

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

I AGENTS ANTI-VIH

A. Des chercheurs espagnols tentent des changements de traitement mensuels

Situation

La multithérapie antirétrovirale fortement active est souvent très exigeante sur le plan de l'observance thérapeutique et provoque des effets secondaires indésirables. Chose peu surprenante, certaines personnes vivant avec le VIH/sida qui suivent une multithérapie songent à prendre un congé thérapeutique. Cependant, de façon générale, un congé thérapeutique est souvent caractérisé par une chute significative du niveau des CD4+, une composante cruciale du système immunitaire. De plus, il peut s'écouler une période minimale d'une année sous multithérapie avant que le nombre de CD4+ atteigne son niveau d'avant le congé thérapeutique. Il se peut que l'on puisse aider à réduire les effets secondaires et le risque que le VIH devienne résistant aux médicaments en choisissant de recycler ou d'alterner les multithérapies. En vertu d'un tel schéma thérapeutique, les personnes ayant le VIH pourraient prendre une association de médicaments pour une période donnée et une association différente le mois suivant, chevauchant ainsi entre deux associations d'un mois à l'autre. Des chercheurs espagnols ont éprouvé ce schéma thérapeutique pendant un an et ont présenté récemment leurs résultats.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 21 sujets séropositifs (sexe non disponible), 17 d'entre eux avaient déjà présenté des affections reliées au VIH. Voici le profil des sujets :

- numération moyenne de CD4 + de 120 cellules
- charge virale moyenne de 26 000 copies

Table des matières

I AGENTS ANTI-VIH

- A. Des chercheurs espagnols tentent des changements de traitement mensuels 1

II NUTRITION

- A. Une étude allemande trouve que la protéine du lactosérum accroît les niveaux d'antioxydants 2

III EFFETS SECONDAIRES

- A. Centrales électriques et pannes d'énergie 3
- B. Une perte de l'acuité auditive serait liée à l'usage d'analogues nucléosidiques 4
- C. L'acide lactique et la multithérapie 4
- D. Les nucléosides, l'acide lactique et l'affaiblissement des os 6
- E. L'affaiblissement des os – les autres coupables 7

produit par

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

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

Avant de se joindre à l'étude, tous les sujets avaient reçu des médicaments anti-VIH pour une période moyenne de 3,5 ans. Les chercheurs ont créé des régimes thérapeutiques adaptés à chaque personne en fonction de leurs expériences passées des effets secondaires. Généralement, les associations les plus utilisées furent les suivantes :

- le d4T (stavudine), le ddI (Videx), le nelfinavir (Viracept) et l'efavirenz (Sustiva)
- l'AZT, le 3TC (lamivudine), le ritonavir (Norvir), et l'indinavir (Crixivan)

Avant de commencer ces associations thérapeutiques, la plupart des sujets ont pris un congé thérapeutique d'un mois. Une fois l'étude commencée, ils ont pris leurs associations thérapeutiques à raison de deux fois par jour.

Résultats

Six sujets ont dû cesser de prendre leurs médicaments avant la fin de l'étude en raison d'effets secondaires sévères. Sur les 15 autres sujets, 6 (40%) ont vu leur charge virale diminuer sous 500 copies au 6^e mois sous multithérapie. Au 12^e mois, 33 % des sujets étaient toujours en mesure de maintenir ce même niveau de suppression de leur charge virale. Les chercheurs ont noté que de façon générale, 67 % des sujets ont connu une augmentation de leur numération CD4+ de plus de 50 cellules. Au cours de l'étude, aucune personne n'a présenté d'infection pouvant mettre sa vie en danger.

Les résultats de cette étude sont intéressants parce qu'il est difficile de trouver des associations thérapeutiques pour les personnes vivant avec le VIH/sida qui ont déjà été exposées à de nombreux médicaments anti-VIH. Cependant, ce type de schéma thérapeutique n'est pas pour tout le monde. De plus amples recherches sont nécessaires en ce qui concerne ce type de protocoles thérapeutiques afin de comparer ces résultats à ceux d'autres programmes thérapeutiques novateurs.

RÉFÉRENCE

1. Soriano V, Barreiro P, de Mendoza C, et al. Montly cyclic therapy in heavily pretreated HIV-infected patients. *AIDS Patient Care and STDs* 2001;15(4):177-179.

