

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse  
<http://www.catie.ca/ts.nsf>

## **Table des matières**

**Compte rendu de la 10<sup>e</sup> Conférence sur les  
rétrovirus et les infections opportunistes**

### **I INTRODUCTION**

### **II AGENTS ANTI-VIH**

- A. Agents et molécules nouvelles en cours de recherche-développement 1**
- B. La névirapine est aussi efficace que l'efavirenz 3**
- C. Le ténofovir — résultats à long terme d'un traitement de premier recours 5**
- D. Lésions rénales signalées chez certains des utilisateurs de ténofovir 6**
- E. Interactions médicamenteuses entre le ténofovir, le ddI et le d4T 7**
- F. Multithérapie sans nucléosidiques 8**

## **I INTRODUCTION**

Ces dix dernières années, la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CRIO) est devenue la conférence par excellence en matière de VIH/sida. Contrairement à de nombreuses autres conférences sida de plus grande envergure, l'auditoire de la CRIO est généralement petit — se limitant à quelques 4 000 personnes. Il s'agit d'une activité à caractère très scientifique, constituée d'allocutions prononcées par des médecins de renom et accompagnées de nombreuses présentations audiovisuelles. Cette année, il en est ressorti au moins 800 affiches mettant en valeur les détails de recherches médicales.

Ce numéro de *TraitementSida* se veut être un compte rendu de la 10<sup>e</sup> CRIO qui s'est déroulée à Boston, du 11 au 14 février dernier.

## **II AGENTS ANTI-VIH**

### **A. Agents et molécules nouvelles en cours de recherche-développement**

Alors qu'il semble que les autorités de réglementation approuvent de moins en moins de médicaments, il était rafraîchissant de constater que plusieurs agents et molécules nouvelles font l'objet d'études visant à en évaluer les propriétés thérapeutiques anti-VIH/sida. Un bon nombre de ces agents étant toujours à des stades précoces de recherche-développement, ils ne sont identifiés que par un nom de code. Voici de brèves descriptions de certains de ces médicaments en cours de recherche-développement. Ce numéro a pour objectif de montrer aux lecteurs que beaucoup de traitements sont effectivement à un stade quelconque de la recherche. À l'heure actuelle, au moins un de ces médicaments est en cours d'évaluations au Canada. Or, plus ces nouveaux agents

produit par



**Canadian AIDS Treatment  
Information Exchange**  
**Réseau canadien  
d'info-traitements sida**

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, case 1104  
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada  
téléphone : 416.203.7122  
sans frais : 1.800.263.1638  
télécopieur : 416.203.8284  
site Web : <http://www.catie.ca>  
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

feront l'objet d'études approfondies, plus on en saura sur leur sécurité d'emploi, et, en toute probabilité, un nombre croissant de ces agents et d'autres médicaments seront évalués dans le cadre de d'essais cliniques au Canada. Pour en savoir plus au sujet des médicaments anti-VIH en cours d'essais cliniques au pays, le meilleur site à consulter est <http://www.hivnet.ubc.ca/ctn.html>.

### **Inhibiteurs de la protéase (IP)**

- Le RO033-4649 est en cours de développement chez Hoffman-La Roche. En éprouvette, il exerce une puissante activité anti-VIH contre les souches du virus qui sont actuellement résistantes aux IP que l'on retrouve sur le marché. Une étude se poursuit afin d'en évaluer la sécurité d'emploi (innocuité) et de déterminer dans quelle mesure il est bien absorbé.
- Le TMC114 est en cours de développement chez Tibotec-Virco. Ce médicament fait l'objet d'un essai clinique auprès de personnes chez lesquelles les IP actuellement disponibles s'avèrent inefficaces. Dans le cadre d'une étude visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité, le TMC114 se prenait une ou deux fois par jour conjointement avec 100 mg de ritonavir (Norvir). Les médecins ont fait passer les volontaires sous IP qui le souhaitaient un traitement par le TMC114 sans n'apporter aucun changement au reste de la multithérapie. Dans l'ensemble, au moins 40 % de sujets ont vu leur charge virale revenir sous la barre des 400 copies dans les deux semaines qui ont suivi l'ajout de ce médicament à leur schéma de traitement.
- Des essais cliniques sur le tipranavir se déroulent actuellement au Canada. En éprouvette, le médicament semble être utile contre les souches du VIH résistantes aux IP actuellement disponibles. Selon les résultats préliminaires d'un essai auprès de personnes VIH-positives chez lesquelles la multithérapie fondée sur la prise d'IP faisait défaut, le tipranavir a pu inhiber les taux du virus chez au moins 62 % des volontaires. La dose à retenir pour les futurs essais cliniques sera de 500 mg à prendre avec 200 mg de ritonavir, et ce, deux fois par jour dans les deux cas.

