

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

Table des matières

I EFFETS SECONDAIRES

A. L'endommagement de la centrale électrique	1
B. Un examen de santé pour la centrale électrique ?	2
C. L'évaluation de la toxicité des nucléosides	3
D. Survol de la IXe Conférence sur les rétrovirus	4
E. L'abacavir à la rescousse dans les cas d'émaciation	5
F. L'abacavir comme moyen d'éviter les problèmes de lipides	6
G. L'origine des maladies graves survenant sous l'effet d'une multithérapie reste à éclairer	7
H. Interactions entre les inhibiteurs de la protéase et les agents hypolipidémiant	8

I EFFETS SECONDAIRES

A. L'endommagement de la centrale électrique

Le recours à la multithérapie antirétrovirale fortement active a contribué à réduire le nombre de complications liées au sida en Amérique du Nord et en Europe. Cependant, les patients sous multithérapie peuvent éprouver une gamme d'effets secondaires, y compris les suivants (qualifiés collectivement de syndrome de lipodystrophie) :

- altérations de la forme physique
- divers degrés de diabète
- amincissement des os
- risque accru de maladie coronarienne

Les efforts pour comprendre l'origine de ces effets secondaires sont entravés par le fait que les personnes vivant avec le VIH/sida (PVVIH/sida) suivent souvent une multithérapie comportant des médicaments appartenant à au moins deux des catégories suivantes :

- nucléosides (analogues nucléosidiques) – AZT (Retrovir), ddC (Hivid), ddI (Videx), d4T (Zerit), 3TC (Epivir, lamivudine), abacavir (ABC, Ziagen)
- non-nucléosides (analogues non nucléosidiques) – delavirdine (Rescriptor), efavirenz (Sustiva, Stocrin), névirapine (Viramune)
- inhibiteurs de la protéase – amprénavir (Agenerase), indinavir (Crixivan), nelfinavir (Viracept), ritonavir (Norvir), saquinavir (Fortovase), lopinavir/ritonavir (Kaletra)

Il est possible que les PVVIH/sida co-infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) utilisent également de l'interféron alpha et le nucléoside anti-VHC ribavirine (Virazole).

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 ou 1 800 263-1638 (sans frais)
télécopieur (416) 203-8284
site Web <http://www.catie.ca>

numéro d'organisme de bienfaisance 13225 8740 RR

Malgré la complexité des thérapies, des chercheurs partout au monde commencent à se faire une idée de ce qui cause les effets secondaires des médicaments. Nous résumons ci-dessous quelques explications possibles.

Les nucléosides peuvent endommager les mitochondries (Mt), soit les parties des cellules responsables de la production d'énergie. Au fil du temps, l'exposition continue aux nucléosides fait en sorte que les Mt se mettent à mal fonctionner et à diminuer en nombre. Cela finit par priver la cellule de l'énergie dont elle a besoin pour bien fonctionner. Les cellules qui éprouvent ce genre de déficit énergétique fonctionnent mal et risquent de mourir. De fait, l'endommagement des Mt risque d'entraîner une gamme d'effets nuisibles, dont les suivants :

- diminution de l'acuité auditive
- dépression
- douleurs nerveuses dans les mains/pieds (neuropathie périphérique)
- fonte musculaire, y compris du muscle cardiaque
- faiblesse
- dysfonction rénale
- diabète de type 2
- anomalies des hormones thyroïdiennes
- acidose lactique
- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales

Avant que la lipodystrophie ne soit devenue un problème courant chez les PVVIH/sida, on avait observé des dommages aux Mt chez des personnes séronégatives, notamment celles atteintes de troubles neurologiques. Dans de tels cas, les médecins avaient recours aux substances suivantes pour soigner les Mt endommagées :

- L-carnitine
- vitamines du complexe B
- co-enzyme Q₁₀

Il semble que l'usage d'un autre groupe de médicaments anti-VIH appelés inhibiteurs de la protéase accroisse le risque de diabète de type 2 et, possiblement, de maladie coronarienne en augmentant les niveaux de matières grasses dans le sang. En ce qui concerne le syndrome de lipodystrophie, le rôle joué par les non-nucléosides reste à élucider.

RÉFÉRENCES

1. Spellberg B, Carroll RM, Robinson E and Brass E. mtDNA disease in the primary care setting. *Archives of Internal Medicine* 2001;161:2497-2500.

2. Côté HCF, Brumme ZL, Craib KJP et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine* 2002; 346:811-820.

3. Walker UA, Bickel M, Volksbeck SIL, et al. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002;29(2):117-121.

4. Lim SE and Copeland WC. Differential incorporation and removal of antiviral deoxynucleotides by human DNA polymerase. *Journal of Biological Chemistry* 2001;26:23616-23623.

