

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

Table des matières

Rapport du 7th International Workshop on
Clinical Pharmacology of HIV Therapy,
du 20 au 22 avril 2006, Lisbonne, Portugal

I INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

A. Introduction : des associations judicieuses	1
B. Supercomprimés — traitements de l'avenir?	2
C. Atazanavir : plus efficace lorsque intensifié avec le ritonavir?	3
D. Soulagement de l'acidité dans l'estomac	3
E. Atazanavir et antiacides	4
F. Interaction inattendue entre le T-20 et certains inhibiteurs de la protéase	5
G. Inhibiteur de l'intégrase de Gilead	6
H. Brécanavir — un nouvel inhibiteur de la protéase	7
I. Kaletra — une nouvelle formule bientôt offerte	8
J. Kaletra et atazanavir	8
K. Kaletra et ézétimibe	8
L. Interactions avec TMC114 et TMC125	9
M. Saquinavir (Invirase) — une nouvelle formule bientôt offerte	10
N. Amprénavir avec ritonavir à faible dose	10

I INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

A. Introduction : des associations judicieuses

La plupart des rapports sur les antirétroviraux (médicaments anti-VIH) en développement se concentrent généralement sur leur efficacité, c'est-à-dire la manière dont ils éliminent le VIH et entraînent une amélioration du système immunitaire.

Toutefois, les chercheurs qui étudient les effets des antirétroviraux doivent également se pencher sur une autre question, soit les interactions possibles entre ces médicaments. Cela est particulièrement important du fait que le traitement contre le VIH comporte au moins trois médicaments pris en association. Cette association est désignée multithérapie antirétrovirale. En raison du grand nombre d'associations utilisables, les possibilités d'interactions médicamenteuses sont énormes.

Nombre de ces interactions se produisent dans les intestins et le foie. Certaines peuvent être utiles. Par exemple, l'inhibiteur de la protéase ritonavir (Norvir) réduit la capacité de l'organisme de métaboliser (transformer) les autres inhibiteurs de la protéase, avec le résultat que leur niveau reste plus élevé dans le sang. De petites doses de ritonavir en association avec presque tous les autres inhibiteurs de la protéase intensifient ou augmentent la concentration sanguine des autres inhibiteurs de la protéase. Cette interaction a été mise à profit dans un traitement appelé Kaletra, dont la formule associe deux inhibiteurs de la protéase—le lopinavir et le ritonavir. Le ritonavir contenu dans Kaletra intensifie le lopinavir de telle sorte que Kaletra n'a besoin d'être pris une ou deux fois par jour.

produit par



Canadian AIDS Treatment
Information Exchange
Réseau canadien
d'info-traitements sida

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, case 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : <http://www.catie.ca>
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

Le ritonavir est administré avec les inhibiteurs de la protéase suivants pour la même raison :

- atazanavir (Reyataz)
- fosamprénavir (Telzir)
- indinavir (Crixivan)
- saquinavir (Invirase)

Cependant, l'intensification des niveaux d'un médicament peut avoir des conséquences non recherchées, par exemple de nouveaux effets secondaires ou l'aggravation d'effets secondaires existants. Ce ne sont que quelques-unes des raisons qui rendent si importante l'étude des interactions médicamenteuses.

Les interactions médicamenteuses n'entraînent pas toutes des élévations des niveaux médicamenteux. Ainsi, il est bien connu que l'antibiotique rifampine, qui sert couramment dans le traitement de la tuberculose, interagit avec les autres médicaments et en réduit souvent la concentration. La rifampine peut diminuer la concentration de certains antirétroviraux, au risque de provoquer une réplication accrue du VIH et la constitution de virus résistants aux médicaments.

Tous ces exemples démontrent que même si la multithérapie est devenue la norme pour le traitement du VIH/sida, une utilisation et des rajustements judicieux de ces associations sont de rigueur.

La pharmacologie, science qui étudie l'absorption, la métabolisation et l'élimination des médicaments ainsi que leurs interactions dans l'organisme, devient de plus en plus importante dans le traitement du VIH/sida. L'évaluation des niveaux des médicaments dans le sang, que l'on appelle la pharmacovigilance thérapeutique, est offerte dans certains grands centres de traitement.

B. Supercomprimés — traitements de l'avenir?

Lorsque de puissants traitements au moyen d'associations de médicaments contre le VIH/sida sont apparus du milieu à la fin des années 1990, les personnes vivant avec le VIH/sida (PVVIH) devaient prendre un grand nombre de comprimés en respectant un horaire strict, souvent avec trois prises par jour. Dix ans plus tard, de nombreux traitements ne requièrent plus que deux prises et même une seule prise par jour, et le nombre de comprimés a diminué. Il n'y a toutefois pas de régime posologique puissant contre le VIH qui ne comporte qu'un seul comprimé quotidien.

Voilà que deux sociétés pharmaceutiques, Gilead Sciences et Bristol-Myers Squibb (BMS), ont uni leurs efforts pour créer une formule un comprimé/une fois par jour composée des trois agents anti-VIH suivants :

- éfavirenz (Sustiva, Stocrin) – 600 mg
- FTC (Emtriva, emtricitabine) – 200 mg
- ténofovir (Viread) – 300 mg

Le FTC et le ténofovir, tous les deux de la catégorie des analogues nucléosidiques/nucléotidiques, sont déjà réunis en un seul comprimé, Truvada. Il n'a guère été facile d'ajouter à ce comprimé unique un médicament d'une autre catégorie, l'éfavirenz (un analogue non nucléosidique) pour en faire une trithérapie efficace. La formule initiale des trois agents ne se dissolvait pas bien. Les scientifiques des deux sociétés ont dû travailler fort pour créer une formule plus efficace.

À l'atelier sur la pharmacologie, les scientifiques de Gilead Sciences ont annoncé les résultats d'un essai clinique de la nouvelle formule qui a été mené auprès de sujets séronégatifs VIH. Dans cette étude, la concentration de chacun des trois médicaments dans le sang des volontaires était semblable à celle observée lorsque chaque médicament était pris séparément. Les effets secondaires à court terme les plus fréquents ont été des maux de tête et des étourdissements chez 24 % des participants.