### **Inhibiteurs de l'intégrase**

À l'heure actuelle, les traitements anti-VIH approuvés ne s'attaquent qu'à deux enzymes virales — la protéase et la transcriptase inverse (TI). On est en voie de développer de nouveaux médicaments capables d'interférer avec une autre enzyme virale —

l'intégrase. C'est donc à juste titre qu'on parle d'inhibiteurs de l'intégrase, lorsqu'on désigne cette catégorie de médicaments. En voici deux d'entre eux :

- le S-1360 — en voie de développement chez GlaxoSmithKline;
- le L-708,906 — en cours de développement chez Merck.

Comme on poursuit actuellement des essais cliniques sur l'innocuité et l'efficacité de ces deux médicaments auprès de sujets humains, aucun détail sur ceux-ci n'a été présenté à la conférence. Par ailleurs, des scientifiques, en Belgique, tentent de mettre au point de nouveaux inhibiteurs de l'intégrase. Ce qui est prometteur dans le cas de ces recherches est que ces scientifiques essaient de mettre au point des médicaments qui s'avèreront efficaces contre les souches du VIH qui auront acquis une résistance aux deux médicaments mentionnés plus haut.

### **Inhibiteurs de l'entrée**

Les médicaments qui agissent au niveau des enzymes virales comme la transcriptase inverse (TI), la protéase et l'intégrase, ne sont efficaces qu'une fois qu'une cellule a été infectée par le VIH. Certains médicaments sont actuellement mis au point de sorte qu'ils puissent intervenir avant que le VIH n'entre dans une cellule. On a donné à ces médicaments le nom d'inhibiteurs de l'entrée. Une somme considérable de recherches est présentement accomplie dans le but de mettre au point des inhibiteurs de l'entrée, dont en voici un exemple :

- le UK-427,857 — en cours de développement chez Pfizer.

Ce médicament agit en bloquant un corécepteur — le CCR5 — dont le VIH se sert pour entrer dans les cellules. Pfizer procède actuellement à des essais cliniques auprès de sujets humains, afin d'évaluer l'innocuité de son inhibiteur de l'entrée, à raison d'une dose deux fois par jour.

### **Analogues nucléosidiques**

Les médicaments de ce groupe ont été les premiers à être approuvés pour le traitement du VIH, et ils comprennent des produits bien connus, dont l'AZT et le 3TC (Epivir, lamivudine). Les analogues nucléosidiques agissent par inhibition d'une enzyme virale, la TI. Voici quelques exemples de ces médicaments en cours de développement :

- le FTC (Coviracil, emtricitabine) — en voie de développement chez Gilead Sciences;

- le racivir — en cours de développement chez Pharmasset.

Le FTC fait l'objet, depuis plus de deux ans, d'essais cliniques à raison d'une dose de 200 mg une fois par jour en association avec d'autres médicaments anti-VIH. Selon les résultats d'une étude regroupant plus de 200 volontaires séropositifs à l'égard du VIH, ce médicament serait au moins aussi puissant que le 3TC, un médicament de plus longue date. Vous devriez entendre davantage parler du FTC au cours de l'année qui vient, puisque son fabricant a sollicité l'approbation de mise en marché de ce nouveau médicament aux États-Unis ainsi qu'au sein de l'Union européenne.

Le racivir, à raison de posologies univoitidiennes, a fait l'objet d'essais chez au moins 18 volontaires qui prenaient aussi du d4T (stavudine, Zerit) et de l'efavirenz (Sustiva). Les résultats préliminaires au bout d'un mois semblant prometteurs, le fabricant envisage de mener des études de longue durée du racivir dans le cadre de multithérapies.

#### RÉFÉRENCES

1. Cammack N, Swallow S, Heilek-Snyder G, et al. RO033-4649: A New HIV-1 protease inhibitor designed for both activity against resistant virus isolates and favorable pharmacokinetic properties. Sommaire analytique 7.
2. Arasteh K, Clumeck N, Pozniak A, et al. First clinical results on antiretroviral activity, pharmacokinetics and safety of TMC114, an HIV-1 protease inhibitor in multiple PI-experienced patients. Sommaire analytique 8.
3. Gathe J, Kohlbrenner VM, Pierone G, et al. Tipranavir/ritonavir demonstrates potent efficacy in multiple protease inhibitor-experienced patients: BI 1182.52. Sommaire analytique 179.
4. Fikkert V, Van Maele B, Van Remoortel B, et al. Distinct antiviral resistance profiles for the authentic HIV integrase inhibitors; the dike to compounds L-708,906 and S-1360 and the pyranodipyrimidine V-165. Sommaire analytique 556.
5. Abel S, Van der Ryst E, Muirhead GJ, et al. Pharmacokinetics of single and multiple oral doses of UK-427-857 — a novel CCR5 antagonist in healthy volunteers. Sommaire analytique 547.
6. Wakeford C, Shen G, Hulett L, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine in HIV+ adults switching from a lamivudine-containing HAART regimen. Sommaire analytique 550.
7. Otto MJ, Arasteh K, Kreckel P, et al. Sustained anti-HIV-1 effect of racivir combined with d4T and Sustiva following a 14-day treatment of infected volunteers. Sommaire analytique 552.

