

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

Table des matières

Rapport sur le 4^e Atelier international sur la pharmacologie clinique et la thérapie anti-VIH

A. Introduction	1
B. Le taux de névirapine serait plus élevé chez les femmes	2
C. Le taux d'efavirenz serait plus élevé chez les femmes	2
D. Les nouvelles posologies de l'indinavir exigent toujours une grande consommation d'eau	3
E. Un contrôle régulier des taux d'analogues non nucléosidiques est important, affirment des médecins	4
F. Le point sur le ddI et le ténofovir chez les PVVIH	4
G. Les taux de médicament chez les greffés du foie vivant avec le VIH	5
H. L'atazanavir pourra-t-il accroître les taux d'IP?	5
I. Une nouvelle formulation du nelfinavir sera bientôt offerte	6
J. Le nelfinavir de la société Roche cause-t-il moins de diarrhées?	7

A. Introduction

Lorsque la première génération de médicaments utilisés pour le traitement du VIH, dont l'AZT (Retrovir) et le ddI (Videx), ont vu le jour vers la fin des années 80 et le début des années 90, ils étaient habituellement utilisés en monothérapie, c'est-à-dire seuls. Puisque les combinaisons de médicaments étaient peu utilisées, on s'inquiétait peu du risque que les médicaments interagissent mal les uns avec les autres.

Vers le milieu des années 90, des médicaments plus sophistiqués appelés inhibiteurs de la protéase (IP) ont été mis au point. Contrairement à la première génération de médicaments, ceux-ci sont dégradés dans une large mesure par un groupe d'enzymes du foie. Puisque l'action de ces enzymes peut être perturbée par d'autres médicaments couramment utilisés, le fait de prendre des IP en association avec ces autres médicaments est susceptible d'entraîner une baisse ou une hausse des taux d'IP dans le sang. Si le taux d'un IP augmente, les effets secondaires risquent de s'intensifier. Si le taux d'IP baisse, le médicament n'arrivera plus à supprimer le VIH.

Au fur et à mesure que le nombre d'IP approuvés augmentait, les chercheurs se sont rendus compte qu'il faudrait mener des études pour élucider les interactions qui ont lieu entre ces médicaments dans le corps ainsi que les effets des nouvelles combinaisons. Pour les personnes ayant déjà subi des traitements, le besoin d'études est d'autant plus grand que leurs combinaisons thérapeutiques sont de plus en plus complexes en raison de la résistance du VIH aux médicaments.

Depuis quatre ans, l'atelier international réunit des chercheurs qui mènent des études sur ces interactions pour échanger des données et partager des idées quant aux moyens de composer avec les conséquences des

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

multithérapies complexes. Dans le présent numéro de *TraitementSida*, nous présentons des faits saillants du 4e Atelier international sur la pharmacologie clinique et la thérapie anti-VIH, qui s'est tenu du 27 au 29 mars 2003, à Cannes. Sauf avis contraire, toutes les références se rapportent à cet atelier.

B. Le taux de névirapine serait plus élevé chez les femmes

De façon générale, les recherches sur les médicaments se mènent principalement chez des hommes. Parmi les raisons avancées pour expliquer cela, mentionnons la plus grande complexité physiologique des femmes et les risques éventuels que courrait le fœtus en cas de grossesse.

Il n'empêche que plusieurs médicaments se comportent de manière différente chez les femmes, et d'autres études sont nécessaires. Le recrutement des femmes pour les essais cliniques sur le VIH/sida a été insuffisant, notamment au cours des deux premières décennies de l'épidémie. Par conséquent, l'impact des médicaments anti-VIH chez les femmes, notamment en ce qui concerne les effets secondaires, n'est pas bien compris. Pour corriger cette situation, des chercheurs aux Pays-Bas et en France ont étudié les taux sanguins de plusieurs médicaments — notamment les analogues non nucléosidiques efavirenz (Sustiva) et névirapine (Viramune) — afin de déterminer s'il était possible que les femmes soient plus sensibles à ces médicaments que les hommes. Selon l'analyse effectuée par les chercheurs, les taux de ces médicaments ont tendance, en moyenne, à être considérablement plus élevés chez les femmes que chez les hommes.

