

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

Table des matières

I AGENTS ANTI-VIH

- A. Trizivir est approuvé au Canada 1
B. Un avertissement au sujet du nelfinavir et de certains agents hypolipémiants 2

II EFFETS SECONDAIRES

Rapport sur le 3e International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV

- A. Lipodystrophie - introduction 2
B. Glucose - rapport sur les aliments et le sucre sanguin 4
C. Problèmes de sucre et inhibiteurs de la protéase 4
D. Metformine - résultats à long terme 5
E. Le point sur le gras 5
F. Actos (pioglitazone) 6
G. Rosiglitazone contre la lipodystrophie? 6
H. Profil de toxicité des multithérapies antirétrovirales 7
I. Traitement anti-hépatite C, multithérapie et effets secondaires 7
J. La delavirdine peut-elle remplacer le ritonavir? 8

I AGENTS ANTI-VIH

A. Trizivir est approuvé au Canada

Santé Canada a approuvé, le 17 octobre 2001, la mise en vente des comprimés de Trizivir au Canada. Trizivir combine dans un seul comprimé les trois médicaments suivants :

- AZT (Retrovir) - 300 mg
- ABC (abacavir, Ziagen) - 150 mg
- 3TC (lamivudine, Epivir) - 300 mg

Approuvé pour le traitement des adultes ayant le VIH/sida, Trizivir se prend à raison d'un comprimé deux fois par jour, avec ou sans aliments. Trizivir risque de provoquer les effets secondaires suivants :

- nausées
- vomissements
- diarrhées
- difficulté à s'endormir
- fatigue
- éruptions cutanées
- pertes de cheveux légères et temporaires

L'abacavir est susceptible de provoquer une réaction d'hypersensibilité. Les PVVIH/sida qui éprouvent ce genre de réaction ne doivent jamais recommencer à prendre de l'abacavir ou de Trizivir.

Le coût mensuel de Trizivir s'élève à environ 945 \$CAN, ce qui représente le coût total des trois médicaments lorsque achetés séparément. CATIE prépare un feuillet d'information sur Trizivir qui sera disponible sous peu.

produit par



505-555, rue Richmond Ouest, 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

B. Un avertissement au sujet du nelfinavir et de certains agents hypolipidémiants

Les inhibiteurs de la protéase (IP) sont souvent utilisés dans le cadre d'une multithérapie antirétrovirale chez les personnes vivant avec le VIH/sida (PVVIH/sida). Voici une liste de médicaments appartenant à la catégorie des inhibiteurs de la protéase :

- amprénavir (Agenerase)
- indinavir (Crixivan)
- lopinavir (Kaletra)
- nelfinavir (Viracept)
- ritonavir (Norvir)
- saquinavir (Fortovase)

Parmi les nombreux effets secondaires de ces médicaments, mentionnons l'accroissement des niveaux de lipides, c'est-à-dire des substances grasses dont le cholestérol et les triglycérides, dans le sang. L'augmentation des taux lipidiques accroît le risque de maladie coronarienne.

Pour réduire le risque de cette complication, les médecins encouragent souvent leurs patients à faire de l'exercice régulièrement, à arrêter de fumer et à apporter quelques modifications à leur alimentation. Si ces mesures s'avèrent inefficaces, les médecins peuvent prescrire des médicaments conçus pour abaisser les taux de lipides. Ces médicaments s'appellent couramment des « statines ».

Puisque les statines et les IP sont métabolisés par les mêmes enzymes de l'intestin et du foie, il y a risque d'interaction entre les agents de ces deux catégories. Spécifiquement, les IP ont le potentiel d'accroître ou d'abaisser les concentrations sanguines des statines, et vice versa. Cette interaction risque de provoquer de nouveaux effets secondaires ou d'aggraver des effets secondaires existants. De plus, l'efficacité des IP pourrait se trouver réduite en raison de cette interaction. Pour en savoir plus sur les interactions susceptibles de survenir entre les IP et les statines, des chercheurs états-uniens ont mené des études de courte durée auprès de 32 sujets (16 hommes, 16 femmes) séronégatifs en bonne santé auxquels ils ont donné l'une des statines suivantes sur une période de un mois :

- atorvastatine (Lipitor) – 10 mg par jour
- simvastatine (Zocor) – 20 mg par jour

Après avoir reçu l'un des deux médicaments pendant deux semaines, les sujets ont également reçu du nelfinavir à raison de 1 250 mg par jour pendant 14

jours. Tous les médicaments devaient se prendre avec des aliments.

