

Tolérance clinique de la combinaison fixe générique stavudine/lamivudine/névirapine (Triomune®). Étude de 297 cas au Togo.

A. Mouhari-Touré, B. Saka, K. Kombaté, K. Tchangai-Walla & P. Pitche

Service de dermatologie du CHU Lomé Tokoin. Université de Lomé, 08 BP 80598 Lomé, Togo. E-mail : ambatoure@yahoo.fr

Manuscrit n° 3247. "Thérapeutique". Reçu le 18 mars 2008. Accepté le 22 juillet 2008.

Summary: Clinical safety of a generic fixed-dose combination of stavudine/lamivudine/névirapine (Triomune®). Study of 297 cases in Togo.

The aim of this study was to determine the incidence of the side-effects of the fixed dose combination of stavudine/lamivudine/nevirapine (Triomune®) during treatment of the HIV infected patients in Togo.

It was a multicentric retrospective study carried out from September 2003 to October 2005. We collected data from the medical files of the HIV infected patients using antiretroviral therapy. Patients were included in the study if using Triomune® and were followed up regularly in an accredited centre of management of HIV infected patients for at least one month. Biological examinations carried out were blood cells count, transaminases, uremia, creatininemia, glycemia and lymphocyte T CD4 cells count.

During the period of our study, on one sample out of 1,000 files of HIV infected patients followed in the medical centres using antiretroviral therapy, 297 patients took Triomune®. The average age was 36.8 years (range: 5 - 68 years), 64% were female. The average duration of the antiretroviral therapy of the patients using Triomune® was 6 months. Side-effects were noted in 78 cases (26,3%). The main side-effects were: digestive disorders (30 cases; 10%), skin rashes (27 cases; 9%), headaches (19 cases; 6,4%), paresthesias (7 cases; 2,4%). We found neither hepatotoxicity nor lipodystrophy. The majority of skin rashes (63%) had occurred during the first month of treatment, and was severe (stage 3 and 4 of WHO) in 6 cases (22,2%) and consequently justified the stop of nevirapine. The paresthesias had occurred after about 3 months of treatment, they were severe in 2 cases (stage 3 of WHO) justifying consequently the stop of stavudine.

The results of this study confirm the low severe side-effects of Triomune® during the first six months of treatment.

Résumé :

Le but de cette étude était de déterminer l'incidence des effets secondaires de l'association stavudine/lamivudine/névirapine (Triomune®) au cours du traitement des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) au Togo.

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique, conduite de septembre 2003 à octobre 2005 à partir des dossiers des malades sous traitements antirétroviraux. Étaient inclus dans l'étude, les patients sous Triomune® suivis régulièrement dans un centre de prise en charge depuis au moins un mois. Les examens paracliniques réalisés étaient l'hémogramme, les transaminases hépatiques, l'urémie, la créatininémie, la glycémie et le dosage des lymphocytes T CD4.

Au cours de la période d'étude, sur un échantillon de 1 000 dossiers de PVVIH sous antirétroviraux étudiés, 297 malades étaient sous Triomune®. L'âge moyen des malades était de 36,8 ans (extrêmes : 5 ans et 68 ans). Le sex-ratio (hommes/femmes) était de 0,56. La durée moyenne du traitement des malades sous Triomune® était de 6 mois. Les effets secondaires étaient notés dans 78 cas (26,3 %). Les principaux effets secondaires étaient : les troubles digestifs (30 cas; 10 %), les toxidermies (27 cas; 9 %), les céphalées (19 cas; 6,4 %), les paresthésies (7 cas; 2,4 %). Nous n'avons pas noté d'hépatite médicamenteuse ni de lipodystrophie. La majorité des toxidermies (63 %) était survenue au cours du premier mois de traitement et était grave (grade 3 et 4 de l'OMS) dans 6 cas (22,2 %) et a motivé l'arrêt définitif de la névirapine. Les paresthésies étaient survenues dans un délai moyen de 3 mois et étaient sévères dans 2 cas (grade 3 de l'OMS) motivant l'arrêt de la stavudine.