Détails de l'étude

Les chercheurs hollandais ont analysé des échantillons de sang prélevés chez 368 sujets (100 femmes, 268 hommes) qui utilisaient la névirapine à raison de 200 mg deux par jour dans le cadre d'une multithérapie. Un taux de névirapine supérieur à 6 mg par litre de sang a été qualifié de « toxique » par les chercheurs.

Résultats

En moyenne, les taux de névirapine furent plus élevés chez les femmes. De plus, un taux « toxique » de névirapine a été observé chez 57 % des femmes, comparativement à 41 % chez les hommes. Il s'agit d'une différence statistiquement significative, c'est-à-dire non attribuable au hasard seulement.

L'équipe de recherche a envisagé plusieurs facteurs qui auraient pu influencer sur le taux de névirapine, y compris :

- âge
- poids corporel
- autres médicaments
- délai entre la dernière dose de névirapine et la prise de sang
- sexe

Le seul facteur qui ait permis de prédire quelles personnes présenteraient un taux de névirapine plus élevé que la normale fut le sexe des sujets. La raison précise de ce phénomène n'est pas claire. Des commentaires additionnels apparaissent dans l'article suivant sur l'efavirenz.

RÉFÉRENCES

1. Craft RM. Sex difference in drug- and non-drug-induced analgesia. *Life Sciences* 2003;72:2675-2688.
2. La Porte C, Burger D, Gyssens I, et al. Gender differences in nevirapine pharmacokinetics, fact or fiction? Abstract 10.

C. Le taux d'efavirenz serait plus élevé chez les femmes

Lorsque utilisé dans le cadre d'une multithérapie anti-VIH, l'efavirenz (Sustiva) s'avère habituellement très efficace, notamment chez les PVVIH qui n'ont jamais été exposés à des médicaments anti-VIH. L'efavirenz peut causer certains effets secondaires, notamment d'ordre neurologique, y compris :

- confusion
- difficulté à s'endormir
- somnolence pendant la journée
- anxiété
- dépression
- rêves intenses, hallucinations, cauchemars

Chez certains patients sous efavirenz, ces effets secondaires se produisent durant les quelques semaines suivant le début du traitement puis s'estompent graduellement. Chez d'autres, ils risquent de persister ou d'apparaître plus tard au cours du traitement.

En moyenne, les chercheurs hollandais et français ont trouvé que le taux sanguin d'efavirenz était plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Par conséquent, les femmes pourraient courir un risque plus important d'effets secondaires que les hommes.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont analysé des échantillons de sang prélevés chez 194 personnes vivant avec le VIH/sida — 38 femmes et 156 hommes — qui recevaient de l'efavirenz à raison de 600 mg une fois par jour.

Résultats

En moyenne, les taux d'efavirenz furent considérablement plus élevés chez les femmes. On a constaté un niveau toxique d'efavirenz dans les proportions suivantes :

- femmes – 26 %
- hommes – 12 %

Cette différence entre les deux groupes est significative du point de vue statistique.

Les chercheurs ont également essayé de trouver des facteurs qui auraient pu accroître le risque de présenter un taux d'efavirenz anormalement élevé. À l'instar de l'étude sur la névirapine, le seul facteur associé à la présence d'un taux élevé d'efavirenz a été le fait d'être femme.

Pourquoi le sexe compte-il?

Les chercheurs ne sont pas certains pourquoi ce problème est plus courant chez les femmes. Une possibilité réside dans les différences hormonales, notamment la supériorité du taux d'estrogène chez les femmes. De plus, certaines femmes prennent de l'estrogène sous forme de contraceptifs oraux ou dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive. Il se peut que l'estrogène perturbe la dégradation de l'efavirenz dans le foie et qu'elle en fasse augmenter le niveau sanguin. Les chercheurs n'ont pas déterminé si certaines des participantes étaient enceintes ou ménopausées, deux états qui peuvent influencer sur les taux hormonaux. Le fait que les femmes aient généralement un corps plus petit que les hommes aurait pu être un facteur aussi.