Résultats – statines

Les chercheurs ont trouvé qu'il se produisait bel et bien des interactions entre le nelfinavir et les statines. Dans le cas de Lipitor, la quantité de médicament absorbée a presque doublé sous l'effet du nelfinavir. Quant au taux sanguin de Zocor, il a atteint un niveau six plus élevé que lorsqu'il se prend seul. Les concentrations sanguines des médicaments n'ont pas différé entre les femmes et les hommes.

Résultats – nelfinavir

Le taux sanguin de nelfinavir n'a pas été affecté par l'usage de l'une ou l'autre des statines. Selon les chercheurs, l'effet secondaire le plus fréquemment signalé a été la diarrhée, laquelle s'est produite chez 53 % des sujets.

Que faire?

Les statines peuvent provoquer une gamme d'effets secondaires allant de la fatigue à une grave forme de dommages musculaires appelée rhabdomyolyse. Pour réduire le risque de cette complication douloureuse, le fabricant du nelfinavir recommande que Zocor ne soit pas utilisé par les personnes suivant une thérapie comportant le nelfinavir. De plus, si Lipitor est prescrit à une personne utilisant le nelfinavir, le fabricant de ce dernier incite à la prudence et recommande la dose de départ la plus faible, soit 10 mg par jour.

RÉFÉRENCES

1. Penzak S, Chuck SK, Stajich GV. Safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hyperlipidemia in patients with HIV infection. *Pharmacotherapy* 2000, 20: 1066-1071.
2. Hsyu P-H, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001;45(12):3445-3450.

II EFFETS SECONDAIRES

A. Lipodystrophie – introduction

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 (Eпивir, 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).

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 (IP) 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.

Dans la section suivante de *TraitementSida 123*, nous rendons compte des faits saillants du 3e International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, qui s'est déroulé du 23 au 26 octobre 2001. Notre rapport met l'accent sur les questions suivantes :

- problèmes de sucre sanguin
- redistribution des graisses corporelles
- toxicités spécifiques des médicaments

Dans le prochain numéro de *TraitementSida*, nous aborderons d'autres questions soulevées à la conférence, dont :

- endommagement du foie
- problèmes hormonaux

Sauf avis contraire, toutes les références ci-dessous se rapportent à la conférence sur la lipodystrophie.

RÉFÉRENCE

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

B. Glucose – rapport sur les aliments et le sucre sanguin

Nos aliments peuvent être répartis en trois groupes de base :

- protéines
- matières grasses
- glucides (hydrates de carbone) – amidon et sucre

Ces trois types de nourriture sont dégradés et digérés dans des parties différentes de l'intestin. Le sucre, ou glucose, est absorbé par le sang à partir de l'intestin. Le sang transporte le glucose aux cellules situées partout dans l'organisme. À l'aide de protéines spécialisées appelées transporteurs du glucose, les cellules absorbent le glucose circulant dans le sang. Une fois à l'intérieur des cellules, le glucose peut être « brûlé » de sorte à libérer de l'énergie.

Les hauts et les bas du sucre sanguin

Étant donné que les cellules dépendent énormément du glucose comme source d'énergie, l'organisme tente de maintenir le niveau de glucose sanguin (glycémie) à l'intérieur d'un écart normal à l'aide de l'hormone insuline. Lorsque nous mangeons insuffisamment, le foie et les reins s'efforcent de maintenir une glycémie normale en dégradant les glucides et les protéines en réserve, de sorte à les convertir en glucose.

Après un repas, la glycémie a tendance à s'élever et les surplus de glucose se voient déposer dans les cellules musculaires et adipeuses (grasses). Ce stockage est rendu possible par l'activité des transporteurs protéiques du glucose, lesquels sont activés par l'insuline.

Problèmes d'insuline

Bien que l'insuline contribue à activer les transporteurs du glucose de sorte qu'ils puissent absorber du glucose sanguin, ce processus peut être entravé. Lorsque cela se produit, les cellules deviennent moins résistantes aux effets de l'insuline et une affection appelée insulino-résistance se produit. La survenue d'une résistance à l'insuline est un des premiers signes précurseurs du diabète. Le fait de vivre avec le diabète accroît de beaucoup le risque de maladie cardiovasculaire.

