

les CD4+ se maintiennent au-dessus de la barre des 200 cellules.

La thérapie intermittente

La thérapie intermittente fait partie des différentes stratégies évaluées dans le cadre des recherches sur les interruptions structurées du traitement. Dans le cas de la thérapie intermittente, la durée des congés et des périodes de traitement peut être fixe (p. ex., une semaine de traitement suivie d'une semaine sans traitement) ou variable. Les résultats de l'étude que nous venons de présenter risquent d'influer sur les recherches en matière de thérapie intermittente. Si, comme le laisse entendre l'étude ci-dessus, l'importance du déclin des CD4+ lors du congé thérapeutique dépend du nombre de CD4+ récupérées lors de la phase de traitement, il se peut que le meilleur moment pour entreprendre un congé thérapeutique survienne lorsque la numération des CD4+ est élevée. De cette manière, la chute des cellules CD4+ devrait être minimisée après l'interruption du traitement.

Les médecins admettent que leur rapport reflète vraisemblablement le « meilleur scénario possible ». Ils mentionnent que seuls des patients dont le traitement pouvait être interrompu pendant un minimum de trois mois ont été recrutés pour cette étude. Dans le cas d'une chute « importante » des CD4+, il aurait fallu que le traitement soit repris plus rapidement. Ces résultats pourraient donc ne pas s'appliquer à des PVVIH qui présentent un profil différent.

RÉFÉRENCE

Tebas P, Henry K, Monday K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. *Journal of Infectious Diseases* 2002;186:851-854.

II TOXICITÉ

A. Le chardon-Marie et l'indinavir

Situation et résumé

En Amérique du Nord, plusieurs personnes vivant avec le VIH (PVVIH) complètent leur traitement pharmaceutique à l'aide de vitamines, de suppléments nutritionnels et de plantes médicinales. Le chardon-Marie figure au nombre des compléments nutritionnels dont l'usage est répandu. Traditionnellement, cette plante médicinale est utilisée pour le traitement des maladies du foie, notamment l'ictère (jaunissement de la peau et du blanc des

yeux). De récentes recherches menées en laboratoire sur des cellules laissent entendre que les extraits de chardon-Marie pourraient aider le foie et les reins à se remettre des dommages causés par certains médicaments et l'alcool.

L'usage de plantes médicinales suscite des préoccupations quant à la possibilité d'interactions avec les médicaments. Ces interactions risquent d'accroître ou de réduire les concentrations des médicaments utilisés pour combattre le VIH/sida et d'autres maladies. Les interactions se produisent parce plusieurs médicaments sont métabolisés par les mêmes enzymes du foie. L'activité de ces enzymes peut être accélérée ou ralentie par l'effet de telle ou telle plante ou de tel ou tel médicament, ce qui a pour effet d'accroître ou de réduire les concentrations sanguines des médicaments. Si l'interaction donne lieu à une augmentation du taux de médicament, de nouveaux effets secondaires risquent d'apparaître ou des effets secondaires existants risquent de s'aggraver. Si une baisse du taux de médicament se produit en raison de l'interaction, l'efficacité des traitements risque de diminuer aussi. Dans le cas des traitements anti-VIH/sida, cela peut entraîner l'émergence de résistances médicamenteuses et l'élimination d'options thérapeutiques futures.

Ces préoccupations ne sont pas que théoriques. Nous savons, par exemple, que le millepertuis, une plante utilisée contre les cas d'anxiété ou de dépression légère, peut interagir avec de nombreux médicaments, y compris deux catégories de médicaments anti-VIH, à savoir :

- les inhibiteurs de la protéase (IP)
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (non-nucléosides ou INNTI)

Dans le cadre d'expériences de laboratoire menées sur des cellules, les extraits de chardon-Marie ont réduit considérablement l'activité de certaines enzymes du foie, plus précisément celles impliquées dans la dégradation des IP et des non-nucléosides. En théorie, ces extraits pourraient donc accroître les taux d'IP et de non-nucléosides dans le sang. Pour confirmer cette possibilité chez des humains, des chercheurs aux National Institutes of Health (Bethesda, Maryland) ont mené une étude de petite envergure.

