

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

Table des matières

EFFETS SECONDAIRES

A. Les suspects usuels	1
B. Une courte histoire de la thérapie anti-VIH	2
C. Des effets secondaires bizarres	3
<i>Des faits saillants sélectionnés du 4^e Atelier international sur les effets indésirables des médicaments et la lipodystrophie liée au VIH</i>	
D. Le point sur les graisses	4
E. Un appel aux volontaires	5
F. L'acide lactique et les dommages causés par les analogues nucléosidiques	6
G. Pas d'analogues nucléosidiques SVP	6
H. La fonte des graisses — l'AZT contre le d4T	7
I. Le blues du sucre	7
J. La prévision des distorsions corporelles	8
K. La niacine contre les excès de triglycérides	8
L. Des suppléments contre les diarrhées induites par le nelfinavir	9

EFFETS SECONDAIRES

A. Les suspects usuels

Dans le présent numéro consacré aux « Effets secondaires », nous mettons l'accent sur les rapports présentés dernièrement dans le cadre du 4^e Atelier international sur les effets indésirables des médicaments et la lipodystrophie liée au VIH, qui avait lieu du 22 au 25 septembre 2002 à San Diego. Avant de faire état des données intéressantes présentées lors de cette rencontre, nous allons dresser une liste des médicaments anti-VIH les plus couramment utilisés en plus de revoir brièvement les débuts de la thérapie anti-VIH. Il est important de porter ainsi un regard sur le passé si nous voulons mieux comprendre les effets secondaires qu'il convient de regrouper sous le terme « syndrome de lipodystrophie du VIH ».

Voici une liste de médicaments anti-VIH couramment utilisés dans les pays développés :

Analogues nucléosidiques

- AZT (zidovudine, Retrovir)
- abacavir (ABC, Ziagen)
- ddI (didanosine, Videx EC)
- d4T (stavudine, Zerit)
- 3TC (lamivudine, Epivir)

Analogues nucléotidiques

- ténofovir (Viread)

Analogues non nucléosidiques (INNTI)

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

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

Inhibiteurs de la protéase

- amprénavir (Agenerase)
- atazanavir (Zrivid) – pas encore approuvé au Canada
- indinavir (Crixivan)
- lopinavir (Kaletra)
- nelfinavir (Viracept)
- ritonavir (Norvir)
- saquinavir (Fortovase, Invirase)

Couramment utilisés en Amérique du Nord, les termes multithérapie antirétrovirale, traitement d'association, HAART et cocktail désignent une combinaison de médicaments anti-VIH qui comprend habituellement un inhibiteur de la protéase et/ou un analogue non nucléosidique ainsi qu'un ou plusieurs analogues nucléosidiques.

B. Une courte histoire de la thérapie anti-VIH

Au début des années 90, la thérapie anti-VIH consistait habituellement en un seul médicament que l'on prenait plusieurs fois par jour. Le médicament en question, soit l'AZT, le ddI ou le ddC, faisait partie de la famille des analogues nucléosidiques. (Rappelons que le ddC est rarement utilisé aujourd'hui en Amérique du Nord.) D'autres analogues nucléosidiques ont vu le jour vers le milieu des années 90, et les médecins ont commencé à prescrire des combinaisons de ces médicaments. Considérés comme peu puissants aujourd'hui, les bithérapies nucléosidiques (deux analogues nucléosidiques en combinaison) parvenaient tout de même à accroître ou à maintenir le nombre de cellules CD4+ chez certaines personnes ayant le VIH (PVVIH), du moins pendant quelque temps. Jusqu'au milieu de la décennie, les effets secondaires couramment associés aux analogues nucléosidiques étaient les suivants :

- lésions nerveuses dans les mains et/ou les pieds – neuropathie périphérique
- dommages à la moelle osseuse
- enflure douloureuse du pancréas – pancréatite
- faiblesse musculaire

Les nouveaux médicaments entraînent de nouveaux espoirs

En 1996, une nouvelle famille de médicaments appelés inhibiteurs de la protéase (IP) a vu le jour dans les pays riches. Lorsque utilisés en association avec des analogues nucléosidiques, les IP faisaient preuve d'une puissante activité anti-VIH et contribuaient à accroître spectaculairement le nombre

de CD4+ chez des personnes atteintes du sida. Par conséquent, plusieurs PVVIH commençaient à se remettre de complications liées au sida qui avaient été difficiles à soigner. De plus, le nombre de décès a diminué. À mesure que la nouvelle des résultats dramatiques obtenus grâce aux IP se répandait, un nouvel optimisme émergeait. Les inconvénients associés aux combinaisons comportant des IP se limitaient généralement à la nausée et à la diarrhée ainsi qu'à quelques cas de calculs rénaux chez les utilisateurs de l'indinavir (Crixivan).