C. Problèmes de sucre et inhibiteurs de la protéase

Comme nous l'avons déjà mentionné, les inhibiteurs de la protéase (IP) peuvent accroître le risque de diabète de type 2. Dans le présent article, nous rendons compte des trouvailles de plusieurs équipes de recherche. Bien que certains des travaux dont il est question portent sur le ritonavir, signalons que tous les IP ont vraisemblablement les mêmes effets.

Une seule dose

Dans le cadre d'une expérience, des chercheurs à San Francisco ont donné une seule dose de l'indinavir de 1200 mg ou un placebo à six sujets masculins séronégatifs en bonne santé. Les chercheurs ont constaté que l'indinavir entravait considérablement la capacité de l'insuline de faciliter l'entrée du glucose dans les cellules, vraisemblablement en réduisant l'effet de l'hormone sur les transporteurs du glucose.

Il est possible que la perturbation du fonctionnement des transporteurs du glucose ne soit pas la seule manière dont les IP contribuent aux problèmes de sucre sanguin. Selon des chercheurs allemands, même lorsque le glucose parvient à entrer dans les cellules, l'organisme des patients sous multithérapie a de la difficulté à le dégrader de sorte qu'il puisse libérer de l'énergie.

Combattre l'insulino-résistance

Les médecins mettent actuellement à l'essai plusieurs médicaments, seuls ou en combinaison, afin d'accroître la sensibilité de l'organisme à l'insuline. Parmi les médicaments en question, mentionnons les agents antidiabétiques, dont la metformine (Glucophage) et les glitazones, notamment la pioglitazone (Actos) et la rosiglitazone (Avandia). Les glitazones pourraient également aider à ralentir ou à arrêter la redistribution des graisses corporelles qui s'observe fréquemment chez les PVVIH/sida atteintes de lipodystrophie.

RÉFÉRENCES

1. Murata H, Hruz P and Mueckler M. Inhibition of cellular glucose uptake by indinavir. Abstract 1.
2. Hruz PW, Murata H, Qiu H and Mueckler M. Indinavir induces acute and reversible insulin resistance in rats. Abstract 2.
3. Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, et al. The HIV protease inhibitor indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal: a randomized, placebo-controlled study. Abstract 3.
4. Behrens GMN, Weber K, Boerner A-R, et al. Impaired glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle assessed by [¹⁸F] fluorodesoxy-glucose positron emission tomography in HIV-patients on highly active antiretroviral therapy. Abstract 4.

D. Metformine – résultats à long terme

Les résultats d'une étude contrôlée contre placebo sur la metformine ont révélé que cette dernière améliorerait nettement la résistance à l'insuline et réduisait le poids corporel et la tension artérielle de patients séropositifs présentant des symptômes de lipodystrophie.

Après la période initiale de trois mois, les chercheurs ont offert aux sujets sous placebo l'option de recevoir de la metformine. Les sujets qui recevaient le médicament depuis le début de l'étude furent autorisés à poursuivre le traitement à condition d'en avoir connu des bienfaits durant la phase initiale de trois mois.

Au total, 19 sujets (2 femmes, 17 hommes) ont choisi de poursuivre l'étude au-delà des trois premiers mois. Voici leur profil :

- âge moyen – 45 ans
- charge virale moyenne – entre 1 100 et 1 700 copies
- numération CD4+ moyenne – environ 480 cellules

La metformine a été administrée à raison de 500 mg deux fois par jour.

Résultats

Les chercheurs ont suivi les sujets pendant neuf mois. Au cours des trois premiers mois de l'étude, les seules baisses du niveau d'insuline se sont produites chez les sujets recevant la metformine. Cette baisse s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude. Chez les sujets qui avaient reçu le placebo au départ, les niveaux d'insuline n'ont baissé que lorsque les sujets ont amorcé le traitement à la metformine, pendant la deuxième phase de l'étude.

Les sujets qui ont reçu de la metformine pendant un total de neuf mois ont connu les plus importantes pertes de poids excessif, notamment en ce qui concerne le gras abdominal, comparativement aux sujets qui ont reçu le médicament pendant six mois seulement.

Effets secondaires

Selon les chercheurs, des diarrhées légères se sont produites chez environ 75 % des sujets ayant reçu de la metformine, mais ce problème s'est résolu entre le troisième et le sixième mois du traitement. Aucun effet secondaire grave n'a été signalé. Les chercheurs n'ont en outre documenté aucun cas d'acidose lactique – un effet secondaire de la metformine.