II NUTRITION

A. Une étude allemande trouve que la protéine du lactosérum accroît les niveaux d'antioxydants

Le système immunitaire a besoin d'une grande quantité de protéine de haute qualité chaque jour pour réparer et produire de nouvelles cellules T, hormones et enzymes antioxydantes. Ces enzymes aident à protéger les cellules des effets nocifs de molécules hautement actives appelées « radicaux libres ». Les recherches laissent entendre que l'infection au VIH accroît les besoins de l'organisme en antioxydants, des besoins que celui-ci n'est malheureusement pas capable de combler tout seul.

Dans le but d'aider l'organisme à fabriquer des antioxydants, plusieurs chercheurs ont mené des études chez des personnes vivant avec le VIH qui prenaient des suppléments d'une protéine de très haute qualité appelée protéine du lactosérum. Dérivée du lait de vache, la protéine du lactosérum est constituée d'une combinaison de protéines qui sont faciles à digérer.

Des chercheurs allemands ont recruté 30 sujets séropositifs (5 femmes, 25 hommes) qui avaient en moyenne 221 cellules CD4+ pour une étude qui a duré deux semaines. Les sujets ont reçu 15 grammes de protéine du lactosérum sous forme de poudre trois fois par jour, pour un total de 45 grammes par jour. Les sujets ont dissout la poudre dans du lait, du yogourt ou du babeurre. Les deux marques de protéine du lactosérum suivantes ont été utilisées :

- Immunocal (fabriqué par Immunotech, Vaudreuil, Québec)
- Protectamin (fabriqué par Fresenius Kabi, Hambourg, Allemagne)

Après deux semaines de traitement, l'analyse des résultats a permis de constater une augmentation moyenne de 32 % du taux de GSH (glutathion), l'un des principaux antioxydants de l'organisme, chez tous les sujets. L'étude n'a pas été conçue de manière à évaluer l'efficacité comparative des deux marques. Des études de plus longue durée sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

À propos des marques

Étant donné le nombre de marques de concentrés de protéine sur le marché, il n'est pas facile de faire le choix. Nous encourageons nos lecteurs qui s'intéressent à ce genre de produit à établir une relation de confiance avec le personnel de leur magasin de produits de santé local. Ces gens peuvent répondre à

vos questions sur la qualité et le prix des différents suppléments de protéine du lactosérum disponibles.

RÉFÉRENCE

I. Micke P, Beeh KM, Schlaak JF and Buhl R. Oral supplementation with whey proteins increases plasma glutathione levels of HIV-infected patients. *European Journal of Clinical Investigation* 2001;31:171-178.

III EFFETS SECONDAIRES

A. Centrales électriques et pannes d'énergie

Situation

Il se trouve à l'intérieur de toutes les cellules de l'organisme humain de petits corps appelés mitochondries (Mt) dont la forme ressemble à celle des haricots rognons. Les mitochondries fonctionnent comme de petites centrales électriques génératrices d'énergie. Pour accomplir cette fonction, elles « brûlent » du sucre et des matières grasses à l'aide de l'oxygène. Les Mt ont besoin de plusieurs nutriments pour fonctionner correctement, dont les plus importants sont les suivants :

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

Les Mt ne peuvent fonctionner correctement si elles n'absorbent pas assez de nutriments appropriés. De plus, les Mt risquent d'être endommagées par certains médicaments ou groupes de médicaments, y compris :

- Tylenol (acétaminophène)
- alcool
- médicaments anticancéreux
- analogues nucléosidiques (nucléosides)

Une fois endommagées, les Mt ne fonctionnent plus comme il faut et ne peuvent donc fournir suffisamment d'énergie aux cellules. Il se produit alors une panne d'énergie qui risque d'entraîner des dysfonctions cellulaires et même la destruction des cellules. Il se peut que l'endommagement des mitochondries soit à l'origine de certains des effets secondaires éprouvés par les PVVIH/sida qui prennent des analogues nucléosidiques.

