

brèves²

Interactions médicamenteuses : ABT378/r (lopinavir + ritonavir) et Sustiva (éfavirenz)

Alors que la nouvelle anti-protéase d'Abbot, l'ABT378/r, est enfin disponible sous ATU de cohorte pour les personnes lourdement prétraitées, les données sur les interactions commencent à se multiplier. D'après une étude récente du laboratoire Abbott, le Sustiva diminue le niveau plasmatique de l'ABT378/r de 20 à 40% quand ces deux molécules sont prises ensemble (-40% pour la C_{min}, concentration minimale, et -20% pour l'AUC, l'exposition totale au médicament). Il est possible que la baisse du taux plasmatique du médicament nécessite une adaptation de dose afin de s'assurer une meilleure probabilité d'efficacité thérapeutique. Aux Etats-Unis, les laboratoires Abbott recommandent de passer de trois à quatre gélules d'ABT378/r deux fois par jour si elle est combinée au Sustiva.

In **Treatment Alert**, the center for AIDS, 15.03.2000 <http://www.centerforaids.org>

QUALITE DE VIE

► **Le traitement des excès de cholestérol peut interagir avec certains antirétroviraux**

statines et antiprotéases ne font pas bon ménage

Quelques données précises commencent à sortir sur les interactions des antiprotéases avec les statines. Une équipe américaine a étudié l'association de trois d'entre elles avec la combinaison ritonavir-saquinavir. Les résultats ont été présentés à la Conférence sur les Rétrovirus de San Francisco à la fin du mois de janvier 2000. Ils confirment que certaines statines sont incompatibles avec les antiprotéases et soulignent l'intérêt du dosage plasmatique des médicaments. L'agence du médicament a modifié les conditions d'utilisation de certaines statines avec les antiprotéases.

Rappel sur l'hyperlipidémie

elle consiste en une teneur sanguine anormalement élevée en lipides : principalement en cholestérol (hypercholestérolémie), en triglycérides (hypertriglycéridémie) ou les deux. Lorsque les niveaux sont réellement élevés, ils sont associés à une majoration du risque cardiovasculaire et de pancréatite par rapport à la population générale, et ce d'autant plus qu'il y a tabagisme et/ou hypertension. Des médicaments existent pour corriger ces excès lipidiques, les *hypolipémiants* : les *statines*, utilisées pour faire baisser le cholestérol, et les *fibres*, utilisés pour faire baisser surtout les triglycérides et aussi le cholestérol.

Le cas des séropositifs en traitement. L'hyperlipidémie est un effet secondaire très fréquemment observé chez les séropositifs qui sont sous multithérapie antirétrovirale puissante. L'hypertriglycéridémie est le plus souvent associée aux thérapies avec antiprotéase mais elle peut aussi s'observer avec des combinaisons d'antirétroviraux qui ne contiennent pas d'antiprotéases.

L'hypercholestérolémie est également souvent présente. L'élévation de ces deux graisses dans le sang peut être très importante.

L'étude présentée à San Francisco

Justification de l'étude. Lorsque que le cholestérol sanguin est trop élevé on recourt aux statines malgré l'absence de données solides sur les interactions avec les antirétroviraux et la sécurité d'emploi. Certaines statines sont métabolisées par le cytochrome P450 3A4, tout comme les antiprotéases. Il peut donc en résulter des interactions médicamenteuses entre ces molécules. Les auteurs ont étudié, chez des volontaires séronégatifs, l'interaction pharmacocinétique entre trois statines couramment utilisées comme hypolipémiants et la combinaison d'antiprotéases ritonavir (RTV) + saquinavir (SQV).

Trois groupes de 14 volontaires ont reçu, soit de la pravastatine à 40 mg/j, soit de l'atorvastatine à 40 mg/j, soit de la simvastatine à 40 mg/j, par périodes de quatre jours (J1 à J4 et J15 à J18). La combinaison RTV 400mg deux fois par jour + SQV 400 mg deux fois par

jour a été ajoutée de J15 à J18. L'analyse pharmacocinétique a été menée aux jours 4 et 18 en effectuant le dosage sanguin des médicaments. On a comparé les AUC¹ des 24 heures des statines avant la prise des antiprotéases et aux heures 1, 2, 3, 4, 6, 8 et 12.

Résultats. Il n'y a pas eu d'effets secondaires significatifs avec l'usage simultané des antiprotéases et des statines. En revanche, comme le montre le tableau 1, on a mis en évidence des variations importantes des valeurs médianes des AUC (en nanogrammes par ml et par 24 heures) de deux statines sous l'effet de la combinaison d'antiprotéases RTV+ SQV :

- pravastatine : diminution de l'AUC de 0,5 fois
- atorvastatine : augmentation significative de 4,5 fois de l'AUC
- simvastatine : augmentation significative de 31,6 fois de l'AUC.