B. Un examen de santé pour la centrale électrique?

Les analogues nucléosidiques, couramment appelés nucléosides, furent une des premières catégories de médicaments mis au point pour lutter contre le VIH/sida. Ces médicaments agissent en inhibant l'action d'une enzyme essentielle à la réplication du VIH. À un degré beaucoup moindre, les nucléosides interfèrent également avec au moins une autre enzyme dont l'action est nécessaire aux cellules, ce qui explique vraisemblablement certains des effets secondaires de ces médicaments.

Pour évaluer la toxicité des analogues nucléosidiques chez les humains, on doit habituellement prélever de petits fragments de tissu sur les muscles ou le foie pour des fins d'analyse. Cependant, cette approche s'avère peu pratique dans le cadre des soins réguliers dispensés aux PVVIH/sida. Les médecins peuvent également faire mesurer le taux d'acide lactique dans le sang de leurs patients. Un taux élevé d'acide lactique peut dénoter de la toxicité mitochondriale (Mt). Cependant, la seule présence d'un taux d'acide lactique supérieur à la normale ne permet pas aux médecins de préciser le moment où leurs patients présenteront des symptômes de toxicité mitochondriale.

Il semble que des chercheurs de Vancouver aient trouvé une solution à ce problème. La Dre Hélène Côté et Dr Julio Montaner et d'autres scientifiques ont mis au point un test novateur pour mesurer la quantité d'ADN Mt dans les échantillons de sang. Ce genre de mesure est important parce que le niveau d'ADN Mt diminue au fur et à mesure que les mitochondries subissent des dommages, comme lors d'un traitement comportant des analogues nucléosidiques. Le test mis au point par la Dre Côté fait appel à la technologie PCR (réaction en chaîne de la polymérase), laquelle est mise à contribution

dans plusieurs épreuves, dont le test de la charge virale. Advenant sa commercialisation, ce nouveau test fondé sur la PCR pourrait faciliter l'évaluation régulière de la toxicité mitochondriale chez les PVVIH/sida. Dans l'article suivant, nous rendons compte des recherches récemment effectuées à cet égard par la Dre Côté et ses collègues.

RÉFÉRENCE

Côté HCF, Brumme ZL, Craib KJP et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine* 2002;346:811-820.

C. L'évaluation de la toxicité des nucléosides

Détails de l'étude

Des médecins affiliés à l'hôpital St. Paul de Vancouver, en Colombie-Britannique, ont recruté trois groupes de sujets pour leur étude :

- 24 sujets séronégatifs en bonne santé
- 47 sujets séropositifs asymptomatiques n'ayant jamais reçu de traitement anti-VIH
- 8 sujets séropositifs présentant des symptômes d'un taux d'acide lactique supérieur à la normale (hyperlactatémie – fatigue modérée à sévère et perte de poids involontaire rapide)

Les huit sujets prenaient tous une combinaison de médicaments anti-VIH comportant l'analogue nucléosidique d4T (Zerit, stavudine). Des techniciens ont analysé des échantillons de sang prélevés chez tous les sujets pour mesurer le niveau d'ADN dans les mitochondries (Mt) ainsi que dans les cellules. Le taux d'acide lactique (lactate) a également été mesuré.

Résultats

Les chercheurs ont trouvé que les niveaux d'ADN Mt étaient les plus élevés chez les sujets séronégatifs. Ces derniers furent suivis des sujets séropositifs qui n'avaient jamais été exposés à des médicaments anti-VIH; chez ces derniers, les niveaux d'ADN Mt étaient à peu près moitié moins élevés que chez les sujets séronégatifs. Les niveaux les plus bas furent observés chez les sujets séropositifs qui présentaient des symptômes d'hyperlactatémie et qui suivaient une multithérapie antirétrovirale. En effet, chez ces derniers, les niveaux d'ADN Mt n'atteignaient que 22 % du taux normal. Ces différences sont significatives du point de vue statistique.

La bonne nouvelle est que les chercheurs disposaient de suffisamment de données sur sept des huit patients

symptomatiques pour faire des observations pertinentes. Selon les chercheurs, lorsque les sept sujets ont interrompu leur thérapie en raison de graves effets secondaires, leur niveau d'ADN Mt a augmenté graduellement pour atteindre le même niveau que chez les sujets séropositifs qui n'avaient jamais utilisé de multithérapie. Ce point est important parce qu'il souligne le fait que les PVVIH/sida peuvent se remettre de l'endommagement des Mt. En moyenne, l'ADN Mt a mis entre un et quatre mois à retrouver un niveau suffisamment élevé pour que les PVVIH/sida puissent reprendre leur traitement anti-VIH.