En 1997, on a commencé à faire état de l'apparition d'effets secondaires bizarres chez les PVVIH sous multithérapie. En premier lieu, on a observé des taux de glycémie (quantité de sucre dans le sang) supérieurs à la normale chez des personnes qui ne souffraient pas de diabète. Plus troublant encore fut un rapport en provenance d'Atlanta dans lequel on faisait état de distorsions bizarres de la forme corporelle chez un homme, notamment l'apparition de dépôts de graisses sur la nuque et les épaules. On n'a pas tardé à qualifier ce problème de « bosse de bison ». Au moment où la bosse est apparue, le patient en question utilisait de l'AZT, du 3TC et de l'indinavir depuis trois ans, huit mois et six mois respectivement. L'état du malade laissait les médecins perplexes parce que ce genre de problème n'avait pas été observé couramment chez les PVVIH. Le problème se produisait parfois chez des alcooliques de sexe masculin et des personnes atteintes d'un trouble hormonal appelé syndrome de Cushing. Cependant, les tests réalisés n'ont permis de constater aucun trouble hormonal évident et le patient en question ne buvait pas d'alcool. Les médecins ont soupçonné l'indinavir d'être la source de son problème.

La publication du cas ci-dessus fut suivie de l'apparition de plusieurs rapports semblables dans la « Crix list », un forum de discussion électronique destiné aux PVVIH. Étant donné que l'infection au VIH n'avait jamais été associée à l'apparition d'une bosse de bison auparavant ainsi que la relative nouveauté des inhibiteurs de la protéase (IP), les gens avaient tendance à attribuer ce « nouveau » problème à ces derniers. Toutefois, en 1998, des médecins à San Francisco ont publié un rapport sur huit patients (tous des hommes) qui avaient développé une bosse de bison sous l'effet d'une thérapie anti-VIH. Chose intéressante, quatre d'entre eux ne prenaient qu'un ou deux analogues nucléosidiques et aucun inhibiteur de la protéase.

Voici les traitements utilisés par les huit patients en question :

1. AZT et ddI
2. AZT et ddC
3. AZT
4. ddI
5. AZT, 3TC et indinavir
6. AZT, ddI et indinavir
7. 3TC, delavirdine et nelfinavir
8. 3TC, ddI et indinavir

Voici quelques renseignements clés au sujet des patients :

- La moyenne d'âge était de 46 ans.
- En moyenne, ils vivaient avec le VIH depuis 10 ans.
- Les quatre premiers patients n'avaient jamais pris d'IP.
- Des tests sanguins approfondis n'ont révélé aucun trouble hormonal important qui aurait pu contribuer à l'apparition d'une bosse de bison.
- Fait significatif, ces hommes présentaient un taux moyen de triglycérides (type de graisse présente dans le sang) deux fois supérieur à la normale.
- Dans les trois ans précédant l'apparition de la bosse de bison, seul un patient avait utilisé des corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse et aucun d'entre eux n'avait reçu de testostérone.

Les chercheurs n'arrivaient pas à expliquer l'origine des bosses de bison. Cette étude révèle cependant que les dépôts de graisses peuvent se produire chez les PVVIH qui utilisent des analogues nucléosidiques sans IP. Vers la fin des années 90, d'autres sortes de distorsions corporelles ont commencé à se produire. Nous en parlons en détails dans le prochain article.

RÉFÉRENCES

1. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, et al. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:867-870.
2. Hengel RL, Watts NB and Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997;350:1596.

C. Des effets secondaires bizarres

À la fin de 1998, des médecins partout au monde ont commencé à recueillir des informations sur des altérations bizarres de la forme corporelle et des perturbations des lipides sanguins et des hormones auprès de leurs patients sous multithérapie. L'ensemble de ces effets secondaires s'appelle le « syndrome de lipodystrophie ». Bien qu'il n'existe aucun consensus quant à une définition de ce

syndrome, les caractéristiques courantes de la lipodystrophie sont les suivantes :

Changements dans les graisses corporelles

- On observe une perte de graisses sous-cutanées (sous la peau), notamment sur le visage, les bras et les jambes. Cela entraîne l'affaissement des joues et accroît la visibilité des veines dans les bras et les jambes.
- On observe également une accumulation de graisses profondes au niveau du ventre et des seins (surtout chez les femmes). Il importe de noter que l'augmentation du volume des seins est souvent attribuable à une croissance anormale des tissus mammaires (glandes, canaux). L'accumulation de graisses est une caractéristique fréquente de la lipodystrophie, mais ce n'est pas le cas de la bosse de bison. On observe parfois de petits dépôts de graisse sur l'abdomen et le dos.