Les résultats de cette série comme ceux des séries d'autres auteurs, suggèrent que la Triomune® est bien tolérée durant les 6 premiers mois de traitement.

stavudine/lamivudine/nevirapine
Triomune®
side-effects
Togo
Sub Saharan Africa

stavudine/lamivudine/névirapine
Triomune®
effet secondaire
Togo
Afrique intertropicale

Introduction

En Afrique subsaharienne, la mise en œuvre des initiatives d'accès aux antirétroviraux (ARV), soutenue par les organismes internationaux comme le Fonds mondial de lutte contre le VIH/sida, a permis à la plupart des pays de mettre sous traitement antirétroviral un nombre de plus en plus croissant de malades du sida. Dans la plupart des pays africains, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande des combinaisons fixes génériques composées de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse en première intention (3). La combinaison fixe générique constituée de stavudine (30 mg ou 40 mg), lamivudine (150 mg) et névirapine (200 mg) (Triomune®) est très utilisée au Togo à cause de son faible coût et de son efficacité démontrée par des études réalisées dans d'autres pays (1, 6, 7).

L'objectif de notre étude était de mesurer l'incidence et de préciser le type d'effets secondaires (ES) de cette combinaison chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) au Togo.

Malades et méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique menée dans un échantillon de structures de prise en charge (PEC) des PVVIH au Togo (les deux centres hospitaliers universitaires de la ville de Lomé, deux hôpitaux de district de Lomé-Commune, le centre hospitalier universitaire de Kara, cinq centres hospitaliers régionaux, huit associations et organisations non gouvernementales accréditées dans la prise en charge des PVVIH) au cours de la période du 1^{er} septembre 2003 au 31 octobre 2005.

Notre échantillonnage était de type raisonné, tenant compte du caractère décentralisé de la PEC médicale des PVVIH au Togo. Nous avons inclus d'emblé tous les gros centres hospitaliers (CHU, CHR) et toutes les associations et organisations non gouvernementales accréditées par le Programme national de lutte contre le sida et les infections sexuellement transmissibles (PNLS/IST) (11). En plus, à Lomé-Commune nous avons tiré au sort deux hôpitaux de district sur les cinq.

Étaient inclus dans l'étude les patients sous Triomune® depuis au moins un mois, suivis régulièrement dans un centre de PEC accrédités par PNLS/IST (11). Nous avons analysé 1 000 dossiers répartis sur les 18 centres sélectionnés, proportionnellement au nombre de PVVIH sous antirétroviraux dans chaque centre. L'analyse des dossiers était basée sur l'étude des variables suivantes : âge, sexe, ES imputables à la prise de Triomune®. Les examens paracliniques réalisés étaient l'héogramme, les transaminases, l'urémie, la créatininémie, la glycémie et le dosage du taux de lymphocytes T CD4, ils étaient effectués tous les trois mois.

Nous avons considéré comme paresthésies toute anomalie de perception sensitive et/ou des sensations pénibles spontanées notées chez un patient sous traitement; et comme lipodystrophies tout remaniement du tissu graisseux sous-cutané se présentant globalement sous forme d'atrophie des extrémités et d'hypertrophie du tronc, cou et fesses.

Résultats

Au cours de la période d'étude sur un échantillon de 1 000 dossiers de PVVIH sous antirétroviraux étudiés, 297 malades étaient sous Triomune® (soit 29,7 %). Il s'agissait de 107 hommes et de 190 femmes soit un sex-ratio (hom-

Tableau I.

Principaux effets secondaires signalés au cours de la prise de Triomune®.
Main adverse effects reported during the treatment of Triomune®.

	grade 1 ou 2 de l'OMS	grade 3 ou 4 de l'OMS	nb total de cas et % (n=297)
anémie	4	2	6 (2 %)
troubles digestifs	30	0	30 (10 %)
céphalées	19	0	19 (6,4 %)
insomnie	5	0	5 (1,7 %)
dépression / anxiété	ND*	ND*	4 (1,4 %)
paresthésies	5	2	7 (2,4 %)
toxidermies	21	6	27 (9,1 %)

ND* : Non disponible.

mes/femmes) de 0,56. Leur âge moyen était de 36,8 ans (avec des extrêmes de 5 ans et 68 ans). La durée moyenne de prise de Triomune® par ces malades était de 6 mois. 227 patients (76,4 %) avaient effectué la numération de leurs lymphocytes T CD4 au moment de la mise en œuvre du traitement et le taux moyen était de 154 lymphocytes T CD4 par microlitre de sang. Les autres malades ont été mis sous traitement selon les critères cliniques de l'OMS (stade 4), et le taux des lymphocytes totaux (< 1 200 / mm³).