Aucun lien n'a été trouvé entre la présence de symptômes d'hyperlactatémie et les facteurs suivants :

- numération des cellules CD4+
- numération des globules blancs
- taux d'enzymes hépatiques

Points clés

1. Le niveau d'ADN Mt était très faible chez les PVVIH/sida sous traitement antirétroviral qui présentaient des symptômes de toxicité Mt.
2. La chute de l'ADN Mt s'est produite avant la montée du taux d'acide lactique, ce qui confirme l'existence d'un lien entre la toxicité Mt et l'acide lactique.
3. Chez les PVVIH/sida qui ont interrompu leur traitement, le niveau d'ADN Mt a augmenté pour atteindre à peu près le même niveau que chez les PVVIH/sida qui n'avaient jamais suivi de multithérapie. Cependant, en moyenne, ce niveau était inférieur d'environ 40 % à celui observé chez les sujets séronégatifs. Ce point mérite d'être souligné car il signifie vraisemblablement que le niveau d'ADN Mt ne peut pas retourner à la normale. Il est possible que cela soit attribuable au fait que le VIH produit des protéines qui endommagent les mitochondries. Ces résultats pourraient expliquer, du moins en partie, la fatigue qui est trop souvent la marque de commerce de l'infection au VIH.
4. Tous les huit sujets atteints d'hyperlactatémie utilisaient du d4T dans le cadre de leur multithérapie. Il est possible que le d4T soit plus toxique pour les Mt que d'autres analogues nucléosidiques, mais cela doit être confirmé par d'autres études.

Quelques mots de plus sur les analogues nucléosidiques

Dans le cadre d'une autre étude menée aux National Institutes of Health (États-Unis), des chercheurs ont

réalisé des expériences sur des cellules exposées aux analogues nucléosidiques. Ils ont trouvé que tous les analogues nucléosidiques actuellement sur le marché perturbaient l'activité d'une importante enzyme cellulaire. Les chercheurs ont fait remarquer que la majorité des études mettaient l'accent sur l'aptitude des analogues nucléosidiques à perturber, jusqu'à un certain degré, l'activité d'une enzyme cellulaire. Cependant, d'autres recherches doivent être menées pour déterminer ce qui arrive lorsque les analogues nucléosidiques sont assimilés par l'ADN Mt. Une fois cette assimilation accomplie, la toxicité Mt risque de perdurer parce que les Mt sont incapables de se débarrasser rapidement de l'analogue nucléosidique, notamment si l'exposition à ce dernier se poursuit. À la lumière de ces résultats, il est peu étonnant que les sujets aient dû prendre des congés thérapeutiques supervisés afin de se remettre d'une hyperlactatémie.

RÉFÉRENCES

1. Côté HCF, Brumme ZL, Craib KJP et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine* 2002;346:811-820.
2. Walker UA, Bickel M, Volksbeck SIL, et al. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002;29(2):117-121.
3. Lim SE and Copeland WC. Differential incorporation and removal of antiviral deoxynucleotides by human DNA polymerase *Journal of Biological Chemistry* 2001;26:23616-23623.
4. Cazzalini O, Lazze MC, Iamele L, et al. Early effects of AZT on mitochondrial functions in the absence of mitochondrial DNA depletion in rat myotubes. *Biochemical Pharmacology* 2001; 62(7):893-902.
5. Jacotot E, Ferri KF, El Hamel C, et al. Control of mitochondrial membrane permeabilization by adenine nucleotide translocator interacting with HIV-1 viral protein R and Bcl-2. *Journal of Experimental Medicine* 2001;193(4):509-519. D. Survol de la IXe Conférence sur les rétrovirus.

D. Survol de la IXe Conférence sur les rétrovirus

La IXe Conférence annuelle sur les rétrovirus et les infections opportunistes s'est déroulée du 24 au 28 février 2002, à Seattle, dans l'état de Washington. Bien qu'aucune percée majeure n'ait été annoncée, de bonnes nouvelles ont été rapportées en ce qui concerne les sujets suivants :

Nouveaux médicaments

Les chercheurs poursuivent la mise au point de plusieurs médicaments appartenant aux catégories

suivantes : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs des récepteurs de chémokines. On s'attend à ce que certains de ces médicaments soient plus faciles d'accès en Amérique du Nord en 2003. Des recherches se poursuivent sur d'autres nouveaux médicaments aussi.

Simplification du traitement

Bien que la multithérapie antirétrovirale fortement active soit bénéfique, les personnes sous traitement doivent souvent avaler une poignée de pilules plusieurs fois par jour. On s'affaire donc à mettre au point des formulations univoques, c'est-à-dire des médicaments qui se prennent une fois par jour, tels que Zerit XR. Les médecins mettent également à l'essai des combinaisons de médicaments déjà en usage pour en déterminer l'innocuité et l'efficacité dans le cadre d'une multithérapie univoque.