Lorsque les Mt ne fonctionnent pas correctement, elles produisent une grande quantité d'acide lactique. Lorsqu'il se trouve un surplus d'acide lactique dans le sang, un diagnostic d'acidose lactique ou

d'acidémie lactique est évoqué. Les signes et les symptômes de l'acidose lactique comprennent les suivants :

- sensation de fatigue/perte d'énergie
- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales
- enflure/accumulation de graisses au niveau du foie

Un effet secondaire rare

Bien qu'un taux d'acide lactique anormalement élevé puisse avoir de graves conséquences pour la santé, il importe de se rappeler que les cas d'acidose lactique grave sont rares. Plusieurs études ont en effet permis de constater que moins de 1 % des PVVIH/sida présentent cette complication.

D'autres détails sur l'acide lactique

En temps normal, l'organisme parvient à réguler la quantité d'acide lactique dans le sang. Cependant, la surproduction continue d'acide lactique pourrait empêcher l'organisme de se débarrasser de cette substance. L'origine de la surproduction d'acide lactique chez les PVVIH/sida n'est pas claire. Certains chercheurs estiment que le foie et les reins, dont les Mt risquent d'être endommagées, contribuent d'ordinaire à maintenir le taux d'acide lactique à l'intérieur d'un écart sécuritaire. Chose peu surprenante, on constate une dysfonction hépatique chez de nombreuses PVVIH/sida souffrant d'acidose lactique.

Un taux élevé d'acide lactique risque de nuire à d'autres parties de l'organisme aussi. Entre autres, il peut occasionner de la fatigue musculaire. De plus, des chercheurs australiens croient que l'acidose lactique pourrait contribuer à l'amincissement et à l'affaiblissement des os.

Dans le présent numéro de *TraitementSida*, nous rendons compte des résultats de plusieurs études de recherche portant sur les effets secondaires des analogues nucléosidiques; nous examinons en particulier le lien entre une production excessive d'acide lactique et les problèmes osseux.

B. Une perte de l'acuité auditive serait liée à l'usage d'analogues nucléosidiques

L'utilisation des analogues nucléosidiques, également appelés nucléosides, tel que l'AZT, l'ABC (abacavir, Ziagen), le ddI, le d4T, le 3TC et le ddC a été associée à divers effets secondaires, y compris :

- enflure du foie en raison de dépôts de graisses
- enflure du pancréas (pancréatite)
- endommagement des nerfs aux mains et aux pieds (neuropathie périphérique)

Ces complications se produisent parce que les nucléosides peuvent endommager les mitochondries (Mt), les parties des cellules qui génèrent de l'énergie. Lorsque les Mt sont endommagées, la cellule éprouve une panne d'énergie, ce qui entraîne son dysfonctionnement. Une panne d'énergie prolongée peut causer la mort de la cellule.

Certaines personnes vivant avec le VIH/sida qui prennent les nucléosides ddC, ddI et d4T – surnommés les médicaments « d » – ont présenté un effet secondaire appelé neuropathie périphérique qui se caractérise par des dommages nerveux dans les mains et(ou) les pieds. Il n'est donc pas surprenant que les chercheurs soupçonnent actuellement les nucléosides de contribuer à l'endommagement des nerfs qui sont directement reliés à l'acuité auditive.

Dans un article publié dans le numéro du 1^{er} juin de la revue *Clinical Infectious Diseases*, des médecins américains ont fait état de leur évaluation de trois hommes vivant avec le VIH/sida qui avaient présenté une perte de leur acuité auditive. Tous les sujets avaient éprouvé une perte d'acuité auditive avant de commencer la multithérapie antirétrovirale fortement active. Cette perte d'acuité auditive s'était produite à la suite d'une exposition excessive au bruit. En situation normale, une fois que les gens ne sont plus exposés à des bruits élevés l'affaiblissement de l'ouïe cesse. Tel était le cas de ces trois personnes. Toutefois, peu de temps après qu'ils ont commencé les médicaments anti-VIH, ces trois individus ont rapporté des bourdonnements aux oreilles et leur acuité auditive a recommencé à se dégrader.

Les médecins indiquent que les trois PVVIH /sida étaient âgées de 47 à 53 ans et qu'elles étaient donc à risque d'éprouver une perte de l'acuité auditive. De plus, une personne avait un faible niveau de vitamine B₁₂ dans le sang et prenait du trazodone (Trazorel) et de l'acide valproïque (Depakene), deux médicaments

associés à la perte de l'acuité auditive. Néanmoins, lorsque ces PVVIH/sida ont commencé la multithérapie antirétrovirale fortement active, elles ont présenté des pertes d'acuité auditive considérables. En outre, lorsque deux d'entre eux ont cessé de prendre la multithérapie, leur acuité auditive s'est partiellement améliorée.

