
- Tous les participants enrôlés dans un même établissement ont reçu le même modèle de soins, en fonction du bras attribué à l'établissement.
- Les groupes de renouvellement communautaires étaient composés de 6 à 12 participants vivant dans une zone géographique similaire et fréquentant le même établissement de santé. Chaque

groupe s'est réuni au moins une fois tous les trois mois dans le lieu de son choix au sein de la communauté.

- Dans le bras 3MC, un représentant unique du groupe était chargé à tour de rôle de recueillir le TARV auprès de l'établissement tous les trois, avant de distribuer les médicaments à tous les autres membres lors de la réunion du groupe.
- Dans le bras 6MC, un représentant unique du groupe était chargé de recueillir le TARV auprès de l'établissement six mois après l'inclusion des participants, avant de le distribuer à tous les membres lors de la réunion du groupe.
- Après 12 mois, les sujets stables des bras 3MC et 6MC devaient se soumettre à une consultation en clinique et à des tests de mesure de la charge virale (CV) et s'approvisionner en TARV auprès de la clinique : tous les membres du groupe de renouvellement étaient censés se rendre à la clinique le même jour.
- Les sujets du bras 3MF ont bénéficié de consultations en clinique et se sont procuré leur propre TARV auprès de l'établissement, tous les trois mois.
- Les critères d'éligibilité des participants étaient conformes aux critères de routine pour les patients stables sous TARV au Zimbabwe :
 - Les critères d'inclusion étaient les suivants : être âgé d'au moins 18 ans, suivre un TARV standard de première ligne depuis au moins six mois, avoir une CV inférieure à 1000 copies/millilitre, peser au moins 35 kilogrammes et être disposé à rejoindre un groupe de renouvellement du TARV communautaire.
 - Les critères d'exclusion étaient les suivants : problèmes récents de tolérance du TARV ; tuberculose active ou présumée ; infection opportuniste récente, active ou suspectée ; suivi d'un autre TARV de première ou deuxième intention ; comorbidités actives nécessitant des visites auprès de l'établissement à intervalle plus réduit que tous les six mois ; grossesse confirmée ou accouchement remontant à moins de 18 mois.
- Les participants des bras 3MC et 6MC ont été recrutés au sein des groupes de renouvellement du TARV récemment constitués (moins de 3 mois), pour lesquels la première réunion de renouvellement n'avait pas encore eu lieu.
- Le critère de jugement principal était la proportion de participants poursuivant le TARV dans les 12 mois suivant leur inclusion. En cas de décès (toutes causes) ou de perdu de vue lors du suivi, correspondant à un patient qui ne récupère pas son TARV durant 90 jours après la dernière date de collecte manquée, les participants concernés n'ont pas été pris en compte.
- Les critères de jugement secondaires étaient la proportion de participants retenus dans le bras de l'étude qui leur avait été attribué après 12 mois et la proportion ayant atteint une suppression de la charge virale (SCV) après 12 mois. Les participants n'étaient pas considérés comme retenus dans les soins en cas de sortie du bras de l'étude pour quelque raison que ce soit, y compris le décès, la perte de vue lors du suivi, le transfert vers une autre clinique ou la nécessité d'accroître la fréquence de distribution du TARV. La SCV était définie comme une CV inférieure à 1000 copies/millilitre.
- Le suivi des perdus de vue éventuelles s'est mis en œuvre selon les procédures de routine du site, sans suivi additionnel pour les participants à l'étude, et les tests de CV ont été effectués sur une base annuelle, conformément aux recommandations nationales courantes.
- Le personnel de l'étude a extrait les données des dossiers des patients, du système électronique de surveillance des patients en routine pour les patients atteints du VIH et des formulaires de collecte de données en routine des groupes de renouvellement du TARV communautaires.

- Toutes les analyses ont été menées en intention-de-traiter (ITT) et un seuil de non-infériorité de -3,25 % (différence de risque [DR]) a été défini pour les deux bras de l'intervention par rapport au bras témoin et l'un par rapport à l'autre.
- Deux analyses de la SCV préalablement déterminées ont été menées : (1) une analyse en ITT comprenant tous les participants inclus, qu'ils disposent ou non d'un résultat de mesure de leur CV ; et (2) une analyse limitée aux participants qui disposaient d'un résultat de mesure de leur CV 12 mois après leur inclusion dans l'étude (à plus ou moins 3 mois de la date cible).