Changements dans les taux d'insuline et de glucose sanguin

- L'insuline est une hormone qui aide à maintenir un taux de sucre sanguin (glycémie) normal en aidant les cellules à absorber du glucose. Chez les PVVIH atteintes de lipodystrophie, on peut observer une élévation de la glycémie. Cela se produit parce que l'insuline ne parvient plus à agir comme auparavant – les cellules sont moins sensibles à son action. On qualifie cet état d' « insulino-résistance ». Pour remédier à cette sensibilité réduite à l'insuline, le corps se met à libérer davantage d'hormone dans le sang. Il s'ensuit donc que plusieurs PVVIH atteintes de lipodystrophie présentent un taux élevé d'insuline. À long terme, les cas graves d'insulino-résistance risquent d'entraîner le diabète.

Lipides – cholestérol et triglycérides

- Une autre caractéristique courante de la lipodystrophie est une élévation anormale des taux de cholestérol et de triglycérides. Une élévation prolongée des taux de lipides – une affection appelée « dyslipidémie » – peut accroître le risque de maladie cardiovasculaire et de diabète. De mauvaises habitudes alimentaires, le tabagisme et un manque d'activité physique peuvent également accroître les risques à cet égard.

Il importe de mentionner que les trois catégories d'effets secondaires ci-dessus ne se produisent pas nécessairement en même temps chez tout le monde. Par exemple, certaines personnes présentent une accumulation de graisses mais aucune perte de graisses, ou vice versa. De plus, si elles sont décelées

précocement, l'insulinorésistance et l'élévation des taux de lipides peuvent être corrigées dans certains cas. Les interventions nécessaires comprennent l'amélioration du régime alimentaire, l'exercice et le recours à certains suppléments et médicaments dits hypolipémiants (qui réduisent les taux de lipides).

L'origine précise de ces effets secondaires reste à éclaircir. Toutefois, nous savons que la lipodystrophie n'existait pas avant 1996 et que sa cause réside vraisemblablement dans les facteurs suivants :

- les médicaments anti-VIH
- la réponse du corps aux médicaments anti-VIH

Dans le présent numéro de *TraitementSida*, nous examinons de récentes données qui pourraient élucider certains aspects du syndrome de lipodystrophie. Signalons que CATIE vient de publier un ouvrage intitulé *Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH* qui regorge de conseils utiles en ce qui concerne la prise en charge des effets indésirables des médicaments. Il est disponible sous forme imprimée ainsi que dans notre site Web à l'adresse www.catie.ca.

RÉFÉRENCES

1. Chen D, Misra A and Garg A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87(11):4845-4856.
2. Behrens GMN, Boerner A-R, Weber K, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *Journal of Clinical Investigation* 2002;110(9):1319-1327.
3. Bastard J-P, Caron M, Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002;359:1026-1031.

Des faits saillants sélectionnés du 4^e Atelier international sur les effets indésirables des médicaments et la lipodystrophie liée au VIH

D. Le point sur les graisses

Selon certains, les conférences précédentes sur la lipodystrophie mettaient trop l'accent sur la description et la documentation du syndrome de lipodystrophie. Lors de la toute récente édition de la conférence, on s'est davantage efforcé d'expliquer les causes de la lipodystrophie. De dire un délégué :

Il y avait beaucoup de vieux chercheurs qui montraient des diapos de souris en racontant comment les médicaments perturbaient leur système immunitaire. Lorsqu'on leur demandait de commenter la pertinence des données pour les humains, ils disaient que leurs connaissances étaient limitées aux souris.

Bien que cette description ne soit pas sans fondement, plusieurs présentations sur des études menées chez des humains ont également été données. Mais avant d'en rendre compte, nous tenons à faire état de plusieurs recherches de laboratoire importantes dont les résultats jettent une lumière sur quelques aspects du syndrome de lipodystrophie. Mentionnons que toutes les références ci-dessus se rapportent à l'atelier sur les effets indésirables et la lipodystrophie, sauf avis contraire.

Les graisses et l'indinavir

Étant donné que les modifications des graisses ont un impact important et visible sur la forme corporelle, beaucoup de recherches se poursuivent sur les cellules adipeuses (adipocytes). Les chercheurs veulent savoir de quelle manière les médicaments anti-VIH influent sur la croissance de ces cellules.

