

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

I AGENTS ANTI-VIH

A. Traitement de remplacement par la névirapine – résultats un an plus tard

Situation et résumé

La multithérapie antirétrovirale fortement active améliore le taux de survie et réduit le risque de décès des suites du sida chez les personnes qui sont en mesure d'acheter ces médicaments, de les prendre comme il se doit et de les tolérer. Ce dernier point, soit la tolérance, revêt une grande importance parce que les personnes sous multithérapie sont sujettes à une gamme d'effets secondaires dont la nature précise dépend de l'association de médicaments utilisée. Parmi les effets secondaires récemment identifiés, on retrouve le syndrome de lipodystrophie, lequel englobe l'ensemble des effets secondaires suivants :

- perte de graisses sur le visage, les bras et les jambes
- abdomen distendu et épaississement de la taille (« bedaine à la protéase »)
- dépôts de graisses sur la nuque (« bosse de bison ») ou autour de la base du cou
- augmentation du volume des seins
- visage rondlet ou bouffi (« faciès lunaire »)
- veines saillantes ou visibles dans les bras et/ou les jambes (résultat d'une perte de graisses sous-cutanées – fonte des graisses)

En plus de ces changements physiques, le syndrome de lipodystrophie donne lieu à des perturbations des taux de lipides et de sucre dans le sang dont :

- augmentation du taux de triglycérides (matières grasses)
- diminution du taux de lipoprotéine de haute densité (HDL) ou « bon » cholestérol
- augmentation du taux de lipoprotéine de basse densité (LDL) ou « mauvais » cholestérol
- augmentation du taux de sucre (glucose)
- augmentation du taux de l'hormone insuline
- diminution de la sensibilité à l'insuline (insulinorésistance)

Table des matières

I AGENTS ANTI-VIH

- A. Traitement de remplacement par la névirapine – résultats un an plus tard 1
- B. Effet de la multithérapie sur les tumeurs cervicales 3

II IMMUNOSTIMULANTS

- A. Un immunostimulant s'avère utile contre un virus herpétique résistant 5

III EFFETS SECONDAIRES

- A. Dysfonction sexuelle et multithérapie 6
- B. Agents hypolipémiants et modifications alimentaires contre les taux de lipides élevés 7
- C. Carnitine contre les taux de triglycérides élevés 8

IV NERFS

- A. La dépression contribuerait au déclin de l'immunité chez les femmes 9

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

Les causes précises du syndrome de lipodystrophie n'ont pas été élucidées. Certains médecins soupçonnent un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéase (IP) d'être responsables des problèmes de sucre, de lipides et d'insuline observés chez les personnes sous traitement, ainsi que de quelques changements de la forme corporelle. D'autres médecins sont d'avis que les analogues nucléosidiques pourraient contribuer à la perte de graisses sous-cutanées. Dans l'espoir d'alléger les symptômes de la lipodystrophie, certaines personnes vivant avec le VIH/sida (PVVIH/sida) tentent de minimiser leur exposition aux IP en substituant une multithérapie fondée sur un analogue non nucléosidique, tel que l'efavirenz (Sustiva) ou la névirapine (Viramune).

Des chercheurs en Espagne ont évalué l'effet de la substitution d'une multithérapie comportant la névirapine à une multithérapie à base d'inhibiteur de la protéase. Selon les résultats obtenus après un an, aucune réduction remarquable des symptômes de la lipodystrophie ne s'est produite. Cependant, les chercheurs ont constaté d'autres bienfaits dont nous rendons compte ci-dessous.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 106 adultes séropositifs qui présentaient des signes ou des symptômes de lipodystrophie et qui suivaient une multithérapie à base d'IP depuis au moins neuf mois. Les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir l'un ou l'autre des régimes suivants :

- névirapine, ddI (Videx) et d4T (Zerit)
- poursuite d'une thérapie comportant au moins un IP et deux nucléosides

En plus des examens et des épreuves de laboratoire habituels, les sujets ont subi des scanographies spéciales appelées DEXA (absorptiométrie à rayons X en double énergie) afin d'évaluer des changements dans leur composition corporelle.

Les 52 sujets affectés au groupe névirapine avaient le profil suivant :

- 21 % de femmes, 79 % d'hommes
- âge moyen – 36 ans
- numération CD4+ moyenne – 650 cellules
- numération CD8+ moyenne – 1463 cellules
- charge virale moyenne – moins de 400 copies
- durée de l'usage antérieur d'un IP – presque deux ans

Les 54 sujets qui ont poursuivi un traitement comportant un IP avaient le profil suivant :

- 28 % de femmes, 74 % d'hommes

- âge moyen – 41 ans
- numération CD4+ moyenne – 569 cellules
- numération CD8+ moyenne – 1257 cellules
- charge virale moyenne – moins de 400 copies
- durée de l'usage antérieur d'un IP – presque deux ans

En moyenne, les chercheurs ont suivi les sujets pendant un an.

Effets secondaires – névirapine

Les effets secondaires suivants se sont produits chez le nombre de sujets indiqué :

- complications hépatiques – 6 sujets
- pancréatite (enflure douloureuse du pancréas) – 1 sujet
- éruption cutanée grave – 3 sujets

Tous les sujets qui ont présenté des dommages au foie étaient également infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). Chose intéressante, des six sujets ayant présenté cette complication, cinq étaient des femmes. Au total, six sujets ont dû cesser l'usage de la névirapine, dont deux en raison d'éruptions cutanées et quatre en raison de dommages hépatiques.

