

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

Table des matières

I AGENTS ANTI-VIH

- A. Étude suisse sur le remplacement des IP par l'efavirenz 1
- B. L'efavirenz aide à se défaire du sarcome de Kaposi 2

II AGENTS ANTI-INFECTIEUX

- A. Cidofovir et chirurgie contre les verrues génitales 3

III EFFETS SECONDAIRES

- A. Viagra et jus de pamplemousse — pas un bon mélange 4
- B. Anomalies congénitales décelées chez un bébé né d'une utilisatrice d'efavirenz 5
- C. Santé Canada émet une mise en garde contre le kava 6
- D. Les concentrations de névirapine peuvent en prédire la toxicité 7
- E. Toxicité hépatique — comparaison efavirenz et névirapine 7

I AGENTS ANTI-HIV

A. Étude suisse sur le remplacement des IP par l'efavirenz

La multithérapie antirétrovirale fortement active contribue à prolonger la survie des personnes vivant avec le VIH/sida (PVVIH/sida). Toutefois, particulièrement lorsqu'elle comporte des inhibiteurs de la protéase, la multithérapie peut provoquer divers effets secondaires, notamment des nausées, des vomissements et des diarrhées, en plus d'exiger des restrictions sur la consommation d'aliments et d'eau. Pour essayer de contrer ces problèmes, certaines PVVIH/sida remplacent leur(s) inhibiteur(s) de la protéase par un analogue non nucléosidique (non-nucléoside), par exemple l'un des médicaments suivants :

- delavirdine (Rescriptor)
- efavirenz (Sustiva, Stocrin)
- névirapine (Viramune)

Il reste des questions à élucider au sujet de ce qui arrive après un tel remplacement par un non-nucléoside, en particulier :

- La maîtrise de la charge virale continue-t-elle?
- Les PVVIH/sida pourront-elles tolérer les régimes contenant de l'efavirenz?

Des chercheurs en Suisse ont mené une étude pour trouver des réponses à ces questions.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont trié et analysé les dossiers médicaux versés dans leur base de données, nommée cohorte VIH suisse. Ils ont recueilli des données portant sur les groupes suivants de PVVIH/sida qui présentaient des profils similaires :

- 184 avaient changé de médication — c'est-à-dire qu'elles avaient remplacé leur régime posologique

produit par



505-555, rue Richmond Ouest, case 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone (416) 203-7122 ou 1 800 263-1638 (sans frais)
télécopieur (416) 203-8284
site Web <http://www.catie.ca>

numéro d'organisme de bienfaisance 13225 8740 RR

à base d'inhibiteurs de la protéase par un régime à base d'efavirenz

- 368 n'avaient pas changé de médication — ces PVVIH/sida avaient poursuivi le traitement comportant un inhibiteur de la protéase (IP)

Voici le profil des personnes qui avaient changé de médication :

- elles avaient déjà utilisé un IP : indinavir (Crixivan), nelfinavir (Viracept) ou ritonavir (Norvir)
- elles avaient changé de médication en raison d'une intolérance ou de la toxicité médicamenteuse découlant de l'IP
- elles ont discontinué l'IP après avoir commencé à prendre l'efavirenz
- 75 % des sujets avaient pris des médicaments anti-VIH pendant environ 2,5 ans avant de passer à l'efavirenz
- 30 % de femmes, 70 % d'hommes
- numération CD4+ moyenne de 503 cellules
- charge virale moyenne de moins de 400 copies

Résultats – charge virale

Après le changement de médication, les médecins considéraient qu'il s'agissait d'un échec virologique lorsque la charge virale augmentait pour dépasser le point repère de 1000 copies. Le risque d'échec virologique au bout d'un an était le suivant dans chacun des deux groupes à l'étude :

- remplacement en faveur de l'efavirenz – 9 %
- poursuite de l'IP – 27 %

Il s'agit d'une différence statistiquement significative, c'est-à-dire non attribuable au hasard seulement.

Résultats — numérations CD4+

En aucun moment au cours de l'étude, il n'y a eu de différence significative dans les numérations CD4+ entre les groupes qui avaient changé de médication et ceux qui avaient conservé la même médication.