BMS et Gilead ont toutes deux demandé à la Food and Drug Administration d'approuver la formule à trois médicaments aux États-Unis. Elles demanderont plus tard l'approbation dans d'autres marchés comme le Canada et l'Union européenne. Après l'approbation de la nouvelle formule, les deux sociétés ont prévu de continuer à vendre les formules distinctes actuelles des trois médicaments en question, car la nouvelle formule triple ne conviendra pas à toutes les PVVIH.

Aux PVVIH capables de tolérer les effets secondaires bien connus de l'éfavirenz (notamment dépression, idées étranges, rêves saisissants, troubles du sommeil et étourdissements), la nouvelle formule offrira une commodité et une simplicité inédites. Cela pourrait les aider à maintenir ou à améliorer l'observance stricte essentielle à la suppression du VIH.

Dans les régions à revenus élevés comme en Amérique du Nord et en Union européenne, de nombreux traitements anti-VIH différents sont offerts et on peut y obtenir jusqu'à quatre catégories différentes de médicaments. Les sociétés pharmaceutiques mènent de plus en plus d'essais cliniques visant à démontrer qu'un antirétroviral

équivalait grosso modo à un autre médicament concurrentiel de la même catégorie. Ainsi, tout élément qui aiderait à faire ressortir les avantages d'une formule ou d'une thérapie anti-VIH d'une même catégorie par rapport à une autre formule concurrentielle pourrait présenter un avantage financier. On peut donc s'attendre à ce que de nouvelles formules triples en un seul comprimé ou une seule capsule deviennent plus répandues dans l'avenir. La coopération que ces deux sociétés pharmaceutiques différentes ont dû déployer dans ce cas-ci est sans précédent et il faut espérer que d'autres projets seront menés à l'enseigne d'une telle coopération.

RÉFÉRENCE :

Matthias A, Plummer A, Skillington J, et al. Bioequivalence of the co-formulation of efavirenz/emtricitabine/tenofovir. Abstract 82.

C. Atazanavir : plus efficace lorsque intensifié avec le ritonavir?

Presque tous les inhibiteurs de la protéase ont un certain effet sur les lipides (gras)—le cholestérol et les triglycérides—et ils en élèvent souvent les niveaux dans le sang. Avec le temps, des taux de lipides élevés peuvent entraîner une risque pour la santé en rétrécissant les vaisseaux sanguins et en préparant le terrain pour une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou le diabète.

L'atazanavir (Reyataz) est peut-être unique parmi les inhibiteurs de la protéase du fait qu'il semble, du moins pendant la première année du traitement, n'exercer qu'un effet nuisible minime sur les taux lipidiques. Il est communément administré en association avec l'inhibiteur de la protéase ritonavir (Norvir), qui intensifie la concentration sanguine d'atazanavir. Cependant, certains médecins pourraient être tentés de prescrire l'atazanavir non intensifié, c'est-à-dire sans une petite dose de ritonavir, afin de profiter de la réputation qu'a l'atazanavir de ne pas accroître les lipides.

Le risque d'une telle stratégie est que le VIH puisse acquérir une résistance à l'atazanavir plus facilement lorsque ce médicament est non intensifié, étant donné que les taux sanguins d'atazanavir pourraient diminuer sous le niveau propice à une suppression efficace du VIH.

Afin de comparer les concentrations d'atazanavir chez les PVVIH, des chercheurs à Paris ont inscrit 381 participants qui utilisaient l'atazanavir des deux façons suivantes :

- atazanavir 400 mg par jour, avec deux analogues nucléosidiques
- atazanavir/ritonavir 300 mg et 100 mg par jour, avec deux analogues nucléosidiques

Les chercheurs ont constaté que les participants qui avaient pris l'atazanavir intensifié (atazanavir/r) manifestaient avec le temps des taux plus élevés et plus stables du médicament. En effet, seulement 38 % de ceux qui ont pris l'atazanavir non intensifié présentaient encore des taux sanguins du médicament qui permettaient à ce dernier d'exercer une action anti-VIH significative jusqu'au moment de la prise suivante. Par contre, 94 % des utilisateurs d'atazanavir/r ont maintenu pendant toute la journée des taux assez élevés pour permettre la suppression du VIH.

Cette étude portait sur les taux médicamenteux et elle ne visait pas évaluer la résistance virale. Tout de même, si une résistance au traitement survient, elle risque davantage de se constituer lorsque les concentrations du médicament sont à leur plus bas. Selon l'équipe de recherche, la pharmacovigilance thérapeutique (surveillance des taux médicamenteux) pourrait s'avérer particulièrement utile lorsque l'atazanavir non intensifié est prescrit.

RÉFÉRENCE :

Poirier JM, Guiard-Schmid JB, Meynard JL, et al. Atazanavir plasma concentrations in HIV-infected patients treated with 400 mg atazanavir or ritonavir-boosted atazanavir (300/100 mg) qd in clinical practice. Poster 11.

D. Soulagement de l'acidité dans l'estomac

Les brûlures d'estomac sont un problème fréquent pour un grand nombre de personnes, y compris les PVVIH. Cependant, puisque les facteurs déclenchants précis des brûlures d'estomac ne sont pas clairs, abordons brièvement les mécanismes en cause dans l'estomac avant de discuter des traitements possibles.

Lorsque les aliments passent de la gorge à l'estomac, ils transitent par un tube appelé l'oesophage et ils sont soumis à l'action d'un petit muscle, le sphincter inférieur de l'oesophage (SIO). Après la descente des aliments dans l'estomac, le SIO se resserre pour empêcher la remontée (reflux), dans l'oesophage, du

mélange de l'acide de l'estomac et des aliments. Il arrive que le muscle du SIO cesse de bien fonctionner. Il peut s'affaiblir ou ne pas s'ouvrir comme il se doit, avec le résultat que le contenu de l'estomac remonte dans l'oesophage, ce qui cause des brûlures d'estomac. Ce trouble est également appelé indigestion acide ou reflux gastrooesophagien pathologique.