Effets secondaires – IP

On a constaté les effets secondaires suivants chez les sujets du groupe IP :

- calculs rénaux – 3 sujets (effet attribué à l'usage d'indinavir [Crixivan])
- diarrhée (plus de trois selles par jour) – 3 sujets

Neuf sujets du groupe IP ont arrêté de prendre leurs médicaments anti-VIH pour les raisons suivantes :

- aggravation « perçue » de la lipodystrophie – 2 sujets
- calculs rénaux attribuables à l'indinavir – 3 sujets
- diarrhées sévères – 3 sujets
- dommages aux nerfs – 1 sujet

Changements de charge virale

Le nombre suivant de sujets des deux groupes ont vu leur charge virale passer au-dessus des 400 copies :

- névirapine – 5 sujets
- IP – 3 sujets

Ces augmentations de la charge virale furent sans doute attribuables au fait que le VIH était devenu résistant aux traitements utilisés. Les chercheurs font remarquer que tous les sujets avaient utilisé plusieurs analogues nucléosidiques par le passé, donc la probabilité de résistance était élevée. D'autres

médecins qui envisagent de prescrire des traitements semblables feraient bien de garder ces résultats en tête.

À la fin de l'étude, la charge virale des sujets se situait à moins de 50 copies dans les proportions suivantes :

- névirapine – 74 %
- IP – 72 %

Cette différence n'est pas significative du point de vue statistique.

Changements dans le nombre de cellules

En moyenne, la numération de CD4+ des sujets a augmenté comme suit au cours de l'étude :

- névirapine – 112 cellules additionnelles
- IP – 76 cellules additionnelles

On a également constaté des augmentations considérables des cellules CD8+ :

- névirapine – 256 cellules additionnelles
- IP – 163 cellules

Là encore, ces différences ne sont pas significatives du point de vue statistique.

Changements de la forme corporelle

Les examens DEXA n'ont décelé aucune modification majeure de la composition corporelle. Pourtant, les sujets qui avaient remplacé un IP par la névirapine avaient tendance à perdre de la graisse sous-cutanée.

Taux de lipides

Une baisse significative des taux de cholestérol et de triglycérides s'est produite chez les sujets qui avaient substitué la névirapine à un IP. Aucune amélioration significative de ce genre n'a été constatée chez les sujets qui avaient continué de prendre un IP.

Qualité de vie

Selon les chercheurs, les sujets sous névirapine ont fait état d'une qualité de vie significativement meilleure que celle des sujets sous IP, notamment en raison de la simplicité accrue du régime thérapeutique – moins de pilules, horaire plus facile à respecter. D'autres améliorations ont été observées au fur et à mesure que les effets secondaires des IP s'estompaient. Toutes ces améliorations se sont maintenues jusqu'à la fin de l'étude.

Les chercheurs ont observé que les personnes qui avaient accusé des pertes de graisses corporelles avant l'étude ont continué à éprouver cet effet secondaire durant l'étude, peu importe le traitement reçu. Il se pourrait qu'une période plus longue – plus d'un an

– soit nécessaire pour que les PVVIH/sida puissent se remettre de la lipodystrophie. Il est également possible que l'usage continu d'analogues nucléosidiques contribue à la fonte de graisses corporelles.

RÉFÉRENCE

Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2001;27(3):229-236.

B. Effet de la multithérapie sur les tumeurs cervicales

Le recours à la multithérapie antirétrovirale fortement active a donné lieu à une amélioration considérable du taux de survie chez les personnes vivant avec le VIH/sida (PVVIH/sida). Cette amélioration est attribuable au fait que la multithérapie supprime la production de VIH, ce qui permet au système immunitaire de commencer à se réparer. Malheureusement, le système immunitaire n'est pas capable de se rebâtir intégralement, peut-être parce qu'un faible niveau d'activité virale perdure malgré l'usage de médicaments anti-VIH. Par conséquent, le système immunitaire n'est pas efficace à 100 % et certaines complications peuvent encore se produire. Il semble, notamment, que le niveau de restauration immunitaire atteint ne suffise pas à prévenir certains cancers et ce, malgré le fait qu'il semble conférer une protection contre plusieurs infections liées au sida.

VPH

Le virus du papillome humain (VPH) provoque des lésions cervicales et anales et, dans certains cas, ces lésions risquent de devenir des tumeurs. En raison de l'état affaibli de leur système immunitaire, les PVVIH/sida co-infectées par le VPH courent un risque accru de cancers liés au VPH. Dans la période précédant les multithérapies, une étude a permis de constater que les femmes séropositives étaient cinq fois plus susceptibles que les femmes séronégatives de présenter des lésions cervicales anormales.

Afin de mieux comprendre l'effet de la multithérapie sur l'infection au VPH et les lésions cervicales, des chercheurs à Milan ont suivi 163 femmes séropositives entre 1995 et 1997. L'âge moyen des femmes était de 34 ans. Les chercheurs ont réparti les femmes en trois groupes en fonction de leur utilisation d'une thérapie anti-VIH.