## B. La névirapine est aussi efficace que l'efavirenz

Il existe actuellement trois classes de médicaments approuvées pour le traitement du VIH/sida :

- les inhibiteurs de la protéase;
- les analogues nucléosidiques;
- les analogues non nucléosidiques.

Le traitement consiste habituellement en la prise de médicaments de deux de ces classes. Parmi les inhibiteurs non nucléosidiques, mentionnons les suivants :

- la delavirdine (Rescriptor);
- l'efavirenz (Sustiva);
- la névirapine (Viramune).

De ces trois derniers médicaments, l'efavirenz et la névirapine sont les plus largement utilisés. L'efavirenz peut se prendre à raison d'un comprimé une fois par jour. Bien que la névirapine soit approuvée à raison de deux prises par jour, certains médecins en recommandent la prise une fois par jour. Jusqu'à récemment, l'efavirenz était perçue comme étant plus puissante que la névirapine. Dans une étude réalisée auprès de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) qui fréquentaient des cliniques sur le VIH, les chercheurs ont constaté que les personnes sous traitement par efavirenz étaient plus susceptibles de maintenir une basse charge virale. Toutefois, la puissance de l'activité anti-VIH de ces composés n'avait jamais fait l'objet d'une comparaison directe dans le cadre d'un essai clinique. Dans une étude appelée 2NN, les chercheurs ont tenté de comparer les effets anti-VIH de la névirapine, de l'efavirenz, ainsi que d'une association de ces deux médicaments. Selon une analyse préliminaire, dont les résultats ont récemment été rendus publics, les deux médicaments auraient une efficacité semblable.

### Détail de l'étude

Des chercheurs dans 17 pays, dont le Canada, ont recruté 1 216 sujets séropositifs qui n'avaient jamais commencé auparavant un traitement anti-VIH (il s'agissait donc de sujets naïfs au traitement). Les chercheurs ont affecté au hasard les sujets à l'un des quatre groupes de traitement, comme suit :

- névirapine – 400 mg une fois par jour;
- névirapine – 200 mg deux fois par jour;
- efavirenz – 600 mg une fois par jour;
- névirapine 400 mg et efavirenz 800 mg, une fois par jour dans les deux cas.

Tous les sujets ont aussi reçu une association des analogues nucléosidiques d4T (Zerit, stavudine) et 3TC (Epivir, lamivudine) selon la posologie usuelle. Les sujets ont poursuivi leur participation à l'étude pendant une année.

Au début de l'étude, le profil moyen des sujets était le suivant :

- 37 % de sexe féminin; 63 % de sexe masculin;
- âge moyen de 34 ans;
- 190 cellules CD4+ ;
- charge virale – 50 000 copies;
- 10 % des sujets étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C.

### Résultats — Changements relatifs à la charge virale

Dans l'ensemble, la proportion de sujets qui est parvenue à atteindre et à maintenir une charge virale de moins de 50 copies était la suivante pour chacun des groupes :

- névirapine 400 mg une fois par jour – 65 %;
- névirapine 200 mg deux fois par jour – 64 %;
- efavirenz 600 mg/jour – 68 %;
- association de névirapine et d'efavirenz – 62 %.

Les différences relevées entre les groupes à l'étude n'étaient pas statistiquement significatives.

Une autre façon d'évaluer les résultats est de prendre en considération l'effet que le traitement a eu chez les sujets qui présentaient, au début de l'étude, une charge virale élevée (plus de 100 000 copies). La proportion de sujets qui avaient été recrutés pour l'étude alors que leur charge virale était élevée et chez lesquels le traitement a eu pour effet de ramener leur charge virale à moins de 50 copies était la suivante :

- névirapine 400 mg une fois par jour – 52 %;
- névirapine 200 mg deux fois par jour – 54 %;
- efavirenz 600 mg/jour – 61 %;
- association de névirapine et d'efavirenz – 57 %.

Ici encore, les différences notées ne se sont pas avérées statistiquement significatives.

### Résultats — Changements relatifs au compte de CD4+

De façon générale, les sujets de chacun des groupes avaient fait un gain d'environ 160 cellules CD4+ supplémentaires CD4+ à la fin de l'étude.

### Résultats — Effets indésirables graves

La proportion de sujets ayant subi au moins un effet secondaire grave ou potentiellement mortel était la suivante pour chacun des groupes :

- névirapine 400 mg une fois par jour – 15 %;
- névirapine 200 mg deux fois par jour – 20 %;
- efavirenz 600 mg/jour – 18 %;
- association de névirapine et d'efavirenz – 24 %.

Entre 2 % et 3 % des sujets sous névirapine une ou deux fois par jour ont développé des effets toxiques au foie.