Chez les personnes qui suivent une multithérapie antirétrovirale fortement active, les facteurs suivants peuvent augmenter le risque de perte d'acuité auditive :

- âge avancé
- dommages auditifs préexistants

Il est clair que des recherches plus poussées sont requises pour confirmer ces résultats et trouver des traitements antirétroviraux plus sécuritaires avec moins d'effets secondaires pour les personnes vivant avec le VIH/sida.

RÉFÉRENCE

1. Simdon J, Watters D, Bartlett S and Connick E. Ototoxicity associated with use of nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors: a report of three possible cases and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:1623-1627.

C. L'acide lactique et la multithérapie

Situation

Les symptômes d'un niveau d'acide lactique élevé dans le sang constituent une complication rare des traitements antirétroviraux comportant des analogues nucléosidiques, également appelés nucléosides. Pour en savoir plus sur ce problème, des chercheurs australiens ont évalué plusieurs centaines de PVVIH/sida qui avaient suivi une multithérapie pendant 18 mois.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 349 sujets séropositifs (15 % de femmes, 85 % d'hommes) dont l'âge moyen était de 42 ans. Environ 69 % des sujets suivaient une multithérapie antirétrovirale fortement active. Des techniciens ont effectué des prélèvements sanguins à intervalles réguliers.

Résultats – cinq cas particuliers

En ce qui concerne les tests de laboratoire, l'écart normal du taux d'acide lactique va de 0,3 à 1,3 mmol/litre. Au cours de la présente étude, cinq sujets (2 femmes, 3 hommes) ont présenté un taux sanguin d'acide lactique très élevé, soit 5 mmol/litre ou plus. Ces cinq cas particuliers sont décrits ci-dessous.

1. Un sujet a présenté une forme de cancer appelé lymphome non hodgkinien, certaines tumeurs duquel s'étaient étendues au foie. Il ne recevait pas de médicament anti-VIH.

2. Un autre sujet a présenté une infection cérébrale au cytomégalovirus (CMV) ainsi que des dommages au cœur. Il ne recevait pas de médicament anti-VIH.

3. Le troisième homme, dont la tendance à abuser de l'alcool était connue, suivait une thérapie anti-VIH. Dans son cas, l'élévation du taux d'acide lactique aurait pu être attribuable à l'abus d'alcool ou à l'usage de nucléosides. À la suite de sa dernière beuverie, le sujet n'a pas pris sa médication selon les posologies prescrites et son taux d'acide lactique est passé à l'intérieur de l'écart normal.

4. Une patiente a souffert de nausées et d'un « malaise abdominal » six mois après avoir commencé un traitement comportant du d4T et du nelfinavir (Viracept). Son taux d'acide lactique se situait à un niveau élevé – soit de 6,4 mmol/l – au moment de son diagnostic d'acidose lactique. Un mois avant son diagnostic, cependant, son taux d'acide lactique n'était que légèrement supérieur à la normale.

5. Une autre femme suivait une multithérapie associant le d4T, le 3TC et le nelfinavir depuis un an lorsqu'elle a présenté soudainement des douleurs abdominales, des vomissements, de la fatigue et une enflure du foie. Son taux d'acide lactique s'élevait alors à 8,2 mmol/l. Une évaluation de son dossier médical a révélé que son taux d'acide lactique avait été presque normal seulement un mois avant l'apparition de ses symptômes.

Résultats – modification des traitements aux nucléosides

Au cours de l'étude, cinq autres sujets ont présenté des signes/symptômes (nausée, malaise abdominal, taux d'enzymes hépatiques anormal, enflure du foie) qui faisaient soupçonner la présence d'un taux d'acide lactique modérément élevé dans le sang. De fait, les taux d'acide lactique de ces sujets se situaient entre 2,8 et 4,1 mmol/l. Leurs médecins ont décidé de modifier leur traitement, troquant le d4T contre soit l'AZT soit l'ABC (abacavir, Ziagen). Les symptômes des sujets ont disparu à la suite du changement.