Groupe 1 – aucune thérapie

- 27 sujets
- numération CD4+ moyenne – 627 cellules

- charge virale moyenne – 1100 copies

Groupe 2 – un ou deux analogues nucléosidiques (nucléosides)

- 62 sujets
- numération CD4+ moyenne – 336 cellules
- charge virale moyenne – 288 copies

Groupe 3 – multithérapie antirétrovirale fortement active

- 74 femmes
- numération CD4+ moyenne – 260 cellules
- charge virale moyenne – 1200 copies

Tous les sujets ont subi des tests Pap régulièrement ainsi que des examens gynécologiques. Les chercheurs ont enlevé toute lésion anormale à des fins d'analyse. Les lésions cervicales précancéreuses ont été détruites à l'aide d'un courant électrique de faible puissance. En moyenne, le suivi a duré environ un an et demi.

Résultats – types de VPH

Il existe plusieurs souches de VPH, dont seulement une poignée – VPH-16, VPH-18, VPH-31 et VPH-33 – sont considérées comme pouvant exposer les femmes à un risque élevé de lésions cervicales précancéreuses. Les chercheurs ont trouvé que seulement 65 % des femmes étaient porteuses d'un VPH décelable. Chez ces dernières, les types de VPH suivants ont été décelés dans les proportions indiquées :

- 33 % - VPH-31, -33, -35 ou -45
- 25 % - VPH-16
- 2 % - VPH-18
- 25 % - plusieurs types de VPH
- 16 % - impossible de déterminer quel type de VPH

Résultats – tests Pap

Au début de l'étude, les chercheurs ont obtenu les résultats suivants aux tests Pap :

- normal – 73 % des sujets
- cellules anormales décelées – 20 %
- cellules précancéreuses décelées – 6 %

De façon générale, les femmes ayant une faible numération de CD4+ étaient plus susceptibles d'avoir des lésions cervicales que les femmes dont les CD4+ se situaient à un niveau plus élevé. Une évaluation du rapport entre la numération de CD4+ et la présence de cellules précancéreuses a révélé ce qui suit :

- plus de 500 cellules CD4+ - 3 % présentaient des cellules précancéreuses

- entre 200 et 500 cellules CD4+ - 5 % présentaient des cellules précancéreuses
- moins de 200 cellules CD4+ - 6 % présentaient des cellules précancéreuses

Chose peu surprenante, les chercheurs ont constaté que seules les femmes sous multithérapie ont vu leur nombre de cellules CD4+ augmenter au cours de l'étude.

Cinquante-trois femmes ont subi une coloscopie durant laquelle leurs lésions cervicales anormales ont été enlevées aux fins d'analyse. Des cellules précancéreuses n'ont été décelées que chez sept d'entre elles.

L'analyse des données a permis de constater ce qui suit :

- Ni l'usage d'analogues nucléosidiques seuls ni l'usage d'une multithérapie n'a réduit de façon significative le risque que des lésions cervicales anormales deviennent précancéreuses.
- Les femmes qui avaient moins de 350 cellules CD4+ à la fin de l'étude étaient considérablement plus susceptibles de présenter une infection chronique au VPH-16 ou au VPH-18.
- Les sujets qui suivaient une multithérapie étaient considérablement moins susceptibles d'être porteuses d'un VPH-16 ou d'un VPH-18 décelable.

Malgré ces résultats, on n'a pas constaté de tendance plus marquée vers le rapetissement des lésions cervicales précancéreuses chez les femmes suivant une multithérapie ou un traitement aux nucléosides que chez les femmes non traitées.

Aucun cas de cancer du col utérin invasif n'a été détecté durant l'étude. Pourtant, les chercheurs ont indiqué que ce genre de cancer avait été décelé chez deux femmes sous multithérapie qui avaient recherché des soins à la même clinique où se déroulait l'étude. Cette anecdote met en valeur le fait que les femmes sous multithérapie demeurent vulnérables au cancer du col.

Les résultats de cette étude laissent penser que, malgré l'usage d'une multithérapie, les femmes séropositives sont encore sujettes aux atteintes cervicales reliées au VPH. Ce groupe de médecins insiste donc sur l'importance d'un suivi gynécologique régulier dans le cadre des soins de santé prodigués aux femmes séropositives.

RÉFÉRENCES

1. Wallin K-L, Wiklund F, Ångström T, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 1999;341(22):1633-1638.
2. Lillo FB, Ferrari D, Veglia F, et al. Human papillomavirus

infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases* 2001;184:547-551.

II IMMUNOSTIMULANTS

A. Un immunostimulant s'avère utile contre un virus herpétique résistant

Les virus de l'herpès peuvent provoquer des lésions et, dans certains cas, des ulcérations dans la bouche et sur les organes génitaux des personnes vivant avec ces virus. Le traitement de ces lésions consiste habituellement en l'administration d'un des médicaments suivants :

- acyclovir (Zovirax)
- valacyclovir (Valtrex)
- famciclovir (Famvir)

Malheureusement, à mesure que le nombre de cas d'herpès résistant aux médicaments augmente, de plus en plus de médecins et de patients se retrouvent avec peu d'options thérapeutiques. Cela étant dit, signalons qu'un groupe de médecins à New York a récemment fait état du cas d'une personne atteinte du sida qui s'est rétablie d'une poussée d'herpès résistant à l'aide de l'immunostimulant Aldara (imiquimod).