Les brûlures d'estomac ne menacent généralement pas la survie des malades, mais elles peuvent causer de l'inconfort et, dans les cas graves, limiter leur capacité de se livrer aux activités de la vie quotidienne. Si vous pensez que vous avez des brûlures d'estomac, consultez d'abord votre médecin, car des fluctuations du taux d'acidité dans l'estomac peuvent influencer sur votre capacité d'assimiler les médicaments, y compris les antirétroviraux. Il faut également se méfier des médicaments antiacides, car certains peuvent interagir avec d'autres médicaments.

Traditionnellement, l'American Gastroenterological Association donne certains conseils généraux tout simples qui peuvent aider à réduire les brûlures d'estomac, par exemple :

- Évitez la position couchée juste après avoir mangé.
- Élevez la tête du lit de quatre à six pouces.
- Perdez du poids si vous faites de l'embonpoint.
- Cessez de fumer.
- Évitez les gros repas, au profit de repas plus légers et plus fréquents.

De plus, l'Association recommande aux personnes qui souffrent de brûlures d'estomac d'éviter ce qui suit :

- chocolat
- café et alcool
- aliments frits et gras
- boissons gazeuses et jus d'agrumes (orange, citron, pamplemousse)
- sauce tomate, ketchup, moutarde et vinaigre
- aspirine

À noter que l'efficacité de certaines de ces restrictions diététiques suscite maintenant de la controverse. De plus, les patients les trouvent trop strictes. Plusieurs traitements utiles pour réduire les brûlures d'estomac sont disponibles :

- **Antiacides**—Habituellement offerts en vente libre, ils contiennent souvent du carbonate de calcium. La formule avec calcium aide à neutraliser l'acidité dans l'estomac et peut procurer un soulagement rapide à court terme. Un exemple d'antiacide est Tums.

- **Inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine**— Ces acidoréducteurs agissent en se liant dans l'estomac à certains récepteurs, appelés récepteurs de l'histamine-2, ce qui réduit la quantité d'acide produite à cet endroit. Exemples d'inhibiteurs des récepteurs H2 : ranitidine (Zantac) et famotidine (Pepcid).
- **IPP (inhibiteurs de la pompe à protons)**— Cette catégorie de médicaments bloque un enzyme qui aide à la production d'acide dans l'estomac. Exemple d'IPP : oméprazole (Losec, Prilosec).

En général, la plupart des médicaments anti-VIH conservent leur efficacité quel que soit le taux d'acidité dans l'estomac. Cependant, l'atazanavir, un inhibiteur de la protéase, a besoin de l'acidité de l'estomac pour se dissoudre et être absorbé. Les antiacides peuvent réduire significativement l'absorption de l'atazanavir. Notre prochain article porte de façon plus particulière sur l'atazanavir et les antiacides.

RÉFÉRENCE :

Kaltenbach T, Crockett S and Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? *Archives of Internal Medicine* 2006;166:965-971.

E. Atazanavir et antiacides

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont déconseillés aux patients qui prennent de l'atazanavir (Reyataz). Bristol-Myers Squibb (BMS), fabricant de l'atazanavir, vient d'achever des études complexes sur les effets des IPP et des autres antiacides sur l'absorption de l'atazanavir chez des volontaires séronégatifs VIH.

Les résultats de ces expériences ont confirmé que des doses relativement élevées de l'IPP oméprazole (40 mg/jour) réduisaient significativement l'absorption de l'atazanavir. Cependant, les brûlures d'estomac sont un problème dont souffrent certaines PVVIH, incluant celles qui utilisent l'atazanavir. BMS a donc entrepris d'explorer des modèles pour de futurs essais cliniques portant sur les antiacides et l'atazanavir. Dans ces futurs essais, on pourra vraisemblablement suivre plusieurs des étapes suivantes afin de maximiser l'absorption de l'atazanavir :

- réduire la dose d'oméprazole (20 mg/jour);
- intensifier l'atazanavir avec du ritonavir (atazanavir/r);
- administrer l'atazanavir/r et l'oméprazole séparément, à intervalles de 12 heures.

Toutefois, même avec une dose d'oméprazole réduite à 20 mg/jour, il y a encore certains risques. Ainsi, dans une étude distincte, des chercheurs à l'University of Philadelphia ont comparé les effets de l'oméprazole à faible dose (20 mg/jour) sur l'atazanavir/r ou le fosamprénavir/r (Telzir) auprès de volontaires séronégatifs VIH. Dans l'ensemble, lorsque l'atazanavir/r était pris le matin et que l'oméprazole à faible dose était pris pendant la soirée, la baisse de la concentration sanguine de l'atazanavir était moindre qu'avec l'administration de la dose la plus élevée d'oméprazole. Cependant, environ le quart des utilisateurs d'atazanavir/r ont manifesté des « réductions importantes, soit de 50 % ou plus », des taux sanguins de ce médicament même avec l'oméprazole à faible dose. Cela pourrait mener à la constitution d'un VIH à résistance médicamenteuse et restreindre les options de traitement futures.

Parmi les autres solutions pour assurer l'absorption maximale de l'atazanavir, mentionnons qu'il pourrait être avisé d'éviter complètement l'utilisation des IPP et, à la place, évaluer les effets d'inhibiteurs des récepteurs H₂ tels que la famotidine et la ranitidine sur l'absorption de l'atazanavir/r. Les chercheurs de BMS envisagent une étude dans laquelle l'atazanavir/r serait administré deux heures avant et au moins 10 heures après l'administration d'un inhibiteur H₂ comme la famotidine.

D'ici à ce que les résultats de ces essais cliniques soient évalués, on ne saura pas clairement quel est l'antiacide idéal pour les patients qui prennent de l'atazanavir.

