

# TRIOMUNE : la trithérapie du pauvre ?

M. VILLAR GARCIA (1), D. MUKEBA-TSHIALALA (2), D. VAIRA (3), M. MOUTSCHEN (4)

**RÉSUMÉ :** Malgré une certaine stabilisation mondiale de son incidence, l'infection par le VIH reste un problème majeur de santé publique, notamment en Afrique où elle touche plus de 22 millions de personnes et représente la première cause de mortalité du continent. Face à l'urgence que représente l'épidémie qui touche le continent africain, l'objectif premier (indissociable des campagnes de prévention) est de rendre accessible à un maximum de patients des traitements efficaces et gratuits. En 2000, la Triomune, une des premières coformulations rassemblant trois agents anti-rétroviraux (ARV) dans le même comprimé (stavudine, lamivudine & névirapine), est mise sur le marché par la société Cipla spécialisée dans la production à bas prix de médicaments génériques. Sa facilité de prise (un comprimé deux fois par jour) et son prix très avantageux proposé aux ONG (de l'ordre de 30 \$ US par mois) font de ce médicament une solution a priori séduisante pour le traitement des patients infectés par le VIH vivant en Afrique. Malheureusement, la Triomune n'est pas la solution idéale et n'est d'ailleurs pas le traitement administré aux patients en Europe. En effet, cette association présente plusieurs problèmes majeurs dont certains effets secondaires et l'émergence rapide de résistances. D'autres traitements de première ligne sont requis de façon urgente.

**MOTS-CLÉS :** VIH - Trithérapie - Triomune® - Stavudine - Lamivudine - Nevirapine - Résistance

## TRIOMUNE ET INITIATIVE «3 BY 5»

En 2002, face à la détresse du continent africain, l'OMS se fixe pour objectif de généraliser les traitements ARV dans les pays à ressources limitées et de porter le nombre de patients traités à 3 millions pour 2005. C'est l'initiative «Three by Five» (1) dont les objectifs ne seront par ailleurs pas atteints (2). Pour tenter d'y parvenir, un des régimes recommandés par l'OMS comme traitement de première intention est l'association de stavudine, de lamivudine et de névirapine, plus connue sous le nom de Triomune. Une autre association utilisant un autre inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, l'efavirenz est présentée comme seule alternative de première ligne. La disponibilité de ces médicaments, leur faible coût, le nombre limité de comprimés à absorber ainsi que la conservation à température ambiante ont été les

**TRIOMUNE : A FIXED DOSE ANTI-HIV COMBINATION FOR THE POOR ?**  
**SUMMARY :** Despite a relative global stabilization of its incidence, HIV infection remains a major threat for public health, principally in Africa where it concerns more than 22 million people and constitutes the first cause of death on the continent. To face the emergency of the HIV/AIDS epidemics on the African continent, the primary goal is to make available to all patients free and efficient antiretroviral medications. Such a goal cannot be dissociated from large scale prevention campaigns. In 2000, Triomune, one of the first fixed dose combinations of three antiretrovirals (stavudine, lamivudine & nevirapine) was launched by the Indian drug company Cipla, specialized in the production of low cost medications. Its convenient pill burden (one pill twice a day) and its very low cost (around 30 US \$ per month) make Triomune an appealing solution for the treatment of HIV/AIDS in Africa. Unfortunately, Triomune presents several drawbacks (low genetic barrier, frequent side effects) and one of its constituents is not used in Europe anymore. Other first line treatments are urgently needed.

**KEYWORDS :** HIV - Fixed dose combination therapy - Triomune® - Stavudine - Lamivudine - Nevirapine - Resistance

principales considérations prises en compte pour le choix de ces associations.

La Triomune, commercialisée dès 2000 est donc une association de stavudine et de lamivudine, deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI pour Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor,) associés à la névirapine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (NNRTI pour Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor).

Chaque comprimé de Triomune contient la moitié de la-dose habituellement prescrite pour chacun des trois ARV qui le composent ce qui permet l'élaboration d'un schéma très simple d'un comprimé matin et soir, indépendamment des repas. A cette facilité de prise qui favorise une meilleure observance thérapeutique, s'ajoute un coût qui défie toute concurrence. La Triomune est mise à disposition des ONG pour le prix de 350\$ par an et par patient (contre un minimum de 930 \$ par an et par patient pour les autres trithérapies sur le marché de l'époque). Grâce à ces deux avantages, la Triomune fait rapidement figure d'association idéale pour le traitement des patients vivant en Afrique.