RÉFÉRENCES

1. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2000;284:472-477.

2. Hadigan C, Rabe J, Davis B, et al. Sustained benefits of metformin therapy in HIV lipodystrophy. Abstract 69.

E. Le point sur le gras

Le syndrome de lipodystrophie se caractérise par d'étranges changements dans la distribution du gras corporel. Par exemple, il n'est pas rare de constater des pertes de gras au visage, aux bras et aux jambes, alors qu'il se produit une augmentation du volume des seins et de l'abdomen. De plus, les niveaux de substances grasses dans le sang, telles que le cholestérol et les triglycérides, ont tendance à augmenter, notamment chez les PVVIH/sida sous multithérapie antirétrovirale. Il est de plus en plus clair que les inhibiteurs de la protéase (IP) et les analogues nucléosidiques contribuent tous deux à l'apparition du syndrome de lipodystrophie. Les nucléosides peuvent nuire à la faculté des cellules adipeuses de produire de l'énergie. Ils risquent également d'entraîner la disparition graduelle de ces mêmes cellules. Comme nous l'avons déjà mentionné, les IP peuvent nuire à la capacité des cellules adipeuses d'absorber et de brûler le glucose (sucre) en tant que source d'énergie. De plus, les IP peuvent inhiber la production de nouvelles cellules adipeuses et inciter, à long terme, les cellules adipeuses à s'autodétruire dans le cadre d'un processus appelé apoptose. L'ultime conséquence de ces effets consiste à provoquer la fonte du gras corporel, du moins dans certains endroits. Ainsi, il est possible que le fait d'associer des nucléosides et des IP dans un même traitement contribue davantage à la disparition du gras que l'utilisation de l'une ou l'autre de ces catégories de médicament seule.

Dans le cadre d'expériences de laboratoire portant sur des cellules adipeuses, des chercheurs français ont trouvé que les agents antidiabétiques de la catégorie dite « glitazones » avaient la faculté de renverser les effets nuisibles des IP sur les cellules adipeuses. Ainsi, les glitazones ont le potentiel de mettre fin ou de renverser l'évolution de certains des signes/symptômes de la lipodystrophie, du moins en ce qui a trait à la redistribution du gras corporel. Ce bienfait éventuel des glitazones doit être confirmé dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

RÉFÉRENCES

1. Shiramizu B, Westgard E, Cossarizza A, et al. Competitive PCR-analysis of subcutaneous adipose tissue mitochondrial DNA from individuals with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. Abstract 20.
2. Caron M, Auclair M, Kornprobst M and Capeau J. Differential in vitro effects of indinavir, nelfinavir and amprenavir on cell differentiation, insulin sensitivity and apoptosis in an adapted adipose cell model: preventive impact of rosiglitazone. Abstract 24
3. Agrawal KC, LaRussa VF and Mondal D. Synergistic anti-adipogenic effects of HIV-1 protease inhibitors and TNF-alpha in dTC-11 cells: role of ECM degrading proteases. Abstract 25.
4. Antella A, Moreno S, Rubí J, et al. Significant correlation between fat distribution abnormalities, elevated plasma lipid levels and asymptomatic hyperlactatemia: a possible connection between lipodystrophy and mitochondrial toxicity. Abstract 33.

F. Actos (pioglitazone)

Pour les fins de leur étude sur une glitazone appelée Actos (pioglitazone), des chercheurs de Genève ont recruté neuf patients séropositifs sous multithérapie antirétrovirale. Tous les sujets recevaient des médicaments anti-VIH. Ce point revêt une importance parce qu'Actos est métabolisé par la même enzyme hépatique qui contribue à dégrader les inhibiteurs de la protéase et les non-nucléosides. L'enzyme en question s'appelle p450 3A4. Actos a été administré à raison de 30 à 45 mg par jour pendant six mois.

Résultats

En moyenne, aucun changement de poids significatif n'a été constaté. Les taux de cholestérol sont demeurés stables alors que les taux de triglycérides avaient tendance à baisser au fil du temps. La résistance à l'insuline était normale au début de l'étude et s'est maintenue ainsi jusqu'à la fin. Des examens radiologiques n'ont permis de déceler aucun changement significatif dans la distribution du gras corporel sur une période de six mois.

Chose importante, Actos ne semble avoir provoqué aucun dommage au foie. La charge virale est demeurée stable chez huit sujets sur neuf pendant les six mois de l'étude.