Les chercheurs affirment que les médecins devraient être alertés au risque accru de toxicité que courent les femmes utilisant l'efavirenz ou la névirapine. La présente étude s'ajoute à plusieurs autres qui ont souligné l'importance pour les médecins d'avoir un accès facile et abordable à des laboratoires ayant de l'expérience en ce qui a trait à la surveillance des taux de médicaments.

RÉFÉRENCE

Burger DM, La Porte CJL, van der Ende ME, et al. Gender-related differences in efavirenz pharmacokinetics. Abstract 15.

D. Les nouvelles posologies de l'indinavir exigent toujours une grande consommation d'eau

Lorsque l'inhibiteur de la protéase indinavir (Crixivan) est arrivé sur le marché au milieu des années 90, il se prenait à raison de 800 mg toutes les huit heures. Une telle rigueur était nécessaire pour que les concentrations sanguines du médicament puissent demeurer élevées pendant le plus longtemps possible.

Plusieurs années plus tard, les chercheurs ont découvert que le fait d'associer des doses moins élevées et moins fréquentes de l'indinavir à un autre inhibiteur de la protéase, soit le ritonavir (Norvir), donnait lieu à une augmentation du taux sanguin d'indinavir qui se maintenait pendant longtemps. Dans ce genre de combinaison, la posologie habituelle de l'indinavir est de 800 mg deux fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir, également deux fois par jour.

Les effets secondaires de l'indinavir comprennent des calculs rénaux et de la douleur aux côtés. Pour réduire le risque de ce problème, les utilisateurs de l'indinavir sont censés boire au moins 1,5 litre d'eau par jour, en plus des autres liquides qu'ils consomment habituellement. Des chercheurs à Belgrade, en Serbie, ont mené une étude pour comparer les effets secondaires de l'indinavir utilisé seul toutes les huit heures et ceux de l'indinavir « boosté » au ritonavir à raison de deux prises par jour. Voici la répartition des sujets :

- indinavir seul toutes les huit heures – 37 sujets
- indinavir « boosté » deux fois par jour – 12 sujets

En moyenne, le suivi a duré quatre ans et demi.

Résultats

Au cours de l'étude, les sujets ont présenté des calculs rénaux dans les proportions suivantes :

- indinavir seul toutes les huit heures – 19 %
- indinavir « boosté » deux fois par jour – 33 %

En analysant les données, les médecins ont trouvé que les sujets qui recevaient de l'indinavir « boosté » étaient quatre fois plus susceptibles de présenter des calculs rénaux que les autres sujets. Il faut se rappeler que ces résultats proviennent d'un seul centre de recherche. Pourtant, s'ils sont confirmés par d'autres cliniques, cela soulèvera la question de savoir combien d'eau supplémentaire les PVVIH doivent boire lorsqu'elles prennent de l'indinavir en association avec du ritonavir.

RÉFÉRENCE

Dragovic G and Jevtovic DJ. Incidence of nephrolithiasis induced with indinavir plus ritonavir (boosting dose) in HIV-infected patients. Abstract 25.

E. Un contrôle régulier des taux d'analogues non nucléosidiques est important, affirment des médecins

Parmi les différentes catégories de médicaments anti-VIH, on retrouve les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (également dite analogues non nucléosidiques ou INNTI). Trois médicaments appartenant à cette catégorie sont actuellement sur le marché :

- delavirdine (Rescriptor)
- efavirenz (Sustiva)
- névirapine (Viramune)

De ces trois médicaments, l'efavirenz et la névirapine sont les plus couramment utilisés. Lorsque pris dans le cadre d'une multithérapie, ces médicaments sont généralement efficaces. Cependant, certaines études ont permis de constater que l'efavirenz semble posséder une activité anti-VIH plus importante que la névirapine. Pour en savoir plus, des chercheurs à Paris ont mené une étude subsidiaire dans le cadre de l'essai clinique ANRS 088.