## PREMIÈRES DONNÉES CLINIQUES AVEC LA TRIOMUNE EN AFRIQUE

Même si les objectifs que l'OMS s'était fixés n'ont pas été atteints, l'introduction de la Trio-

(1) Etudiante, Université de Liège.

(2) Résident spécialiste, (4) Professeur, Chef de Service, Service des Maladies Infectieuses et Médecine Interne Générale, CHU de Liège.

(3) Biologiste, Laboratoire de Référence SIDA, CHU de Liège.

munie dans les «pays à revenu faible ou intermédiaire» a permis d'augmenter la couverture antirétrovirale de 54% entre décembre 2005 et décembre 2006, portant le nombre total de patients traités de 1,3 à 2,0 millions (3). Même si ces chiffres sont insuffisants, ils n'en restent pas moins très significatifs et encourageants. L'un des points qui conditionnent le succès d'une trithérapie est l'observance durable au traitement. En effet, une observance au traitement supérieure ou égale à 95 % est requise pour empêcher la sélection de mutations virales et leur archivage irréversible. Se basant sur les observations faites en Europe et aux Etats-Unis où l'observance thérapeutique est souvent médiocre et constitue un facteur limitant à l'efficacité des traitements, nombreux sont ceux qui redoutaient une mauvaise observance thérapeutique en Afrique. On postulait en effet que des facteurs «socio-culturels» (tels que l'influence des médecines traditionnelles, des prises de position de certains leaders politiques ou religieux, ou la peur de la stigmatisation) constitueraient des obstacles majeurs à l'observance thérapeutique des patients africains (pour revue voir (4)).

En fait, de nombreuses études ont montré une excellente observance thérapeutique à court terme chez les patients africains (4). Dans une étude de grande qualité menée en Ouganda et analysant l'observance thérapeutique par plusieurs approches différentes (piluliers électroniques, comptage des comprimés, équivalents visuels), Oyugi et al. rapportaient une observance à la Triomune de 91 à 94% (5). On notait jusqu'à 99% d'observance dans une étude menée au Cameroun par Laurent et al. (6). Alors que des facteurs liés aux effets secondaires immédiats, à l'inconfort de la prise de médicaments ou tout simplement à l'oubli des prises sont parmi les raisons les plus fréquentes de la mauvaise observance dans les pays du Nord, la non-gratuité ou la non-disponibilité du médicament sont de loin les raisons les plus fréquentes de la mauvaise observance en Afrique (7, 8). Les premiers résultats relatant l'efficacité de la Triomune ont été décrits dans une étude publiée dans le *Lancet* en 2004 (6). A première vue, ces données sont plutôt encourageantes. En effet, une charge virale inférieure à 400 copies/ml est obtenue chez 75% des patients après 12 semaines de traitement et chez 80% des patients après 24 semaines de traitement. On observe également, après 24 semaines de traitement, une augmentation moyenne du nombre de CD4 de 83 cellules/ $\mu$ l, la moitié des patients atteignant une concentration de lymphocytes T CD4 de 230/ $\mu$ l. L'introduction de la Triomune a donc, à court terme, un impact très favorable sur

la morbidité et la mortalité de l'infection à VIH. C'est notamment ce qui est rapporté dans une étude sud-africaine où la mortalité liée au SIDA est diminuée de plus de 80% durant la première année de traitement (9).

#### FAIBLE BARRIÈRE GÉNÉTIQUE DE LA TRIOMUNE ET SÉLECTION DE SOUCHES RÉSISTANTES

Le VIH possède une extraordinaire capacité de mutation qui est liée à certaines propriétés de sa transcriptase inverse. Quotidiennement, des milliers de variants (aussi appelés quasi-espèces) apparaissent donc chez les individus infectés. Toute réplication du virus en présence d'une pression de sélection quelle qu'elle soit (réponse immunitaire, microRNA cellulaires, agents antirétroviraux) aura tôt fait d'amplifier les quasi-espèces qui ont aléatoirement hérité d'une ou de plusieurs mutations de résistance. Ce processus d'amplification est cliniquement important. D'une part, il peut créer en quelques semaines, voire en quelques jours, un pool de virus totalement résistant au traitement (avec réapparition des effets délétères sur le système immunitaire et maladies opportunistes). D'autre part, cette amplification permet un archivage des quasi-espèces mutées dans des compartiments à longue durée de vie. Un tel archivage est donc irréversible et explique qu'un patient dont le virus est devenu résistant à un médicament ou à toute une classe thérapeutique le restera pour toujours même si le médicament en question est interrompu pendant plusieurs années.