Une équipe de chercheurs parisiens dirigée par la Dre Jacqueline Capeau a fait croître des cellules adipeuses dans des éprouvettes. Les chercheurs ont exposé les cellules à l'inhibiteur de la protéase indinavir (Crixivan) à raison de dosages semblables à ceux utilisés chez les humains sous traitement. L'équipe a trouvé que l'indinavir empêchait les cellules d'atteindre la maturité. En effet, on a observé une diminution de 50 % de la croissance des cellules adipeuses sous l'effet du médicament. Cela se serait produit parce que l'indinavir aurait pour effet d'endommager des protéines clés essentielles à la maturation des adipocytes.

La thérapie repose sur plus d'un médicament

Les expériences menées sur l'indinavir ont donné des résultats utiles. Cependant, étant donné que les PVVIH utilisent plusieurs médicaments en association, des études sur d'autres médicaments seraient pertinentes aussi. À cette fin, des chercheurs de Liverpool ont réalisé des études de laboratoire sur des adipocytes. Ils ont exposé ces derniers à des combinaisons d'analogues nucléosidiques (AZT, d4T, ddI, ddC, 3TC) ainsi qu'à des inhibiteurs de la protéase (indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir).

De façon générale, l'équipe a trouvé que les analogues nucléosidiques semblaient peu toxiques pour les

cellules adipeuses. De plus, ces médicaments n'ont pas semblé perturber la croissance de ces cellules. Toutefois, les inhibiteurs de la protéase ont eu un effet différent. Il semble que ces derniers empêchent les triglycérides de s'accumuler à l'intérieur des cellules (d'où leur passage éventuel dans le sang). Les IP ont également stimulé la dégradation des cellules adipeuses, lesquelles ont libéré leur contenu dans le sang, contribuant ainsi à l'accumulation de graisses là-dedans.

Lorsqu'on a associé de l'AZT ou du ddI à l'indinavir, la croissance des cellules a été supprimée de manière plus importante encore. Par exemple, lorsque le d4T a été utilisé seul, on a observé une diminution de la croissance des adipocytes de seulement 1 %. Cependant, lorsque le d4T a été associé à l'indinavir, les techniciens ont remarqué une réduction de 28 % de la croissance des cellules adipeuses.

En plus d'entraver la croissance normale des cellules adipeuses, les IP ont empêché l'insuline d'aider les cellules à absorber du glucose. Lorsque cela se produit, les cellules disposent de moins d'énergie et les excès de sucre sont convertis en graisses. En nous fondant sur les résultats de ces expériences, nous avons rangé les IP selon la puissance de leur effet contre l'insuline (par ordre décroissant) :

- indinavir
- saquinavir
- ritonavir
- nelfinavir

Il faut se rappeler que ces données proviennent d'études de laboratoire. Elles pourraient cependant contribuer à orienter des études futures menées chez des humains.

RÉFÉRENCES

1. Caron M, Auclair M, Kornprobst M, et al. Indinavir-induced nuclear lamina alterations are correlated with adipocyte dysfunctions in cultured adipocytes. Abstract 1.
2. Janneh O, Hoggard PG, Sales SD, et al. Intracellular disposition of zidovudine, stavudine and protease inhibitors and their metabolic effects in cultured adipocytes. Abstract 2.
3. Jones SP, Janneh O, Maher B, et al. Altered TNF-alpha and IL-6 levels and the antiadipogenic effects of antiretrovirals on cultured adipocytes: possible mechanisms for their role in lipodystrophy in HIV-infected patients. Abstract 3.

E. Un appel aux volontaires

L'innocuité des médicaments est une préoccupation importante des sociétés pharmaceutiques, des agences de réglementation et, surtout, des utilisateurs. Selon le chercheur britannique Andrew Hill, un des problèmes liés aux essais cliniques sur le VIH tient au nombre insuffisant de volontaires recrutés. Lorsque le nombre de sujets est relativement faible, il est possible que certains effets secondaires ne soient pas considérés comme significatifs. Cela peut donner lieu à des conclusions erronées quant à l'innocuité du médicament à l'étude. Le Dr Hill a calculé le nombre de volontaires nécessaires pour évaluer la pertinence de certains résultats ou événements. Voici ses conclusions :

Cholestérol

Pour déceler des différences significatives entre deux groupes de patients, il faudrait recruter 435 sujets pour chaque groupe (pour un total de 870) afin de détecter une incidence de 10 % d'augmentations graves ou potentiellement mortelles du taux de cholestérol.

