

Club de lecture de l'ICAP

Le Club de lecture de l'ICAP est conçu pour informer le personnel et les collègues de l'ICAP 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

Mfinanga S, Kanyama C, Kouanfack C, et al. ***Reduction in mortality from HIV-related CNS infections in routine care in Africa (DREAMM): A before-and-after, implementation study.*** *Lancet HIV.* 2023 ; 10 [10] : e663-e673.

[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(23\)00182-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00182-0)

Résumé de l'étude

Le projet DREAMM, *Driving Reduced AIDS-associated Meningoencephalitis Mortality* (Réduction de la mortalité due à la méningoencéphalite associée au sida), était un projet scientifique de mise en œuvre multicentrique hybride de type 2 selon le concept de recueillir des données avant-et-après, visant à élaborer, à mettre en œuvre et à évaluer des interventions et des stratégies de mise en œuvre pragmatiques afin de réduire la mortalité due aux infections du système nerveux central (SNC) liées au VIH dans le cadre des soins hospitaliers de routine dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI).

Cadre d'étude

- Cinq hôpitaux publics tertiaires et secondaires au Cameroun, au Malawi et en Tanzanie.
- Des sites disposant d'experts locaux en recherche ou en mise en œuvre ont été choisis pour diriger le projet et identifier des interventions et des stratégies de mise en œuvre généralisables pour les infections du SNC liées au VIH.
- Des centres hospitaliers centralisés assurant des soins aigus ont été choisis en raison de la nécessité de soins cliniques spécialisés, d'un suivi intensif et d'exigences en matière de stockage des produits.

Méthodes

- Le projet a été réparti en trois phases séquentielles : observation, formation et mise en œuvre.
- La phase d'observation visait à identifier les obstacles et les facteurs facilitant la prestation de soins pour les infections du SNC liées au VIH et comprenait la documentation des pratiques et des procédures existantes ainsi que l'enregistrement des résultats de la mortalité à 2 semaines et à 10 semaines.
- L'intervention principale consistait en la mise en œuvre d'un algorithme progressif pour les infections du SNC liées au VIH, ciblant les quatre principales causes d'infection du SNC liées

au VIH (méningite cryptococcique, méningite tuberculeuse [TB] et bactérienne, et toxoplasmose cérébrale).

- Les procédures opérationnelles standard des essais cliniques sur la méningite cryptococcique ont été adaptées pour être utilisées dans des centres de soins de routine, en utilisant une approche syndromique de la gestion des infections du SNC liées au VIH.
- L’algorithme comprenait des tests de diagnostic rapide au chevet du patient, effectués par le personnel clinique, parallèlement à des essais de laboratoire utilisant des techniques microbiologiques standard, ainsi que la mise en œuvre des lignes directrices 2018 de l’Organisation Mondiale de la Santé sur la méningite cryptococcique.
 - Tous les participants ont bénéficié d’un test à flux latéral de l’antigène cryptococcique (CrAg) dans le sang et le liquide céphalorachidien ainsi que d’un test urinaire de lipoarabinomannane.
 - Au Malawi et en Tanzanie, une semaine d’amphotéricine B désoxycholate (1 mg/kg par jour) plus flucytosine orale (100 mg/kg par jour) suivie d’une semaine de forte dose de fluconazole (1 200 mg par jour) a été mise en œuvre comme traitement de première intention de la méningite cryptococcique. Au Cameroun, on a opté pour un autre traitement par voie orale, à savoir deux semaines de forte dose de fluconazole (1 200 mg par jour) et de flucytosine (100 mg/kg par jour), en raison de la facilité d’administration et de surveillance du traitement.
- Deux stratégies de mise en œuvre ont été élaborées de manière itérative au cours des phases d’observation et de formation : 1) la responsabilisation des dirigeants locaux (responsables de la recherche ou de la mise en œuvre, directeurs d’hôpitaux et ministères de la santé locaux) en vue de la conception et de la mise en œuvre de toutes les interventions, et 2) la prestation de soins de qualité pour les infections du SNC liées au VIH en utilisant une approche de renforcement du système de santé.
 - Le renforcement du système de santé comprenait un programme de formation en libre accès, conçu à la fois pour les agents de santé de première ligne et les techniciens de laboratoire, des voies cliniques et de laboratoires optimisées pour un diagnostic rapide et l’administration d’un traitement ciblé, ainsi que des communautés de pratique cliniques et de laboratoire communes.
- La formation à l’algorithme DREAMM et aux principales causes d’infection du SNC liée au VIH, ainsi que la cartographie des voies cliniques et de laboratoires existantes ont été réalisées pendant la phase de formation. Suite à une évaluation des besoins, les approches participatives de l’apprentissage par l’élaboration d’ateliers et d’aides visuelles ont été privilégiées. Le programme de formation a utilisé la méthodologie de la formation des formateurs.
- Au cours de la phase de mise en œuvre, des voies cliniques et de laboratoires optimisées et l’algorithme DREAMM ont été mis en place, avec des médicaments essentiels, notamment l’amphotéricine B et la flucytosine, des tests de diagnostic et du matériel médical (par exemple, des manomètres pour la gestion de la pression intracrânienne élevée) et fournis gratuitement pour l’infection du SNC liée au VIH.