Population étudiée et suivi

- Entre août 2017 et février 2018, 9 018 patients sous TARV ont été sélectionnés en vue de leur inclusion et au total, 1 919, 1 335 et 1 546 sujets ont été inclus dans les bras 3MF, 3MC et 6MC, respectivement.
- La raison la plus courante de non-éligibilité était l'indisponibilité des résultats de la CV (20,5 %), suivie de la non-suppression de la CV (15,6 %).
- La taille cible de l'échantillon de 1 920 sujets n'a pas été atteinte dans les bras 3MC et 6MC, car la constitution des groupes de renouvellement du TARV au cours de la période d'inclusion a été plus lente que prévu, en particulier dans les zones rurales.
- Les participants des trois bras avaient des âges médians similaires (44,8 ans dans le bras 3MF, 46,5 ans dans le bras 3MC et 44,8 ans dans le bras 6MC) et la majorité étaient des femmes (71,8 % de femmes dans le bras 3MF, 73,7 % dans le bras 3MC et 71,2 % dans le bras 6MC).

Critère de jugement principal

- Après 12 mois, 1 784 (93,0 %), 1 265 (94,8 %) et 1 477 sujets (95,5 %) inscrits respectivement dans les bras 3MF, 3MC et 6MC sont restés sous TARV.
- La limite de non-infériorité a été atteinte pour toutes les comparaisons du critère de jugement principal dans les analyses non ajustées et ajustées.
- Dans l'analyse groupée des deux bras de l'intervention par rapport au bras témoin, la rétention était légèrement plus élevée dans les bras des groupes de renouvellement du TARV communautaires, sans produire des résultats statistiquement significatifs (95,2 % vs 93,0 %, DR ajustée = 1,3 % ; intervalle de confiance à 95 % [IC] -0,2 % à 2,7 % ; p = 0,086).
- La rétention était plus faible chez les sujets âgés de 18 à 24 ans (87,3 %) et dans les hôpitaux ruraux (90,9 %) pour les analyses non ajustées, et la variation de la rétention était observée par district.

Critères de jugement secondaires

- Après 12 mois, 1 746 (91,0 %), 1 245 (93,3 %) et 1 447 (93,6 %) participants continuaient de recevoir leur TARV sur la base de leur stratégie randomisée initiale dans les bras 3MF, 3MC et 6MC, respectivement. Aucune différence statistique entre les bras n'a été observée en termes de rétention dans le bras de l'étude.
- Le nombre de participants ayant quitté le bras auquel ils avaient été assignés en raison de la nécessité d'accroître la fréquence de distribution du traitement était relativement faible et similaire entre les bras : 20 (1,0 %), 18 (1,4 %) et 28 (1,8 %) dans les bras 3MF, 3MC et 6MC, respectivement.
- Après 12 mois, 865 (49,0 %), 566 (44,8 %) et 113 sujets (7,7 %) disposaient d'un résultat de mesure de leur CV dans les bras 3MF, 3MC et 6MC, respectivement. La disponibilité des résultats

de la CV variait considérablement d'un établissement à l'autre (de 0 à 97 %) et selon le district, en raison de l'infrastructure variable en matière de mesure de la CV.

- Parmi les participants qui disposaient d'un résultat de mesure de leur CV à 12 mois, 857 (99,1 %), 564 (99,7 %) et 105 sujets (92,9 %) avaient atteint la SCV dans les bras 3MF, 3MC et 6MC, respectivement.
- Dans l'analyse en ITT et l'analyse limitée aux participants pour lesquels un résultat de mesure de la CV était disponible, la probabilité de SCV dans le bras 3MC n'était pas différente de celle observée dans le bras 3MF.
- Parmi les participants pour lesquels un résultat de mesure de la CV était disponible, la SCV était légèrement inférieure dans le bras 6MC par rapport au bras 3MF (risque relatif [RR] = 0,9 ; IC à 95 % de 0,9 à 1,0 ; $p = 0,070$) et par rapport au bras 3MC (RR = 0,9 ; IC à 95 % de 0,9 à 1,0 ; $p = 0,083$).
- En comparant les deux bras de l'intervention combinés par rapport au bras 3MF, la SCV dans les bras des groupes de renouvellement du TARV communautaires n'était pas différente dans l'analyse en ITT ou dans l'analyse limitée aux sujets qui disposaient d'un résultat de mesure de leur CV.