Tableau 1. Variations des AUC des statines

STATINE	VALEURS MEDIANES DE L'AUC DES 24 H DES STATINES		
	JOUR 4 [S]	JOUR 18 [S+ IP]	[P]
PRAVASTATINE	143,5	93,3	< 0,05
ATORVASTATINE	71,9	283,5	< 0,001
SIMVASTATINE	117,1	548,7	< 0,001

[S] : les volontaires ne prennent que la statine.

[S + IP] : les volontaires prennent la statine et les inhibiteurs de protéase.

[P] : estimation statistique de la validité de la différence observée.

1. **AUC** Area Under the Curve, l'aire sous la courbe, ce paramètre exprime l'exposition totale au médicament sur une période donnée, ici 24 heures, en unité de poids par volume de sang et par unité de temps.

2. Voir le dossier d'InfoTraitements n° 68 page 11 et n° 78 page 5.

Conséquences sur la prise en charge des séropositifs

Il est sans doute bon de préciser que, face à une hyperlipidémie, il est possible d'envisager la prise en charge avec ou sans médicaments hypolipémiants.

Agir sans prendre d'hypolipémiants:

"C'est difficile, pour des séropositifs confrontés aux hyperlipidémies, de se priver sur les plaisirs de la bouffe, des boissons et fumeries compagnes des sorties

– avant toute autre chose, envisager une sérieuse baisse de la consommation tabagique si ce n'est l'arrêt définitif. Il faut rappeler encore et toujours qu'en dehors de l'hypertension, le tabagisme est de loin le facteur principal d'accroissement du risque d'accident cardio-vasculaire, pire encore s'il est associé à une élévation du cholestérol et des triglycérides.

– prendre des mesures d'ordre hygiéno-diététique, c'est à dire : un minimum de pratique sportive et une limitation de la consommation de sucre, sucreries et graisses animales sauf les poissons gras².

Assez souvent, les étapes un et deux suffisent à maîtriser les hyperlipidémies chez le séropositif en traitement.

Faire appel aux hypolipémiants. La stratégie précédente peut échouer pour plusieurs raisons. Elle peut réellement ne pas fonctionner en dépit d'une application rigoureuse. Elle peut aussi se révéler trop difficile à mettre en œuvre : trop forte dépendance au tabac pour pouvoir l'arrêter et/ou difficultés pour mettre en route des mesures hygiéno-diététiques.

Nous avons peut-être oublié une chose, dans le milieu associatif, lorsque que nous donnons ces recommandations aux personnes qui nous contactent : il n'est jamais facile de faire un régime et de se contraindre à une activité sportive, mais, c'est sans doute encore beau-

coup moins facile pour des séropositifs traités confrontés aux hyperlipidémies. Se priver sur les plaisirs de la bouffe, des boissons et fumeries compagnes des sorties et devoir gérer en même temps son traitement, ça peut faire beaucoup.

Finalement, l'on peut être contraint de traiter l'hyperlipidémie. Pour les hypertriglycéridémies, les huiles de pois-

son gras (Maxepa, qui n'est plus remboursé) sembleraient intéressantes. Les cas de succès sont nombreux mais aucune étude "scientifique" n'a été publiée à ce jour, ce qui fait que l'intérêt du Maxepa dans cette indication est controversé. Les fibrates peuvent aussi être utilisés. Pour les excès de cholestérol, il faudra recourir aux statines qui ont fait l'objet de l'étude présentée à San Francisco.

Statines et antirétroviraux. L'étude présentée à San Francisco a porté sur des molécules bien précises :

- la combinaison d'antiprotéases ritonavir+ saquinavir (Norvir+ Invirase),
- les hypolipémiants pravastatine, atorvastatine et simvastatine.

Il ressort de ces résultats qu'il est préférable d'éviter l'atorvastatine et la simvastatine chez les personnes séropositives qui prennent la combinaison ritonavir + saquinavir, notamment pour éviter des toxicités de type musculaire (rhabdomyolyse) qui pour-

raient apparaître avec l'augmentation des concentrations de ces deux statines. On peut mettre dans le même sac la cérivastatine qui passe par les mêmes voies métaboliques. Seule la pravastatine paraît compatible avec la combinaison ritonavir plus saquinavir aux dosages utilisés.

Des incertitudes demeurent

Cette étude n'a pas répondu à toutes les questions. Elle n'a utilisé que la combinaison d'antiprotéases ritonavir (Norvir) plus saquinavir (Invirase) avec des concentrations de 2 x 400 mg pour chaque antiprotéase. Des doses plus fortes de saquinavir associées à des doses plus faibles de ritonavir, souvent 2 x 100 mg, sont couramment employées. L'interaction est-elle toujours aussi forte avec ces dosages-là ? Le nelfinavir (Viracept) est une antiprotéase très souvent prescrite qui, comme le ritonavir mais à un degré moindre, inhibe le cytochrome P450. Les interactions avec les statines sont très probables. Peut-on s'attendre aux mêmes interactions et avec les mêmes statines qu'avec le ritonavir ?