Événements rares — pancréatite, réaction d'hypersensibilité et acidose lactique

Quoique dangereux, ces effets secondaires ne sont pas courants. Pour constater un doublement du risque de ces complications, le nombre de sujets nécessaires à une évaluation statistique pertinente serait le suivant :

- 1 826 sujets pour déceler une incidence de 1 % à 2 %
- 1 141 sujets pour déceler une incidence de 2 % à 4 %
- 749 sujets pour déceler une incidence de 3 % à 6 %
- 553 sujets pour déceler une incidence de 4 % à 8 %

Le Dr Hill a conclu que la majorité des essais cliniques sur le VIH étaient de trop petite envergure pour déceler des différences entre deux groupes de patients en ce qui concerne les effets secondaires sévères ou potentiellement mortels. C'est une conclusion à garder en tête lorsqu'on lit les résultats d'essais cliniques, notamment s'il s'agit de l'évaluation d'un nouveau médicament anti-VIH.

RÉFÉRENCE

Hill A, James I, McKinnon E and Law M. Statistical power to detect drug toxicity in HIV clinical trials. Abstract 20.

F. L'acide lactique et les dommages causés par les analogues nucléosidiques

Les analogues nucléosidiques, dont l'AZT, le d4T et le ddI, peuvent provoquer plusieurs effets secondaires, y compris les suivants :

- dégradation des tissus musculaires, y compris ceux du cœur
- dysfonction rénale
- enflure du pancréas – pancréatite
- diabète de type 2 (non insulino-dépendant)
- anomalies des hormones thyroïdiennes
- enflure du foie attribuable à des excès de graisses
- lésions nerveuses – neuropathie périphérique
- perte de graisses sous-cutanées

Certains chercheurs estiment que ces problèmes se produisent parce que les analogues nucléosidiques endommagent les parties des cellules responsables de la production d'énergie, à savoir les « mitochondries » (Mt). Si des Mt endommagées ou dysfonctionnelles sont présentes en grande quantité, on observe une production accrue d'acide lactique (lactate). Lorsque le taux d'acide lactique dans le sang est élevé, on parle d'une « acidose lactique ». De façon générale, l'acidose lactique est peu fréquente chez les PVVIH, mais le risque est plus élevé chez les personnes ayant l'hépatite B ou C. Les symptômes de l'affection comprennent les suivants :

- fatigue inattendue
- douleurs abdominales
- essoufflement
- nausées et/ou vomissements

Les tests sanguins suivants facilitent le diagnostic de l'acidose lactique :

- un taux de lactate égal ou supérieur à 5 mmol/L
- un taux de bicarbonate égal ou inférieur à 20 mmol/L

Faute de traitement, l'acidose lactique peut s'avérer mortelle.

Des chercheurs à San Diego ont mené une étude pour déterminer si le fait de changer d'analogues nucléosidiques était utile chez les PVVIH atteintes des symptômes suivants :

- perte de graisses corporelles
- symptômes d'un taux élevé de lactate

Au moment où l'étude a débuté, les 118 sujets séropositifs prenaient du d4T dans le cadre d'une

combinaison antivirale depuis au moins six mois. Ils avaient tous bénéficié d'une suppression virale. Tous les sujets ont remplacé le d4T soit par l'AZT soit par l'abacavir.

Résultats — acide lactique

Chez environ 93 % des sujets, la charge virale est demeurée faible pendant jusqu'à un an après la substitution. Aucun nouveau cas d'acidose lactique n'a été signalé, mais on a documenté huit réactions d'hypersensibilité à l'abacavir.

Un an après le changement de traitement, des radiographies spécialisées (DEXA) du torse et des jambes ont révélé une accumulation de graisses sous-cutanées. Cependant, de façon générale, les augmentations en question n'étaient pas visibles à l'œil nu.

RÉFÉRENCE

Lonergan T, McComsey G, Hessesenthaler S, et al. Lack of recurrence of symptomatic and asymptomatic hyperlactatemia when stavudine is replaced by either abacavir or zidovudine: 48-week data. Abstract 21.