Les éruptions cutanées (rash) les plus sévères ont été observées le plus fréquemment dans le groupe recevant l'association de névirapine et d'efavirenz (6 %).

Les effets indésirables liés aux fonctions cérébrales (sommolence, anxiété, difficultés à s'endormir, dépression) ont été les plus fréquents dans le groupe qui recevait les deux inhibiteurs non nucléosidiques (8 %) et les moins fréquents dans le groupe névirapine une fois par jour.

### Résultats — L'élévation la plus marquée des enzymes hépatiques s'est produite dans la proportion suivante des sujets :

- névirapine 400 mg une fois par jour – 13 %;
- névirapine 200 mg deux fois par jour – 8 %;
- efavirenz 600 mg/jour – 5 %;
- association de névirapine et d'efavirenz – 9 %.

### Résultats — Décès

On a dénombré à 25 le nombre total des décès au cours de l'étude. Les causes de décès étaient les suivantes :

- névirapine – un décès des suites d'effets toxiques pour le foie et un décès des suites d'une réaction cutanée très grave;
- d4T – un décès dû à des complications attribuables à un taux d'acide lactique plus élevé que la normale;
- maladies liées au VIH – 11 décès;
- cause non précisée – 11 décès ont été attribués à des causes autres que des maladies liées au VIH ou les traitements utilisés dans le cadre de l'étude. Ces décès pourraient aussi avoir été le résultat d'accidents;
- aucun des suicides (cette statistique n'a pas été révélée) qui a eu lieu au cours de l'étude n'a été relié à l'usage de la névirapine ou de l'efavirenz.

Tous comptes faits, les résultats de l'étude 2NN sous-entendent que la névirapine est aussi puissante que l'efavirenz. Les médecins qui ont mené l'étude nous mettent en garde contre l'association névirapine et efavirenz, puisque celle-ci est à l'origine d'un trop grand nombre d'effets secondaires.

---

## RÉFÉRENCE

Van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, et al. Results of the 2NN study: a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. *Sommaire analytique* 176.

---

### C. Le ténofovir — résultats à long terme d'un traitement de premier recours

Le ténofovir (Viread) fait l'objet d'un essai clinique international, où il est employé dans le cadre d'une première multithérapie chez des PVVIH/sida. Nous faisons ici le compte rendu des résultats préliminaires d'une étude de deux ans comparant l'effet de l'analogue nucléotidique ténofovir à celui de l'analogue nucléosidique d4T (Zerit, stavudine). Selon l'analyse préliminaire, les deux médicaments sont également efficaces. Toutefois, le ténofovir semblait occasionner moins de problèmes en rapport avec les taux de cholestérol et de triglycérides que le d4T. Les lecteurs devraient savoir que le ténofovir n'est approuvé que dans les pays/régions qui suivent :

- États-Unis;
- Union européenne (UE).

Les autorités européennes de réglementation approuveront sous peu la vente du ténofovir dans le cadre d'une multithérapie d'association réservée aux personnes VIH-positives qui n'ont jamais encore pris de médicaments anti-VIH. Le programme d'accès élargi dans le cas du ténofovir a été interrompu au Canada. Cependant, les autorités canadiennes de réglementation devraient approuver l'utilisation du médicament au cours du printemps 2003.

#### Détails de l'étude

À début de l'étude déjà mentionnée d'une durée deux ans, le profil des sujets était le suivant :

- composition : 25 % de femmes; 75 % d'hommes;
- moyenne d'âge — 35 ans;
- charge virale moyenne – 81 000 copies;
- au moins 43 % des sujets présentaient une charge virale supérieure à 100 000 copies;
- numération CD4+ moyenne – 280 cellules;
- près de 40 % des sujets comptaient moins de 200 cellules CD4;
- environ 63 % des sujets ne présentaient aucun symptôme d'une quelconque maladie liée au VIH.

Les chercheurs ont affecté au hasard les sujets à l'une des associations suivantes :

- ténofovir, 3TC (EpiVir, lamivudine); efavirenz (Sustiva) et agent factice ou placebo, d4T (Zerit, stavudine);
- d4T, 3TC, efavirenz et agent factice ou placebo, ténofovir.

#### Résultats — Changements dans les numérations de CD4+ et la charge virale

Au cours de l'étude, il y a eu augmentation constante des numérations de CD4+, soit une moyenne de 260 cellules supplémentaires, chez les sujets des deux groupes.

Des baisses semblables de la charge virale ont été observées tant chez les sujets qui ont reçu le ténofovir que chez ceux sous d4T. La proportion de sujets chez lesquels la charge virale est revenue sous la barre des 50 copies était la suivante :

- groupe ténofovir – 78 %;
- groupe d4T – 74 %.

Cette différence n'était pas statistiquement significative.

#### Résultats — Changements relatifs aux lipides

Les médicaments utilisés dans le traitement du VIH sont parfois à l'origine de variations dans les taux sanguins de lipides (cholestérol et triglycérides). Si de tels changements subsistent pendant de longues périodes, ils peuvent avoir pour effet d'accroître le risque de maladie cardio-vasculaire.