Bien que des études contrôlées sur Actos soient encore nécessaires, les résultats de cette petite étude de courte durée laissent penser qu'Actos n'a pas d'effet sur le niveau des médicaments anti-VIH dans le sang. Il se peut également que le médicament empêche la lipodystrophie de s'aggraver, quatre sujets sur neuf

ayant signalé une amélioration sur le plan de la distribution des graisses corporelles pendant l'étude.

Les essais futurs d'Actos chez les PVVIH/sida devront mettre l'accent sur l'impact à long terme du médicament sur les éléments suivants :

- la santé du foie, notamment en présence d'une hépatite B ou C
- le système immunitaire
- les interactions médicamenteuses

RÉFÉRENCES

1. Maeda K. Hepatocellular injury in a patient receiving pioglitazone. *Annals of Internal Medicine* 2001;135(4):306.
2. Haskins JR, Rowse P, Rahbari R, de la Iglesia FA. Thiazolidinedione toxicity to isolated hepatocytes revealed by coherent multiprobe fluorescence microscopy and correlated with multiparameter flow cytometry of peripheral leukocytes. *Archives of Toxicology* 2001;75(7):425-38.
3. Gosset P, Charbonnier AS, Delerive P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators affect the maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *European Journal of Immunology* 2001;31(10):2857-65.
4. Calmy A, Hirschel B, Karsegaard L, et al. A pilot study for the use of pioglitazone in the treatment of highly active antiretroviral therapy lipodystrophy syndromes. Abstract 43.

G. Rosiglitazone contre la lipodystrophie?

La rosiglitazone (Avandia) est un autre médicament appartenant à la catégorie des glitazones. Ce médicament a pour effet d'accroître la sensibilité des cellules à l'insuline et, conséquemment, d'abaisser les taux de sucre sanguin élevés. Nombre de médecins prescrivent ce médicament à leurs patients dans l'espoir de prévenir ou d'atténuer les signes/symptômes de la lipodystrophie.

Une équipe de chercheurs de Houston, au Texas, a analysé les données recueillies dans sa clinique auprès de PVVIH/sida qui avaient reçu de la rosiglitazone. Les chercheurs ont fait état des données portant sur neuf patients (2 femmes, 7 hommes) dont le profil était le suivant :

- âge moyen – 52 ans
- numération CD4+ moyenne – 500 cellules
- charge virale moyenne – 1 243 copies
- cinq sujets suivaient une multithérapie comportant un inhibiteur de la protéase

Avandia a été administré à raison de 4 à 8 mg par jour. Après six mois de traitement, l'équipe médicale a constaté des améliorations sur le plan de la disparition ou de la redistribution des graisses. Des études contrôlées d'Avandia sont nécessaires afin d'élucider l'impact à long terme de ce médicament et pour :

- confirmer et étoffer ces résultats
- évaluer l'innocuité d'Avandia, notamment chez les PVVIH/sida atteintes d'hépatite C

RÉFÉRENCES

1. Gouda HE, Khan A, Schwartz J, Cohen RI. Liver failure in a patient treated with long-term rosiglitazone therapy. *American Journal of Medicine* 2001;111(7):584-5.
2. Kramer D, Shapiro R, Adler A, et al. Insulin-sensitizing effect of rosiglitazone (BRL-49653) by regulation of glucose transporters in muscle and fat of Zucker rats. *Metabolism* 2001;50(11):1294-1300.
3. Werner AL and Travaglini MT. A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2001;21(9):1082-99.
4. Visnegarwala F and Maldonado MR. Use of the PPAR- γ modulator rosiglitazone in normoglycemic patients with HIV lipodystrophy syndrome. Abstract 124.

H. Profil de toxicité des multithérapies antirétrovirales

Comme il n'existe aucune combinaison de médicaments anti-VIH qui convient à tout le monde, la thérapie doit être adaptée aux besoins spécifiques de chaque personne. Les décisions concernant le choix de traitements se prennent habituellement en fonction de facteurs spécifiques dont la charge virale, la numération de CD4⁺ et la présence de symptômes du VIH/sida. Il est probable que d'autres facteurs, telle l'aptitude à se conformer à des posologies strictes et à des contraintes quant à la consommation d'eau et de nourriture, ainsi que la capacité de tolérer certains effets secondaires, jouent aussi un rôle. Il importe également de prendre en considération que, dans le vrai monde, on signale un plus grand nombre d'effets secondaires que dans le cadre d'essais cliniques.