Le d4T et l'élévation du taux d'acide lactique

Selon l'analyse effectuée par les chercheurs, les taux d'acide lactique moyens de 140 sujets sous d4T étaient significativement plus élevés que ceux de 101 sujets dont le traitement comportait de l'AZT.

Niveaux d'acide lactique

En moyenne, tous les participants à cette étude ont subi quatre mesures du taux d'acide lactique. Seuls cinq sujets avaient un taux d'acide lactique supérieur à 5 mmol/l. Rappelons que l'écart normal du taux d'acide lactique est de 0,3 à 1,3 mmol/l. Le taux d'acide lactique des autres sujets se situait aux niveaux suivants à un moment donné de l'étude :

- plus de 1,5 mmol/l – 65 % des sujets
- plus de 2,5 mmol/l – 18 % des sujets
- plus de 3,5 mmol/l – 6 %

Aucun lien significatif n'a été établi entre la présence d'un taux d'acide lactique supérieur à la normale et les facteurs suivants :

- âge
- sexe
- diagnostic de sida
- durée de l'infection au VIH
- faible numération de CD4+
- charge virale élevée
- infection au virus de l'hépatite B ou C
- durée de l'usage antérieur d'AZT chez les utilisateurs actuels du d4T
- usage d'inhibiteurs de la protéase
- usage d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Prévision de l'acidose lactique

Entre autres, cette étude a permis de constater que le fait de mesurer régulièrement le taux d'acide lactique – à des intervalles de un à trois mois – n'a pas été utile pour prévoir quels sujets étaient susceptibles de souffrir d'acidose lactique. L'origine de cette difficulté réside dans le fait que les taux d'acide lactique peuvent demeurer bas ou seulement légèrement élevés jusqu'à peu de temps avant l'apparition des symptômes de l'acidose lactique.

Les bonnes nouvelles

Cette étude a également permis de constater que plusieurs PVVIH/sida peuvent tolérer un taux d'acide lactique légèrement élevé sans présenter de symptôme de l'acidose lactique. De plus, signalons que seuls deux participants à cette étude ont présenté les symptômes d'une acidose lactique grave. Si les symptômes d'une acidose lactique légère sont décelés de bonne heure, il se peut que la substitution d'un autre nucléoside au d4T les fasse disparaître.

RÉFÉRENCES

1. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(6):717-723.

2. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001;15(6):795-797.

3. Gaou I, Malliti M, Guimont M-C, et al. Effect of stavudine in mitochondrial genome and fatty acid oxidation in lean and obese mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001;297(2):516-523.

4. Moyle G. Toxicity of antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues: is mitochondrial toxicity the only mechanism? *Drug Safety* 2000;23(6):467-481.

D. Les nucléosides, l'acide lactique et l'affaiblissement des os

Situation et résumé

Le nombre de cas d'amincissement des os et d'endommagement des hanches et d'autres articulations a augmenté de façon alarmante chez les PVVIH/sida sous multithérapie au cours des deux dernières années. De nombreux chercheurs s'efforcent de trouver l'origine de ces problèmes, et il semblerait qu'une équipe australienne ait découvert la cause sous-jacente de ce casse-tête médical. Après avoir évalué des données portant sur 221 hommes séropositifs, cette équipe de chercheurs de Sydney a constaté que la présence d'un taux élevé d'acide lactique, un produit de dégradation, était reliée à l'apparition de l'ostéoporose, une maladie qui survient lorsque les os deviennent plus minces et poreux. En fait, le risque d'ostéoporose était 50 % plus élevé chez les sujets de cette étude que chez les hommes séronégatifs en bonne santé.

Puisqu'un taux d'acide lactique élevé – une affection appelée acidose lactique – a déjà été associé à l'usage d'analogues nucléosidiques, il s'ensuit que ces médicaments pourraient jouer un rôle central dans l'affaiblissement des os. Signalons toutefois que d'autres facteurs sont sans doute impliqués dans la perte de densité osseuse observée chez des PVVIH/sida qui n'ont pas participé à cette étude. (Pour une liste de facteurs de risque d'ostéoporose, consulter le prochain article.)

Pourquoi les os rétrécissent-ils?