Au cours de l'étude, les chercheurs ont noté que les utilisateurs de d4T, par comparaison aux utilisateurs de ténofovir, ont fini par présenter des taux plus élevés des éléments suivants :

- triglycérides;
- cholestérol;
- cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité ou « mauvais » cholestérol).

Ces différences étaient statistiquement significatives, c'est-à-dire qu'elles n'étaient probablement pas le résultat du hasard. La proportion de sujets dans chaque groupe qui a utilisé un agent hypolipidémiant (pour abaisser le taux de lipides) était la suivante :

- ténofovir – 2 %;
- d4T – 10 %.

#### Effets secondaires

Le ténofovir est susceptible d'occasionner des lésions aux reins chez certains utilisateurs. Un indicateur d'une telle atteinte est la présence de taux sanguins

---

plus élevés que la normale d'une protéine appelée créatinine. La proportion de sujets aux prises avec ce problème dans chaque groupe était la suivante :

- ténofovir – 4 %;
- d4T – 3 %.

D'autres analyses sanguines ont révélé la présence de taux sanguins de phosphore inférieurs à la normale, un indicateur de dysfonction rénale. Ce problème s'est produit dans la proportion suivante de sujets :

- ténofovir – 6 %;
- d4T – 5 %.

Ces différences dans les taux de créatinine et de phosphore entre les deux groupes de l'étude n'étaient pas statistiquement significatives. Fait étrange, la d4T est utilisée en Amérique du Nord depuis près d'une décennie, et jusqu'à cette étude, on n'a jamais auparavant fait état de problèmes aussi étendus de dysfonction rénale. Il sera intéressant de voir de quelle façon on expliquera éventuellement l'élévation des taux de phosphore chez les utilisateurs de d4T dans le cadre de cette étude.

### **Effets secondaires — changement dans les tissus adipeux (gras) au niveau des bras et des jambes**

L'un des effets secondaires du traitement anti-VIH/sida est la disparition, parfois, des tissus adipeux sous la peau au niveau des bras, du visage et des jambes. Dans cette étude, on a mesuré par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA), la teneur en tissus adipeux (gras) des bras et des jambes des sujets au début et à la fin de l'étude. Les techniciens ont constaté que, en moyenne, les utilisateurs de d4T ont perdu près de 3 kilos de tissus adipeux de plus dans leurs membres que les utilisateurs de ténofovir. Ce changement n'était pas statistiquement significatif.

### **Autres effets secondaires**

L'équipe de chercheurs a fait état de certains autres effets secondaires qui ont été observés dans la proportion suivante de sujets :

Atteinte des nerfs des mains/pieds (neuropathie périphérique)

- ténofovir – 3 %;
- d4T – 10 %.

Taux d'acide lactique plus élevés que la normale

- ténofovir – 0 %;
- d4T – 1 %.

Dans l'ensemble, les résultats de cette étude montrent que l'efficacité du ténofovir est semblable à celle du d4T. Les lecteurs ne devraient pas oublier que les volontaires dans cette étude n'avaient jamais reçu auparavant un traitement anti-VIH. Ces résultats sont susceptibles de différer chez les personnes qui ont déjà utilisé ces médicaments.

Un autre point à prendre en considération est l'impact que le ténofovir a eu sur les taux de phosphore. L'organisme utilise ce minéral, de concert avec le calcium et le magnésium, pour fabriquer les os. L'impact à long terme d'un bas taux de phosphore pour la santé osseuse demeure inconnu. Dans un prochain numéro de *TraitementSida*, nous vous ferons part de renseignements plus détaillés sur le ténofovir, ainsi que sur les lésions rénales et les taux de phosphore.

### **RÉFÉRENCES**

1. [www.zerit.com](http://www.zerit.com)
2. Staszewski S, Gallant JE, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: 96-week preliminary interim results. *Sommaire analytique* 564b.

### **D. Lésions rénales signalées chez certains des utilisateurs de ténofovir**

Le ténofovir appartient à un groupe de médicaments appelés analogues nucléotidiques, parmi lesquels figurent également les suivants:

- l'adéfovir (Hepsera);
- le cidofovir (Vistide).

Ces trois médicaments s'utilisent dans le traitement de différentes infections virales. Ce qu'ils ont tous en commun est leur susceptibilité d'endommager les reins à un certain degré.

Dans au moins un essai clinique, près de 6 % des utilisateurs de ténofovir ont développé un tel problème. Les sujets que l'on recrute dans les études cliniques menées dans le but d'évaluer des médicaments anti-VIH ne présentent habituellement pas d'autres graves problèmes médicaux sous-jacents. Par contre, dans le cas des études cliniques de traitements autres que le VIH-sida, les troubles préexistants de santé, telle une maladie des reins, peuvent être une considération importante.