Détails de l'étude

Même si les sujets recrutés pour cette étude prenaient de nombreux médicaments, nous mettrons l'accent sur les 186 sujets qui prenaient de l'efavirenz et les 120 sujets qui prenaient de la névirapine. Tous les sujets avaient déjà été exposés à des médicaments anti-VIH et quelques-uns avaient utilisé des analogues non nucléosidiques. Les chercheurs ont analysé leurs données pour déterminer les raisons pour lesquelles certains sujets n'ont pas bénéficié d'une suppression virale après 12 semaines de traitement.

Résultats

Après 12 semaines, la charge virale se situait à moins de 200 copies (le seuil utilisé pour évaluer la charge virale dans le cadre de cette étude) chez les proportions suivantes de sujets :

- sujets sous efavirenz – 56 %
- sujets sous névirapine – 28 %

La vérification des échantillons de sang a permis aux chercheurs de découvrir que le taux de médicament était « adéquat » chez les proportions suivantes de sujets :

- efavirenz – 90 %
- névirapine – 57 %

Cette différence dans l'atteinte d'un taux de médicament « adéquat » est significative du point de vue statistique.

Les résultats de cette étude pourraient expliquer pourquoi certains patients sous névirapine ne bénéficient pas d'une suppression virale complète sous l'effet de ce médicament. Ils soulignent également la nécessité de mesurer le taux sanguin du médicament et d'en ajuster le dosage si celui-ci s'avère trop faible.

RÉFÉRENCE

Peytavin G, Meynard JL, Lamotte C, et al. Impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) plasma concentrations on virological response to antiretroviral therapy in HIV-1 infected NNRTI naïve-patients enrolled in ANRS 088 trial. Abstract 17.

F. Le point sur le ddI et le ténofovir chez les PVVIH

Le ténofovir (Viread), un analogue nucléotidique, est un médicament relativement nouveau utilisé dans les pays riches pour lutter contre l'infection au VIH. L'un des avantages du ténofovir réside dans le fait qu'il interagit avec peu de médicaments anti-VIH. Il n'empêche, cependant, que de plus amples informations sur les effets secondaires et les interactions associés au ténofovir devraient voir le jour au fur et à mesure que le nombre de patients recevant ce traitement augmentera.

Dans le cadre d'expériences menées l'an dernier chez des sujets séronégatifs en bonne santé, des chercheurs ont trouvé que le taux de ddI (Videx, Videx EC), un analogue nucléosidique, augmentait « dramatiquement » lorsque celui-ci était utilisé en combinaison avec du ténofovir. Le fait de prendre le médicament avec ou sans nourriture n'a pas eu d'impact sur cet effet. Puisque l'absorption et la dégradation des médicaments peuvent différer chez les personnes séronégatives comparativement aux personnes séropositives, des chercheurs parisiens ont mené une étude pour élucider les interactions entre ces deux médicaments chez les personnes ayant le VIH.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont évalué les données recueillies auprès de 54 PVVIH (15 % de femmes, 85 % d'hommes) et leur ont donné les médicaments suivants :

- Videx EC 400 mg/jour pris à jeun
- ténofovir 300 mg/jour pris avec un repas

Résultats

L'analyse des échantillons de sang a révélé que les taux de ddI étaient considérablement plus élevés que normalement. Par contre, l'usage de ddI n'a pas influé sur les taux de ténofovir. Cette étude confirme que le taux de ddI s'accroît chez les patients recevant du ténofovir.

Dans d'autres expériences, le fabricant du ddI, Bristol-Myers Squibb, a évalué différentes posologies du médicament (200 mg, 250 mg et 325 mg) chez des utilisateurs du ténofovir. Ils ont trouvé que la prise de 250 mg de ddI en association avec du ténofovir (avec un repas) favorisait l'atteinte d'un taux de ddI normal, c'est-à-dire comparable à celui qui s'observe lorsque le ddI est pris à raison de 400 mg sans ténofovir. La compagnie recommande donc aux médecins de prescrire une dose de 250 mg de ddI à leurs patients utilisant du ténofovir.