La facilité avec laquelle le virus acquiert des mutations conférant la résistance n'est pas la même pour tous les agents antirétroviraux. Ainsi, l'acquisition simultanée de plusieurs mutations est requise pour générer une résistance aux inhibiteurs de la protéase. Ce n'est pas le cas pour les NNRTI. En effet, l'acquisition d'une seule mutation telle que la K103 ou la Y181C peut entraîner une résistance totale et irréversible à la névirapine et l'efavirenz. On parle donc de faible barrière génétique de ces molécules parce qu'une seule mutation suffit à anéantir définitivement leur efficacité. C'est également le cas de la lamivudine, un NRTI, également présent dans la coformulation triomune dont l'action antivirale est totalement abolie quand le virus développe la mutation M184V. Cette notion de faible barrière génétique des NNRTI est bien illustrée par l'émergence irréversible de résistance dans les suites d'une prophylaxie de la transmission mère/enfant par l'administration d'une dose unique de névirapine. Cette dose unique permet

d'abaisser la charge virale et ainsi de réduire de façon très nette le risque de transmission au nouveau-né. Toutefois, cette dose (administrée en monothérapie) est insuffisante pour inhiber totalement la réplication virale, qui se poursuit donc pendant plusieurs jours en présence des concentrations résiduelles de névirapine. Toutes les conditions sont donc réunies pour l'amplification et l'archivage de quasi-espèces résistantes à ce médicament. C'est ce qui est rapporté dans plusieurs études qui démontrent que les femmes qui ont reçu un seul comprimé de névirapine dans le cadre d'une prophylaxie de la transmission mère/enfant conservent pendant de longues périodes des quasi-espèces mutées circulantes et pourraient même échouer plus fréquemment lors de l'instauration d'une trithérapie incluant la névirapine (10-12). En bref, la Triomune est constituée de deux molécules dont la barrière génétique est particulièrement faible (lamivudine et névirapine).

Des schémas à barrière génétique faible peuvent être administrés pour autant que l'on puisse garantir une observance optimale du traitement et que des mesures régulières de la charge virale puissent dépister un échec virologique à un stade précoce. C'est le cas en Europe et aux Etats-Unis où ce type de traitement paraît d'une efficacité équivalente à celle de schémas incluant les inhibiteurs de protéase (13). L'utilisation de tels schémas est cependant particulièrement problématique en Afrique pour différentes raisons. D'une part, de nombreuses femmes ont préalablement reçu une prophylaxie de la transmission mère/enfant par névirapine, ce qui réduit *a priori* leur réponse à la Triomune. D'autre part, la mesure de la charge virale n'est pas disponible (à de rares exceptions près) et ne permet donc pas de mise en évidence précoce des échecs virologiques. Le maintien d'un traitement combiné alors que la réplication virale n'est pas totalement inhibée induit une accumulation rapide et irréversible de nombreuses mutations conférant la résistance. Enfin, les circuits de distribution des médicaments restent parfois aléatoires et de fréquentes ruptures d'approvisionnement amènent les patients à arrêter leur traitement. Si on ajoute à cela les problèmes d'observance thérapeutique liés notamment à la toxicité médicamenteuse du troisième composant de la Triomune (stavudine), toutes les conditions sont réunies pour qu'à moyen terme, une proportion importante de patients ayant initialement bénéficié des effets immunologiques et cliniques de la Triomune deviennent résistants à ce traitement. C'est malheureusement ce que plusieurs études récentes suggèrent. Dans une étude portant sur

1.915 patients de pays à ressources limitées, on note 25% d'échecs virologiques après six mois de traitement seulement (14). Dans une étude plus limitée portant sur 106 patients d'Abidjan sous traitement depuis 37 mois en moyenne, on note 44% de patients dont la charge virale est détectée (15). Malheureusement, une transmission sexuelle ou verticale de ces quasi-espèces résistantes aux médicaments est tout à fait possible (16). Il est donc envisageable que la Triomune perde peu à peu son efficacité en Afrique dans les années qui viennent.

#### EFFETS SECONDAIRES DE DEUX CONSTITUANTS DE LA TRIOMUNE

En plus de sa faible barrière génétique, la Triomune inclut deux molécules qui peuvent présenter des effets secondaires sévères aigus et chroniques. Ces effets secondaires ont un impact direct sur la morbi-mortalité, mais peuvent, par ailleurs, altérer l'observance thérapeutique.