Détails

Selon les détails fournis par les médecins, le patient en question avait 34 ans, une numération de CD4+ de 200 cellules et une charge virale indécélable. Il suivait une multithérapie antirétrovirale fortement active depuis un an environ et présentait des symptômes d'herpès génital depuis cinq mois, plus ou moins. Les médecins lui avaient prescrit consécutivement chacun des médicaments suivants afin de combattre son infection herpétique :

- acyclovir – 1200 mg par jour pendant un mois
- Valtrex – 2 grammes par jour pendant un mois
- Famvir – 1500 mg par jour pendant un mois

Ayant constaté l'échec de tous ces produits, les médecins ont prescrit de la crème d'Aldara à 5 % au patient. Celui-ci a appliqué de la crème sur ses lésions puis s'est lavé les zones traitées huit heures plus tard. Il a répété ce traitement trois fois sur une période d'une semaine avant de cesser l'usage du médicament.

Résultats

La douleur provoquée par l'infection herpétique s'est estompée après quatre jours. Au bout d'une semaine,

les lésions avaient disparu. L'homme n'a plus de lésion depuis au moins un mois et n'a signalé aucun effet secondaire d'Aldara.

Aldara est approuvé en Amérique du Nord pour le traitement des verrues génitales et anales. Il semble que ce médicament agisse en stimulant les cellules CD8+ et d'autres cellules immunitaires de la peau, de sorte qu'elles attaquent les infections virales. Aldara est actuellement à l'étude à titre de traitement de certains cancers de la peau. On l'a également utilisé contre les lésions du molluscum contagiosum, une autre complication virale fâcheuse associée au sida. D'autres recherches sur Aldara, ainsi que sur d'autres immunostimulants potentiellement plus efficaces comme le resiquimod, se poursuivent.

Aldara ne convient pas à tout le monde. Entre autres, il risque de provoquer des éruptions cutanées et des démangeaisons. Les médecins ne connaissent pas l'efficacité d'Aldara chez les personnes ayant une très faible numération de CD4+. L'équipe de médecins new-yorkaise propose donc la tenue d'essais cliniques pour confirmer l'activité antiherpétique de ce médicament.

RÉFÉRENCES

1. Gilbert J, Drehs MM, Weinberg JM, et al. Topical imiquimod for acyclovir-unresponsive herpes simplex virus 2 infection. *Archives of Dermatology* 2001;137:1015-1017.
 2. Hengge UR and Stark R. Topical imiquimod to treat intraepidermal carcinoma. *Archives of Dermatology* 2001;137:709-711.
 3. Strauss RM, Doyle EL, Mohsen AH and Green ST. Successful treatment of molluscum contagiosum with topical imiquimod in a severely immunocompromised HIV-positive patient. *International Journal of STDs and AIDS* 2001;12(4):264-266 [Medline].
 4. Arany I, Tying SK, Stanley MA, et al. Enhancement of the innate and cellular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5%. *Antiviral Research* 1999;43:55-63.
 5. Ahonen CL, Gibson SJ, Smith RM, et al. Dendritic cell maturation and subsequent enhanced T-cell stimulation induced with the novel synthetic immune response modifier R-848. *Cellular Immunology* 1999;187:62-72.
 6. Bernstein DI, Harrison CJ, Tomai MA and Miller RL. Daily or weekly therapy with resiquimod (R-848) reduces genital recurrences in herpes simplex virus-infected guinea pigs during and after treatment. *Journal of Infectious Diseases* 2001;183:844-849.
-

III EFFETS SECONDAIRES

A. Dysfonction sexuelle et multithérapie

Situation et résumé

Comme nous l'avons mentionné dans notre article sur la névirapine, les multithérapies antirétrovirales fortement actives peuvent provoquer de nombreux effets secondaires. Un des effets secondaires possibles dont on n'entend pas beaucoup parler est la dysfonction sexuelle. On dispose de peu de données sur ce problème, notamment parce que les participants aux essais cliniques ne sont pas habituellement interrogés au sujet de la dysfonction sexuelle. De plus, ce sujet risque d'être gênant autant pour les chercheurs que pour les participants.

Dans le but d'en savoir plus sur la dysfonction sexuelle, des chercheurs dans l'Union européenne ont réalisé un sondage auprès de plus de 900 personnes vivant avec le VIH/sida (PVVIH/sida). Les résultats du sondage révèlent qu'une forte proportion de PVVIH/sida, notamment celles utilisant des inhibiteurs de la protéase (IP), disent souffrir de dysfonction sexuelle. Ces résultats sont intéressants, mais il reste des questions pertinentes à résoudre par rapport à cette étude avant qu'on puisse présumer que les IP provoquent la dysfonction sexuelle.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont distribué des sondages en 1998 et 1999 à huit centres de traitement importants et à quatre organismes non gouvernementaux en Europe. Les données analysées portaient sur 904 sujets qui présentaient les caractéristiques suivantes :

- 20 % de femmes, 80 % d'hommes
- âge moyen – 39 ans
- période moyenne écoulée depuis le diagnostic de VIH – 8 ans

La numération de CD4+ des sujets se situait aux niveaux suivants :