Analyse critique

Cet essai de non-infériorité randomisé par cluster a révélé que la rétention à 12 mois était similaire chez les participants recevant un TARV tous les trois ou six mois sur la base de modèles de groupes communautaires, comparativement au TARV standard délivré au sein d'un établissement de santé. Un niveau élevé de SCV a été observé dans le bras 3MC pour les participants qui disposaient de résultats concernant leur CV ; cependant, la disponibilité variable des résultats de la mesure de la CV limitait l'interprétation des résultats de SCV dans le bras 6MC.

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

- Les établissements n'ont pas été stratifiés par district avant la randomisation, ce qui a entraîné une variabilité notable de la disponibilité des résultats de la CV selon les bras. L'indicateur de la mesure de la CV (taux de réalisation de la mesure) était le plus élevé dans le district de Chitungwiza (96 %), mais sensiblement inférieur dans tous les autres districts (14-32 %) et aucun établissement de Chitungwiza ne s'était vu attribuer le bras 6MC. Il était donc difficile de tirer des conclusions concernant la SCV, en particulier dans le bras 6MC.
- Compte tenu du niveau peu élevé de cet indicateur de la mesure de la CV pour certains sites, il est possible que le test de mesure de la CV n'ait pas été mené de façon aléatoire et que des tests de mesure ciblés aient été réalisés pour les participants plus à risque, ce qui limite encore davantage l'interprétation des résultats de la SCV.
- Les objectifs de participation n'ont pas été atteints dans les bras de l'intervention car la constitution des groupes de renouvellement du TARV a été plus lente que prévu au cours de la période de l'étude, réduisant ainsi le nombre de patients disponibles en vue de la sélection. Par conséquent, cet essai n'incluait pas un nombre suffisant de sujets et les conclusions, peu significatives, auraient pu être significatives si le nombre de sujets prévu à l'origine avait été atteint.

- La proportion de participants âgés de 18 à 24 ans était inférieure à 3 % dans tous les bras ; aucune conclusion ne peut donc être tirée quant à ce groupe d'âge.
- La conception de l'étude ne permettait pas au patient de choisir le modèle de prestation de SD ; c'est d'ailleurs sur cette base que les services différenciés sont généralement mis en œuvre. Le fait de permettre aux patients de choisir un modèle correspondant au mieux à leurs besoins pourrait se traduire par une amélioration accrue des résultats cliniques.
- Les résultats des participants ont été évalués un an après leur inclusion, ce qui remet en cause la pérennité de ces conclusions dès lors que la rétention dans les soins et la SCV peuvent diminuer au fil du temps.

Implications

Cet essai de non-infériorité randomisé par cluster au Zimbabwe est l'un des premiers à évaluer les résultats cliniques d'un TARV administré tous les trois ou six mois sur la base de modèles de SD communautaires. La rétention à 12 mois chez les participants des bras des groupes de renouvellement du TARV communautaires était élevée et non inférieure à celle du groupe auquel un TARV standard était administré tous les trois mois auprès de l'établissement de santé. La disponibilité variable des tests de mesure de la CV en routine par district a limité l'interprétation des résultats de la SCV, mais parmi les sujets qui avaient reçu un test de mesure de la CV, la SCV à 12 mois était similaire entre ceux qui recevaient leur prescription pour trois mois par l'entremise des groupes de renouvellement communautaires et ceux qui se trouvaient dans le bras témoin. Il ressort de cet essai que la mise en œuvre d'une prescription pour plusieurs mois par l'entremise de groupes communautaires peut constituer un moyen efficace de délivrer des services de TARV. Cependant, les taux de réalisation de la mesure de la CV doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et des preuves supplémentaires seront nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions quant à la SCV.

Le résumé de cet article a été rédigé par Cassia Wells. N'hésitez pas à donner votre avis sur cet article ou à suggérer un nouvel article pour le Journal Club en lui envoyant un courriel à l'adresse suivante : caw2208@columbia.edu.