#### TOXICITÉ MITOCHONDRIALE DE LA STAVUDINE

La stavudine présente une toxicité mitochondriale importante via son effet sur la DNA polymérase  $\gamma$  (17). Plusieurs effets secondaires peuvent en résulter, dont l'acidose lactique, complication rare (entre 2 et 10 cas/1.000 patients/années sous HAART) mais redoutable (60% de mortalité) du traitement antirétroviral (18). Les premiers signes et symptômes associés à des concentrations élevées de lactates peuvent passer inaperçus. Ils incluent une fatigue intense, des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales et perte de poids soudaine et inexplicée), des problèmes respiratoires (tachypnée et dyspnée) et des plaintes neurologiques (incluant la faiblesse motrice). Les facteurs de risque associés à l'acidose lactique sous trithérapie sont la prise de stavudine, des CD4 < 100 et le sexe féminin (19). L'acidose lactique serait également plus fréquente chez les patients d'origine africaine, mais ceci reste à être démontré. Quoi qu'il en soit, la Triomune est donc problématique en Afrique puisqu'elle est tout particulièrement administrée à des femmes immunodéficientes (CD4 souvent fortement abaissés) sans surveillance médicale rapprochée.

Une autre manifestation de la toxicité mitochondriale de la stavudine est la polyneuropathie sensitive. Celle-ci est extrêmement fréquente chez les patients sous traitement antirétroviral. Ainsi, dans une étude prospective portant sur 147 patients américains, on notait une prévalence de polyneuropathie de l'ordre de 50% avec un ris-

que 7 fois plus important chez les patients ayant reçu de la stavudine (20). Dans une grande étude portant sur des patients ougandais recevant de la Triomune en 2003 et en 2004, on constatait également une prévalence de polyneuropathie de 36%, considérée comme sévère dans 9% des cas (21).

Ajoutons enfin le versant métabolique de la toxicité mitochondriale de la stavudine. Tant pour ce qui est de la lipoatrophie (22), que de l'hyperlipidémie ou de l'intolérance au glucose (23), cette molécule est une des plus toxiques qui ait été utilisée dans le traitement de l'infection à VIH. Pour toutes ces raisons, la stavudine n'est actuellement plus prescrite en première ligne en Europe et aux Etats-Unis. Elle est réservée à de très rares cas où les mutations développées par le virus ne permettent pas d'alternative thérapeutique. Dans les faits, on peut néanmoins considérer que moins de 10% des patients européens sont encore exposés à cette molécule, qui devrait disparaître de notre pharmacopée dans les années qui viennent.

#### HYPERSENSIBILITÉ À LA NÉVIRAPINE

La prise de névirapine peut entraîner des phénomènes d'hypersensibilité dans les premières semaines de prise. Il s'agit d'un syndrome de type DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome) qui inclut un exanthème maculo-papuleux s'accompagnant ou non de prurit, des érosions buccales, et de la fièvre. On peut aussi observer dans ce contexte des néphrites interstitielles, des pneumonies et des atteintes hépatiques. Le risque d'hypersensibilité est de l'ordre de 3% et paraît plus élevé chez les femmes dont les CD4 sont relativement élevés. L'hypersensibilité peut être sévère dans 6 à 10% des cas et mettre en jeu le pronostic vital. Une atteinte hépatique plus tardive et a priori liée à des mécanismes différents est fréquemment rapportée (de 1 à 18% selon les séries (24)) et parfois sévère (transaminémies de grade 3). Dans la série ougandaise de Fornia et al. on notait 6% de cas d'hypersensibilité à la névirapine dont 2% jugés comme sévères (21)

#### CONCLUSION

Le SIDA est encore la première cause de mortalité des adultes en Afrique. Les programmes de distribution d'antirétroviraux à large échelle (notamment sous l'initiative du programme 3 by 5) ont eu un double bénéfice. Ils ont sauvé des vies, en permettant à des centaines de milliers de patients de récupérer une fonction immunitaire satisfaisante. Ils ont, d'autre part, démontré qu'il

est réaliste et efficace de distribuer des médicaments antirétroviraux dans des pays pauvres. En cela, les résultats à court terme de ces programmes ont donné tort à ceux qui se bornaient à recommander les programmes préventifs et non curatifs du SIDA aux pays en voie de développement. Grâce à ces recommandations, l'OMS a admis que les approches préventives étaient indissociables des approches thérapeutiques.

La Triomune qui constitue à plus de 90% le seul schéma thérapeutique disponible dans le cadre de ces programmes, n'est cependant pas une solution durable pour l'Afrique. La névirapine qui en constitue un élément essentiel reste une molécule intéressante dans nos pays où le suivi clinique et biologique des patients est optimal, elle est toutefois hautement problématique en Afrique où les interruptions thérapeutiques et l'absence de suivi biologique favorisent l'émergence des résistances. Il est ainsi vraisemblable qu'à moyen terme, une proportion importante des patients infectés vivant en Afrique seront porteurs de souches résistantes à la névirapine et/ou à la lamivudine.