- plus de 500 cellules CD4+ - 29 %
- entre 200 et 500 cellules CD4+ - 49 %
- moins de 200 cellules CD4+ - 22 %

La charge virale des sujets se situait aux niveaux suivants :

- moins de 500 copies – 43 %
- entre 500 et 30 000 copies – 43 %
- moins de 30 000 copies – 14 %

Des symptômes du VIH/sida ont été observés dans les proportions suivantes :

- asymptomatique – 55 %
- symptômes légers – 30 %
- symptômes du sida – 15 %

Les sujets suivaient les régimes thérapeutiques suivants dans les proportions indiquées :

- régime à base d'IP – 75 %
- analogues nucléosidiques seulement – 10 %
- association d'analogues nucléosidiques et non nucléosidiques – 13 %

Résultats – dysfonction sexuelle

Selon les chercheurs, 37 % des sujets (29 % des femmes, 38 % des hommes) ont fait état d'une baisse de leur libido. Parmi les autres résultats, mentionnons ce qui suit :

- 31 % des sujets masculins ont signalé une baisse de leur « puissance sexuelle »
- les utilisateurs d'IP (40 %) étaient plus susceptibles de connaître une baisse de leur libido comparativement aux sujets qui ne recevaient pas d'IP (16 %)

Parmi les sujets sous IP, une baisse de la libido s'est produite plus souvent chez les sujets présentant des signes/symptômes de lipodystrophie (49 %) que chez les utilisateurs d'IP qui n'avaient pas de signe de lipodystrophie (25 %). De plus, les sujets qui étaient aux prises avec une autre complication, telle la neuropathie périphérique (dommages nerveux dans les mains et les pieds), étaient plus susceptibles de connaître une baisse de leur libido.

Les facteurs suivants ont été associés à une réduction de la puissance sexuelle :

- présence de symptômes du VIH/sida
- usage de tranquillisants
- usage d'antidépresseurs
- usage d'indinavir (Crixivan) ou de ritonavir (Norvir)

De façon générale, plus l'âge des sujets était élevé, plus le risque de dysfonction sexuelle était grand, selon les chercheurs.

Points à prendre en considération

1. Avant d'accuser les IP d'être la cause d'encre un autre effet secondaire, il importe de se rappeler que la dysfonction sexuelle peut être causée par plusieurs facteurs, y compris la dépression. Les chercheurs n'ayant pas interrogé les sujets à cet égard, il est difficile d'interpréter les résultats de leur sondage.

2. Il est intéressant de constater que l'indinavir et le ritonavir ont été associés à une fréquence accrue de dysfonction sexuelle, alors qu'aucun lien de ce genre n'a été fait en ce qui concerne le nelfinavir. Cependant, on ne peut présumer que le nelfinavir ne pourrait pas provoquer de dysfonction sexuelle. Le problème dans cette étude est que la durée moyenne de traitement au nelfinavir était plus courte que dans le cas de l'indinavir ou du ritonavir. Les résultats auraient pu différer si les chercheurs avaient recruté des sujets qui utilisaient des IP différents depuis la même quantité de temps.

3. Les chercheurs devront concevoir et mener des études améliorées s'ils espèrent éclairer le lien qui existe entre la libido, chose complexe s'il en est, et l'usage de certains médicaments anti-VIH. Ils devront également exclure la possibilité que d'autres facteurs soient à l'origine de la dysfonction sexuelle, tels que des maladies du cœur, un taux anormalement bas de testostérone ou d'estrogène, la dépression, l'usage de substances intoxicantes ou d'autres médicaments tels les agents hypolipémiants.

RÉFÉRENCES

1. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease-inhibitor-containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 2001;15:1019-1023.
2. Goldstein I. The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction. *American Journal of Cardiology* 2000;86(2A):41f-45f. [Medline]
3. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenez de Tejada I, et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the epidemiologica de la disfuncion erectil masculina study. *Journal of Urology* 2001;166(2):569-574. [Medline]

B. Agents hypolipémiants et modifications alimentaires contre les taux de lipides élevés

Situation et résumé

Lorsque les taux de lipides – cholestérol et triglycérides – s'accroissent dans le sang des personnes vivant avec le VIH/sida sous multithérapie antirétrovirale fortement active, cela donne lieu à un risque accru de maladie cardiovasculaire.

Compte tenu de ce risque, de nombreux médecins prescrivent des médicaments hypolipémiants (qui abaissent les taux de lipides) à leurs patients sous multithérapie antirétrovirale. Couramment appelée « statines », cette catégorie de médicaments comprend les produits suivants :

- Crestor (rosuvastatine)
- Lescol (fluvastatine)
- Lipitor (atorvastatine)
- NK-410 (pitavastatine)
- Mevacor (lovastatine)
- Pravachol (pravastatine)
- Zocor (simvastatine)

Ces médicaments ont contribué à réduire le risque de maladie coronarienne chez des sujets séronégatifs. Il n'est pas clair quelle statine convienne le mieux aux PVVIH/sida. Il est fort possible que la réponse à cette question soit différente pour chaque personne et qu'elle dépende de plusieurs facteurs, y compris la nature de la multithérapie antirétrovirale spécifique en cours. Les statines, tout comme les IP et les analogues non nucléosidiques, sont métabolisées par des enzymes du foie. Le fait de prendre une statine en même temps qu'un IP et/ou un non-nucléoside peut influencer sur l'activité de ces enzymes, ce qui veut dire qu'il y a risque d'interaction entre ces médicaments. Ce genre d'interaction peut avoir pour effet d'accroître ou d'abaisser le niveau de l'un ou l'autre des médicaments en question dans le sang. Cela risque d'affaiblir l'activité des médicaments anti-VIH, donnant lieu à des résistances médicamenteuses, ou bien de provoquer de nouveaux effets secondaires et d'aggraver des effets secondaires existants.