Des médecins à Madrid ont passé en revue les données portant sur 499 patients séropositifs qui avaient amorcé une multithérapie antirétrovirale entre 1996 et 2000. Ils avaient pour objectif d'en savoir plus sur les effets secondaires des médicaments. Les données en question portaient sur des PVVIH/sida qui se faisaient soigner dans une clinique VIH/sida.

Résultats

Dans l'ensemble, 34 % des sujets (172 sujets) ont présenté des effets secondaires liés aux médicaments. Dans la majorité des cas (145 sur 172 ou 84 %), les sujets ont dû cesser l'usage du médicament qui avait provoqué l'effet secondaire. Nous énumérons ci-dessous les médicaments en cause, les effets secondaires les plus couramment signalés et le pourcentage de patients ayant présenté des effets secondaires :

- inhibiteurs de la protéase – 29 % (dysfonction rénale, diarrhée)
- non-nucléosides – 23 % (éruptions cutanées, étourdissements, difficulté à s'endormir, difficulté à se concentrer)
- nucléosides – 7 % (faible taux de globules rouges, nausées, vomissements, diarrhées)

Les médicaments ayant provoqué le plus grand nombre d'effets secondaires ont été les suivants :

- indinavir (Crixivan)
- névirapine (Viramune)
- efavirenz (Sustiva, Stocrin)

En moyenne, les chercheurs ont découvert que les sujets suivaient une multithérapie depuis environ un an au moment de l'apparition des signes/symptômes de la lipodystrophie.

RÉFÉRENCE

1. Moreno A, Perez-Eliás MJ, Casado JL, et al. Toxicity profile of antiretroviral drugs in naïve patients starting highly active antiretroviral therapy in routine clinical practice. Abstract 93.

I. Traitement contre l'hépatite C, multithérapie et effets secondaires

De plus en plus, les médecins ont recours à une forme d'interféron alpha à effet prolongé appelé peg-interféron (commercialisé sous les noms de Pegasys ou de Peg-Intron) et à la ribavirine (Virazole) pour combattre l'infection au virus de l'hépatite C (VHC). Ce traitement s'administre parfois à des PVVIH/sida sous multithérapie antirétrovirale. Il importe de se rappeler que la majorité des multithérapies comportent des analogues nucléosidiques – AZT, ddI, 3TC et autres –, dont la toxicité est soupçonnée de contribuer à plusieurs problèmes liés au syndrome de lipodystrophie. Ce dernier point mérite notre considération parce que le traitement de l'hépatite C repose en grande partie sur un analogue nucléosidique, à savoir la ribavirine (Virazole, Virazid). Ainsi, certains

médecins craignent que l'usage de ribavirine ne vienne intensifier certains aspects du syndrome de la lipodystrophie, notamment la fonte de graisses corporelles.

Détails de l'étude et résultats

Préoccupés par cette possibilité, des chercheurs en France ont évalué l'impact de la multithérapie sur le traitement de l'hépatite C. Ils ont fait état des résultats obtenus auprès de sept sujets qui suivaient les régimes suivants :

- un sujet – peg-interféron et une multithérapie
- six sujets – peg-interféron, ribavirine et une multithérapie

Résultats

Les complications suivantes se sont produites dans les trois premiers mois du traitement anti-VHC :

- perte de poids – tous les sujets
- perte de gras sur les bras, les jambes et le visage – trois sujets sur sept
- aggravation d'une fonte de graisses existante – quatre sujets sur sept

Les complications suivantes se sont produites après trois mois :

- fatigue et nausées sévères – tous les sujets
- taux sanguin d'acide lactique supérieur à la normale – trois sujets

Le fait d'abandonner le traitement anti-VHC et de remplacer le nucléoside dans le cadre du traitement anti-VIH n'a pas donné lieu à une baisse immédiate du taux d'acide lactique.