RÉFÉRENCES :

1. Eley T, Agarwala S, Wang R, et al. Analysis of intra-gastric pH and atazanavir bioavailability in healthy subjects. Abstract 40.
2. Luber A, Brower R, Peloquin C, et al. Steady state pharmacokinetics of QD fosamprenavir/ritonavir and atazanavir/r alone and in combination with 20 mg of omeprazole in healthy volunteers. Poster 36.

F. Interaction inattendue entre le T-20 et certains inhibiteurs de la protéase

Le médicament T-20 (enfuvirtide, Fuzeon) agit en empêchant le VIH de s'attacher ou de se fusionner aux cellules CD4+ et de les infecter. Par conséquent, on dit du T-20 qu'il est un inhibiteur de la fusion. C'est le seul médicament de cette catégorie qui soit offert. Le T-20 doit s'administrer par injection sous-cutanée ou au moyen du Biojector, un système d'injection sans aiguille. À l'heure actuelle, le Biojector fait l'objet d'essais cliniques au Canada et

aux États-Unis. En Suède, l'organisme de réglementation examine la possibilité d'approuver ce dispositif pour l'administration du T-20. Si la Suède l'approuve, d'autres membres de l'Union européenne pourraient emboîter le pas.

Étant donné que le T-20 diffère des autres antirétroviraux et que les essais cliniques d'un traitement par association comportant du T-20 en ont clairement démontré les avantages, on ne craignait guère que le médicament interagisse avec d'autres médicaments. Cependant, des chercheurs à l'Université de Turin en Italie semblent avoir découvert la preuve que le T-20 interagit avec deux inhibiteurs de la protéase :

- tipranavir (Aptivus)
- ritonavir (Norvir)

L'association tipranavir/ritonavir (tipranavir/r) est administrée deux fois par jour, à des doses de 500 mg et de 200 mg. Le tipranavir a été conçu pour s'attaquer au VIH ayant constitué une résistance aux autres inhibiteurs de la protéase. Puisque le tipranavir sert dans le traitement de PVVIH expérimentées (c'est-à-dire qu'elles ont déjà suivi ou suivent encore un traitement anti-VIH), le T-20 fait souvent partie d'un traitement par association avec ce médicament.

Les chercheurs de l'Université de Turin ont analysé des échantillons sanguins provenant de 54 PVVIH, qui avaient toutes pris le tipranavir/r dans le cadre d'un traitement anti-VIH. Dans cette étude, 27 PVVIH ont également pris du T-20, mais non les 27 autres.

En analysant les échantillons sanguins, l'équipe de recherche a constaté que les niveaux de tipranavir et de ritonavir avaient tous deux augmenté chez les utilisateurs de T-20. Il faudra procéder à des études à long terme pour déterminer si cette interaction influe sur les effets secondaires et l'efficacité de ce traitement.

Autres études

Une étude de moindre envergure menée à Barcelone, en Espagne, n'a pas révélé d'interaction importante entre le tipranavir et le T-20. Mais elle a tout de même permis de constater que les concentrations de tipranavir étaient en général plus élevées chez les femmes séropositives VIH que chez les hommes séropositifs.

Des chercheurs en Belgique ont fait l'essai d'un inhibiteur de la protéase expérimental, le TMC114, auprès de PVVIH expérimentées, dont 146 avaient

également déjà pris du T-20, mais non 146 autres. Le TMC114 est à l'étude à raison de 600 mg avec 100 mg de ritonavir, tous deux à deux prises par jour. L'équipe de recherche basée en Belgique a analysé les données ainsi recueillies et n'a pas constaté d'interaction entre le TMC114/r et le T-20.

RÉFÉRENCES :

1. Gonzalez de Requena D, Calagano A, Bonora S, et al. Unexpected drug-drug interaction between tipranavir/ritonavir and enfuvirtide. Abstract 52.
2. Curran A, Lopez R, Pou L, et al. Pharmacokinetic evaluation of potential interaction between tipranavir and enfuvirtide. Abstract 53.
3. Sekar V, De Paepe E, Vangeneugden T, et al. Absence of an interaction between the potent HIV protease inhibitor TMC114 and the fusion inhibitor enfuvirtide in the POWER 3 analysis. Poster 54.

G. Inhibiteur de l'intégrase de Gilead

La plupart des médicaments disponibles pour le traitement du VIH/sida agissent en bloquant l'activité d'enzymes clés dont les cellules infectées par le VIH ont besoin pour fabriquer d'autres virus. Voici les enzymes sur lesquels agissent ces traitements :

- protéase
- transcriptase inverse

Mais le VIH a également besoin d'autres enzymes qui l'aident à envahir une cellule. Un de ces enzymes, l'intégrase, aide le VIH à s'emparer du matériel génétique de la cellule, l'ADN. Des chercheurs s'emploient à la mise au point d'inhibiteurs de l'intégrase depuis 12 ans, et ce n'est que récemment que nous disposons de comptes rendus préliminaires de réussites lors d'études à court terme menées auprès de PVVIH.

Des inhibiteurs de l'intégrase devront être utilisés dans le cadre d'un traitement par association, comme c'est le cas de tous les antirétroviraux actuellement autorisés. L'intégrase étant un enzyme particulier au VIH, les chercheurs ne prévoient pas que cette catégorie de médicaments influera sur les activités normales des cellules. Cependant, il existe en théorie une possibilité que certains inhibiteurs de l'intégrase influent sur la production d'un grand éventail d'anticorps. On ne comprendra donc pas clairement la toxicité de cette catégorie de médicaments avant de disposer des conclusions d'études à long terme.

Deux sociétés réalisent des essais cliniques d'inhibiteurs de l'intégrase, Merck et Gilead Sciences. Le composé de cette dernière est le GS-9137. Dans des études à court terme précédentes, le GS-9137 en monothérapie a pu freiner significativement la production de VIH, tant chez les PVVIH expérimentées que chez celles qui n'avaient jamais été traitées.