Problèmes avec l'efavirenz

Les utilisateurs de drogues injectables étaient plus susceptibles que les non-utilisateurs de drogues injectables de cesser de prendre l'efavirenz, particulièrement au cours du premier mois suivant le remplacement de l'IP par l'efavirenz. Pour 73 % des utilisateurs de drogues injectables qui ont dû abandonner l'efavirenz pendant cette période, les raisons de cet abandon étaient l'intolérance ou des effets secondaires.

Quand les chercheurs ont analysé le taux d'abandon des IP, les utilisateurs de drogues injectables n'étaient

pas plus susceptibles de cesser de prendre des IP que les autres catégories de PVVIH/sida.

Les auteurs de l'étude ont conclu que les données tirées de leur étude semblent indiquer que le remplacement d'un IP par l'efavirenz peut bénéficier aux PVVIH/sida qui ont déjà suivi un traitement anti-VIH, particulièrement celles qui n'étaient pas utilisatrices de drogues injectables.

RÉFÉRENCE

Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, et al. Switching from protease inhibitors to efavirenz: differences in efficacy and tolerance among risk groups: a case-control study from the Swiss HIV cohort. *AIDS* 2002;16(3):381-385.

B. L'efavirenz aide à se défaire du sarcome de Kaposi

Le sarcome de Kaposi (SK) était un cancer fréquent dans les années 1980 chez les personnes vivant avec le VIH. Le SK semble être associé à un virus transmis sexuellement appelé herpèsvirus humain 8 (HVH-8). Ce virus déclenche la formation de lésions chez les personnes au système immunitaire affaibli par l'âge ou par une infection à VIH. Il existe toute une variété de traitements contre le SK, mais ils ne parviennent souvent pas à guérir ce type de cancer, qui dénote l'existence du problème sous-jacent d'une immunité affaiblie.

Lorsque les inhibiteurs de la protéase (IP) sont apparus vers le milieu des années 1990, on rapportait fréquemment une diminution des lésions cutanées du SK chez les personnes vivant avec le VIH/sida. Plus spécifiquement, les traitements anti-VIH à base d'IP aidaient les personnes vivant avec le VIH/sida à se rétablir de nombreuses lésions internes du SK, au niveau des intestins, du foie et des poumons, par exemple. Des médecins de Gênes, en Italie, affirment aujourd'hui avoir pu aider une personne vivant avec le VIH/sida à se rétablir d'un SK lié au sida au moyen d'un cocktail à base d'efavirenz (un inhibiteur non nucléosidique – Sustiva, Stocrin).

Détails de l'étude

Un homme âgé de 37 ans a consulté son médecin après que des lésions de SK se sont mises à apparaître sur son corps sur une période de six mois. Les techniciens ont soumis ce patient à des tomodensitométries de l'abdomen, qui ont révélé la présence de lésions de SK à l'intérieur du corps, aux sites suivants :

- ganglions lymphatiques
- poumons
- rate

Les analyses sanguines ont mis en évidence ce qui suit :

- compte de CD4+ de 30 cellules
- charge virale de 300 000 copies
- présence d'anticorps au HVH-8

Bien qu'il ne prenait encore aucun médicament anti-VIH, les tests de résistance ont révélé que ce virus était résistant à l'indinavir (Crixivan) et au nelfinavir (Viracept). Compte tenu de cela, les médecins ont prescrit l'association de médicaments suivante :

- efavirenz
- AZT (Retrovir)
- 3TC (lamivudine, Epivir)

Afin de prévenir les infections bactériennes couramment associées au sida, il a également reçu les antibiotiques suivants :

- Bactrim/Septa
- azithromycine (Zithromax)

Deux mois après le début du traitement, son compte de CD4+ était passé à 305 cellules. Cinq mois après le début du traitement, sa charge virale était inférieure à 500 copies. Un an après sa première visite chez le médecin, les nouvelles tomodensitométries ne décelaient plus aucune lésion du SK. De même, plus aucun anticorps au HVH-8 n'était présent, suggérant que ce virus ait pu être maîtrisé.

Peut-on modifier l'évolution du syndrome de Kaposi à l'aide de nucléosides?