RÉFÉRENCE

1. Lamotte C, Kirstetter M, Landman R, et al. Elevated levels of didanosine plasma concentrations in HIV-infected patients treated by tenofovir disoproxil fumarate enteric coated-ddI containing regimen. Abstract 59.

G. Les taux de médicament chez les greffés du foie vivant avec le VIH

Plusieurs PVVIH sont également infectées par le virus de l'hépatite C (HVC). L'infection chronique au VHC risque de provoquer de graves dommages au foie, au point même de nécessiter une greffe. À l'époque précédant l'arrivée de la multithérapie antirétrovirale, l'espérance de vie des PVVIH était relativement courte, et les centres de transplantation hésitaient à offrir des greffes à celles-ci en raison du faible nombre d'organes à leur disposition. Un autre problème résidait dans l'effet immunosuppresseur des médicaments qu'il fallait prendre pour assurer la survie de l'organe greffé. Les médecins s'inquiétaient donc de voir apparaître des infections potentiellement mortelles chez les PVVIH si des médicaments immunosuppresseurs étaient utilisés. Cependant, depuis l'avènement de la multithérapie, certains centres de transplantation effectuent des greffes d'organes chez des PVVIH qui font ensuite l'objet d'un suivi.

L'un des médicaments utilisés pour protéger l'organe transplanté contre les agressions du système immunitaire s'appelle le tacrolimus (Prograf). Le tacrolimus présente des problèmes parce qu'il est dégradé par les mêmes enzymes du foie que les

inhibiteurs de la protéase et les analogues non nucléosidiques. Il est donc possible que le taux de tacrolimus soit perturbé par la présence des médicaments anti-VIH. Si le taux de tacrolimus est trop faible, le nouvel organe risque d'être attaqué et endommagé. S'il est trop élevé, l'affaiblissement du système immunitaire risque d'empirer et de graves infections pourraient survenir. Il se pourrait également que le tacrolimus influe sur les niveaux des médicaments utilisés contre le VIH.

Des chercheurs à Miami ont surveillé de près des PVVIH qui ont reçu une greffe du foie et qui ont pris des inhibiteurs de la protéase et(ou) des analogues non nucléosidiques en association avec du tacrolimus. Nous résumons ci-dessous leurs données, lesquelles sont fondées sur l'analyse de 433 échantillons de sang prélevés chez sept PVVIH :

- De façon générale, le taux sanguin de tacrolimus a augmenté considérablement chez les PVVIH qui recevaient les inhibiteurs de la protéase lopinavir (dans Kaletra), amprénavir (Agenerase) ou nelfinavir (Viracept);
- Le taux de tacrolimus a diminué chez les PVVIH ayant reçu de l'efavirenz (Sustiva), un analogue non nucléosidique;
- Les médicaments suivants n'auraient pas eu d'effet sur le taux de tacrolimus : l'analogue non nucléosidique névirapine (Viramune), une association d'analogues nucléosidiques sous forme de Trizivir (AZT, 3TC et abacavir) et l'analogue nucléotidique ténofovir (Viread).

Le fait que les chercheurs mènent des études sur ces interactions est encourageant. La prochaine étape consistera à faciliter l'accès des PVVIH aux greffes d'organe afin de leur prolonger la vie.

RÉFÉRENCE

Neff G, Tzakes A, Safdar K and Jayaweera D, et al. liver transplantation in HIV, complex pharmacokinetic interactions between tacrolimus and highly active antiretroviral therapy. Abstract 57.