Dans l'ensemble, les chercheurs ont trouvé que le chardon-Marie réduisait d'environ 9 % le taux sanguin d'indinavir (Crixivan). De plus, dans les moments précédant chaque prise, le taux sanguin du médicament se situait à un niveau 25 % plus bas que normalement chez les personnes utilisant du chardon-

Marie. Les conséquences possibles de cela seront abordées plus tard dans le présent article.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 10 personnes séronégatives en bonne santé (quatre femmes, six hommes) dont la moyenne d'âge était de 35 ans. Les sujets ont reçu les traitements suivants à différents moments sur une période de six semaines :

- indinavir 800 mg toutes les huit heures à jeun
- indinavir et chardon-Marie
- chardon-Marie seul

La marque de chardon-Marie utilisée dans le cadre de cette étude s'appelait Thisilyn, une marque fabriquée par la compagnie Nature's Way. Le contenu de ce produit est constitué à 80 % de silymarine — un des composés responsables des bienfaits de la plante. Les sujets en ont reçu 175 mg trois fois par jour avec un repas.

Un mot sur les concentrations des médicaments

Le plus haut niveau que peut atteindre un médicament dans le sang s'appelle le « pic ». Le niveau le plus bas s'appelle le « creux ». D'ordinaire, le taux d'un médicament atteint son creux dans les moments précédant la prochaine dose prévue du médicament. Si le VIH va développer une résistance à un médicament, c'est souvent en ce moment que cela se produit.

Résultats — indinavir et chardon-Marie

Dans l'ensemble, la quantité d'indinavir qui est passée dans le sang a diminué de 9 % sous l'effet du chardon-Marie. Les taux minimaux du médicament ont changé de manière plus significative encore. Rappelons que le taux d'indinavir est à son plus bas dans les moments précédant une prise, c'est-à-dire huit heures après la dernière dose. En ce moment-là, le chardon-Marie réduit de 25 % le taux d'indinavir comparativement au niveau observé lorsque le médicament est utilisé seul. Il s'agit-là d'une différence significative du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuable au hasard seulement. Chez un sujet, le taux minimal d'indinavir a baissé de 60 %.

Résultats — effet secondaires

En général, le chardon-Marie a été « bien toléré ». Les sujets sous indinavir se sont plaints d'un « goût bizarre » dans la bouche.

Pourquoi ces résultats?

Il est étonnant que les extraits de chardon-Marie interagissent avec l'indinavir de façon à provoquer une baisse de la concentration sanguine de ce

dernier, d'autant plus que les résultats des études de laboratoire laissent entendre le contraire. Les raisons de cette différence pourraient se trouver dans la liste suivante :

- les substances utilisées dans les deux études (cellules, humains) n'étaient pas identiques
- les concentrations utilisées dans le laboratoire étaient beaucoup plus élevées que celles utilisées chez les humains
- les expériences de laboratoire ne reflètent pas la complexité des organes et des systèmes du corps

Le chardon-Marie et les médicaments anti-VIH

Une baisse de 25 % du taux minimal d'indinavir pourrait être une source d'inquiétude pour les personnes qui utilisent un seul inhibiteur de la protéase dans le cadre de leur combinaison anti-VIH. Cependant, en Amérique du Nord – et peut-être en Europe aussi – de plus en plus de médecins prescrivent du ritonavir (Norvir) en association avec l'indinavir. Ils savent que le ritonavir a pour effet d'accroître le taux d'indinavir dans le sang et de le maintenir à un niveau élevé pendant plus longtemps. Par conséquent, l'association ritonavir-indinavir ne nécessite que deux prises quotidiennes. Le ritonavir est également utilisé pour accroître les concentrations des IP suivants :

- amprénavir (Agenerase)
- lopinavir (dans Kaletra)
- saquinavir (Fortovase ou Invirase)

Grâce à l'effet puissant du ritonavir, il est peu probable que le taux d'indinavir soit perturbé de façon importante par le dosage de chardon-Marie utilisé dans le cadre de la présente étude.

Faute de données de recherche, les effets du chardon-Marie sur les analogues non nucléosidiques et les inhibiteurs de la protéase utilisés sans ritonavir restent à éclairer.

RÉFÉRENCES

1. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, et al. Milk thistle, an herbal supplement, decreases the activity of CYP 3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. *Drug Metabolism and Disposition* 2000;28(11):1270-1273.
2. Sonnenbichler J, Scalera F, Sonnenbichler I and Weyhenmeyer R. Stimulatory effects of silibinin and silicristin from the milk thistle *Silybum marianum* on kidney cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999;290(3): 1375-1383.
3. Flora K, Hahn M, et al. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *American Journal of Gastroenterology* 1998 February; 93(2):139-143.