Le GS-9137 est métabolisé dans le foie par un groupe d'enzymes appelé CYP3A, à l'instar d'autres médicaments anti-VIH. Étant donné que le GS-9137 est traité par ces enzymes, il est vraisemblable que ce produit interagisse avec d'autres antirétroviraux. Cette interaction a récemment été étudiée avec l'inhibiteur de la protéase ritonavir (Norvir).

Aux fins de leur étude, les chercheurs ont administré le GS-9137 à 12 volontaires séronégatifs VIH à une dose de 100 mg deux fois par jour, avec des aliments, pendant 20 jours. Après cette période, les volontaires n'ont pris aucun autre médicament, afin de permettre l'élimination complète de l'inhibiteur de l'intégrase dans leur organisme. Ils ont fait appel aux mêmes volontaires pour la deuxième phase de l'étude, qui a également duré 20 jours. Ils leur ont administré du GS-9137 et du ritonavir, les deux médicaments à une dose de 100 mg deux fois par jour, avec des aliments. Le ritonavir a été utilisé parce qu'il empêche la dégradation de l'inhibiteur de l'intégrase.

L'équipe de recherche a constaté que les niveaux de GS-9137 étaient rehaussés selon un facteur d'au moins 10 lorsqu'il était associé au ritonavir. De plus, les niveaux sanguins de cet inhibiteur de l'intégrase se sont maintenus pendant plus longtemps, ce qui donne à penser que le GS-9137 intensifié au moyen du ritonavir pourrait être pris en une seule dose quotidienne. La prochaine phase de la recherche sur ce composé étudiera cette possibilité.

RÉFÉRENCES :

1. Pommier Y, Johnson AA and Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nature Reviews Drug Discovery* 2005;4(3):236-248.
2. Melek M, Jones JM, O'Dea MH, et al. Effect of HIV integrase inhibitors on RAG 1/2 recombinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2002;99(1):134-137.
3. Mathias A, Jain A, Hui J, et al. Pharmacokinetic characterization of GS-9137, an HIV integrase inhibitor dosed with ritonavir. Abstract 75.

H. Brécanavir — un nouvel inhibiteur de la protéase

La société pharmaceutique GlaxoSmithKline élabore un inhibiteur de la protéase expérimental appelé brécanavir (BCV, GSK 640,385) qui est censé agir contre les souches de VIH résistantes aux autres inhibiteurs de la protéase. Le brécanavir intensifié par du ritonavir est mis à l'essai à raison de deux prises par jour, à des doses de 300 mg et de 100 mg. Jusqu'à ce que les essais d'envergure soient terminés, on ne saura quel rôle pourra jouer le brécanavir dans l'arsenal anti-VIH. D'ici là, de nombreuses études de moindre envergure se poursuivent en vue d'évaluer les interactions possibles du brécanavir avec d'autres médicaments.

Brécanavir et atazanavir

L'inhibiteur de la protéase atazanavir étant souvent administré avec du ritonavir, les chercheurs ont étudié les interactions entre le brécanavir/r et l'atazanavir/r. Cette dernière association était dosée à 300 mg et 100 mg une fois par jour.

Lorsque le brécanavir et l'atazanavir étaient utilisés de concert, l'absorption du brécanavir a augmenté de 38 % et celle de l'atazanavir, de 44 %. On ne s'étonnera guère que les effets secondaires signalés aient augmenté de façon plus prononcée avec l'association qu'avec le brécanavir/r ou l'atazanavir/r administrés seuls. Voici les effets secondaires signalés :

- jaunisse
- rash
- maux de tête

La bonne nouvelle, c'est qu'aucun de ces effets secondaires n'a été grave. Cependant, l'équipe de recherche a émis l'avertissement suivant : compte tenu des interactions et des effets secondaires qui en ont découlé, il y aurait lieu de réduire la dose d'atazanavir lors de prochains essais avec le brécanavir/r.

Brécanavir et ténofovir

Comme le ténofovir peut influencer sur les niveaux des inhibiteurs de la protéase atazanavir et tipranavir, il est logique d'en étudier les interactions possibles avec le brécanavir. Dans un essai clinique de deux semaines, 15 participants séronégatifs VIH ont pris du brécanavir/r (300 mg et 100 mg deux fois par jour) avec du ténofovir à raison de 300 mg une fois par jour.

La concentration de ténofovir dans le sang des participants a augmenté de 32 % comparativement à celle relevée lorsque le médicament n'était pas associé

au brécanavir/r. Les chercheurs ont indiqué qu'il n'était pas nécessaire de rajuster la dose de ténofovir lorsqu'on l'utilisait avec le brécanavir/r, mais ils ont tout de même mentionné qu'il serait alors utile de surveiller les effets secondaires liés au ténofovir.

Brécanavir et Kaletra

En tout, 48 volontaires séronégatifs VIH ont été inscrits à une étude sur l'interaction possible entre Kaletra (lopinavir/r) et le brécanavir à raison de 300 mg, avec ou sans ritonavir à une dose de 100 mg, tous les médicaments étant pris deux fois par jour tous les jours.

Lorsque les volontaires qui prenaient Kaletra ont pris le brécanavir avec ou sans ritonavir, il n'y a pas eu de modifications dans les concentrations de lopinavir ou de ritonavir. Cependant, les taux de brécanavir ont légèrement diminué, d'entre 12 % et 16 %.

Aucun changement dans les taux de médicament ne s'est produit lorsque le brécanavir et le ritonavir étaient pris avec Kaletra.

Comme pour toutes les associations médicamenteuses complexes, on a noté plus d'effets secondaires que ce à quoi on peut s'attendre en utilisant un seul inhibiteur de la protéase intensifié. Parmi les participants qui ont pris à la fois Kaletra et le brécanavir, 63 % ont dit qu'il avaient eu la diarrhée, mais sans gravité.

L'équipe de recherche a conclu que si Kaletra et le brécanavir sont utilisés ensemble, les rajustements de doses ne sont pas nécessaires.