Les ES étaient notés dans 78 cas (26,3 %) parmi lesquels 20 malades ont présenté 2 ES successivement ou simultanément. Ils étaient graves dans 3,4 % des cas (soit 10,2 % par rapport au nombre total d'effets secondaires) et avaient motivé l'interruption du médicament suspecté dans 2,7 % des cas. Les principaux effets secondaires étaient représentés par les troubles digestifs, les toxidermies, les céphalées et les paresthésies des membres (tableau I). Le délai moyen de survenue des toxidermies après la prise de Triomune® était de 3 semaines; la majorité des toxidermies (63 %) était survenue au cours du premier mois de traitement. La plupart des toxidermies (77,8 %) étaient bénignes (prurits, urticaires, rashes); et 22,2 % étaient des toxidermies graves, de grade 3 et 4 de l'OMS (Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), ayant motivé l'arrêt définitif de la névirapine et une hospitalisation. Les troubles digestifs (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales), l'insomnie et les céphalées étaient bénins, ayant régressé sous traitements symptomatiques.

Les paresthésies (7 cas) étaient survenues dans un délai moyen de 3 mois; 4 cas étaient survenus après 6 mois de traitement. Elles étaient sévères dans 2 cas (grade 3 de l'OMS) motivant l'arrêt de la stavudine. Parmi ces paresthésies, 4 cas étaient localisés uniquement aux membres inférieurs et les 3 autres cas concernaient aussi bien les membres inférieurs que les membres supérieurs. Nous n'avons retrouvé aucun cas d'hépatite médicamenteuse ni de lipodystrophie dans notre série.

Discussion

Notre étude nous a permis de documenter les effets secondaires de la Triomune® dans une série de 297 PVVIH. Ces effets secondaires étaient dominés par les troubles digestifs, les toxidermies et les paresthésies. Ils étaient graves dans 3,4 % des cas et avaient motivé l'interruption du médicament suspecté dans 2,7 % des cas (tableau I).

Le caractère rétrospectif (biais possible sur le niveau d'imputabilité en fonction des sites) de notre étude d'une part, et d'autre part le fait que ces examens biologiques n'aient pas été réalisés régulièrement constituent des limites dans la documentation de la fréquence des effets secondaires de cette association médicamenteuse. En effet, l'absence de dosage régulier des transaminases hépatiques due aux difficultés financières des malades (le bilan biologique n'est pas gratuit pour les malades au Togo) est un obstacle au dépistage précoce

Tableau II.

Fréquence des effets secondaires de l'association stavudine/lamivudine/névirapine (Triomune®) selon les études.

Frequency of side-effects of the fixed dose combination of stavudine/lamivudine/névirapine (Triomune®) according to the studies.

	fréquence globale des effets secondaires (%)	fréquence des effets secondaires graves : grade 3, 4 et 5 de l'OMS (%)	durée moyenne d'étude (en mois)
notre série (Togo)	26,3	3,4	6
Anekthananon <i>et al.</i> (Thaïlande) (1)	20	15	6
Idigbe <i>et al.</i> (Nigéria) (6)	36	0	12
Habtegiorgis <i>et al.</i> (Ethiopie) (5)	30,3	9,1	4
Van Oosterhout <i>et al.</i> (Malawi) (12)	76	ND*	> 6
Laurent <i>et al.</i> (Cameroun) (7)	19,7	8,2	6

ND* : Non disponible

des hépatites liées à la névirapine. C'est pourquoi nous avons plus documenté la tolérance clinique de ce médicament. Par ailleurs, l'imputabilité de certains effets secondaires comme l'anémie et les céphalées à la Triomune® est discutable (en effet les molécules composant ce produit ne sont pas des grandes inductrices de l'anémie et, de plus, les PVVIH sont fréquemment sujets à des anémies inflammatoires).

La durée moyenne de suivi de nos malades était courte (6 mois), ce qui explique en grande partie l'absence de cas de lipodystrophie dans notre série. C'est le cas des séries de ANEKTHANANON *et al.* en Thaïlande (1) et LAURENT *et al.* au Cameroun (7) qui n'ont pas retrouvé de cas de lipodystrophie dans leurs séries durant les mêmes six mois de suivi sous stavudine/lamivudine/névirapine. Ceci montre l'intérêt de mener les études de cohortes sous ARV sur de longues périodes afin d'assurer une bonne évaluation de l'efficacité et de la tolérance à long terme.

La plupart des études sur ce traitement antirétroviral ont documenté l'efficacité du régime stavudine/lamivudine/névirapine sur les plans virologique, immunologique et clinique (1, 5, 6, 7, 12). Mais les résultats sur la tolérance du traitement sont contrastés selon les pays et les auteurs (8, 12, 13). Nous avons recensé globalement les ES chez 26,3 % de nos malades. Ce taux est relativement similaire à la plupart des taux retrouvés dans des études réalisées en Afrique et dans le monde (tableau II).