G. Pas d'analogues nucléosidiques SVP

Étant donné que les analogues nucléosidiques sont soupçonnés d'endommager les mitochondries, il se peut que le recours à ces médicaments contribue à la fonte des graisses corporelles. Voilà pourquoi plusieurs médecins et patients s'intéressent à des combinaisons antirétrovirales qui ne comportent pas d'analogues nucléosidiques. Des chercheurs canadiens de Toronto et de Vancouver sont en train d'évaluer des combinaisons exemptes d'analogues nucléosidiques, dont une bithérapie associant l'inhibiteur de la protéase Kaletra et le non-nucléoside névirapine, pour déterminer l'effet de cette combinaison sur le syndrome de lipodystrophie. Dans le cadre d'une étude reliée, des chercheurs à Ottawa ont mis à l'essai une autre combinaison, soit le saquinavir « boosté » au ritonavir en association avec le non-nucléoside efavirenz. Tous les détails sur ces études ne sont pas encore disponibles.

Des chercheurs aux Pays-Bas ont fait état de données préliminaires portant sur les six premiers mois d'une étude sur la combinaison suivante : l'indinavir boosté au ritonavir et l'efavirenz. Tous les sujets ont reçu les médicaments suivants dans le cadre de cette étude :

- ritonavir 100 mg deux fois par jour
- indinavir 800 mg deux fois par jour
- efavirenz 600 mg une fois par jour

Certains sujets ont également reçu du d4T selon la posologie usuelle.

Les chercheurs ont analysé les données portant sur 36 sujets, dont aucun n'avait utilisé de thérapie anti-VIH auparavant. Les mesures du taux d'ADN mitochondrial ont donné des résultats surprenants. Après six mois, le taux d'ADN mitochondrial avait doublé chez les deux groupes de sujets. Les chercheurs estiment que cette différence est attribuable à la suppression du VIH car celui-ci est susceptible d'endommager les mitochondries. Il faut cependant noter que l'analyse ne portait que sur les données recueillies sur une période de six mois. Un suivi à long terme est nécessaire pour constater des différences entre les deux groupes. De plus, on se serait intéressé à des données sur toute modification, le cas échéant, de la quantité de graisses sous-cutanées et dans l'abdomen. Toute information relative aux lésions mitochondriales dans les cellules adipeuses aurait également été la bienvenue.

RÉFÉRENCE

Casula M, de Baar MP, van Gemen B, et al. Therapy with efavirenz+ ritonavir-boosted indinavir, with or without stavudine after 24 weeks does not decrease mtDNA and mtRNA content of PBMC assessed by single tube duplex real-time NASBA. Abstract 25.

H. La fonte des graisses — L'AZT contre le d4T

Des chercheurs en Australie ont mené une étude de deux ans chez des PVVIH qui en étaient à leur première combinaison antirétrovirale. Avant d'amorcer la thérapie, les sujets ont subi des radiographies DEXA de leurs jambes afin d'évaluer la quantité de graisses dans ces membres. Les médecins ont recruté 53 hommes pour leur étude. Vingt-sept sujets ont reçu l'analogue nucléosidique d4T et 26 autres ont reçu de l'AZT en association avec d'autres médicaments anti-VIH. Trente-trois sujets ont reçu des inhibiteurs de la protéase.

Résultats

Au début de l'étude, les sujets présentaient un taux de graisses de 22 % dans les jambes. Deux ans plus tard, la proportion de graisses avait diminué chez les utilisateurs du d4T pour se situer à 13 %. Chez les utilisateurs de l'AZT, le taux d'adiposité des jambes était baissé jusqu'à 19 %. Cette différence entre l'AZT et le d4T était significative du point de statistique, c'est-à-dire non attribuable au hasard seulement.

Les chercheurs ont trouvé que les inhibiteurs de la protéase avaient peu d'effet sur la quantité de graisses

dans les jambes, du moins sur une période de deux ans. Aucune accumulation de graisses abdominales n'a été déclarée. Cette étude s'ajoute à plusieurs autres ayant confirmé que le d4T contribuait à la perte de graisses sous-cutanées. Il reste qu'on doit évaluer en profondeur l'impact des analogues nucléosidiques sur l'adiposité dans d'autres parties grasses du corps dont les bras, l'abdomen, les fesses et le visage.

RÉFÉRENCE

Nolan D, James I, McKinnon E and Mallal S, et al. Effect of stavudine, zidovudine and HIV protease inhibitor therapy on subcutaneous leg fat wasting in HIV-infected males — a longitudinal study. Abstract 28.

I. Le blues du sucre

Une élévation anormale du taux de sucre sanguin (glycémie) est un problème qui se produit chez plusieurs PVVIH, notamment celles recevant des inhibiteurs de la protéase. Afin de mieux éclairer cette question, des chercheurs à Milan ont mené une étude d'envergure auprès de 1 481 sujets ayant le profil suivant :

- 28 % de femmes, 72 % d'hommes
- moyenne d'âge - 37 ans
- numération des CD4+ moyenne - 265 cellules

Tous les sujets recevaient une thérapie anti-VIH et furent suivis pendant deux ans.