Des chercheurs à Londres ont mené une étude de six mois auprès de 31 hommes qui suivaient une multithérapie à base d'IP et dont le taux de cholestérol était supérieur à la normale. La moitié des sujets ont été conseillés en ce qui a trait à la modification de leur alimentation (conseils diététiques). L'autre moitié a reçu les mêmes conseils ainsi que l'agent hypolipémiant Pravachol (pravastatine) à raison de 40 mg par jour. À la fin de l'étude, on a observé une baisse de 17 % du taux de cholestérol chez les sujets sous Pravachol, comparativement à 4 % chez les sujets qui n'avaient reçu que des conseils diététiques.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 31 hommes qui recevaient les IP suivants dans le cadre d'une multithérapie antirétrovirale :

- ritonavir (Norvir) et saquinavir (Fortovase) – 9 sujets
- indinavir (Crixivan) – 9 sujets
- nelfinavir (Viracept) – 6 sujets
- indinavir et ritonavir – 3 sujets
- ritonavir – 2 sujets
- nelfinavir et saquinavir – 1 sujet

Tous les sujets ont reçu des conseils destinés à les aider à réduire leur consommation d'aliments riches en

cholestérol. On leur a également conseillé d'arrêter de fumer et d'amorcer un programme d'exercices régulier. Les sujets furent répartis au hasard pour recevoir soit des conseils diététiques seuls soit des conseils diététiques en association avec Pravachol. Ce dernier a été administré à raison de 20 mg par jour pendant les deux premières semaines de l'étude, puis la dose a été augmentée à 40 mg par la suite.

Au début de l'étude, le profil de base des sujets était le suivant :

A - Conseils diététiques seuls

- taux de cholestérol moyen – 7,4 mmol/litre
- taux de triglycérides moyen – 4,06 mmol/l
- numération CD4+ moyenne – 290 cellules
- charge virale moyenne – moins de 500 copies

B - Conseils diététiques et Pravachol

- taux moyen de cholestérol – 7,5 mmol/litre
- taux moyen de triglycérides – 3,96 mmol/l
- numération CD4+ moyenne – 407 cellules
- charge virale moyenne – moins de 500 copies

Résultats – changements dans le taux de cholestérol

Cinq sujets ont quitté l'étude pour des « raisons personnelles », dont quatre appartenant au groupe A et un appartenant au groupe B. En moyenne, les taux de cholestérol ont baissé dans les proportions suivantes chez les deux groupes :

- conseils diététiques – 17,3 %
- Pravachol – 4 %

La différence entre les deux groupes n'était pas significative du point de vue statistique. Aucun changement important dans le taux de triglycérides n'a été observé durant l'étude.

Effets secondaires

Bien que les statines soient considérées comme des médicaments bien tolérés, elles peuvent provoquer de la fatigue chez certains utilisateurs. Des effets plus graves, dont des dommages musculaires susceptibles de provoquer douleurs et faiblesse, sont également possibles. Cependant, aucun des participants à cette étude n'a présenté de tels problèmes. De plus, aucun cas de dommages hépatiques n'a été associé à l'usage de Pravachol.

Modifications alimentaires

Les conseils diététiques semblent avoir eu un impact plus important chez les sujets qui n'ont pas reçu de médicament hypolipidémiant. Par exemple, la consommation de gras saturés (habituellement

d'origine animale) a chuté de 38 % chez les sujets qui avaient reçu des conseils diététiques seuls (groupe A), comparativement à 2 % chez le groupe traité au Pravachol (groupe B). Quant à la consommation de sucre, elle a diminué de 50 % chez les sujets du groupe A, comparativement à 8 % chez les sujets du groupe B.

Les changements observés au cours de cette étude en ce qui concerne les taux lipidiques, notamment chez les utilisateurs de Pravachol, n'ont rien d'étonnant. Peut-être les sujets auraient-ils connu des résultats plus impressionnants s'ils avaient suivi plus rigoureusement les conseils relatifs à l'exercice et à la modification de l'alimentation. Il est à noter que la réduction des taux lipidiques pourrait s'avérer plus difficile chez les sujets séropositifs sous multithérapie que chez les personnes séronégatives. Signalons enfin que la pertinence d'autres interventions, dont la consommation de poissons riches en acides gras oméga-3 – morue, hareng, thon, saumon, sardines et aiglefin – et la prise de suppléments de L-carnitine et d'antioxydants doit être évaluée chez les PVVIH/sida sous multithérapie ayant des taux lipidiques élevés.

RÉFÉRENCE

Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, et al. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease-inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15: 1503-1508.