Les os sont des tissus vivants. Les cellules osseuses ont donc besoin d'énergie comme n'importe quelle autre cellule de l'organisme. Les chercheurs australiens estiment que les parties des cellules responsables de la production d'énergie, à savoir les mitochondries, sont endommagées par les analogues nucléosidiques. Les cellules endommagées, qu'elles se trouvent dans les os où ailleurs dans l'organisme, produisent de grandes quantités d'acide lactique. Pour neutraliser cet effet, l'organisme a recours au calcium. Cependant,

si l'apport alimentaire en calcium est insuffisant, il est possible que l'organisme se tourne aux os pour en trouver. À long terme, la disparition du calcium dans les os risque d'entraîner l'ostéoporose.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont analysé des données recueillies auprès de 221 sujets séropositifs de sexe masculin qui appartenaient aux catégories suivantes :

- 32 sujets non traités sans signes de lipodystrophie (changements de la forme corporelle)
- 14 sujets sous analogues nucléosidiques avec signes de lipodystrophie
- 28 sujets sous analogues nucléosidiques sans signes de lipodystrophie
- 103 sujets sous inhibiteurs de la protéase et analogues nucléosidiques avec signes de lipodystrophie
- 44 sujets sous inhibiteurs de la protéase et analogues nucléosidiques sans signes de lipodystrophie

Tous les sujets ont fait l'objet d'un examen radiographique spécial appelé DEXA (absorptiométrie biénergétique à rayons X) ainsi que de divers tests sanguins. La DEXA est particulièrement utile pour mesurer l'épaisseur des os. Tout niveau d'acide lactique supérieur à 2,0 mmol/l a été qualifié d'élevé. Le profil de base des sujets au début de l'étude était le suivant :

- âge moyen – 43 ans
- numération CD4+ moyenne – 485 cellules
- charge virale moyenne – 1500 copies environ
- durée moyenne de l'infection au VIH – 7,5 ans
- diagnostic de sida – 20 %
- lipodystrophie – 52 %
- taux d'acide lactique élevé dans le sang – 20 %
- symptômes de l'acidose lactique – 14 %

Résultats – amincissement des os

Les résultats des examens DEXA ont permis de constater un rétrécissement des os chez 51 sujets (23 %). Les problèmes osseux des sujets ont été catégorisés de la façon suivante :

- les os de 44 sujets avaient perdu du calcium et d'autres minéraux
- 7 sujets avaient perdu tant de calcium et de minéraux que leurs os en sont devenus minces et poreux

On a constaté des pertes de calcium et de minéraux dans les os chez les groupes suivants :

- 2 sujets qui n'avaient jamais utilisé de médicament anti-VIH
- 11 sujets qui avaient utilisé des analogues nucléosidiques
- 36 sujets qui avaient utilisé des analogues nucléosidiques et des inhibiteurs de la protéase

Comparativement à des hommes séronégatifs en bonne santé, la proportion de sujets séropositifs dont les os avaient aminci était 50 % plus élevée que prévue par les chercheurs.

Facteurs liés à la dégradation des os

Comparativement aux autres sujets, les hommes qui ont présenté une perte de densité osseuse au cours de l'étude étaient plus susceptibles de présenter un des facteurs suivants :

- taux d'acide lactique supérieur à 2 mmol/l
- masse musculaire plus faible
- âge plus avancé
- utilisation prolongée du d4T

Facteurs non liés à la dégradation des os

Selon les chercheurs, les facteurs suivants n'ont pas été associés à l'affaiblissement des os observé dans le cadre de cette étude :

- tabagisme
- exercice
- type d'inhibiteur de la protéase utilisé
- type d'analogue non nucléosidique utilisé
- taux de lipides (graisses) – cholestérol et triglycérides – dans le sang

La prochaine étape?

Les résultats rapportés par ces chercheurs australiens revêtent une grande importance car ils contribuent à faire le point sur les éventuelles causes médicamenteuses de l'ostéoporose chez les personnes sous multithérapie. Ces résultats doivent cependant être confirmés parce que les médecins ne savent pas si le fait de changer de nucléoside, notamment en troquant le d4T contre un autre, aider à réduire le risque de problèmes osseux.