Des médecins à Montpellier, en France, ont récemment rendu compte de cas de dysfonction

rénale chez trois PVVIH dont le schéma de traitement comportait du ténofovir.

### Détails de l'étude

La multithérapie de ces patients était la suivante :

- deux recevaient : ténofovir, 3TC (lamivudine, Epivir), efavirenz (Sustiva) et ritonavir-lopinavir (Kaletra);
- le troisième : ténofovir, 3TC, ddI et ritonavir-amprénavir

Au cours de leur traitement, deux des PVVIH ont développé des symptômes de douleur musculaire, accompagnés ou non de picotements ou d'engourdissements. La troisième PVVIH n'a présenté aucun symptôme. Voici ce que les analyses de laboratoire d'échantillons de leur sang ont révélé :

- des taux de phosphore moins élevés que la normale;
- des taux de créatinine plus élevés que la normale.

De tels résultats d'analyses sanguines dénotent une dysfonction rénale. De même, les analyses de leurs échantillons d'urine ont révélé des taux anormaux de protéines et de sucre. Et pourtant, aucune de ces trois PVVIH n'était atteinte du diabète, et le poids de chacune de ces personnes était inférieur à 60 kg.

Les médecins ont alors mis fin au traitement au ténofovir de ces trois personnes, et en l'espace d'une semaine, leurs symptômes ont disparu. Les valeurs de laboratoire sont revenues à la normale en trois mois.

Ces médecins ont fait remarquer que 74 des PVVIH qu'ils voient à leur clinique prenaient du ténofovir depuis au moins six mois, et qu'aucune d'entre elles n'avait développé un trouble rénal au cours de cette période. Toutefois, les trois PVVIH qui ont eu ce problème rénal le prenaient, à ce moment-là, depuis huit à onze mois. Dans l'ensemble, ces médecins ont néanmoins estimé que le risque de problèmes rénaux au sein de ce groupe de patients était mince. Ils recommandent, toutefois, que les utilisateurs de ténofovir subissent régulièrement des analyses de sang et d'urine dans le cadre de la surveillance de leur santé rénale.

### La prise d'un supplément de phosphore est-elle nécessaire?

Parallèlement, des médecins au Connecticut ont signalé que trois PVVIH avaient aussi développé dysfonction et problèmes rénaux en rapport à leur traitement au ténofovir. Plus précisément, ils ont remarqué que les analyses sanguines de ces patients

avaient révélé de faibles taux de phosphore. Avant d'entreprendre leur traitement par ténofovir, ces trois patients avaient été recrutés pour un essai clinique d'un médicament apparenté, l'adéfovir. Au cours de cet essai, les mêmes patients avaient développé des troubles rénaux attribuables à l'adéfovir, et leurs taux de phosphore avaient baissé pour atteindre des valeurs sous la normale. Après avoir abandonné l'essai de l'adéfovir, ils semblaient s'être rétablis. C'est par la suite que ces PVVIH ont commencé le traitement par ténofovir, et c'est au cours de ce traitement qu'est apparu le même problème en rapport avec les taux de phosphore.

Les médecins ont donc arrêté le ténofovir et donné à ces trois PVVIH un supplément de phosphate de potassium, ce qui a eu pour effet de ramener les taux sanguins de phosphore dans la gamme des valeurs normales. Par la suite, après reprise du traitement au ténofovir sans supplément, il y a eu, à nouveau, baisse des taux de phosphore. Ces médecins ont donc opté de prescrire la prise d'un supplément de phosphore simultanément à celle du ténofovir.

Il apparaît clairement que la prise d'un supplément de phosphore procure des bienfaits chez certains utilisateurs de ténofovir. Par contre, une telle supplémentation ne corrigera pas le problème sous-jacent – les dommages aux reins – que peut causer le ténofovir. Il faudra donc poursuivre la recherche, afin de déterminer de quelle façon le ténofovir (et les médicaments apparentés) occasionne ce problème et pour trouver des moyens d'éviter et de corriger ces troubles de reins.

### RÉFÉRENCES

1. Reynes J, Peyriere H, Merle C, et al. Renal tubular injury and severe hypophosphoremia (Fanconi syndrome) associated with tenofovir therapy. *Sommaire analytique* 717.
2. Blick G, Greiger-Zanlungo P, Garton T, et al. Tenofovir may cause severe hypophosphoremia in HIV/AIDS patients with prior adefovir-induced renal tubular acidosis. *Sommaire analytique* 718.

### E. Interactions médicamenteuses entre le ténofovir, le ddI et le d4T

Selon des recherches antérieures, les utilisateurs de ténofovir qui prennent aussi le médicament ddI (Videx, Videx EC, didanosine) s'exposent à des taux plus élevés que la normale de ddI dans leur sang. Cela peut accroître le risque d'effets secondaires reliés au ddI, notamment l'atteinte des nerfs des mains/pieds (neuropathie périphérique) et l'inflammation parfois mortelle du pancréas (pancréatite).