De récentes recherches sur le HVH-8, menées dans un laboratoire de Londres, en Angleterre, révèlent que certains analogues nucléosidiques, tels que l'AZT et le d4T (stavudine, Zerit), posséderaient une activité anti-HVH-8. En théorie, l'effet le plus bénéfique que procureraient ces médicaments consisterait en une interruption temporaire de la croissance des nouvelles lésions de SK, sans pourtant avoir d'effet sur les lésions préexistantes. Avant l'arrivée des inhibiteurs de la protéase, les nucléosides n'avaient pas grand effet sur les lésions du SK chez les personnes vivant avec le VIH/sida.

Ce qui semble s'être produit chez cet homme, dont les médecins italiens ont fait état du cas, est que la suppression puissante des taux de VIH par ces trois médicaments a permis à son système immunitaire de se réparer lui-même au point de parvenir à maîtriser et, finalement, à détruire les lésions attribuables à son SK.

Les résultats rapportés par les médecins italiens sont encourageants. Reste à espérer que d'autres chercheurs confirmeront ces constatations prometteuses et évalueront peut-être les effets d'un autre médicament

de la même classe que l'efavirenz, comme la névirapine (Viramune) ou la délavirdine (Rescriptor), chez les personnes vivant avec le VIH/sida atteintes du SK.

RÉFÉRENCES

1. Murdaca G, Campelli A, Setti M, et al. Complete remission of AIDS/Kaposi's sarcoma after treatment with a combination of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *AIDS* 2002;16(2):304-305.
2. Human herpesvirus 8 open reading frame 21 is a thymidine and thymidylate kinase of narrow substrate specificity that efficiently phosphorylates zidovudine but not ganciclovir. *Journal of Virology* 2000;74(2):684-692.
3. Lock MJ, Thorley N, Teo J and Emery VC. Azidodeoxythymidine and didehydrodeoxythymidine as inhibitors and substrates of the human herpes virus 8 thymidine kinase. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002;49:359-366.
4. de Wit R, Reiss P, Bakker PJ, et al. Lack of activity of zidovudine in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1989;3(12):847-850. [Medline]

II AGENTS ANTI-INFECTIEUX

A. Cidofovir et chirurgie contre les verrues génitales

Un virus transmissible sexuellement appelé VPH (virus du papillome humain) peut causer des verrues sur les organes génitaux, à l'anus et dans les régions avoisinantes. Certaines souches du VPH peuvent également causer un cancer du col et de l'anus. Chez les sujets séropositifs (VIH), les verrues liées au VPH peuvent être problématiques. Bien que les médecins puissent traiter les verrues à l'aide d'azote liquide, de lasers ou par chirurgie, les verrues reviennent habituellement car l'immunité affaiblie constitue le problème sous-jacent.

Des médecins à Milan, en Italie, viennent de terminer une étude comparative des divers traitements des verrues liées au VPH chez les sujets séropositifs (VIH). Ils ont constaté que la combinaison d'une intervention chirurgicale et d'un traitement au moyen d'un agent anti-VIH, le cidofovir (Vistide), était la plus utile pour éliminer la réapparition des verrues.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 74 sujets présentant le profil suivant :

- 28 % de femmes, 72 % d'hommes
- âge moyen – 33 ans
- numération CD4+ moyenne – 265 cellules
- charge virale moyenne – 35 000 copies

- 50 sujets prenaient des médicaments anti-VIH

Voici le siège des verrues et dans quelle proportion de sujets :

- sur le pénis – 51 %
- autour de l'anus – 21 %
- autour de la vulve – 21 %
- entre l'anus et les organes génitaux – 4 %

Les chercheurs ont affecté au hasard les sujets à l'une des trois interventions suivantes :

- électrochirurgie – cautérisation des verrues avec un courant électrique de faible intensité
- gel de cidofovir à 1 % appliqué sur les verrues, cinq jours par semaine, pendant une période pouvant atteindre six semaines
- électrochirurgie et cidofovir – un mois après la chirurgie, les sujets appliquaient du gel de cidofovir sur la zone atteinte, cinq jours par semaine, pendant une période de deux semaines seulement

Résultats — à court terme

Comme on pouvait s'y attendre, à court terme, l'électrochirurgie s'est révélée plus efficace que le cidofovir pour supprimer les verrues.