Virus de l'hépatite C (VHC)

L'infection chronique au virus de l'hépatite C est susceptible d'endommager le foie. L'infection au VHC se soigne, mais le traitement en question est désagréable et beaucoup de patients n'en tirent aucun bienfait. Avant l'arrivée de la multithérapie antirétrovirale, les greffes du foie n'étaient pas encouragées chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC. Aujourd'hui, grâce au prolongement de la survie de plusieurs PVVIH/sida, les chercheurs estiment qu'une greffe du foie est faisable dans certains cas de co-infection où il y a des lésions hépatiques graves.

Correction des changements de la forme corporelle

Les personnes sous multithérapie antirétrovirale subissent souvent des changements de leur forme corporelle, notamment sous la forme d'une redistribution des graisses. Depuis plusieurs années, les chercheurs modifient le régime thérapeutique des PVVIH/sida dans un effort pour arrêter ou corriger ces changements de la forme corporelle. Plusieurs équipes de recherche ont fait état de données prometteuses, quoique peu nombreuses, ayant découlé d'études fondées sur la modification des traitements antirétroviraux.

Malheureusement, les nouvelles provenant d'autres domaines sont moins bonnes :

Congés thérapeutiques

Les IST (Interruptions Structurées du Traitement), ou congés thérapeutiques, ont suscité un vif intérêt chez de nombreuses PVVIH/sida. Malheureusement,

les résultats provenant d'études sur les congés thérapeutiques n'ont pas été encourageants.

Effets secondaires

On a émis des avertissements au sujet d'effets secondaires nouveaux et bizarres (telle une grave faiblesse musculaire) associés à l'usage de médicaments anti-VIH couramment disponibles. De plus, des avertissements concernant des effets secondaires connus ont été renforcés par les autorités américaines afin de rappeler aux médecins et aux patients que les médicaments anti-VIH sont susceptibles de provoquer de graves effets secondaires.

Bien que la multithérapie antirétrovirale ait sauvé beaucoup de vies, il paraît que le nombre de PVVIH/sida qui succombent à des complications hépatiques et rénales va en croissant. Il reste à savoir si cette tendance est attribuable à l'usage de médicaments anti-VIH.

Vaccins

L'envergure de deux essais cliniques sur des vaccins a été réduite en raison de résultats préliminaires décevants. Toutefois, cela n'a pas nui à l'enthousiasme pour la recherche sur les vaccins, laquelle se poursuit.

E. L'abacavir à la rescousse dans les cas d'émaciation

La multithérapie antirétrovirale fortement active procure plusieurs bienfaits, mais elle n'est pas sans effets secondaires, dont des altérations de la forme corporelle ne sont pas les moindres. Chez certains patients, les graisses situées sous la surface de la peau – appelée graisses sous-cutanées – disparaissent du visage, des bras et des jambes sous l'effet de la multithérapie. Dans certains cas, des dépôts de graisse s'accumulent sur les seins, l'abdomen ou la nuque (bosse de bison).

Nous ignorons la cause précise de ces changements bizarres, mais une équipe de chercheurs australienne a avancé une hypothèse. Selon cette dernière, les médicaments anti-VIH appelés analogues nucléosidiques seraient susceptibles d'endommager les parties des cellules adipeuses (graisses) responsables de la production d'énergie, c'est-à-dire les mitochondries. Puisqu'elles ne sont plus capables de produire de l'énergie, les cellules adipeuses cessent de fonctionner normalement et meurent. Il semble que les analogues nucléosidiques du groupe « T » (analogues de la thymidine) soient plus susceptibles de provoquer des pertes de graisses que les autres analogues nucléosidiques. Les analogues nucléosidiques « T » sont les suivants:

- d4T (Zerit, stavudine)
- AZT (Retrovir)

Dans un effort pour contrer l'émaciation liée à la multithérapie, les chercheurs australiens ont mené une étude chez des patients séropositifs qui prenaient du d4T ou de l'AZT dans le cadre d'une multithérapie. Les patients ont remplacé leur médicament « T » par un autre analogue nucléosidique appelé abacavir (ABC, Ziagen). Les chercheurs ont suivi les patients pendant six mois afin d'observer toute altération de leur forme corporelle.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 105 sujets ayant le profil suivant:

- 100 % d'hommes
- moyenne d'âge – 44 ans
- numération des CD4+ moyenne – 577 cellules
- durée d'usage d'analogues nucléosidiques – 5 ans et demi
- durée d'exposition à l'AZT – 3 ans; durée d'exposition au d4T – 3 ans
- usage d'inhibiteurs de la protéase – 56 % des sujets
- pertes de graisses modérées ou sévères
- pertes de graisses au visage, aux bras, aux jambes ou aux fesses – au moins 80 % des sujets
- aucune utilisation antérieure de l'abacavir

L'équipe a réparti les sujets au hasard en deux groupes. Cinquante d'entre eux ont substitué l'abacavir à leur analogue nucléosidique «T», alors que les 55 autres sujets ont poursuivi le régime en cours.