Il va sans dire que l'essai d'une dose réduite de ddI chez des utilisateurs de ténofovir semblerait être tout indiqué, et des chercheurs ont précisément tenté cette expérimentation auprès de volontaire séronégatifs à l'égard du VIH. Ces chercheurs ont constaté que la prise de 250 mg de Videx EC, suivie deux heures plus tard d'une dose standard de ténofovir (300 mg), donnait lieu à des taux de ddI comparables à ceux que donnerait la prise d'une dose 400 mg de ddI. En d'autres mots, la prise d'une dose de Videx EC réduite à 250 mg chez les utilisateurs de ténofovir devrait se traduire par un taux normal de ddI dans le sang. Des résultats semblables ont été obtenus chez les sujets qui ont pris le Videx EC en même temps que le ténofovir, lors d'un repas ou non.

Lors d'autres expérimentations, les chercheurs ont constaté que le ténofovir n'a pas pour effet d'augmenter ou de réduire le taux du médicament Zerit XR, version à libération prolongée du d4T (stavudine). L'effet de ces deux médicaments a été évalué dans le cadre de l'administration de doses standard — 100 mg de Zerit XR et 300 mg de ténofovir.

#### RÉFÉRENCES

1. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. *Sommaire analytique* 533.
2. Kaul S, Bassi K, Damle B, et al. Lack of interaction between stavudine extended-release formulation and tenofovir disoproxil fumarate. *Sommaire analytique* 534.

## F. Multithérapie sans nucléosidiques

Certaines PVVIH font la demande ou se font proposer un traitement composé de médicaments appartenant à une seule et même classe, les analogues nucléosidiques. À un moment quelconque après le début de toute multithérapie, y compris une multithérapie composée uniquement de nucléosidiques, soit le VIH finit par acquérir une résistance à l'un ou à plusieurs des médicaments de la multithérapie, soit des effets toxiques se produisent au point de rendre pénible la poursuite du même programme de traitements. Or, on ne sait pas vraiment quel est le choix optimal dans le cas de la multithérapie subséquente. Des chercheurs en Thaïlande ont évalué récemment une combinaison des médicaments suivants chez des PVVIH dont la multithérapie composée uniquement de nucléosidiques avait échoué :

- indinavir (Crixivan) – 800 mg deux fois par jour;
- ritonavir (Norvir) – 100 mg deux fois par jour;

- efavirenz (Sustiva, Stocrin) – 600 mg une fois par jour.

Après une année de collecte et d'analyses de données, les chercheurs ont conclu que la combinaison suivante offrait une « excellente » suppression du VIH.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 61 PVVIH, dont en voici le profil au début de l'étude :

- 23 femmes, 38 hommes;
- durée moyenne du traitement par analogues nucléosidiques – quatre années;
- charge virale moyenne – 12 000 copies;
- numération CD4+ moyenne – 169 cellules.

### Résultats

Une année plus tard, voici ce que les résultats de laboratoire ont révélé :

- compte des CD4+ – augmentation de 112 cellules supplémentaires;
- charge virale – 87 % des sujets présentaient une charge virale inférieure à la barre des 50 copies.

### Résultats — Autres événements

Une personne a développé une infection grave — la tuberculose (TB) — et a dû être retirée de l'étude pour en recevoir le traitement. Une autre personne a développé une résistance à l'efavirenz et, elle aussi, a dû être retirée de l'étude.

### Résultats — Effets secondaires

Voici la fréquence des effets secondaires observés de façon générale :

- effets au niveau du système nerveux central (SNC) — 53 %;
- effets gastro-intestinaux – 29 %;
- éruptions cutanées – 21 %;
- engourdissements passagers – 18 %.

Près de 5 % des sujets ont développé des pierres dans les reins (lithiase ou calculs rénaux) et 15 % présentaient de très hauts taux de cholestérol et triglycérides.

### Résultats — Changements relatifs à la morphologie corporelle (forme du corps)

La prise d'analogues nucléosidiques, tel le d4T, a été liée à une perte de la masse adipeuse sous-cutanée (graisses corporelles sous la peau) au niveau du visage et, plus particulièrement, des bras et des jambes. Au cours de l'étude dont il est question ici, aucun des sujets ne prenait un analogue nucléosidique, et par conséquent, les



---

médecins chercheurs ne s'intéressaient qu'aux changements de la forme corporelle qui s'étaient produits en rapport avec la prise d'inhibiteurs de la protéase ou d'autres médicaments non nucléosidiques. Avant et durant l'étude, des mesures de la teneur en tissus adipeux de certaines parties du corps des sujets avaient été prises par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA). Voici ce que les médecins ont noté :

- Au cours de l'étude, le taux de graisses à l'intérieur du ventre (tissus adipeux viscéraux) s'était accru significativement. Cela était particulièrement susceptible de se produire chez les sujets âgés de 36 ans ou plus à leur admission dans l'étude.
- Le taux des graisses sous-cutanées au niveau des membres s'était accru significativement.
- Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de variation du poids corporel.
- En moyenne, il y a eu diminution de la masse musculaire dans les membres.