H. L'atazanavir pourra-t-il accroître les taux d'IP?

Lorsque l'inhibiteur de la protéase (IP) ritonavir (Norvir) a été commercialisé en Amérique du Nord vers le milieu des années 90, il était le seul IP dans la majorité des combinaisons thérapeutiques des PVVIH qui s'en servaient. Les expériences de laboratoire ont permis de constater que le ritonavir a pour effet d'inhiber les enzymes hépatiques dont

le rôle consiste à dégrader les autres IP. De plus, dans le cadre d'expériences menées chez des PVVIH recevant l'IP saquinavir (Invirase), on a trouvé que le ritonavir faisait augmenter considérablement le taux de celui-ci dans le sang et ce, pendant de longues périodes. À ce moment-là, lorsque le saquinavir était le seul IP dans une combinaison, il se prenait trois fois par jour. Pourtant, lorsque le saquinavir était utilisé en association avec du ritonavir, le dosage de celui-là pouvait être réduit considérablement et le médicament pouvait se prendre deux fois par jour. Un effet semblable a été observé lorsque le ritonavir se prenait en association avec un autre IP du nom d'indinavir (Crixivan).

En 2000, les Laboratoires Abbott, fabricant du ritonavir, ont commencé à commercialiser un nouveau traitement appelé Kaletra, lequel renferme deux inhibiteurs de la protéase dans une seule capsule, à savoir le ritonavir et le lopinavir. Dans Kaletra, le rôle du ritonavir consiste à faire augmenter le taux de lopinavir dans le sang.

Si on fait état de l'évolution de l'utilisation du ritonavir, c'est pour souligner le fait que, à l'heure actuelle dans les pays riches, peu de PVVIH utilisent ce médicament seul. Chez la plupart des PVVIH qui s'en servent, le ritonavir se prend à raison de petites doses afin d'accroître le niveau d'un autre IP.

Il se peut qu'un sort semblable soit réservé à l'atazanavir (Rayataz), un inhibiteur de la protéase actuellement à l'étude. La puissance d'action de celui-ci se compare à celles de l'amprénavir (Agenerase) et du nelfinavir (Viracept). L'atazanavir, qui se prend une seule fois par jour, devrait être approuvé en juin 2003 aux États-Unis et en 2004 au Canada. Puisque l'atazanavir influe de manière plus avantageuse sur les taux de cholestérol et de triglycérides et qu'il semble provoquer moins de diarrhées et de nausées que le ritonavir, on s'intéresse de plus en plus à son utilisation éventuelle pour accroître les niveaux des autres IP.

Tout comme le ritonavir, l'atazanavir possède la faculté d'interférer avec la dégradation, dans le foie, du saquinavir sous forme de capsule de gélatine molle (Fortovase). Lors d'expériences menées chez des humains, l'atazanavir a fait augmenter le taux de saquinavir dans le sang de façon considérable. Jusqu'à récemment, aucune information sur l'interaction entre l'atazanavir et Invirase (saquinavir sous forme de capsules dures) n'avait été fournie parce que les chercheurs utilisaient toujours Fortovase pour leurs expériences. Bien qu'Invirase soit la formulation ancienne du saquinavir, plusieurs PVVIH préfèrent Invirase à Fortovase parce qu'il

provoque moins d'inconfort gastro-intestinal, est plus petit et se range de façon plus simple.

Détails de l'étude et résultats

Des chercheurs aux États-Unis ont recruté 12 hommes séropositifs à qui ils ont donné 400 mg d'atazanavir une fois par jour en association avec divers dosages d'Invirase, dont 1 200 mg et 1 600 mg, une fois par jour.

Selon les chercheurs, le taux sanguin d'Invirase était élevé chez au moins sept sujets. Les chercheurs ont comparé les taux d'Invirase observés dans cette étude avec ceux observés dans le cadre d'études antérieures où le médicament a été utilisé comme seul IP. Ils ont constaté des taux d'Invirase supérieurs dans le cadre de l'étude atazanavir-Invirase que lors des études sur le seul Invirase. Des recherches plus poussées sont nécessaires pour déterminer les meilleurs dosages à utiliser lorsque l'atazanavir et Invirase sont utilisés en combinaison. Cette étude montre clairement que l'atazanavir peut accroître considérablement les taux d'Invirase. Restez à l'écoute pour d'autres informations sur l'atazanavir à titre de stimulant des IP à l'avenir.