Les chercheurs recommandent aussi qu'un contrôle régulier du taux d'acide lactique ne soit proposé qu'aux PVVIH/sida sous analogues nucléosidiques qui présentent des fractures, des signes d'ostéoporose ou d'autres facteurs de risque de maladie osseuse.

Les facteurs suivants sont susceptibles d'accroître le risque d'ostéoporose chez les PVVIH/sida :

- le fait d'être ménopausée
- faible taux de testostérone chez les hommes
- peu d'exercice physique ou alitement prolongé
- faible apport alimentaire en calcium
- usage de corticostéroïdes

RÉFÉRENCE

1. Carr A, Miller J, Eisman JA and Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:703-709.

E. L'affaiblissement des os – les autres coupables

Le fait que cette étude australienne ait permis de constater un lien entre un taux d'acide lactique élevé et l'affaiblissement des os chez les PVVIH/sida n'est pas surprenant. L'an dernier, des chercheurs en Espagne ont trouvé que des patients infectés par le virus de l'hépatite C (mais séronégatifs pour le VIH) qui recevaient l'analogue nucléosidique ribavirine en association avec l'interféron alpha étaient plus susceptibles de souffrir de la dégradation de leurs os que d'autres personnes ayant l'hépatite C qui recevaient de l'interféron alpha seul.

Le point commun entre les sujets séropositifs de l'étude australienne et les sujets séronégatifs de l'étude espagnole fut l'usage d'analogues nucléosidiques. Ces médicaments risquent d'endommager les parties des cellules responsables de la production d'énergie, et il semble qu'ils incitent le foie à produire un surplus d'acide lactique.

Les résultats de ces deux études doivent être confirmés, et il importe de noter que d'autres facteurs pourraient contribuer à la dégradation des os. Il est probable que certains des facteurs suivants influent sur l'état de santé des os chez les PVVIH/sida :

États médicaux

- diabète
- dysfonction rénale
- dysfonction thyroïdienne
- lésions hépatiques
- pancréatite
- taux de testostérone inférieur à la normale (hommes)
- taux d'estrogène inférieur à la normale (femmes)

Problèmes nutritionnels

- mauvaises habitudes alimentaires
- apport insuffisant en aliments riches en calcium et en magnésium
- faible absorption de la vitamine D

Mode de vie

- repos excessif au lit
- manque d'exercice régulier comportant de la résistance

Médicaments/drogues

- abus d'alcool
- usage de corticostéroïdes

Protéger les os

Les chercheurs ignorent encore la meilleure façon de protéger les os des personnes recevant une multithérapie antirétrovirale. Une première étape pourrait consister à élaborer un régime alimentaire riche en nutriments afin de nourrir et protéger les mitochondries. Les nutriments suivants seraient essentiels à un tel régime :

- vitamines C et E
- L-carnitine
- co-enzyme Q₁₀
- vitamines du complexe B
- acide alpha-lipoïque

Une autre approche pourrait consister en la prise de suppléments nutritionnels qui contribuent à renforcer les os tels que le calcium et la vitamine D₃. Pour maintenir la santé des os, l'American Institute of Medicine recommande aux « adultes âgés » une dose quotidienne de calcium d'entre 1000 et 1500 mg. Le meilleur dosage de la vitamine D₃ pour les adultes atteints d'ostéoporose n'est pas clair, mais devrait se situer entre 400 et 1000 unités internationales par jour. Nous rappelons aux lecteurs que des facteurs autres que l'usage d'analogues nucléosidiques pourraient contribuer à la dégradation des os. Ces facteurs devront être évalués dans le cadre d'autres études.

Inhibiteurs de la protéase et non-nucléosides

Bien que les chercheurs australiens dont nous avons parlé plus haut n'aient pas trouvé de lien important entre l'amincissement des os et l'usage d'inhibiteurs de la protéase (IP) ou d'analogues non nucléosidiques (INNTI), il semble que d'autres chercheurs soient parvenus à établir un tel lien. Une équipe de chercheurs américains a trouvé que les IP et les INNTI perturbaient la faculté du foie de convertir la vitamine D en sa forme utile – ou « activée » – appelée vitamine D₃. Si l'organisme ne dispose pas de

suffisamment de vitamine D active, il risque de ne pas absorber ou de retenir suffisamment de calcium pour développer et maintenir des os forts.

Il se peut aussi que les IP interfèrent avec le développement de cellules dans la moelle osseuse qui contribuent à la construction des os.