Résultats

Des analyses sanguines régulières n'ont permis de constater des anomalies glycémiques que chez une faible proportion de sujets (32 sur 1 481). Sur les 32 sujets en question, huit ont dû arrêter la multithérapie en raison de graves problèmes de sucre sanguin. Pendant chaque année de l'étude, cette complication s'est produite dans les proportions suivantes :

- durant la première année - 53 % des sujets
- durant la deuxième année - 34 % des sujets
- durant la troisième année - 9 % des sujets

Ainsi, 43 % des sujets ont présenté une glycémie élevée après un an de traitement anti-VIH. Étant donné ce retard dans l'apparition de cette complication chez certains patients, les chercheurs ont recommandé que les PVVIH présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie (antécédents familiaux de diabète, lipides sanguins élevés) soient surveillés de près afin que les problèmes de sucre puissent être décelés précocement, avant qu'ils n'entraînent des complications nécessitant l'interruption du traitement.

RÉFÉRENCE

Quirino T, Bonfanti P, Faggion I, et al. Glucose metabolism abnormalities associated with highly active antiretroviral therapy: a cohort study. Abstract 35.

J. La prévision des distorsions corporelles

Il est possible que les PVVIH aient intérêt à connaître leur risque de lipodystrophie, notamment lors des stades précoces d'un traitement anti-VIH. De cette façon, celles qui courent un risque élevé de cette complication pourraient prendre des mesures préventives afin d'en minimiser les méfaits. Selon des chercheurs italiens, un simple test sanguin – celui qui permet de mesurer le taux de triglycérides – pourrait s'avérer utile à cet égard.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 837 sujets séropositifs entre septembre 1999 et mars 2000. Tous les six mois, les chercheurs ont évalué l'ampleur de la lipodystrophie. Au début de l'étude, les sujets avaient le profil suivant :

- 28 % de femmes, 72 % d'hommes
- moyenne d'âge – 36 ans
- numération des CD4+ moyenne – 332 cellules
- charge virale moyenne – 50 000 copies

Les combinaisons anti-VIH utilisées furent les suivantes :

- 35 % des sujets ont pris un ou deux médicaments au début
- 64 % des sujets ont pris trois médicaments au début
- 1 % des sujets ont pris quatre médicaments ou plus au début

Les chercheurs ont suivi les sujets pendant une période allant jusqu'à trois ans.

Résultats

Après trois ans, les risques associés à l'apparition de distorsions corporelles spécifiques furent les suivants :

- perte de graisses – 16 %
- accumulation de graisses – 15 %
- les deux – 8 %

L'analyse des résultats de plusieurs tests sanguins différents a révélé que le risque de distorsions

corporelles était le plus élevé chez les sujets présentant un taux élevé de triglycérides. Par exemple, chaque fois que le taux de triglycérides dépassait de 100 mg/dL la normale, le risque de distorsions doublait. Les taux de cholestérol et de glucose n'ont pas été liés à l'apparition de distorsions corporelles dans la même mesure que le taux de triglycérides.

RÉFÉRENCE

Galli M, Cozzi-Lepri A, Gervasoni C, et al. Triglyceridaemia, but not cholesterolaemia and glycaemia, is a predictor of lipodystrophy: the results of LipoICONA longitudinal study. Abstract 41.

K. La niacine contre les excès de triglycérides

La présence d'un taux élevé de lipides sanguins, dont les triglycérides, accroît le risque de maladie cardiovasculaire et de diabète. Malheureusement, chez de nombreuses PVVIH, le taux de triglycérides monte en flèche au fil du temps. Plusieurs interventions peuvent contribuer à abaisser le taux de triglycérides, dont des modifications alimentaires, un programme d'activité physique, des médicaments hypolipémiants et le recours à des suppléments de niacine, une vitamine appartenant au complexe B. De fortes doses de niacine (entre un et trois grammes par jour) ont déjà été utilisées pour réduire les taux de triglycérides chez des personnes séronégatives. Préoccupés par le risque de lésions hépatiques et de diabète de type 2 associé aux dosages élevés de la niacine, des chercheurs à l'Université d'Hawaï ont évalué ce supplément chez huit patients séropositifs dans le cadre d'un essai clinique.