RÉFÉRENCE

Prelutsky D, Salvato P and Falcon R. Pharmacokinetics of saquinavir hard gel (Invirase) when combined with atazanavir. Abstract 64.

I. Une nouvelle formulation du nelfinavir sera bientôt offerte

À la fin des années 90, l'inhibiteur de la protéase nelfinavir (Viracept) a été commercialisé en Amérique du Nord. Le nelfinavir se prend à raison de 1 250 mg deux fois par jour avec de la nourriture. Pour les adultes, la formulation actuelle consiste en des comprimés dosés à 250 mg. Les PVVIH qui prennent ce médicament doivent donc en avaler cinq comprimés lors de chaque prise.

En avril 2003, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé une nouvelle formulation du nelfinavir, soit un comprimé renfermant 625 mg du médicament. Ainsi, les PVVIH qui recevront cette nouvelle formulation n'auront désormais que deux comprimés à prendre, deux fois par jour (avec des aliments). Les nouveaux comprimés de 625 mg devraient être offerts dans les pharmacies américaines dès la fin juin. La nouvelle formulation devrait être accessible au Canada en juin 2004.

À l'instar de plusieurs inhibiteurs de la protéase, le nelfinavir est susceptible de provoquer la diarrhée

chez certaines PVVIH. Dans un communiqué de presse diffusé par Agouron Pharmaceuticals, la compagnie a affirmé que ce problème « pourrait » s'aggraver chez les PVVIH recevant la nouvelle formulation. La compagnie n'a toutefois pas fourni de données concernant la proportion d'utilisateurs qui risquent d'avoir ce problème. Aux utilisateurs de l'ancienne formulation plusieurs médecins proposent la prise de suppléments de calcium ou de fibres alimentaires pour contrôler les diarrhées. Il y a lieu de croire que ces suppléments seront toujours nécessaires lorsque les nouveaux comprimés seront utilisés.

Agouron a autorisé une autre compagnie pharmaceutique, soit Hoffmann-La Roche, à vendre le nelfinavir dans les marchés à l'extérieur de l'Amérique du Nord. Roche a récemment mis au point sa propre formulation nouvelle du nelfinavir, soit un comprimé de 625 mg. Il est possible que la version de Roche provoque moins de diarrhées que les anciens comprimés dosés à 250 mg. Ce sujet est abordé en plus de détails dans l'article suivant.

RÉFÉRENCES

1. Anonymous. FDA approves new, more convenient formulation of widely used HIV medicine, Viracept. Press release. 30 April 2003.
2. Kaeser B, Akintola D-J, Saifulanwar A, et al. Improved gastrointestinal tolerability of Roche nelfinavir 625 mg film-coated tablets. Poster 6.4.
3. Anonymous. Roche to file Viracept 625 mg in EC. *SCRIP*. 9 April 2003, page 22.

J. Le nelfinavir de la société Roche cause-t-il moins de diarrhées?

En plus du principe actif, soit le nelfinavir, chaque comprimé de ce dernier renferme d'autres ingrédients inactifs. La société pharmaceutique Hoffmann-La Roche vient de mettre au point sa propre formulation nouvelle du nelfinavir, soit un comprimé dosé à 625 mg. Le pourcentage d'ingrédients inactifs à l'intérieur de chaque comprimé est différent de celui de l'ancienne formulation. Cette modification de la teneur en ingrédients inactifs pourrait être responsable de la réduction de l'incidence de diarrhée que Roche attribue à sa nouvelle formulation.