C. Carnitine contre les taux de triglycérides élevés

La carnitine est un acide aminé qui participe au déplacement des substances grasses dans des sites compris à l'intérieur des cellules, où ces substances peuvent être transformées en énergie. Ces sites s'appellent les mitochondries. Utile comme antioxydant, la carnitine semble aussi jouer un rôle dans le maintien de la santé des nerfs et dans le processus de protection du foie et des reins contre les effets toxiques des médicaments. La carnitine se présente sous plusieurs formes, les deux plus fréquemment utilisées étant la L-carnitine et la L-acétylcarnitine.

Selon un certain nombre d'études, les personnes vivant avec le VIH/sida (PVVIH/sida) peuvent avoir un taux de carnitine inférieur à la normale. Les signes et symptômes d'une carence en carnitine comprennent les suivants :

- taux de triglycérides plus élevé que la normale
- faiblesse et(ou) fatigue musculaire

Étant donné que certaines PVVIH/sida présentent un taux élevé de triglycérides (TG) dans le sang — qu'elles prennent ou non des médicaments anti-VIH — des équipes de recherche de Montréal et de Rome ont trouvé que les suppléments de carnitine pouvaient s'avérer utiles chez les PVVIH/sida. L'équipe montréalaise a récemment mené une étude de petite envergure pour observer l'effet des suppléments de carnitine sur les taux élevés de TG chez les personnes infectées par le VIH.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 16 sujets adultes qui présentaient le profil suivant au début de l'étude :

- 1 femme, 15 hommes
- moyenne d'âge – 43 ans
- tous sauf un prenaient des inhibiteurs de la protéase
- charge virale moyenne – 2 500 copies
- numération CD4+ moyenne – 218 cellules
- taux moyen de TG – 5,67 mmol/litre (valeurs normales de 0,5 à 2,0)
- taux moyen de cholestérol – 5,6 mmol/litre (valeurs normales de 2 à 5,2)
- taux moyen de glucose – 5,3 mmol/litre (valeurs normales de 3,6 à 6,1)

Les sujets ont reçu 3 grammes de L-carnitine par jour pendant une période moyenne de neuf mois.

Résultats

Au bout d'un mois, les taux de TG avaient chuté en moyenne de 39 % — une baisse considérable par rapport aux taux mesurés avant l'étude. Cette diminution s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude.

Selon les chercheurs, « des taux quasi-normaux de TG (3 mmol/litre ou plus bas) » ont été notés chez 54 % des sujets, après deux mois de prise de L-carnitine, et chez 69 % des sujets, après leur dernier test de laboratoire. Cependant, ils n'ont observé aucune variation significative des taux de cholestérol et de glucose durant l'étude.

Aucun effet secondaire grave attribuable à la L-carnitine n'a été rapporté et, à la dose de 3 grammes/jour, la L-carnitine s'est révélée relativement sécuritaire. Les résultats de cette étude pilote serviront à l'organisation d'un essai clinique plus complexe et de plus grande envergure. Vendue en Amérique du Nord sous le nom commercial de Carnitor, la carnitine est disponible sur ordonnance. La L-carnitine et la L-acétylcarnitine sont également vendues dans certains magasins de produits de santé, surtout aux États-Unis.

RÉFÉRENCES

1. Loignon M et Toma E. L-carnitine for the treatment of highly active antiretroviral therapy-related hypertriglyceridemia in HIV-infected adults. *AIDS* 2001;15(9):1194-1195
2. Famularo G et De Simone C. Carnitine stands on its own in HIV infection treatment. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:1143-1144.
3. Famularo G. Alternative strategies other than growth hormone for the treatment of immune diseases. *Trends in Immunology* 2001;22(1):14-15.
4. Bohan TP, Helton E, McDonald I, et coll. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56:1405-1409.
5. Myers CD. La carnitine – document mis à jour en 1998 et disponible à l'adresse :
<http://www.catie.ca/myers.nsf>. Dernière consultation le 27 juillet 2001.

IV NERFS

A. La dépression contribuerait au déclin de l'immunité chez les femmes

Situation et résumé

Certaines études ont permis de constater que la dépression accélérerait le déclin du système immunitaire chez les hommes vivant avec le VIH. Peu de recherches ont été menées pour évaluer l'impact de la dépression sur la santé des femmes atteintes du VIH/sida. Les études ont révélé qu'entre 30 % et 60 % des femmes séropositives vivent des épisodes de dépression, comparativement à 20 % chez les hommes.

Plus tôt cette année, des chercheurs à l'université Yale et ailleurs aux États-Unis ont publié les résultats d'une étude menée auprès de plus de 700 femmes séropositives qu'ils avaient suivies pendant jusqu'à sept ans. Les chercheurs ont trouvé que le risque de décès chez les femmes qui vivaient des épisodes de dépression prolongés était deux fois plus élevé que chez les femmes qui n'avaient aucun symptôme (ou que des symptômes légers) de la dépression.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont présenté des données recueillies auprès de 765 femmes séropositives qui visitaient régulièrement leur clinique pour faire suivre leur état de santé. Le recrutement pour l'étude a débuté entre 1993 et 1995. Le suivi des patientes s'est poursuivie jusqu'en mars 2000. Ainsi, dans certains cas, les chercheurs disposaient de données recueillies sur une période de sept ans. Voici le profil des patientes au début de l'étude :