Enfin, il est possible que les multithérapies entravent l'activité de certains signaux chimiques, tel le facteur de nécrose des tumeurs, qui sont utilisés par le système immunitaire et les cellules osseuses. Cela peut avoir pour effet de prolonger inutilement la vie de certaines cellules spécialisées dont la fonction consiste à dégrader les os. Étant donné toutes ces « possibilités » non prouvées, il est clair que l'étude des médicaments utilisés dans les multithérapies et de leur effet sur la santé osseuse doit se poursuivre.

RÉFÉRENCES

1. Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, et al. Osteonecrosis in HIV: a case control study. *JAIDS* 2000;25:19-25.
2. Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, et al. Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? *AIDS* 2001;15(6):807-808.
3. Solís-Herruzo JA, Castellano G, Fernández I, et al. Decreased bone mineral density after therapy with alpha interferon in combination with ribavirin for chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 2000;33:812-817.
4. Chiu KM, Keller ET, Crenshaw TD and Gravenstein S. Carnitine and dehydroepiandrosterone sulfate induce protein synthesis in porcine primary osteoblast-like cells. *Calcified Tissue International* 1999;64:527-533.
5. Varanasi SS, Francis RM, Berger CEM, et al. Mitochondrial DNA deletion associated oxidative stress and severe male osteoporosis. *Osteoporosis International* 1999;10:143-149.
6. Hagen TM, Ingersoll RT, Lykkesfeldt J, et al. (R)-alpha-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* 1999;13:411-418.
7. Leidig-Bruckner G, Hsch S, Dodidou P, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 2001;357:342-347.
8. O'Brien KO, Razavi M, Henderson RA, et al. Bone mineral content in girls perinatally infected with HIV. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;73:821-826.
9. Tebas P, Yarasheski KE, Whyte M, et al. Serum and urine markers of bone mineral metabolism in HIV infected patients taking protease inhibitor containing potent antiretroviral therapy. *2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Toronto, September 13 - 15, 2000*. Abstract 029.
10. Dusso A, Vidal M, Powderly WG, et al. Protease inhibitors inhibit in vitro conversion of 25(OH)-vitamin D to 1,25(OH)₂-vitamin D. *2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Toronto, September 13 - 15, 2000*. Abstract 030

11. Nolan D, Upton R, James I, et al. Longitudinal analysis of bone mineral density (BMD) in HIV-infected patients treated with HAART: changes in BMD correlate with change in subcutaneous fat; with an additional independent effect of indinavir therapy to increase BMD. *2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Toronto, September 13 - 15, 2000*. Abstract 031.
 12. Ledru E, Christeff N, Patey O, et al. Alteration of tumor necrosis factor - alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000;95:3191-3198.
 13. Horowitz MC, Xi Y, Wilson K and Kacena MA. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine and growth factor reviews* 2001;12:9-18.
 14. NIH consensus panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *Journal of the American Medical Association* 2001;285(6):785-795.
 15. Zhang B, MacNaul K, Szalkowski D, et al. Inhibition of adipocyte differentiation by HIV protease inhibitors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84(11):4274-4277.
 16. Hruz PW, Murata H and Mueckler M. Adverse metabolic consequences of HIV protease inhibitor therapy: the search for a central mechanism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2001;280:E549-E553.
 17. Dowell P, Flexner C, Kwiterovich PO and Lane MD. Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *Journal of Biological Chemistry* 200;275(52):41325-41332.
 18. Schiller PC, D'Ippolito G, Brambilla R, et al. Inhibition of gap-junction communication induces the transdifferentiation of osteoblasts to an adipocytic phenotype in vitro. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276(17):14133-14138.
-

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 communautaire 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 communautaire d'info-traitements sida (CATIE). Pour plus d'information, appelez CATIE au 1 800 263-1638.*

L'équipe

Auteur Sean Hosein
Rédaction RonniLyn Pustil
Aide à la recherche Tim Rogers
Traduction Alain Boutillier

© CATIE, vol. 13, n° 1, printemps 2001



La Stratégie
canadienne
sur le VIH/sida

Soins, traitements
et soutien



Santé
Canada

Financé par le Programme des soins, des traitements et du soutien pour le VIH/sida de 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