Résultats — à long terme

Des 66 sujets dont les verrues se sont résorbées à court terme, 47 sont retournés voir l'équipe de l'étude pour un suivi au cours des six mois suivants. Les verrues sont revenues dans les groupes suivants :

- électrochirurgie seule – 74 %
- cidofovir seul – 35 %
- combinaison électrochirurgie et cidofovir – 27 %

La réapparition des verrues n'était pas liée aux numérations CD4+ des sujets. Peut-être qu'une application plus longue de cidofovir — pendant plus de deux semaines — après la chirurgie offrirait une meilleure suppression des verrues. Mais cette possibilité doit être équilibrée avec le risque d'effets secondaires, car de 32 % à 42 % des sujets qui ont utilisé le cidofovir ont éprouvé une irritation cutanée. Chez trois sujets, l'irritation a été si grave qu'ils ont dû cesser d'appliquer le médicament.

RÉFÉRENCE

Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, et al. Combined surgery and cidofovir is an effective treatment for genital warts in HIV-infected patients. *AIDS* 2002;16(3):447-450.

III EFFETS SECONDAIRES

A. Viagra et jus de pamplemousse — pas un bon mélange

La formulation initiale de l'inhibiteur de la protéase saquinavir — Invirase — a fait son arrivée en Amérique du Nord aux alentours du milieu des années 1990. Toutefois, comme Invirase posait des problèmes d'absorption, le fabricant en recommanda alors la prise avec du jus de pamplemousse concentré comme moyen de favoriser l'absorption du médicament. On pensait que certains éléments que renferme le jus de pamplemousse auraient pour effet de modifier l'activité de certaines enzymes présentes dans les intestins — lesquelles faciliteraient l'assimilation d'Invirase par l'organisme.

Quelques années par la suite, les médecins se sont mis à utiliser un autre inhibiteur de la protéase, le ritonavir (Norvir), simultanément avec Invirase. Le ritonavir inhibe les enzymes au niveau de l'intestin et du foie de façon beaucoup plus efficace que le jus de pamplemousse. Voici quelques exemples de médicaments sur lesquels le jus de pamplemousse a une influence :

- les bêta-bloquants – le diltiazem (Cardizem)
- les sédatifs/somnifères – le triazolam (Halcion) et le midazolam (Versed)
- les médicaments antirejet de transplantation – la cyclosporine (Neoral, Sandimmune)

Il semble à présent que le jus de pamplemousse nuise aussi à l'absorption du médicament très populaire pour le traitement des troubles érectiles, Viagra (sildénafil). Étant donné que la dysfonction érectile est fréquente chez certains hommes aux prises avec le VIH/sida, voici un compte rendu sur les interactions entre le jus de pamplemousse et Viagra.

Détails de l'étude

Des chercheurs de Cologne, en Allemagne, ont mené une étude auprès de 24 sujets sains, de sexe masculin et séronégatifs à l'égard du VIH, dont la moyenne d'âge se chiffrait à 29 ans. Ces hommes ont d'abord reçu à jeun un verre de jus de pamplemousse, puis, une heure plus tard, un autre verre de jus de pamplemousse et 50 mg de Viagra. Au cours des 24 heures subséquentes, les chercheurs ont prélevé des échantillons de sang. Une semaine plus tard, les chercheurs ont répété le même procédé, sauf que le jus de pamplemousse a été remplacé par de l'eau.

Résultats

Les chercheurs ont découvert que la prise de jus de pamplemousse au lieu d'eau avait donné lieu à une augmentation de 23 % de l'absorption du Viagra. De même, le jus de pamplemousse avait aussi retardé l'absorption du Viagra. Ce dernier point d'autant plus important car que le Viagra est censé se prendre une heure avant les rapports sexuels, et que la prise du médicament accompagné de jus de pamplemousse risque d'entraîner des déceptions chez certains utilisateurs de Viagra.

Le jus de pamplemousse utilisé dans le cadre de cette étude consistait en du jus blanc qu'avait fourni la société Döhler-Euro Citrus NBI, GmbH. D'autres marques, d'autres types et d'autres doses de jus de pamplemousse pourraient bel et bien avoir des effets différents. Les chercheurs recommandent donc d'éviter la prise simultanée de Viagra et de jus de pamplemousse.