Résultats

Après six mois, on a constaté une augmentation de la quantité de gras sur les bras et les jambes des sujets sous abacavir comparativement aux sujets qui n'avaient pas changé de médicament. Cette différence était significative du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuable au hasard seulement. Toutefois, comme l'augmentation en question n'atteignait que les 10 %, des personnes inexpérimentées auraient eu de la difficulté à s'en apercevoir. En fait, l'augmentation des graisses sous-cutanées sur les membres a été décelée au moyen d'examen radiologiques appelés DEXA. Les utilisateurs de l'abacavir ont bénéficié d'une augmentation des graisses sous-cutanées indépendamment des facteurs suivants:

- usage d'un inhibiteur de la protéase
 - durée de l'utilisation antérieure d'analogues nucléosidiques
 - le fait d'avoir éprouvé des pertes de graisses « sévères » avant le début de l'étude
-

Les niveaux de graisses abdominales ont baissé légèrement chez les sujets recevant l'abacavir. Le taux d'acide lactique dans le sang a également diminué légèrement chez ces derniers, mais il est demeuré stable chez les autres sujets. Signalons qu'un taux d'acide lactique supérieur à la normale peut dénoter des dommages aux mitochondries. Aucun changement significatif n'a été constaté dans les niveaux de lipides – cholestérol et triglycérides – dans le sang des sujets.

En moyenne, la suppression de la charge virale s'est maintenue chez les patients sous abacavir.

Effets indésirables

Deux sujets qui ne recevaient pas d'abacavir ont eu une crise cardiaque et 10 % des sujets sous abacavir ont présenté des signes d'hypersensibilité à ce dernier.

Points clés

Il est important de mettre ces résultats en perspective. Rappelons d'abord que les améliorations observées sur le plan des graisses sous-cutanées étaient faibles et devaient se confirmer à l'aide d'examens radiologiques. Comme l'avancent les chercheurs, des années pourraient s'écouler avant que des graisses sous-cutanées réapparaissent.

Les données provenant de cet essai australien rappellent les résultats d'autres études où l'abacavir a été substitué à d'autres médicaments afin d'en évaluer l'effet sur les pertes de graisses. L'ensemble de ces études jette les fondements des recherches à venir. Parmi les questions qui restent à éclairer, on trouve la suivante: les PVVIH/sida devraient-elles privilégier des combinaisons d'analogues nucléosidiques qui leur permettraient d'éviter ou de minimiser l'exposition à l'AZT et au d4T? Si oui, voici quelques combinaisons possibles:

- abacavir et ténofovir (Viread)
- ddI (Videx) et 3TC (lamivudine, Epivir)
- ddI et ténofovir
- abacavir et ddI

Le problème avec cette liste réside dans le faible nombre de médicaments dont on peut choisir. De plus, chacun des médicaments figurant dans cette liste est susceptible de provoquer d'autres effets secondaires. Une stratégie alternative pourrait consister à utiliser tous les analogues nucléosidiques par cycles. Il s'agirait d'utiliser une combinaison pendant une période fixe, mettons six mois à un an, puis d'en utiliser une autre pendant la prochaine période, et ainsi de suite. Il s'agit-là d'une possibilité sur plusieurs, dont chacune doit être évaluée en profondeur. Avant de changer un analogue nucléosidique pour un autre, les PVVIH/sida feraient mieux d'attendre les résultats d'autres

études conçues pour peser les risques (augmentation de la charge virale, effets secondaires) et les bienfaits éventuels (augmentation à peine perceptible des graisses sous-cutanées) d'un changement de traitement. Les analogues nucléosidiques ont beau être la première catégorie de médicaments anti-VIH, il reste plein de questions à résoudre à leur sujet.

RÉFÉRENCE

Carr A, Smith D, Workman C, et al. Switching stavudine or zidovudine to abacavir for HIV lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre, 24-week study. Abstract 32.

F. L'abacavir comme moyen d'éviter les problèmes de lipides

Parmi les effets secondaires courants des multithérapies antirétrovirales fortement actives, notamment celles comportant un inhibiteur de la protéase, on retrouve des taux de lipides sanguins – cholestérol et triglycérides – supérieurs à la normale. L'augmentation des taux lipidiques peut avoir pour effet d'accroître le risque de maladie cardiovasculaire et de diabète. Pour comparer l'effet de plusieurs multithérapies sur les taux lipidiques ainsi que leur rapport avec d'autres effets secondaires, des chercheurs de GlaxoSmithKline et d'autres sociétés pharmaceutiques ont mené une étude sur les combinaisons suivantes :

- AZT et 3TC (un seul comprimé appelé Combivir) et abacavir (ABC, Ziagen)
- Combivir et nelfinavir (Viracept)
- d4T (Zerit, stavudine), 3TC (Epivir, lamivudine) et nelfinavir

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 258 sujets séropositifs qui n'étaient pas atteints de diabète. Tous les sujets avaient déjà utilisé des médicaments anti-VIH avant de s'inscrire à l'étude. Voici leur profil avant qu'ils aient commencé à prendre les médicaments en question :

- 50 % de femmes, 50 % d'hommes
- numération des CD4+ moyenne — environ 330 cellules
- charge virale moyenne — environ 25 000 copies

Les sujets ont été suivis pendant un an environ.