Les effets secondaires de la névirapine d'une part, mais surtout de la stavudine (qui n'est d'ailleurs plus prescrite en Europe à cause de sa toxicité) sont un autre élément qui remet en question la distribution à large échelle de cette association. Pour ne pas que l'enthousiasme suscité par les bénéfices à court terme de ces programmes fasse place au désenchantement, il est essentiel et urgent de modifier les recommandations thérapeutiques destinées à l'Afrique et aux autres pays à ressources limitées. Est-il encore éthiquement concevable pour une instance internationale de recommander pour certains malades des médicaments qu'il est devenu inacceptable de prescrire à d'autres parce qu'ils ne vivent pas sur le même continent ?

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Taylor K, DeYoung P.— WHO's 3-by-5 target. *Lancet*, 2003, **362**, 918.
2. Moving up from 3 by 5. *Lancet Infect Dis*, 2006, **6**, 61.
3. Progress on Global Access to HIV antiretroviral therapy. An update on «3 by 5» World Health Organization & UNAIDS. June 2005 - <http://www.who.int/3by5/en/> - Consultation du 31 juillet 2008.
4. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, et al.— Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med*, 2006, **3**, e438
5. Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Charlebois ED, 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.

6. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, 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.
7. Nachega JB, Lehman DA, Hlatshwayo D, et al.— HIV/AIDS and antiretroviral treatment knowledge, attitudes, beliefs, and practices in HIV-infected adults in Soweto, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **38**, 196-201.
8. Nachega JB, Stein DM, Lehman DA, et al.— Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Soweto, South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004, **20**, 1053-1056.
9. Fairall LR, Bachmann MO, Louwagie GM, et al.— Effectiveness of antiretroviral treatment in a South African program: a cohort study. *Arch Intern Med*, 2008, **168**, 86-93.
10. Flys T, Nissley DV, Claasen CW, et al.— Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis*, 2005, **192**, 24-29.
11. Flys TS, Donnell D, Mwatha A, et al.— Persistence of K103N-containing HIV-1 variants after single-dose nevirapine for prevention of HIV-1 mother-to-child transmission. *J Infect Dis*, 2007, **195**, 711-715.
12. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al.— Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 135-147.
13. MacArthur RD, Novak RM, Peng G, et al.— A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet*, 2006, **368**, 2125-2135.
14. Tuboi SH, Brinkhof MW, Egger M, et al.— Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, **45**, 52-59.
15. Seyler C, Adje-Toure C, Messou E, et al.— Impact of genotypic drug resistance mutations on clinical and immunological outcomes in HIV-infected adults on HAART in West Africa. *AIDS*, 2007, **21**, 1157-1164.
16. Koizumi Y, Ndembu N, Miyashita M, et al.— Emergence of antiretroviral therapy resistance-associated primary mutations among drug-naive HIV-1-infected individuals in rural western Cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, **43**, 15-22.
17. Lim SE, Copeland WC.— Differential incorporation and removal of antiviral deoxynucleotides by human DNA polymerase gamma. *J Biol Chem*, 2001, **276**, 23616-23623.
18. Geddes R, Knight S, Moosa MY, et al.— A high incidence of nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)-induced lactic acidosis in HIV-infected patients in a South African context. *S Afr Med J*, 2006, **96**, 722-724.
19. Lactic Acidosis International Study Group.— Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS*, 2007, **21**, 2455-2464.
20. Cherry CL, Skolasky RL, Lal L, et al.— Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. *Neurology*, 2006, **66**, 867-873.
21. Fornia F, Liechty CA, Solberg P, et al.— Clinical toxicity of highly active antiretroviral therapy in a home-based AIDS care program in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, **44**, 456-462.
22. Lowe SH, Hassink EA, van Eck-Smit BL, et al.— Stavudine but not didanosine as part of HAART contributes to peripheral lipoatrophy: a substudy from the Antiretroviral Regimen Evaluation Study (ARES). *HIV Clin Trials*, 2007, **8**, 337-344.
23. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al.— Incidence and risk factors for new onset diabetes mellitus in HIV infected patients : the D:A:D study. *Diabetes Care*, 2008,
24. Rivero A, Mira JA, Pineda JA.— Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother*, 2007, **59**, 342-346.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Moutschen, Service des Maladies Infectieuses et Médecine Interne Générale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.