Les hommes sous traitement par inhibiteurs de la protéase se voient habituellement prescrire des doses inférieures à la normale de Viagra, étant donné que les inhibiteurs de la protéase peuvent donner lieu à des élévations du taux sanguins de Viagra, de plusieurs fois supérieurs à la normale, ce qui pourraient exposer les utilisateurs à de graves effets secondaires. Les utilisateurs d'inhibiteurs de la protéase et de Viagra feraient bien aussi d'éviter d'accompagner de jus de pamplemousse la prise de Viagra.

RÉFÉRENCES

1. Jetter A, Kinzig-Schippers M, Walchner-Bonjean M, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2002;71:21-29.
2. Hyland R, Roe EG, Jones BC and Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-demethylation of sildenafil. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001;51(3):239-248.
3. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000;50(2):99-107.

B. Anomalies congénitales décelées chez un bébé né d'une utilisatrice d'efavirenz

L'inhibiteur non nucléosidique efavirenz (Sustiva, Stocrin) est utilisé dans le cadre d'une multithérapie chez certaines personnes atteintes du VIH/sida (PVVIH/sida). Ses effets indésirables les plus fréquents sont les suivants :

- éruptions cutanées
- confusion
- sensations de vertige
- troubles de l'attention

- somnolence diurne
- difficulté à s'endormir/insomnie
- rêves intenses et/ou cauchemars

Ces effets indésirables sont censés s'atténuer au cours des quatre premières semaines d'usage.

L'efavirenz peut également avoir d'autres effets. Dans une série d'expériences, des chercheurs ont administré de l'efavirenz à des singes tout au long de leur grossesse. Ils ont découvert que les fœtus de trois des 20 (15 %) singes souffraient d'anomalies diverses. Compte tenu de ces résultats, on recommande de ne pas prescrire l'efavirenz aux femmes enceintes.

Des médecins de Rome, en Italie, ont récemment signalé le cas d'une femme séropositive qui a donné naissance à un enfant souffrant d'anomalies congénitales. Le profil de cette femme était le suivant avant de tomber enceinte :

- 34 ans
- 390 cellules CD4+
- une charge virale de 7 600 copies

Les médecins lui avaient prescrit les doses standard des médicaments suivants :

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

Les médecins avaient informé la patiente sur les risques potentiels de ce traitement chez les femmes en âge de procréer et l'avaient conseillée sur l'usage d'une méthode de contraception " adéquate ". Quelque temps plus tard, elle n'avait plus ses règles. Après s'être soumise à un test de grossesse, elle découvrit qu'elle était enceinte.

Elle signala son état aux médecins, qui modifièrent son traitement pour lui donner le schéma posologique suivant, considéré moins toxique pour le fœtus :

- 3TC (lamivudine, Epivir)
- d4T
- nelfinavir (Viracept)

Avant et pendant sa grossesse, la femme a pris de l'acide folique (une vitamine B). Cette vitamine peut contribuer à réduire le risque de certaines anomalies congénitales. Néanmoins, elle donna toutefois naissance à un bébé souffrant de plusieurs anomalies.

- Tout d'abord, le bébé avait une large masse extra-corporelle, à proximité de la base d'épine dorsale (rachis), une condition appelée myéломéningocèle.

- Ensuite, l'écoulement du liquide dans le cerveau/la moelle épinière du bébé était obstrué.

Ordinairement, les bébés souffrant de tels troubles peuvent mourir, mais grâce à une chirurgie, on a pu retirer la myéломéningocèle et un drain a été placé dans le cerveau du bébé pour vider l'excès de liquide. Un test de pointe ayant recours à la PCR, réalisé sur le sang du bébé, a révélé qu'il n'était pas infecté par le VIH.

Est-ce que l'efavirenz peut être responsable d'anomalies congénitales chez l'humain?

Ce rapport des médecins italiens révèle peut-être le premier cas d'une anomalie congénitale chez un fœtus accidentellement exposé à l'efavirenz. Il ne prouve pas que l'efavirenz ait causé ce type d'anomalie appelée anomalie du tube neural. Le rapport souligne qu'il est essentiel que les médecins expliquent à leurs patientes séropositives qui désirent avoir un enfant les risques potentiels et les bienfaits de l'efavirenz, et les conseillent. Si l'on découvrait d'autres cas d'anomalies du tube neural chez des bébés nés d'utilisatrices d'efavirenz, il faudrait alors prendre des précautions supplémentaires plus énergiques.