RÉFÉRENCES :

1. Ford S, Murray S, Anderson M, et al. Brecanavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir increased following repeated co-administration. Poster 76.
 2. Ford S, Murray S, Anderson M, et al. Tenofovir renal clearance decreased following co-administration with brecanavir/ritonavir. Poster 38.
 3. Ford S, Murray S, Anderson M, et al. Minimal drug interaction between brecanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir. Poster 51.
-

I. Kaletra — une nouvelle formule bientôt offerte

Kaletra est un traitement anti-VIH d'emploi courant. Au Canada et en Union européenne, il est présenté en capsules renfermant les deux inhibiteurs de la protéase suivants :

- lopinavir
- ritonavir (Norvir)

Le lopinavir est le médicament qui offre une action anti-VIH considérable, et le but de cette formule intégrant du ritonavir est d'intensifier et de maintenir les taux sanguins de lopinavir. Les PVVIH adultes prennent habituellement trois capsules de Kaletra deux fois par jour, avec des aliments. Lorsqu'il est conservé à la maison pendant moins de deux mois, Kaletra peut tolérer une température maximale de 25° C (77° F), mais il doit être réfrigéré pour un stockage prolongé.

Abbott Laboratories, fabricant de Kaletra, a mis au point une nouvelle formule de son produit, un comprimé offrant les avantages suivants par rapport à l'ancienne version :

- La réfrigération n'est pas nécessaire pour une conservation prolongée à la maison.
- Les comprimés peuvent se prendre avec ou sans nourriture.
- Une dose adulte de la nouvelle formule comporte quatre comprimés au lieu de six capsules.
- La présentation en comprimés permet des concentrations sanguines plus uniformes.

Disponibilité

À l'heure actuelle, Kaletra en comprimés n'est offert qu'aux États-Unis, mais sa distribution générale devrait s'étendre au Canada et en Union européenne plus tard cette année.

RÉFÉRENCES :

1. Chiu Y, Klein C, Doan T, and Hanna G. Lack of food effect on the bioavailability of lopinavir/ritonavir tablet formulation. Poster 78B.
2. Chiu Y, Locke C, Klein C, et al. Assessment of pharmacokinetic variability for lopinavir/ritonavir tablet and soft-gel capsule formulations. Poster 78A.
3. Klein C, Chiu Y, Bernstein B, et al. Predicted lopinavir and ritonavir pharmacokinetics of high dose lopinavir/ritonavir as the tablet formulation. Poster 87.

J. Kaletra et atazanavir

La résistance médicamenteuse est fréquente chez les PVVIH expérimentées, et il peut devenir nécessaire pour ces patients de suivre un régime posologique intégrant plusieurs inhibiteurs de la protéase de façon à ce que leur médication exerce une action anti-VIH adéquate. Puisqu'elles utilisent parfois trois inhibiteurs de la protéase ou plus simultanément, il y a risque d'interactions médicamenteuses complexes. Afin de examiner cette possibilité avec Kaletra (lopinavir/ritonavir) et l'atazanavir, des chercheurs de plusieurs centres américains ont collaboré avec Abbott Laboratories, fabricant de Kaletra.

L'équipe de recherche a recruté 11 PVVIH ayant des charges virales de 75 copies ou moins et en moyenne approximativement 500 CD4+. Toutes prenaient Kaletra et deux analogues nucléosidiques dans le cadre de leur premier régime axé sur la protéase. L'atazanavir à 300 mg une fois par jour a été ajouté pendant une semaine. Des échantillons sanguins ont été recueillis avant, pendant et après l'emploi de l'atazanavir.

Il n'y a eu aucun changement significatif des taux de lopinavir pendant l'étude. Les taux d'atazanavir étaient semblables à ceux observés lors d'une étude précédente réalisée auprès de sujets séropositifs VIH qui ont pris ce médicament à raison de 400 mg/jour.

Les participants n'ont signalé aucun nouvel effet secondaire ni aucune aggravation d'effets secondaires existants lorsque l'atazanavir a été ajouté à leur régime.

En se fondant sur ces résultats, les chercheurs ont indiqué qu'il serait utile de procéder à des études à long terme sur Kaletra avec atazanavir afin d'évaluer l'efficacité et la tolérabilité de cette association.

RÉFÉRENCE :

Vezina HE, Tschampa JM, Jennings C, et al. Steady state pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir coadministered with atazanavir in VIH-infected subjects. Abstract 48.

K. Kaletra et ézétimibe

Tout comme de nombreux inhibiteurs de la protéase, Kaletra (lopinavir/ritonavir) peut faire augmenter les taux sanguins de lipides, soit le cholestérol et les triglycérides. L'ézétimibe (Ezetrol) est un nouvel hypolipidémiant (médicament réducteur de lipides). Ce médicament agit en bloquant l'absorption du cholestérol des aliments au niveau intestinal. Bien qu'il interagisse avec la cyclosporine (administrée

notamment aux greffés), l'ézétimibe est traité dans l'intestin et ne semble pas interagir avec les médicaments communément prescrits aux personnes ayant le VIH.

L'ézétimibe est parfois utilisé avec un autre groupe de médicaments réducteurs de lipides, les statines. Afin de repérer les possibilités d'interactions médicamenteuses entre l'ézétimibe et Kaletra, des chercheurs à Barcelone, Espagne, ont mené une étude auprès de PVVIH dont les niveaux de lipides n'avaient pas baissé significativement avec l'emploi de statines.

Les cinq participants suivaient tous un régime axé sur Kaletra et la statine pravastatine (Pravachol) à raison de 20 mg/jour. Pendant trois mois, ils ont également pris de l'ézétimibe à 10 mg/jour.

Aucun changement significatif dans les niveaux sanguins de lopinavir n'a été relevé pendant l'étude. En outre, aucun nouvel effet secondaire n'est apparu et les effets secondaires existants n'ont pas augmenté.