Résultats — charge virale et numération des CD4+

Entre 39 % et 48 % des sujets ont vu leur charge virale tomber sous le seuil des 50 copies. Les différences dans les baisses de la charge virale n'ont pas été significatives sur le plan statistique. De façon générale, les sujets ont acquis quelque 150 cellules

CD4+ durant l'étude. Ici encore, on n'a pas observé de différence significative dans les augmentations de la numération des CD4+ entre les trois groupes.

Lipides

De façon générale, les taux de lipides sont demeurés les plus bas chez les sujets traités aux trois analogues nucléosidiques — Combivir et abacavir — comparativement aux sujets ayant reçu une combinaison à base d'inhibiteur de la protéase. Il est à noter que les sujets sous d4T étaient significativement plus susceptibles de connaître une augmentation de leurs taux lipidiques que les sujets qui n'ont pas pris cet analogue nucléosidique.

Effets secondaires

La nausée a été la plus courante chez les utilisateurs de l'abacavir et la diarrhée s'est produite chez davantage de sujets sous nelfinavir.

Des techniciens ont mesuré le taux de lactate (acide lactique) dans des échantillons de sang prélevés tout au long de l'étude. Ils ont fait ainsi parce que la présence d'un taux de lactate supérieur à la normale peut dénoter des dommages aux mitochondries, c'est-à-dire les parties des cellules responsables de la production d'énergie. Les personnes présentant un taux de lactate élevé pourraient éprouver les symptômes suivants :

- fatigue persistante
- nausées
- vomissements
- perte de l'appétit
- accumulation de graisses au foie

En moyenne, les taux de lactate ont été les plus élevés chez les sujets recevant l'analogue nucléosidique d4T, comparativement aux sujets qui n'ont pas reçu ce médicament.

Les résultats de cette étude laissent entendre que, sur une période d'environ un an, la combinaison AZT/3TC/abacavir procure autant de bienfaits qu'un régime à base d'inhibiteur de la protéase chez des personnes séropositives qui n'ont jamais suivi de multithérapie antirétrovirale. De plus, les combinaisons comportant l'abacavir sont significativement moins susceptibles d'altérer les taux lipidiques sanguins que les régimes fondés sur un inhibiteur de la protéase. Bien qu'on ait eu recours à une combinaison de Combivir et d'abacavir dans le cadre de cette étude, il est à signaler que ces trois médicaments sont disponibles sous forme d'un seul comprimé appelé Trizivir. Cette étude se poursuit et des résultats supplémentaires pourraient en découler l'an prochain. Nous félicitons GlaxoSmithKline et les chercheurs d'avoir recruté un pourcentage aussi élevé de sujets féminins pour cette étude sur le VIH/sida.

RÉFÉRENCE

Kumar P, A Rodriguez-French, Thompson et al. Prospective study of hyperlipidemia in ART-naïve subjects taking Combivir/abacavir (COM/ABC), COM/nelfinavir (NFV), or stavudine (d4T)/lamivudine (3TC)/NFV (ESS40002). Abstract 33.

G. L'origine des maladies graves survenant sous l'effet d'une multithérapie reste à éclairer

La multithérapie antirétrovirale fortement active a réduit spectaculairement le nombre de décès liés au sida en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest. Malgré cette efficacité, certaines personnes séropositives vivant dans ces régions présentent encore de graves complications. Il est donc important que les patients sous multithérapie soient suivis à long terme afin qu'on puisse déterminer ce qui suit :

- les causes des maladies graves se produisant chez cette population
- des moyens de prévoir l'apparition des complications
- des moyens de prévenir ces problèmes

Dans cet article, nous rendons compte des travaux menés par des chercheurs aux National Institutes of Health (NIH) et ailleurs aux États-Unis qui se sont penchés sur ces questions.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont analysé des données recueillies auprès de 3 227 sujets séropositifs qui avaient participé à des essais cliniques menés entre 1996 et 2001. Les sujets avaient le profil suivant :

- 16 % de femmes, 84 % d'hommes
- numération des CD4+ moyenne – 241 cellules
- 37 % avaient le sida avant d'être admis à l'étude des NIH
- 46 % n'avaient jamais utilisé de médicament anti-VIH auparavant
- au moins 22 % d'entre eux étaient porteurs du virus de l'hépatite B et/ou C

En moyenne, les sujets avaient été suivis pendant 18 mois environ et avaient commencé à suivre une multithérapie après s'être inscrits à un essai clinique.