4. Piscitelli SC, Formentini E, Burstein AH, et al. Effect of milk thistle on the pharmacokinetics of indinavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2002;22(5):551-556.

5. Anderson PL, Brundage RC, Kakuda TN and Fletcher CV. CD4 response is correlated with peak plasma concentrations of indinavir in adults with undetectable human immunodeficiency virus ribonucleic acid. *Clinical Pharmacokinetics* 2002;71:280-285.

6. Anderson PL and Fletcher CV. Clinical Pharmacological considerations for HIV-1 protease inhibitors. *Current Infectious Disease Reports* 2001;3:381-387 [Medline].

III TESTS

A. De quels facteurs dépend la survie des femmes séropositives?

Surviv

Dans les pays riches, le recours à la multithérapie antirétrovirale fortement active a grandement réduit les taux de mortalité et de morbidité liées au sida. Toutefois, dans certains cas, les bienfaits de la multithérapie n'ont pas été aussi impressionnants chez les femmes séropositives que chez les hommes. Les raisons de cette différence ne sont pas claires, mais elles pourraient avoir trait à des problèmes d'accès aux soins.

Des chercheurs aux États-Unis ont mené une étude pour évaluer les causes de décès chez les femmes séropositives. Pour ce faire, ils ont passé en revue les certificats de décès d'un grand nombre de femmes majoritairement séropositives ou qui couraient un risque élevé d'infection par le VIH. L'étude s'est déroulée entre 1994 et 2000, période durant laquelle les chercheurs ont constaté un taux de mortalité de 18 %. Une minorité importante des décès en question étaient attribuables à des causes autres que le sida. Les auteurs de l'étude ont conclu que les mesures visant à réduire le taux de mortalité chez les femmes séropositives devraient mettre l'accent sur la prise en charge des femmes aux prises avec « l'hépatite C, la dépression, la toxicomanie ou le tabagisme ».

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 2 059 femmes séropositives entre octobre 1994 et novembre 1995. La collecte et l'analyse des données se sont poursuivies jusqu'en avril 2000. Le profil des participantes était le suivant :

- moyenne d'âge – 36 ans
- appartenance raciale – 56 % de Noires, 23 % de Latines, 22 % de Blanches
- revenu moyen – 4 500 \$US par année

- 66 % avaient été victimes de sévices ou de violence familiale par le passé
- numération des CD4+ moyenne – 330 cellules
- charge virale moyenne – 22 000 copies

569 femmes séronégatives ont participé à l'étude, mais nous mettons l'accent sur les femmes séropositives dans le présent rapport.

Résultats — multithérapie et survie

Aucune participante n'avait reçu d'inhibiteur de la protéase ou d'analogue non nucléosidique avant le début 1996. Ce point est pertinent parce que les décès dus au sida ont amorcé un déclin important dès cette année-là. En effet, le nombre de décès des suites du sida a diminué de 31 % pendant chaque année de l'étude. Par contraste, le nombre de décès attribuables à d'autres causes est demeuré stable pendant toute la durée de l'étude.

La survie

À la fin de l'étude, on a recensé le nombre suivant de décès :

- femmes séropositives – 451
- femmes séronégatives – 17

Selon les calculs des chercheurs, le taux de mortalité était sept fois plus élevé chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives.

Causes de décès — sida

Chez les femmes séropositives, 71 % des décès ont été attribués aux suites du sida. Voici une liste des principaux responsables :

- infections mortelles – 40 %
- empoisonnement du sang causé par des infections bactériennes – 10 %
- cancers liés au sida – 6 %
- complication non spécifiée du sida – 31 %
- pneumonie non spécifiée – 8 %

Causes de décès autres que le sida

Un faible nombre de décès (91 femmes) a été attribué à des causes autres que le sida, notamment :

- maladie du foie – 21 %
- surdose de drogue – 18 %
- cancer non mentionné dans la définition du sida – 13 %
- meurtre/suicide/accident – 11 %
- maladie cardiovasculaire – 11 %

Parmi les cancers qui n'étaient pas attribuables au sida, mentionnons les suivants :