Dans notre série, la majorité des ES était bénigne et résolutive sous traitement symptomatique. La proportion des effets secondaires graves est faible; seuls 8 cas (2,7 %) avaient motivé un arrêt du médicament dont 6 cas de toxidermies graves et 2 cas de paresthésies invalidantes. La névirapine et la stavudine ont été le plus souvent incriminées. Leurs toxicités ont été déjà démontrées dans certaines études antérieures (1, 2, 5, 9, 12). Les troubles digestifs ont été les ES les plus représentés dans notre série, suivis des toxidermies et des céphalées. Il s'agit des effets indésirables immédiats à redouter à court terme dans les trois à six premiers mois dès le début du traitement (4). Ces effets indésirables immédiats étaient dans la majorité des cas bénins dans notre série. Mais ils représentent une étape cruciale pour le malade, du fait du retentissement néfaste sur sa qualité de vie et sur la qualité de l'observance (10). Des études de cohortes sur des périodes plus longues, notamment

en Australie et au Cameroun (2, 8) ont documenté des ES plus tardifs. Ces ES tardifs sont dominés par des neuropathies périphériques, et des troubles du métabolisme glucidique et lipidique (lipodystrophies).

Notre étude comme celles d'autres auteurs, a montré la bonne tolérance de la Triomune® chez les malades en Afrique. En effet, la fréquence des effets secondaires graves au cours de la première année de traitement reste faible. Mais la toxicité à moyen et long terme est relativement plus élevée et reste dominée par les neuropathies sévères et les troubles métaboliques (8).

Références bibliographiques

1. ANEKTHANANON T, RATANASUWAN W, TECHASATHIT W, SONJAI A & SUWANAGOO S – Safety and efficacy of a simplified fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO-VIR*) for the treatment of advanced HIV-infected patients: a 24-week study. *J Med Assoc Thai*, 2004, **87**, 760-767.
2. CHERRY CL, SKOLASKY RL, LAL L, CREIGHTON J, HAUER P *et al.* – Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. *Neural*, 2006, **66**, 867-873.
3. COLEBUNDERS R, KAMYA MR, LAURENCE J, KAMBUGU A, BYAKWAGA H, MWEBAZE PS *et al.* – First-line antiretroviral therapy in Africa-how evidence-base are our recommendations? *AIDS Rev*, 2005, **7**, 148-154.
4. GIRAULT V – Gestion d'un traitement antiretroviral, avis d'experts. *Presse Med*, 2005, **34**, 1553-1556.
5. HABTEGIORGIS A, GEBREYESUS S & MULUGETA E – Evaluation of antiretroviral treatment in two private medical centers in Addis, Ethiopia. *Ethiop Med J*, 2003, **41**, 345-351.
6. IDIGBE EO, ADEWOLE TA, EISEN G, KANKI P, ODUNUKWE NN *et al.* – Management of HIV-1 infection with a combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine: a preliminary report on the Nigerian antiretroviral program. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **40**, 65-69.
7. LAURENT C, KOUANFACK C, KOULLA-SHIRO S, NKOUE N, BOURGEOIS A *et al.* – Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet*, 2004, **364**, 29-34.
8. LAURENT C, KOUANFACK C, KOULLA-SHIRO S, NJOUME M, NKENE YM *et al.* – Long-term safety, effectiveness and quality of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine and lamivudine. *AIDS*, 2007, **21**, 768-771.
9. MEYSSONNIER V, COSTAGLIOLA D & CAUMES É – Nevirapine-associated toxicity in Niger. *HIV Med*, 2008, **9**, 62-63.
10. OYUGI JH, BYAKIKA-TUSIIME J, CHARLEBOIS ED, KITYO C, MUGERWA R *et al.* – Multiple validated measures of adherence indicate high levels of adherence to generic HIV antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, **36**, 1100-1102.
11. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA (PNLS-Togo) – Directives pour une prise en charge avec les médicaments antirétroviraux (ARV) au Togo. Juin 2004, 30 p.
12. VAN OOSTERHOUT JJ, BODASING N, KUMWENDA JJ, NYIRENDA C, MALLEWA J *et al.* – Evaluation of antiretroviral therapy results in a resource-poor setting in Blantyre, Malawi. *Trop Med and Int Health*, 2005, **10**, 464-470.
13. YOZVIAK JL, DOERFLER RE & WOODWARD WC – Effectiveness and tolerability of nevirapine, stavudine, and lamivudine in clinical practice. *HIV Clin Trials*, 2001, **2**, 474-476.