Résultats — Vers une définition du problème

L'analyse des données a été en partie fondée sur la collecte d'informations sur le nombre de « complications liées au sida », tels que des infections liées au VIH. Les chercheurs ont également recueilli des données portant sur la survenue de complications potentiellement mortelles (qualifiées de complications de 4e degré). Parmi les complications

de ce genre, mentionnons des dommages à la moelle osseuse, une inflammation du pancréas, des problèmes hépatiques, etc. L'analyse des données a permis aux chercheurs de constater ce qui suit :

- nombre de complications liées au sida – 316
- nombre de complications de 4e degré – 663

L'expression de ces données en termes de pourcentage donne ce qui suit :

- complications liées au sida – 14 %
- complications de 4e degré – 28 %

Ainsi, des complications de 4e degré se sont produites deux fois plus souvent que des maladies liées au sida.

Survie

Après 30 mois environ, à peu près 10 % des sujets étaient décédés. Le risque de décès associé à une maladie liée au sida et celui lié à une complication de 4e degré étaient comparables, ce qui confirme la gravité de ce genre de complication. Le risque de développer le sida était relativement faible (6 %) chez les PVVIH/sida ayant plus de 200 cellules CD4+, mais le risque de présenter une complication de 4e degré était quatre fois plus élevé (26 %).

Quelles furent les complications de 4e degré?

Les complications de 4e degré les plus courantes ont été des problèmes de foie liés à l'infection par un virus de l'hépatite. D'autres problèmes couramment signalés ont compris les suivants :

- dommages à la moelle osseuse
- inflammation douloureuse du pancréas (pancréatite)
- problèmes « psychiatriques »
- complications cardiovasculaires
- problèmes rénaux

Malheureusement, les chercheurs n'ont pas réussi à expliquer les causes des complications de 4e degré rapportées. Il est, en effet, important de se rappeler que plusieurs facteurs peuvent jouer un rôle dans la survenue de ce genre de complication, dont :

- stade de l'infection au VIH
- co-infections et autres problèmes préexistants
- interactions médicamenteuses
- toxicité des médicaments anti-VIH et d'autres médicaments
- mauvaise nutrition
- consommation de substances intoxicantes (y compris l'alcool et les drogues récréatives)
- génétique

Les chercheurs n'ont pas réussi à faire un lien entre des combinaisons de médicaments anti-VIH spécifiques et la survenue de complications de 4e degré.

Cette étude d'envergure menée aux États-Unis souligne la nécessité de mener d'autres recherches minutieuses à long terme pour déterminer l'effet de différentes thérapies sur la survie et le risque d'effets indésirables graves (complications de 4e degré). De telles recherches nous permettraient de mieux éclairer les risques et les avantages éventuels de combinaisons de médicaments anti-VIH spécifiques.

RÉFÉRENCE

Reisler R, Han C, Burman W, et al. Incidence of grade IV events, AIDS and mortality in a large multicenter cohort receiving HAART. Abstract 36.

H. Interactions entre les inhibiteurs de la protéase et les agents hypolipidémiant

Situation et résumé

Les personnes vivant avec le VIH/sida sous multithérapie antirétrovirale risquent de présenter des taux de lipides – cholestérol et triglycérides – supérieurs à la normale dans le sang. Ce genre de changement peut accroître le risque de maladie cardiovasculaire chez ces patients. Pour réduire ce risque, les médecins peuvent prescrire une catégorie de médicaments hypolipidémiant (qui réduisent les taux lipidiques) que l'on appelle couramment les « statines ». En voici quelques exemples :

- Lipitor – atorvastatine
- Mevacor – lovastatine
- Pravachol – pravastatine
- Zocor – simvastatine

Malheureusement, les mêmes enzymes intestinales et hépatiques qui aident à l'absorption et à la dégradation de ces médicaments servent au métabolisme des inhibiteurs de la protéase (IP). Ainsi, les statines et les inhibiteurs de la protéase risquent d'interagir des façons suivantes :

- augmentation ou réduction du taux de l'un ou l'autre des médicaments, ou des deux
- intensification des effets secondaires préexistants
- induction de nouveaux effets secondaires
- réduction de l'efficacité du traitement anti-VIH

Pour en savoir plus sur ces interactions éventuelles, des chercheurs aux États-Unis ont mené une

étude appelée ACTG A5047. Voici un aperçu de leurs conclusions :