En moyenne, les modifications des niveaux de lipides pendant les trois mois de l'étude ont été les suivantes :

- cholestérol total – baisse de 6 %
- LDL (mauvais cholestérol) – baisse de 22 %
- HDL (bon cholestérol) – hausse de 61 %

Cette étude était de trop faible envergure pour évaluer l'efficacité de l'ézétimibe chez les PVVIH, mais elle donne à penser que l'ézétimibe n'interagit pas avec Kaletra et qu'il offre le potentiel de réduire les niveaux de lipides chez ces patients.

RÉFÉRENCE :

Molto J, Valle M, Negredo E, et al. The effect of ezetimibe on the steady state pharmacokinetics of lopinavir. Abstract 50.

L. Interactions avec TMC114 et TMC125

Le TMC114 est un inhibiteur de la protéase expérimental et le TMC125 est un analogue non nucléosidique expérimental. Tous deux sont mis au point par la société pharmaceutique Tibotec et ils sont censés être efficaces contre les souches de VIH résistantes aux traitements actuellement autorisés.

TMC114 et éfavirenz

Des associations d'inhibiteurs de la protéase et d'analogues non nucléosidiques sont parfois utilisées dans le cas de PVVIH expérimentées. Une possibilité

est d'associer le TMC114 à l'analogue non nucléosidique éfavirenz (Stocrin, Sustiva).

Dans le cadre de leurs expériences menées auprès de 12 volontaires séronégatifs VIH, les chercheurs ont administré l'association TMC114/ritonavir (TMC114/r) à doses de 300 mg et de 100 mg deux fois par jour, avec ou sans éfavirenz à 600 mg/jour.

Ils n'ont relevé aucune interaction significative entre les médicaments à l'étude.

TMC125 et la nourriture

Il existe des possibilités d'interactions entre les médicaments et la nourriture. Afin d'évaluer l'absorption du TMC125 lorsqu'il est pris avec de la nourriture, les chercheurs ont donné à 24 volontaires séronégatifs VIH une dose unique de TMC125 (100 mg) dans les conditions suivantes :

- à jeun;
- avec ce qu'ils ont appelé un petit déjeuner « habituel » — deux gros oeufs frits, deux tranches de jambon ou fromage, beurre, confiture, deux tasses de thé ou de café décaféiné avec lait;
- avec un goûter — un croissant avec beurre et confiture, une tasse de thé ou de café décaféiné avec lait;
- avec un petit déjeuner à teneur élevée en matières grasses — deux gros oeufs frits, deux tranches de bacon frit, un croissant, deux tranches de pain blanc avec beurre, une barre de chocolat et une tasse de thé ou de café décaféiné avec lait;
- avec un petit déjeuner à teneur élevée en fibres — fruits frais (raisin, poires, ananas, fraises) avec une banane, deux tranches de pain multigrains et deux cuillerées à thé de confiture.

Les chercheurs ont constaté que lorsque le TMC125 était pris avec un repas ou un goûter riche en matières grasses, le médicament était bien absorbé. La prise de TMC125 avec un repas à teneur élevée en fibres en réduit significativement l'absorption.

TMC125 et Viagra

Le médicament le plus communément utilisé contre l'impuissance est le sildénafil (Viagra). Étant donné que le sildénafil et le TMC125 sont traités par la même enzyme du foie, CYP3A4, il y a une possibilité d'interaction entre les deux médicaments. Afin d'examiner cette question, des chercheurs de Tibotec ont donné 50 mg de sildénafil à 15 hommes volontaires avant et après deux semaines d'administration de TMC125 à 800 mg deux fois par jour.

Les chercheurs ont constaté que le niveau sanguin de sildénafil était environ 43 % plus bas que prévu. Le sildénafil n'a pas influé sur les niveaux de TMC125.

L'équipe de recherche a suggéré aux utilisateurs de TMC125 qui ont besoin de sildénafil de commencer par la dose de 50 mg de ce dernier, quitte à l'augmenter s'ils n'obtiennent pas l'effet désiré. Ils ont également fait remarquer que d'autres analogues non nucléosidiques ainsi que des inhibiteurs de la protéase pouvaient aussi influencer sur les niveaux de sildénafil, et qu'il faut en tenir compte au moment de prescrire le sildénafil. Ce dernier point est intéressant car le TMC125 sera donné à des PVVIH expérimentées et qui ont souvent des régimes thérapeutiques complexes.

Accès élargi et essais cliniques

Pour renseignements sur les essais cliniques de TMC114 et de TMC125 qui sont en cours de recrutement de volontaires au Canada, visitez le Réseau canadien pour les essais VIH à :

<http://www.hivnet.ubc.ca/f/essaiscliniques/autresessais.html>

Pour renseignements sur le programme d'accès élargi au TMC114/ritonavir, visitez :

<http://www.hivnet.ubc.ca/f/essaiscliniques/EAP06f.html>

On peut également appeler le Réseau canadien pour les essais VIH au 1 800 661-4664

RÉFÉRENCES :

1. Schöller-Gyüre M, Leemans R, Vyncke V, et al. Effects of food on the oral bioavailability of the phase III formulation of TMC125. Poster 80.
2. Schöller-Gyüre M, Debroye C, Vyncke V, et al. Effect of TMC125 on sildenafil pharmacokinetics. Poster 45.
3. Sekar V, DePauw M, Marien K, et al. No clinically significant pharmacokinetic drug-drug interaction is observed between the HIV protéase inhibitor TMC114 and the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. Poster 55.

M. Saquinavir (Invirase) — une nouvelle formule bientôt offerte

Le saquinavir (Invirase) est actuellement offert en capsules de 200 mg. Cet inhibiteur de la protéase se prend habituellement à une dose de 1 000 mg avec 100 mg de ritonavir, les deux médicaments deux fois par jour.

Une nouvelle formule de saquinavir, appelée Invirase 500, est disponible en Union européenne et aux États-Unis et devrait arriver au Canada bientôt. Il s'agit d'un comprimé de 500 mg à enrobage qui se prend également avec une petite dose de ritonavir. Son principal avantage est la réduction du nombre de comprimés à avaler. Cependant, même s'il a fait peau neuve, le médicament doit encore être pris au moment des repas pour en assurer l'absorption adéquate.