RÉFÉRENCES

1. Fundaró C, Genovese O, Rendeli C, et al. Myelomeningocele in a child with interuterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002;16(2):299-300.
2. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ and Erickson JD. Neural-tube defects. *New England Journal of Medicine* 1999;341(20):1509-1519.

C. Santé Canada émet une mise en garde contre le kava

Santé Canada recommande aux consommateurs de ne pas utiliser le kava-kava (couramment appelé kava) ou les produits contenant du kava tant qu'une étude portant sur son innocuité ne sera pas terminée. Le kava et ses extraits sont fréquemment utilisés dans les cas suivants :

- anxiété
- nervosité
- difficulté à s'endormir
- soulagement de la douleur
- tension musculaire

Santé Canada a émis cet avis, car on a signalé des cas graves de dommages au foie chez les utilisateurs de kava en Allemagne et en Suisse. Dans ces pays, on compte au mois 25 cas d'effets indésirables qui pourraient être liés à la consommation de kava. Au moins une personne a dû subir une greffe de foie. Il

faut toutefois noter que dans 18 des 25 cas signalés, les consommateurs de kava prenaient également des médicaments d'ordonnance et des médicaments en vente libre pouvant causer des dommages au foie.

Voici l'état de la situation ailleurs dans le monde :

- Angleterre — La British Medicines Control Agency a demandé aux magasins de cesser temporairement la vente de kava.
- Allemagne — Les produits contenant du kava ne sont plus en vente.
- États-Unis — La Food and Drug Administration a entrepris une étude afin de savoir si la consommation du kava est associée aux problèmes hépatiques.

Au Canada, le kava est considéré comme un produit relativement sécuritaire, car aucun cas de toxicité hépatique n'a été signalé au pays. Santé Canada recommande aux consommateurs de « consulter leur professionnel de la santé s'ils ont eu des réactions indésirables attribuables à des produits contenant du kava ». Les signes ou symptômes suivants peuvent indiquer un problème de foie :

- jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux)
- urine brune
- nausée
- vomissement
- fatigue inhabituelle
- faiblesse
- douleurs abdominale ou à l'estomac
- perte d'appétit

On demande aux professionnels de la santé de signaler aux organismes de surveillance tout cas de toxicité hépatique associé aux produits contenant du kava aux numéros sans frais suivants :

- Canada — 1.866.234.2345
- États-Unis — 1.800.332.1088

Pour obtenir d'autres renseignements sur cette herbe, consultez le feuillet intitulé « Le kava » de la série *Suppléments alimentaires* de CATIE à www.catie.ca/supple-f.nsf.

RÉFÉRENCES

1. http://www.hc-sc.gc.ca/francais/protection/mises_garde/2002/2002_02f.htm
2. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/Kava_deardoc.PDF

D. Les concentrations de névirapine peuvent en prédire la toxicité

La névirapine (Viramune), un inhibiteur non nucléoside, est un élément efficace des traitements anti-VIH par associations. Elle comporte un certain nombre d'effets indésirables, tels que :

- éruptions cutanées
- fièvre
- aphtes buccaux

Jusqu'à 17 % des personnes exposées à ce médicament peuvent développer une éruption cutanée. Dans la plupart des cas, l'éruption est passagère. La névirapine peut également présenter des effets toxiques sur le foie. Un projet de recherche en cours à Madrid, en Espagne, vise à en déterminer les causes. L'équipe espagnole soupçonne les deux causes suivantes de la toxicité de la névirapine :

- Le médicament peut contribuer à une réaction excessive du système immunitaire et attaquer la peau et le foie. Cette réaction peut entraîner un problème chez les personnes dont la numération de CD4+ est élevée ou chez les personnes en bonne santé qui utilisent la névirapine en prophylaxie après une exposition au VIH.
- La névirapine peut également entraîner des troubles hépatiques en raison d'un effet toxique du médicament. Pour mieux comprendre cela, des chercheurs en Espagne ont conduit une étude.

Détails de l'étude

Des chercheurs, sous la direction de Vincent Soriano, expert en maladies infectieuses, ont recruté à l'étude 70 sujets séropositifs utilisant déjà de la névirapine dans le cadre d'une trithérapie anti-VIH. La névirapine avait été administrée à raison de 200 mg deux fois par jour pendant un maximum d'un an.