- Les adultes séropositifs âgés de plus de 18 ans présentant un premier épisode d'infection présumée du SNC étaient éligibles au recrutement et ont été identifiés selon une approche syndromique.
- Les critères d'exclusion étaient la suspicion de rechute d'une infection du SNC liée au VIH, la séronégativité, la grossesse ou l'allaitement, et un diagnostic confirmé de lymphome primaire du SNC ou de paludisme cérébral.
- L'état de la maladie avancée à VIH (MAV) était défini par un taux de CD4 supérieur à 200 cellules/mm³. Les clients étaient considérés comme étant dans un état critique s'ils répondaient à un ou plusieurs des critères suivants : altération de l'état mental, déficit neurologique focal, fréquence respiratoire >20 respirations/min, fréquence cardiaque >120 battements/min, pression artérielle systolique <90 mm Hg, température >39°C, ou score Eastern Cooperative Oncology Group (Groupe d'oncologie coopérative de l'Est) >3.
- Le critère d'évaluation principal était la comparaison de la mortalité toutes causes confondues à 2 semaines entre les phases d'observation et de mise en œuvre. L'un des principaux résultats secondaires était la mortalité toutes causes confondues à 10 semaines.
- Les données de processus ont été collectées pour documenter les améliorations de qualité dans la prestation des soins, notamment :
 - Le temps écoulé entre l'inscription et la procédure de diagnostic pertinente (ponction lombaire, imagerie cérébrale, etc.) et le traitement ciblé.
 - Concordance entre les résultats des tests de routine au chevet du patient et ceux des tests en laboratoire.
- Seuls les participants des sites disposant de données issues des phases d'observation et de mise en œuvre ont été inclus dans la comparaison des mesures des résultats. Les participants perdus de vue ont été exclus de l'analyse primaire mais inclus dans les analyses de sensibilité.
- Pour les résultats relatifs à la mortalité, les différences de risque (DR) ajustées ont été calculées en tenant compte du site, du sexe, de l'âge et de l'exposition au traitement antirétroviral (TAR).

Population de l'étude et suivi

- Les interventions et stratégies DREAMM ont été mises en œuvre de manière séquentielle de janvier 2018 à mars 2021.
- La durée médiane de recrutement de la phase de mise en œuvre était de 10 mois (plage de 0 mois).
- Dans l'ensemble, 139 personnes vivant avec le VIH et souffrant probablement d'une infection du SNC ont participé à la phase d'observation, et 356 participants à la phase de mise en œuvre ont été inclus dans l'analyse.
- Au cours de la phase de mise en œuvre, l'infection du SNC a été exclue chez 24 % des participants après investigation, ce qui laisse 269 participants ayant une infection du SNC probable ou confirmée (sur la base de tests microbiologiques).
- Les principales caractéristiques de base étaient similaires entre les phases d'observation et de mise en œuvre. Les participants étaient répartis de manière équilibrée entre les sexes, avec un âge médian de 38 ans (intervalle interquartile [IQR] 32-45) et 39 ans (IQR 33-45) dans les phases d'observation et de mise en œuvre, respectivement.