- âge moyen – 34 ans
- numération CD4+ moyenne – 427 cellules
- charge virale moyenne – 10 428 copies
- 46 % n'avaient aucun symptôme du VIH/sida
- 42 % avaient un ou deux symptômes du VIH/sida
- 11 % avaient trois symptômes ou plus du VIH/sida

Les médicaments suivants ont été utilisés au cours de l'étude dans les proportions indiquées :

- plus d'un an de multithérapie – 38 %
- moins d'un an de multithérapie – 42 %
- deux médicaments anti-VIH ou plus – 20 %
- un médicament anti-VIH – 12 %
- aucune thérapie – 18 %

Les sujets ont avoué avoir participé aux activités suivantes au cours de l'étude :

- inhalation de la cocaïne – 19 %
- injection de stupéfiants – 15 %
- usage des deux types de drogues – 12 %

La majorité des femmes (54 %) ont nié avoir utilisé les drogues ci-dessous mentionnés.

Au cours de l'étude, la dépression s'est produite sous les formes suivantes dans les proportions indiquées :

- dépression chronique (continue) – 42 %
- dépression intermittente (de temps en temps) – 35 %
- peu ou pas de symptômes – 23 %

Résultats – Effet de la dépression sur la survie

Quatorze pour cent (106) des femmes sont décédées des suites du VIH au cours de l'étude (les causes de décès n'ont pas été précisées par les chercheurs). Le nombre de décès se répartissait comme suit selon le type de dépression :

- dépression chronique – 23 %
- dépression intermittente – 16 %
- peu ou pas de symptômes – 8 %

Ces différences entre les trois groupes étaient significatives du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuables au hasard seulement.

Âge et emploi

Les chercheurs ont également constaté que les femmes ayant plus de 35 ans étaient 1,5 fois plus susceptibles de mourir que les femmes plus jeunes. De plus, les femmes sans emploi étaient plus susceptibles de succomber à la maladie que les femmes qui travaillaient.

Dépression et numération de CD4+

Les chercheurs ont comparé les catégories de dépression et les numérations de CD4+ pour en évaluer l'effet sur la survie.

Chez les femmes ayant moins de 200 CD4+, la proportion de décès s'est répartie comme suit selon les trois catégories de dépression :

- dépression chronique – 16 %
- dépression intermittente – 11 %
- peu ou pas de symptômes – 7 %

Du point de vue statistique, ces différences ne sont pas significatives, mais il n'empêche qu'une tendance vers un risque accru de décès se produit au fur et à mesure que la dépression s'aggrave.

Chez les femmes ayant plus de 500 CD4+, aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne le taux de décès.

Dépression et déclin des CD4+

Les chercheurs ont observé que les sujets souffrant de dépression chronique ou intermittente ont connu une baisse plus importante de leurs CD4+ au cours de l'étude, comparativement aux femmes qui présentaient peu de symptômes de dépression. Cette différence est statistiquement significative.

Les femmes qui présentaient le profil suivant ont perdu un nombre relativement élevé de cellules CD4+ au cours de l'étude :

- usage d'une multithérapie depuis moins d'un an
- absence d'une multithérapie
- race noire
- faible revenu
- chômage
- assistées sociales
- n'ont pas terminé le secondaire

En plus de contribuer à une baisse des cellules CD4+, la dépression a influé sur la quantité de virus – ou charge virale – dans le sang. Les femmes souffrant de dépression chronique étaient plus susceptibles d'avoir une charge virale élevée que les femmes ayant peu de symptômes du VIH/sida.

Dépression et autres problèmes

« Établir une relation causale nette entre la dépression et la progression de l'infection au VIH est complexe parce que les symptômes des deux maladies ont tendance à se ressembler », affirment les chercheurs.

Quoi qu'il en soit, les chercheurs laissent entendre que la dépression « contribue [au risque de décès et

n'est pas simplement un résultat] d'une santé en déclin ».

Il est possible que la dépression influe directement sur la santé en modifiant les niveaux de certaines hormones dans le cerveau. Ces hormones affaiblissent l'immunité en mettant en contact un cerveau déprimé et des cellules immunitaires.

La dépression peut provoquer des problèmes d'autres façons aussi, notamment :

- en augmentant la probabilité d'un usage abusif d'alcool ou de drogues
- en diminuant l'intérêt pour le sommeil, l'alimentation ou d'autres comportements de base qui contribuent au maintien de la santé
- en réduisant l'observance thérapeutique
- en réduisant la volonté de vivre

Les résultats de cette étude devraient attirer l'attention des professionnels de la santé sur la gravité de la dépression chez les femmes séropositives afin qu'ils puissent mieux identifier, suivre et soigner les femmes aux prises avec cette maladie. Quant à la recherche, il reste du travail à faire pour mettre au point des antidépresseurs qui agissent plus rapidement et provoquent moins d'effets secondaires que les traitements actuellement disponibles. Enfin, les femmes ayant le VIH et leurs proches doivent être renseignés au sujet de la dépression et de ses symptômes.

RÉFÉRENCE

Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, et al. Mortality, CD4 count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV epidemiology research study. *Journal of the American Medical Association* 2001;285:1466-1474.

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
Rédaction	RonniLyn Pustil
Aide à la recherche	Tim Rogers
Traduction	Alain Boutilier

© CATIE, vol. 13, n° 4, août 2001



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