L'élévation du taux d'acide lactique et la fonte des graisses corporelles ne sont pas les seuls problèmes auxquels les PVVIH/sida doivent faire face lorsqu'elles prennent des médicaments contre le VIH et le VHC. Des médecins de Madrid ont évalué 35 sujets (32 % de femmes, 62 % d'hommes) qui recevaient du peg-interféron (50 microgrammes par semaine) et de la ribavirine (800 mg par jour). Trente et un de ces sujets suivaient également une thérapie anti-VIH. Les événements suivants se sont produits sur une période de six mois :

- 37 % des patients ont dû réduire la dose de leur médication anti-VHC en raison d'une toxicité médullaire (moelle osseuse) temporaire
- 9 % des patients ont dû abandonner leur traitement anti-VHC en raison d'une toxicité médullaire grave

On ne s'étonnera pas d'apprendre qu'une anémie s'est produite plus fréquemment chez les sujets dont le traitement anti-VIH comportait de l'AZT, comparativement au d4T.

Un troisième groupe de chercheurs, également de Madrid, ont fait état des effets toxiques des traitements anti-VHC qui se sont produits chez 43 sujets co-infectés qui suivaient également une multithérapie antirétrovirale. Après une période moyenne de six mois, trois sujets ont présenté des signes ou des symptômes d'un niveau d'acide lactique supérieur à la normale (hyperlactatémie), dont :

- fatigue
- perte de l'appétit
- perte de poids
- vomissements

Il est à noter que le niveau sanguin d'acide lactique peut s'élever au-dessus de la normale en l'absence de symptômes. Selon les chercheurs, un taux d'acide lactique élevé a été constaté deux fois plus souvent chez les sujets recevant du ddI comparativement aux autres nucléosides. Un sujet est mort des suites d'une hyperlactatémie.

REFERENCES

1. Kakuda TN, Brinkmann K; Salmon-Céron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, et al. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001 2 June 357;1802-1804.
2. Bentata M, Mansouri R, Honre P and Touam F. Could anti-hepatitis C virus treatment with inteferon alpha and ribavirin enhance or endure lipoatrophy in patients previously treated with anti-HIV multitherapy? Abstract 35.
3. Moreno L, Quereda C, Moreno ME, et al. Haematological toxicities of pegylated -interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV co-infected patients who received concomitant antiretroviral therapy. Abstract 94.
4. Quereda C, Moreno L, Moreno ME, et al. Symptomatic hyperlactatemia in HIV/Hepatitis C co-infected patients under treatment with interferon- α -ribavirin and antiretroviral therapy. Abstract 103.

J. La delavirdine peut-elle remplacer le ritonavir?

L'inhibiteur de la protéase ritonavir (Norvir) est souvent ajouté à d'autres inhibiteurs de la protéase, dont l'amprénavir (Agenerase), l'indinavir (Crixivan) ou le saquinavir (Invirase), parce qu'il possède la faculté d'accroître le niveau de ces derniers dans le sang. Les régimes de ce genre présentent souvent

l'avantage d'une meilleure activité anti-VIH comparativement aux traitements comportant un seul inhibiteur de la protéase (IP). Ces régimes « rehaussés » permettent également aux patients de prendre leurs pilules deux fois par jour au lieu de trois. Un autre avantage tient à la possibilité de réduire le nombre total de pilules requises.

Malheureusement, le ritonavir et les autres IP ont souvent pour effet indésirable d'accroître le niveau de certains lipides, dont le cholestérol et les triglycérides, dans le sang. Si cette augmentation se maintient dans le temps, le risque de maladie cardiovasculaire et de diabète s'accroît également. Une des façons éventuelles de contrer ce problème consiste à substituer le non-nucléoside delavirdine (Rescriptor) au ritonavir dans le cadre des multithérapies rehaussées. Cette possibilité tient au fait que la delavirdine peut, elle aussi, accroître le niveau des IP.

Résultats

En moyenne, les médecins ont trouvé que les niveaux de lipides ont baissé de 50 % lorsque le ritonavir a été remplacé par la delavirdine.

Avertissement et préoccupations

Bien que ces résultats soient prometteurs, des recherches plus poussées sont nécessaires avant qu'on puisse reléguer hâtivement le ritonavir à la poubelle. Entre autres, nous devons :

- confirmer que la delavirdine a la faculté d'accroître le niveau des IP
- confirmer que les taux d'IP atteignent des niveaux aussi élevés que sous l'effet du ritonavir

RÉFÉRENCE

Schutz M and Nangah S. A comparison of lipid levels on ritonavir- or delavirdine-containing highly active antiretroviral therapy. Abstract 113.

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

Auteur	Sean Hosein
Révision	RonniLyn Pustil
Aide à la recherche	Tim Rogers
Traduction	Alain Boutilier

© CATIE, vol. 13, n° 7,
novembre/décembre 2001



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