- La plupart des participants étaient atteints de MAV (85 % dans la phase d'observation et 75 % dans la phase de mise en œuvre), avaient une expérience du traitement antirétroviral (TARV) (69 % dans les deux phases), présentaient une altération de l'état mental (77 % dans la phase d'observation et 75 % dans la phase de mise en œuvre) et répondaient aux critères d'état critique (91 % dans la phase de mise en œuvre, données non disponibles dans la phase d'observation).

Résultats relatifs à la mortalité

- La mortalité toutes causes confondues à 2 semaines était plus faible dans la phase de mise en œuvre (24 %) que dans la phase d'observation (49 %), avec une DR ajustée de -23 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] -33 à -13 ; $p < 0,001$).
- À 10 semaines, 39 % des patients sont décédés dans la phase de mise en œuvre, contre 55 % dans la phase d'observation (DR ajustée : -13 %, IC à 95 % : -24 à -3 ; $p = 0,01$).
- Par pays, une tendance similaire de la mortalité a été observée au Cameroun et en Tanzanie ; cependant, au Malawi, aucune différence de mortalité n'a été observée.
- En supposant que tous les participants perdus de vue soient décédés avant 2 semaines, la DR ajustée pour la mortalité à 2 semaines était de -25 % (IC 95 % -35 à -15), et à 10 semaines de -14 % (IC 95 % -24 à -4).
- Dans la phase d'observation, le délai médian avant le décès était de 3 jours (IQR 2-7) et dans la phase de mise en œuvre de 9 jours (IQR 4-22).

Résultats du processus

- Au cours de la phase d'observation, peu d'investigations ont été réalisées dans le cadre des soins de routine.
 - Des ponctions lombaires à but diagnostique ont été effectuées chez 30 % des participants et des tomographies informatisées du cerveau chez 11 % d'entre eux.
 - Les résultats du liquide céphalorachidien après la ponction lombaire étaient disponibles chez 24 % des participants et permettaient d'orienter le traitement.
- Pendant la phase d'observation, le traitement était largement empirique et comprenait des antibiotiques à large spectre (par exemple, ceftriaxone dans 97 % des cas et fluconazole dans 91 % des cas pour lesquels des données étaient disponibles).
- Pendant la phase de mise en œuvre, des ponctions lombaires ont été effectuées chez 89 % des participants et des ponctions lombaires à but diagnostique ont été réalisées dans les 90 minutes suivant l'inscription pour plus de 75 % des participants atteints de méningite cryptococcique et tuberculeuse. Un diagnostic microbiologique ou radiologique pour les cas de SNC a été obtenu dans 76 % des cas.
- Pendant la phase de mise en œuvre, un traitement ciblé en fonction de la cause de l'infection du SNC a été administré en moyenne 5,0 heures (IQR 2,0-22,7) après l'inscription.
 - Le traitement de la méningite tuberculeuse a été administré dans un délai médian de 27,2 heures (IQR 16,3-74,9), ce qui reflète des tests diagnostiques moins sensibles et la pratique d'une deuxième ponction lombaire dans les 24-48 heures pour permettre d'établir un diagnostic.

- Une analyse préliminaire de la concordance entre les tests CrAg, urinaire de lipoarabinomannane et de *Streptococcus pneumoniae* au chevet du patient et ceux de laboratoire n'a pas atteint une concordance de 100 %.

Analyse critique

Le projet scientifique de mise en œuvre multicentrique DREAMM a permis d'élaborer et de mettre en œuvre des interventions et des stratégies de mise en œuvre pragmatiques qui ont réduit la mortalité toutes causes confondues à deux semaines chez les personnes vivant avec le VIH, qui se présentent dans des hôpitaux publics souffrant probablement d'une infection du SNC liée au VIH. L'intervention principale était un algorithme progressif pour les infections du SNC liées au VIH, et les stratégies de mise en œuvre comprenaient la responsabilisation des dirigeants locaux en vue de la conception et de la mise en œuvre de toutes les interventions et l'adoption d'une approche de renforcement des systèmes de santé pour une prestation de soins de qualité. Cette étude a démontré une méthodologie pratique et réalisable pour la mise en œuvre d'interventions cliniquement prouvées dans des contextes réels afin de réduire la mortalité liée au VIH.