- les PVVIH/sida qui utilisent l'IP ritonavir (Norvir) en association avec l'IP saquinavir (Fortovase) devraient éviter l'usage de Zocor
- il se peut que les PVVIH/sida qui utilisent des IP doivent ajuster la dose de Pravachol
- les utilisateurs de l'IP nelfinavir (Viracept) n'ont pas besoin d'ajuster la dose de Pravachol

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 56 sujets séronégatifs (59 % de femmes, 41 % d'hommes) et les ont répartis en quatre groupes. Les sujets ont reçu les médicaments suivants à un moment donné sur une période de 18 jours :

- groupe 1 : Pravachol 40 mg/jour, ritonavir-saquinavir
- groupe 2 : Zocor 40 mg/jour, ritonavir-saquinavir
- groupe 3 : Lipitor 40 mg/jour, ritonavir-saquinavir
- groupe 4 : Pravachol 40 mg/jour, nelfinavir

Des échantillons de sang furent prélevés tout au long de l'étude, laquelle a duré 18 jours environ.

Résultats

En ce qui concerne le taux sanguin des statines, les chercheurs ont observé ce qui suit :

- groupe 1: le taux de Pravachol a chuté de 50 %
- groupe 2 : le taux de Zocor a augmenté de plus de 3 000 %
- groupe 3 : le taux de Lipitor a augmenté d'environ 80 %
- groupe 4 : le taux de Pravachol n'a pas été affecté de façon significative

Il importe de signaler que le taux des trois inhibiteurs de la protéase n'a pas été affecté de manière significative par l'usage de statines. Les médecins ont recommandé les approches suivantes pour les PVVIH/sida utilisant la combinaison ritonavir-saquinavir :

- Zocor et Mevacor (lovastatine), lesquels sont métabolisés de manière semblable par l'organisme, « sont à éviter »
- Lipitor doit être « utilisé avec prudence »; une dose de départ de 10 mg/jour serait indiqué et la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 40 mg

- il semble que Pravachol puisse être utilisé sans danger avec chacun des trois inhibiteurs de la protéase évalués

Bien que l'effet des statines sur le lopinavir (Kaletra) – un IP relativement nouveau – n'ait pas été évalué dans le cadre de cette étude, les auteurs ont attiré notre attention sur d'autres expériences menées sur ce dernier. Dans le cadre de ces expériences, les chercheurs ont trouvé que le taux de Lipitor atteignait un niveau presque cinq fois plus élevé que normalement sous l'effet de Kaletra. Bien que les statines soient généralement bénignes sur le plan des effets secondaires, les auteurs de cette étude signalent qu'elles peuvent causer douleurs musculaires, faiblesse et émaciation chez un faible nombre de PVVIH/sida.

RÉFÉRENCE

Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG study A5047. *AIDS* 2002;16(4):569-577.

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 Santé Canada. Les opinions exprimées dans le présent document sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement 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

<i>Auteur</i>	Sean Hosein
<i>Révision</i>	RonniLyn Pustil
<i>Aide à la recherche</i>	Tim Rogers
<i>Traduction</i>	Alain Boutilier

© CATIE, vol. 14, n° 3,
mars 2002



La Stratégie
canadienne
sur le VIH/sida

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

D'autres publications de CATIE

Feuillets d'information

Renseignements sur les infections, les symptômes, les effets secondaires et d'autres sujets liés aux traitements.

Le test de la charge virale

Un livret pratique sur le test de la charge virale rédigé sous forme de foire aux questions.

Le traitement du VIH, Voici les faits, tout simplement ou en détail

Renseignements de base sur les traitements du VIH/sida en français et en anglais; contient un glossaire de termes.

Un guide pratique des thérapies complémentaires pour les personnes vivant avec le VIH

Rédigé dans un langage clair, ce livre décrit plusieurs thérapies complémentaires et le rôle qu'elles pourraient jouer dans la prise en charge de diverses affections liées au VIH et des effets secondaires des médicaments.

Un guide pratique de la nutrition pour les personnes vivant avec le VIH/sida

Renseignements de base sur la nutrition et l'effet de cette dernière sur plusieurs infections liées au sida.

Vous et votre santé, un guide à l'intention des personnes vivant avec le VIH/sida

Un livre complet d'envergure nationale traitant des questions relatives à la santé et aux aspects sociaux, juridiques et pratiques de la vie avec le VIH.

CATIE est un organisme national à but non lucratif ayant pour engagement de fournir des renseignements gratuits, à jour et confidentiels sur les traitements à tous les Canadiens et Canadiennes vivant avec, ou affectés par, le VIH/sida.

Pour commander nos publications, appelez-nous ou visitez notre site Web.

Communiquez avec nous

par téléphone
1.800.263.1638
416.203.7122

par télécopieur
416.203.8284

par courrier électronique
info@catie.ca

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

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