Que se passe-t-il avec les autres antiviraux métabolisés par le cytochrome P450 quand ils sont associés aux statines :

- antiprotéases : saquinavir sous sa forme Fortovase, indinavir (Crixivan) seul ou avec ritonavir, amprenavir (Agenerase) seul ou avec ritonavir
- non nucléosidiques : délavirdine (Rescriptor, inhibiteur du cytochrome P450), efavirenz (Sustiva) et névirapine (Viramune) ?

L'efavirenz et la névirapine sont des inducteurs du cytochrome P450, c'est à

brèves³

Le lien entre les antiprotéases et l'affaiblissement des os se confirmerait

L'existence éventuelle d'un lien entre l'usage des inhibiteurs de protéase (ou antiprotéases) et une réduction de la teneur minérale des os a été évoquée pour la première fois en janvier 1999 à l'occasion de la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes. Plusieurs cas de maladie osseuse ont été signalés depuis chez des personnes sous traitement par inhibiteur de protéase. Dans le numéro du 10 mars de la revue AIDS, l'existence d'un lien entre ces médicaments et une réduction de la teneur minérale des os semble se confirmer.

Des chercheurs à la Washington University School of Medicine à Saint Louis ont recruté 112 hommes pour leur étude, dont 17 séronégatifs, soixante séropositifs sous multithérapie antirétrovirale comportant des antiprotéases et trente-cinq séropositifs mais ne recevant aucun inhibiteur de protéase.

Les chercheurs ont mesuré la teneur minérale de l'ensemble de l'os ainsi que celle de l'épine dorsale inférieure et du fémur. Ils ont relevé des signes de maladie osseuse, dont l'ostéoporose chez 50 % des sujets sous antiprotéase. De fait, le risque d'ostéoporose était deux fois plus élevé chez les hommes sous antiprotéase que chez les sujets séropositifs qui n'avaient pas reçu ces médicaments. L'ostéoporose est une maladie qui fragilise les os et augmente le risque de fractures. Elle s'observe le plus souvent chez les femmes ménopausées et est souvent responsable du "rapetissement" des personnes âgées.

La baisse de la teneur minérale des os est un effet secondaire naturel du vieillissement. Etant donné l'âge relativement avancé de bon nombre de personnes sous traitement antirétroviral, le risque que cet effet soit accéléré par l'usage des inhibiteurs de protéase ne peut être ignoré.

Canadian Aids Treatment Information Exchange - 18/4/00 - et AIDS 2000; 14:F63-F67.

Tableau 2. Possibilités de combinaison des statines avec les antiprotéases

STATINE	NOM DE SPECIALITE	COMBINAISON AUX ANTIPROTEASES
ATORVASTATINE	TAHOR	NON
CÉRIVASTATINE	CHOLSTAT ET SALTOR	NON
SIMVASTATINE	LODALES ET ZOCOR	NON
FLUVASTATINE	FRACTAL ET LESCOL	OUI
PRAVASTATINE	ELSOR ET VASTEN	OUI

agenda hépatites

Réunions d'information sur les hépatites organisées par *Actions Traitements*, le *Kiosque Info Sida*, et l'*Institut Fournier*, avec le soutien des *Laboratoires Roche* :

► **Lundi 15 mai à 19h00**
à l'*Institut Fournier*, 25 bd Saint-Jacques 75014 Paris, sur le thème *L'hépatites B*, avec le Dr Raguin, et le soutien des *Laboratoires Roche*.

► **Mardi 23 mai à 19h00**
Au *Kiosque Info-Sida*, 36 rue Geoffroy L'Asnier, 75004 Paris, sur le thème *La cirrhose*, avec le soutien des *Laboratoires Roche*.

► **Mardi 20 juin à 19h00**
Au *Kiosque Info-Sida*, 36 rue Geoffroy L'Asnier, 75004 Paris, sur le thème *Hépatite C et désir d'enfant*, avec le soutien des *Laboratoires Roche*.

Infos : contactez-nous à *Actions Traitements* au 014367 6600 ou appelez Catherine Favreau au 014478 0000.

dire qu'ils le font travailler plus vite. Une substance dégradée par le P450 verra donc sa concentration sanguine décroître plus rapidement que d'habitude. On connaît bien l'interaction de l'efavirenz sur l'amprenavir : le cytochrome est tellement activé par l'efavirenz que l'amprenavir est bouloché à toute vitesse avec des réductions de 40% et plus ce cette antiprotéase ! Pourquoi n'y aurait-il pas de telles interactions entre les non nucléosidiques et les statines métabolisées par le P450.