Les points suivants doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'étude :

- L'étude a combiné des méthodes mixtes (sciences sociales, éducation et économie de la santé), l'ingénierie des systèmes de santé et des protocoles d'essais cliniques, en mettant l'accent sur les communautés de personnel hospitalier et leurs dirigeants qui conduisent un changement radical en utilisant les ressources existantes. Des experts de renommée mondiale dans les domaines de l'éducation, des sciences sociales, des sciences de laboratoire, de l'économie de la santé, des essais sur la méningite dans des contextes de ressources limitées et du renforcement des systèmes de santé ont apporté une contribution externe en fonction des besoins. Cette approche globale pourrait être difficile à reproduire à grande échelle ; cependant, plusieurs ressources ont été créées à partir de ce processus et sont disponibles en ligne : dreamm.net/resources
- Les interventions et les stratégies de mise en œuvre de l'étude ont été conçues pour devenir la norme de soins ; les critères d'exclusion étaient donc minimes, ce qui augmente la généralisation de ces résultats dans le contexte réel.
- L'étude a fourni les produits de diagnostic et de traitement nécessaires, ce qui constitue souvent un goulot d'étranglement majeur dans de nombreux contextes. Il est peu probable que les établissements qui ne disposent pas des produits nécessaires obtiennent les mêmes résultats, même si l'approche DREAMM est adoptée.
- Aucune différence de mortalité statistiquement significative n'a été observée au Malawi. Les auteurs émettent l'hypothèse que cela est dû à une insuffisance de pouvoir et qu'un site a bénéficié d'un soutien externe en matière de recherche et de services avant la phase de mise en œuvre. Par conséquent, les éléments clés de l'intervention DREAMM (par exemple, l'accès aux tests CrAg, aux médicaments antifongiques et au personnel de recherche formé) étaient présents pendant la phase d'observation sur ce site.

- Malgré les améliorations constatées grâce à l'intervention, la mortalité à 10 semaines restait élevée, ce qui souligne la nécessité de poursuivre les interventions visant à prévenir la MAV, à l'identifier précocement et à prévenir les infections opportunistes.
- Les analyses préliminaires ont révélé une certaine discordance entre les résultats des tests effectués au point de service et ceux des tests effectués en laboratoire, ce qui souligne la nécessité de mettre en place des processus d'assurance qualité rigoureux pour l'utilisation des tests au point de service.
- Au cours de la phase d'observation, les pratiques et procédures de soins standard ont été simplement documentées. Par la suite, de grandes quantités de données manquaient dans cette cohorte, par conséquent les données étaient insuffisantes pour ajuster les CD4, la charge virale et le poids, qui sont des facteurs de confusion potentiels.
- Des évaluations de l'acceptabilité, de la faisabilité et de la durabilité de l'intensification de DREAMM sont en cours et des travaux supplémentaires avec les agents de santé de première ligne, les dirigeants locaux et la société civile sont prévus pour optimiser les soins pré-hospitaliers et post-hospitaliers afin de réduire davantage la mortalité.

Implications

Le projet scientifique de mise en œuvre multicentrique DREAMM a permis de réduire la mortalité due aux infections du SNC liées au VIH dans les centres hospitaliers habituels des PRFI en utilisant des interventions et des stratégies de mise en œuvre pragmatiques conçues de manière itérative avec les dirigeants locaux. L'approche DREAMM constitue un exemple de la manière dont des interventions cliniquement éprouvées pourraient être appliquées dans des contextes réels et l'intensification de cette approche a le potentiel de réduire la mortalité très élevée associée aux infections du SNC liées au VIH. Si cette étude prouve qu'il est possible de renforcer les systèmes de santé au niveau local dans des contextes de ressources limitées, il est également essentiel de garantir la disponibilité des produits nécessaires pour obtenir l'impact souhaité sur la santé ou sur l'environnement.