Détails de l'étude

Tous les sujets présentaient un taux de triglycérides supérieur à la normale, soit 500 mg/dL en moyenne. Ils ont apporté des modifications à leur régime alimentaire et amorcé un programme d'exercice. Si aucune amélioration du taux de triglycérides n'était constatée au cours des huit premières semaines du programme, les médecins leur donnaient de la niacine à libération prolongée (Niaspan) à raison de 500 mg par jour. Le dosage a été augmenté chaque mois jusqu'à un maximum de 1 500 mg par jour. L'augmentation progressive du dosage était nécessaire parce que les fortes doses de niacine peuvent entraîner rougeurs, chaleurs et démangeaisons.

Résultats

Après six mois sous niacine, tous les sujets pouvaient tolérer une dose quotidienne de 1 500 mg. Aucun

changement significatif n'a été constaté dans le taux de sucre sanguin ou celui des enzymes du foie. Les taux de triglycérides ont diminué considérablement, la baisse moyenne étant de plus de 300 mg/dL. Un sujet a présenté une carence en phosphore et a dû prendre des suppléments de ce métal. Niaspan s'est avéré sûr, efficace et bien toléré dans le cadre de cette étude.

Il ne faut pas se décourager du fait que les modifications alimentaires et l'activité physique n'aient pas amélioré les taux de triglycérides dans le cadre de cette étude parce que ces stratégies n'ont été employées que pendant deux mois.

RÉFÉRENCE

Souza S, Chow D, Walsh E, et al. A 36-week safety and tolerability study of extended-release niacin for the treatment of hypertriglyceridemia in subjects with HIV. Abstract 49.

L. Des suppléments contre les diarrhées induites par le nelfinavir

La diarrhée est un effet secondaire courant des combinaisons antirétrovirales à base de nelfinavir (inhibiteur de la protéase). Faute de traitement, la diarrhée risque d'entraîner la fonte des graisses corporelles, la fatigue et une réduction de la qualité de vie, du moins théoriquement. Lorsque la diarrhée est induite par un inhibiteur de la protéase, les suppléments de calcium (500 mg deux par jour) ou de fibres alimentaires solubles (Metamucil) sont parfois utiles. Pour en savoir plus, consultez *TraitementSida 108*.

Les suppléments de calcium n'étant pas toujours efficaces, des chercheurs à Chicago et dans l'état d'Indiana ont tenté une approche novatrice pour traiter les diarrhées causées par le nelfinavir (Viracept).

Les chercheurs ont recruté 20 hommes séropositifs qui prenaient du nelfinavir et qui faisaient état de plus de deux selles liquides par jour. Ils ont observé quatre d'entre eux et ont donné ce qui suit aux 16 autres :

Quatre premières semaines :

- un supplément de bactéries « aimables » (*L. acidophilus* et *L. bifidus*) à raison de 1,2 grammes par jour, à prendre au matin sur un estomac vide
 - fibres alimentaires solubles – 11 grammes deux heures après la prise du nelfinavir
-

Si ces produits s'avéraient inefficaces après quatre semaines, tous les sujets pouvaient ajouter l'acide aminé L-glutamine à leur traitement. Le dosage de ce dernier allait de 10 g/jour au début jusqu'à un maximum de 30 g/jour. La L-glutamine a pour effet de soulager les intestins et de faciliter la guérison dans les cas d'inflammation. L'organisme s'en sert également pour fabriquer du glutathion, un antioxydant qui fait souvent défaut aux PVVIH. Lorsque utilisé en association avec un programme d'exercice physique, ce supplément aide à accroître la masse musculaire. Il n'est donc pas surprenant que le protocole de l'étude comportait un volet d'exercices supervisés pour 16 sujets.

Résultats

Chez neuf des 16 sujets ayant reçu des suppléments, les diarrhées ont cessé au cours des quatre premières semaines de traitement. Chez six autres, l'augmentation graduelle de la dose de L-glutamine aurait réduit le nombre d'épisodes diarrhéiques, lequel est passé de 2,5 par jour à un seul. Les suppléments n'ont eu aucun effet sur les diarrhées chez un sujet. Les diarrhées ont continué chez les quatre sujets du groupe témoin qui n'ont pas reçu de supplément.

RÉFÉRENCE

Heiser CR, French N, Russert MM, et al. Dietary supplementation and exercise reduces diarrhoea, increases muscular strength, and improves quality of life in HIV-positive men receiving nelfinavir. Abstract 59.

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 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	Alain Boutilier

© CATIE, vol. 14, n° 8,
novembre 2002



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