Étude 1 — Détails et résultats

Dans le cadre d'une étude menée auprès de 48 sujets séronégatifs en bonne santé, les chercheurs ont donné à la moitié d'entre eux l'ancienne formulation du nelfinavir et à l'autre moitié, la nouvelle formulation

de Roche; tous les sujets prenaient les médicaments avec des aliments. Les sujets ont pris les médicaments pendant une semaine, durant laquelle les chercheurs ont évalué l'incidence de diarrhée et d'autres effets secondaires. Les sujets ont éprouvé des problèmes gastro-intestinaux (flatulence, diarrhée, douleur intestinale) dans les proportions suivantes :

- ancienne formulation – 72 %
- nouvelle formulation de Roche – 48 %

De plus, les chercheurs ont constaté que le taux de nelfinavir était environ 30 % plus élevé chez les sujets ayant reçu la nouvelle formulation comparativement à l'ancienne.

Étude 2 — Détails

Puisque les effets secondaires peuvent différer chez les personnes séronégatives comparativement aux personnes séropositives, Roche a financé une étude pour évaluer les formulations ancienne et nouvelle chez des personnes vivant avec le VIH. Deux catégories de sujets ont été recrutées comme suit :

- Groupe 1 : 62 sujets qui utilisaient déjà l'ancienne formulation dans le cadre d'une combinaison antirétrovirale ont été observés pendant deux semaines avant de changer celle-là pour la nouvelle formulation; ils furent ensuite suivis pendant au moins quatre semaines;
- Groupe 2 : 20 sujets qui n'avaient jamais été exposés à des médicaments anti-VIH ou qui n'utilisaient pas de nelfinavir au moment du recrutement ont reçu la nouvelle formulation dans le cadre d'une combinaison antirétrovirale et furent observés pendant un minimum de quatre semaines.

Résultats de l'étude 2 — Groupe 1

Chez le groupe ayant substitué la nouvelle formulation à l'ancienne, la proportion de sujets souffrant de diarrhées, quelle qu'en soit l'intensité, est passée de 50 % avant le changement à environ 26 % après quatre semaines. Chez ce groupe, 11 sujets sur 62 ont utilisé des médicaments antidiarrhéiques à un moment donné de l'étude.

Résultats de l'étude 2 — Groupe 2

Chez les sujets n'ayant jamais utilisé de nelfinavir et qui ont reçu la formulation de Roche, 70 % n'ont pas eu de diarrhée jusqu'à la quatrième semaine de l'étude. Les autres (30 %) ont souffert de diarrhées « légères » au cours des quatre semaines du traitement. Pendant les deux premières semaines, entre 10 % et 15 % des sujets se sont plaints de diarrhées « sévères », lesquelles se sont atténuées par la suite.

Les taux de nelfinavir étaient toujours plus élevés chez les sujets ayant reçu les comprimés de 625 mg mis au point par Roche, comparativement à l'ancienne formulation. Des essais cliniques se poursuivent pour déterminer si ces effets (amélioration de la tolérance, plus grande facilité d'usage et accroissement du taux de nelfinavir) contribuent à améliorer l'efficacité du médicament.

RÉFÉRENCES

1. Kaeser B, Akintola D-J, Saifulanwar A, et al. Improved gastrointestinal tolerability of Roche nelfinavir 625 film-coated tablets in comparison with nelfinavir 250 mg film-coated tablets (Viracept): an evaluation in healthy volunteers. Poster 6.4.
 2. Charoin J-E, Oxley P, Gerber M, et al. Pharmacokinetics of Roche nelfinavir 625 mg film-coated tablets and nelfinavir 250 mg film-coated tablets (Viracept) are comparable. Poster 6.5.
 3. Nieto-Cisneros L, Johnson M, Horban A, et al. Investigation of the gastrointestinal tolerability and pharmacokinetics of the Roche nelfinavir 625 mg film-coated tablets in comparison with nelfinavir 250 mg film-coated tablets (Viracept) in HIV patients. Poster 6.6.
-

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

Auteur	Sean Hosein
Révision	RonniLyn Pustil
Aide à la recherche	Tim Rogers
Traduction	André Côté

© CATIE, vol. 15, n° 3,
avril/mai 2003



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**

Feuillets 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