La diminution de la masse corporelle s'est révélée être un résultat plutôt inattendu, et les chercheurs ne comprennent pas pourquoi elle s'est produite chez certains sujets. Ils ont indiqué, toutefois, que l'augmentation des tissus adipeux observée dans le cadre de l'étude était conforme avec la notion voulant que le traitement par IP soit associé à un tel développement. Ces résultats sont également conformes à l'idée selon laquelle les IP et les non-nucléosidiques ne seraient pas associés à la fonte des graisses.

Ces résultats d'observations médicales sur une période d'une année s'avèrent utiles, plus particulièrement, dans le contexte des multithérapies sans nucléosidiques actuellement à l'étude au Canada, telles que les associations de Kaletra (ritonavir- lopinavir) et de névirapine (Viramune) tout comme celles de ritonavir-saquinavir et d'efavirenz. Les résultats des études canadiennes ne sont toutefois pas encore connus. Il faudra néanmoins poursuivre le suivi à long terme de l'étude thaïlandaise, afin de vérifier si la charge virale des sujets qui avait été ramenée sous la barre des 50 copies y est restée pendant une deuxième année.

#### RÉFÉRENCES

1. Boyd M, Duncombe C, Srasuebkul P, et al. Dual therapy with indinavir/ritonavir 800/100 mg BID and efavirenz 600 mg QD effectively treats patients with combination nucleoside analogue failure: HIV-NAT 009, 48-week analysis. *Sommaire analytique* 566.
  2. Boyd M, Bien D, van Warmerdam P, et al. Lipodystrophy in patients switched to indinavir/ritonavir 800/100 mg BID and efavirenz 600 mg QD after failing nucleoside combination therapy: a prospective, 48-week observational sub-study of HIV-NAT 009. *Sommaire analytique* 738.
-

### Déni de responsabilité

**Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et des traitements en question.**

Le Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE) fournit, de bonne foi, des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH/sida qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos clients à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos clients à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

Nous ne pouvons garantir l'exactitude ou l'intégralité des renseignements publiés ou diffusés par CATIE, ni de ceux auxquels CATIE permet l'accès. Toute personne mettant en application ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni Santé Canada — ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles — n'assume aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE, ou auquel CATIE permet l'accès, sont celles des auteurs et ne reflètent pas les politiques ou les opinions de CATIE ou les points de vue officiels de Santé Canada.

### La reproduction de ce document

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par le Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE). Pour plus d'information, appelez CATIE au 1.800.263.1638.*

### L'équipe

<b>Auteur</b>	Sean Hosein
<b>Révision</b>	RonniLyn Pustil
<b>Aide à la recherche</b>	Tim Rogers
<b>Traduction</b>	André Côté

© CATIE, vol. 15, n° 2,  
février/mars 2003



La Stratégie  
canadienne  
sur le VIH/sida

Financé par Santé Canada  
dans le cadre de la Stratégie canadienne sur le VIH/sida.

### Que fait CATIE ?

CATIE aide les personnes vivant avec le VIH/sida (PVVIH/sida) à faire des choix éclairés en matière de soins de santé, à optimiser leur qualité de vie, à prévenir la progression de la maladie et les infections opportunistes et à réduire l'impact des effets secondaires. CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet, d'un service téléphonique bilingue sans frais, de publications électroniques et imprimées, d'une bibliothèque nationale de référence et d'ateliers tenus dans le cadre de conférences partout au Canada.

### Les autres publications de CATIE

**Un guide pratique de la multithérapie anti-rétrovirale** – Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

**Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH** – Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

*Également dans la série de guides pratiques :*

- Un guide pratique de la nutrition
- Un guide pratique des thérapies complémentaires
- Un guide pratique des plantes médicinales

### Feuilles d'information et suppléments alimentaires

Ces documents offrent un aperçu concis des affections, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

**Le traitement du VIH, tout simplement et en détail** – Renseignements de base sur les traitements.

**Vous et votre santé, édition 1999** – S'adressant à tous les Canadiens et Canadiennes vivant avec le VIH/sida, ce manuel aborde de façon exhaustive les questions sociales, juridiques, sanitaires et pratiques soulevées par l'infection au VIH.

**Vision positive** – Santé holistique, informations et perspectives à l'intention des PVVIH/sida.

**pré\*fix** – Un guide sur la réduction des méfaits à l'intention des consommateurs de drogues séropositifs.

### Communiquez avec nous

**par courrier électronique :** info@catie.ca

**via le Web :** <http://www.catie.ca>

**par téléphone :** 416.203.7122  
(sans frais) 1.800.263.1638

**par télécopieur :** 416.203.8284

**par la poste :** 555, rue Richmond Ouest,  
bureau 505, case 1104  
Toronto (Ontario) M5V 3B1  
Canada