RÉFÉRENCES :

1. Breske A, Lehmann S, Kruse G, et al. Higher saquinavir trough levels with invirase 500 film tablets than with Invirase HGC in patients under therapeutic drug monitoring. Poster 72.
2. Luber A, Ruane P, Peloquin C, et al. Pharmacokinetic evaluation of duration of ritonavir boosting among healthy volunteers taking once-daily saquinavir-ritonavir. Poster 44.
3. Boffito M, Winston A, Fletcher C, et al. Effect of a fat-containing meal on the pharmacokinetic profile of saquinavir 500 mg tablet/ritonavir 1,000/100 mg BID in HIV-infected individuals. Poster 66.

N. Amprénavir avec ritonavir à faible dose

Le fosamprénavir (Telzir) est un autre inhibiteur de la protéase qui doit être accompagné d'une petite dose de ritonavir (Norvir). Dans le cas des PVVIH n'ayant jamais suivi de traitement anti-VIH, le fosamprénavir peut être pris une fois par jour à raison de 1 400 mg, avec 200 mg de ritonavir. Dans le cas des PVVIH expérimentées, le fabricant du fosamprénavir, GlaxoSmithKline (GSK), recommande une dose de 700 mg avec 100 mg de ritonavir, en deux prises quotidiennes.

Toutefois, puisque le ritonavir peut causer des nausées et de la diarrhée, même avec une seule petite dose de 200 mg, GSK étudie la possibilité d'administrer une plus petite dose quotidienne de ce médicament, soit 100 mg, qui pourrait, dans le cadre d'une association thérapeutique, s'administrer avec du fosamprénavir pris une fois par jour sans perdre son efficacité.

Des chercheurs de plusieurs centres médicaux américains ont examiné leurs dossiers médicaux afin d'en extraire des données sur les PVVIH qui avaient utilisé le fosamprénavir/r une fois par jour à raison de 1 400 mg et de 100 mg. Ils ont trouvé 22 PVVIH qui prenaient cette association dans le cadre d'une association thérapeutique. La plupart d'entre elles avaient dû adopter une prise quotidienne de fosamprénavir à cause de difficultés à tolérer leur régime antérieur. Sept d'entre elles n'avaient jamais suivi de traitement anti-VIH. Toutes ont été suivies pendant environ un an.

Les chercheurs ont noté des hausses significatives des numérations CD4+ au bout d'un an, en moyenne 180 cellules CD4+ supplémentaires. Les charges virales ont eu tendance à baisser chez la plupart des participants. Deux PVVIH n'ont pas atteint la suppression totale de leurs charges virales. L'une a commencé le traitement avec une charge virale très élevée, soit environ 3 millions de copies. Sa charge virale a fini par tomber à environ 6 000 copies. L'autre PVVIH n'a pas observé son régime. Les chercheurs ont perdu le contact avec deux autres PVVIH, pour des raisons qui n'ont pas été précisées.

Les niveaux sanguins de fosamprénavir ont été les mêmes que ceux observés lors d'autres études pour lesquelles la posologie du ritonavir était de 200 mg une fois par jour. Cependant, ces niveaux n'étaient pas aussi élevés que lorsque le fosamprénavir est pris deux fois par jour.

Les chercheurs qui ont mené cette étude ont dit que le régime à une prise quotidienne était bien toléré. En moyenne, les niveaux de lipides ont augmenté au cours de l'étude, quoique faiblement.

GSK examine l'efficacité à long terme du fosamprénavir/r à 1 400 mg et 100 mg une fois par jour auprès d'un grand nombre de PVVIH n'ayant jamais pris d'inhibiteurs de la protéase.

REFERENCES:

GlaxoSmithKline. Telzir *Product Monograph*. 11 January 2006.

Hsu R, Walker-Reed K, Acosta E. Fosamprenavir with low-dose ritonavir once-daily in HIV-infected subjects. Poster 71.

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 l'Agence de santé publique du Canada — ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles — n'assume aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE, ou auquel CATIE permet l'accès, sont celles des auteurs et ne reflètent pas les politiques ou les opinions de CATIE ou les vues de l'Agence de santé publique du 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>Traduction</i>	François Gagnon

© CATIE, vol. 18, n° 3,
juin/juillet 2006

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de santé publique du Canada.

Que fait CATIE ?

Le Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE) s'est engagé à améliorer la santé et la qualité de vie des Canadiens qui vivent avec le VIH/sida. CATIE sert les personnes vivant avec le VIH/sida, de même que les organisations et les gens qui leur viennent en aide, en leur donnant accès à de l'information sur le traitement exacte, impartiale et récente. CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet, d'un service téléphonique bilingue sans frais, de publications électroniques et imprimées, d'une bibliothèque nationale de référence et d'ateliers tenus dans le cadre de conférences partout au Canada.

Les publications de CATIE

TraitementSida – une publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements VIH/sida (8 numéros par an). Abonnez-vous à **TraitementSida** et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne. Pour vous abonner cliquez www.catie.ca/mailling.nsf/Subscribe ou contactez CATIE à 1-800-263-1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

Un guide pratique de la multithérapie anti-rétrovirale – Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH – Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Également dans la série de guides pratiques :

- Un guide pratique de la nutrition
- Un guide pratique des thérapies complémentaires
- Un guide pratique des plantes médicinales

Vision positive – Santé holistique, informations et perspectives à l'intention des PVVIH/sida.

Feuillets d'information et suppléments alimentaires – Ces documents offrent un aperçu concis des affections, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

pré*fix – Un guide sur la réduction des méfaits à l'intention des consommateurs de drogues séropositifs.

Communiquez avec nous

par courrier électronique : info@catie.ca
via le Web : <http://www.catie.ca>
par téléphone : 416.203.7122
(sans frais) 1.800.263.1638
par télécopieur : 416.203.8284
par la poste : 555, rue Richmond Ouest,
bureau 505, case 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1
Canada