Des mesures officielles

Enfin le groupe *Interactions médicamenteuses* de l'ex-agence du médicament, l'AFSSAPS, a décidé de modifier les recommandations d'utilisation de trois statines (voir Tableau 2). Etant donné que les études d'interactions sont peu nombreuses, cela justifie le recours au fameux principe de précaution. De nombreuses études restent à faire. On peut donc retenir que lorsqu'on est sous antiprotéase, seules la pravastatine, et éventuellement la fluvastatine, peuvent être utilisées. Il paraît prudent, en cas d'association d'une statine avec un non nucléosidique ou une antiprotéase, d'effectuer le dosage plasmatique des médicaments. Enfin, les fibrates qui agissent sur les triglycérides mais aussi sur le cholestérol et ne semblent pas causer d'interactions médicamenteuses pourraient peut-être représenter une alternative si l'hypercholestérolémie n'est pas trop élevée.

**Serge Le Coz
et Jean-Louis Frayse**

PEOPLE

► **I may seem to be talking crap here, but you know very well what I mean¹**

act-up paris : *una storia* importante

Didier Lestrade apprécie-t-il la chanson italienne ? On jurerait que non tant on connaît son inclination pour la techno, la soul et le rythmn'blues. Mais à la lecture de son livre, *Act-Up, une histoire²*, on se met à douter. Il y a dans ce bouquin tout le côté passionnel et enflammé, mais aussi déchirant et tragique, des histoires d'amour à l'italienne : l'amour à mort, et amore.

Comme un évangile ?

C'est l'histoire d'amour contre-nature entre un homme et une association, (avouez qu'il y a plus straight comme relation) mais qui pourtant n'est pas un livre à l'eau de rose loin s'en faut. Il se lirait plutôt comme un évangile, où l'auteur développe à sa façon l'éternel combat des forces du bien (solitaires, comme le furent les premiers malades reconvertis militants) contre les forces du mal, (le méchant virus, les méchants du pouvoir, les méchants de la science, les méchants de la morale et des églises, les méchants des associations...). Simpliste ? C'est une particularité unique qu'a DL de donner l'impression qu'il nous raconte sans pudeur tout ce qu'il lui passe par la tête au moment où il écrit, sans censure, jusqu'à parfois laisser penser : mais ce garçon est complètement superficiel ! C'est en général à ce moment-là, après avoir parlé par exemple de la marque de short qu'il faut porter pour être un vrai militant Act Upien qu'il balance un SCUD du genre "l'affiche était un pur produit pop joyeux ce qui contrastait avec le fait qu'elle soulignait que 14000 homosexuels étaient morts du sida." Engagé mais toujours coquet, la pose du Dandy ne l'effraie pas... Qu'il décline à l'envie tous les travers de l'esthète – ce qui va agacer certaine-

ment – ne l'empêche pas de rêver d'une association encore plus révolutionnaire, plus ancrée à gauche, plus violente, pourvu que la charte graphique soit respectée... Jusqu'à l'obsession, l'image de soi, la forme du discours est disséquée, analysée, triturée, et si les critiques envers Act Up ne sont pas occultées, c'est quand elles touchent aux stratégies de communication du groupe qu'elles sont les plus virulentes.

Avec l'histoire d'Act Up, il écrit aussi son histoire, épinglant ceux qu'il n'aime pas, mais sachant être généreux avec les bons. Il est un amoureux fou de nombreux garçons (qui aurait envie de dédicacer son livre à tous ses ex-amants ?) particulièrement plus gentils s'il les trouve beaux. Heureusement, il n'a pas mauvais goût. Il est aussi intransigeant et sans pitié pour ses adversaires. Il va jusqu'à imposer à ses contempteurs le droit à l'immunité intellectuelle qui permet de tout dire et même n'importe quoi. Du genre, nous on va mourir, vos critiques on s'en tamponne. Avec lui on apprend qu'on devrait davantage se méfier des garçons sages qui portent des culottes courtes.

Un passionné, des passionnaria

On savait bien qu'Act Up et ses excès cachaient autre chose qu'un discours revendicateur. Il y a dans cette association qui marche à la colère tant

8 précision

Effets neurologiques de Norvir

Dans le tableau sur la disponibilité des antiviraux en mars 2000 du précédent numéro (79), nous indiquions la survenue de "troubles neurologiques" parmi les effets secondaires principaux de Norvir (ritonavir). Il s'agit essentiellement de paresthésies circumorales : une insensibilisation tout autour de la bouche, quelquefois intense, qui survient peu de temps après la prise de Norvir et finit par disparaître.