Résultats

Aux fins de l'analyse des données, les chercheurs ont réparti les sujets en deux groupes :

- Un groupe de 33 sujets qui avaient développé une atteinte hépatique. Révélée par les prélèvements de sang, l'atteinte consistait en une augmentation des transaminases hépatiques.
- Un groupe de 47 sujets chez qui l'on n'avait décelé aucune augmentation des transaminases hépatiques pendant l'étude.

Parmi les 33 sujets ayant développé une atteinte hépatique (dommages au foie), l'augmentation des transaminases hépatiques est habituellement apparue

six mois après le début du traitement à la névirapine. Les concentrations sanguines de névirapine chez ces sujets étaient, en moyenne, beaucoup plus élevées que chez les sujets sans atteinte hépatique.

Hépatite C

Une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est un autre des facteurs ayant joué un rôle dans l'atteinte hépatique. Ces sujets, coinfectés par le VHC, couraient davantage de risques de développer une atteinte hépatique associée à la névirapine que les sujets qui n'étaient pas coinfectés par le VHC. En fait, les sujets vivant avec le VHC et qui avaient des concentrations sanguines de névirapine élevées couraient un risque de 92 % de développer une atteinte hépatique.

La pharmacovigilance thérapeutique pour établir les taux de névirapine, et plus particulièrement chez les PVVIH/sida coinfectés par le VHC, peut alerter les médecins sur les patients qui courent un risque d'atteintes hépatiques de longue durée associées à la névirapine.

RÉFÉRENCES

1. de Requena DG, Núñez M, Jiménez-Nácher I and Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002;16(2):290-291.
2. Martínez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(10):1261-1268.

E. Toxicité hépatique — comparaison efavirenz et névirapine

Le recours à la multithérapie antirétrovirale fortement active a grandement réduit les taux de mortalité attribuable au sida en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest et en Australie. N'empêche que les malades sous multithérapie peuvent éprouver tout un éventail d'effets secondaires, incluant, à divers degrés, des dommages au foie. Effectivement, entre 6 % et 30 % des PVVIH/sida peuvent présenter des taux sanguins accrus d'enzymes hépatiques, ce qui peut indiquer des dommages au foie, lorsqu'ils ont entrepris la multithérapie. Ce problème survient parce que les médicaments utilisés en multithérapie affectent souvent le foie et en perturbent le fonctionnement.

Il est possible que certains médicaments utilisés en multithérapie soient plus dommageables pour le foie que d'autres. Pour commencer à étudier cette question, des chercheurs à Baltimore (Maryland) ont comparé l'effet sur le foie de deux agents anti-VIH d'emploi courant, soit l'analogue non nucléosidique (non-nucléoside) efavirenz (Sustiva, Stocrin) et la névirapine (Viramune).

Détails de l'étude

De 1996 à 2001, les chercheurs ont inscrit à l'étude 568 sujets séropositifs qui prenaient une association de médicaments anti-VIH comprenant la névirapine (256 sujets) ou l'efavirenz (312 sujets). Voici le profil des sujets :

- 71 % d'hommes, 29 % de femmes
- numération CD4+ moyenne de 150 cellules
- charge virale moyenne de 45 000 copies

Les chercheurs ont réparti les sujets en deux groupes selon les médicaments utilisés — névirapine ou efavirenz — et les ont suivis pendant en moyenne 10 mois.

Taux d'enzymes hépatiques

Avant que commence l'administration des médicaments étudiés, les chercheurs ont constaté qu'en général, il n'y avait aucune différence dans les taux d'enzymes hépatiques des deux groupes. Cependant, les sujets co-infectés au virus de l'hépatite C (VHC) enregistraient des taux d'enzymes hépatiques significativement plus élevés que les sujets qui n'étaient pas co-infectés au VHC.

Résultats

Après l'admission des sujets à l'étude et le début de leur multithérapie, les taux sanguins d'enzymes hépatiques sont restés près de la normale dans les proportions suivantes de sujets de chaque groupe :

- utilisateurs d'efavirenz – 51 %
- utilisateurs de névirapine – 20 %

Cette différence était statistiquement significative, c'est-à-dire non attribuable au hasard seulement.

Les chercheurs ont détecté une grave toxicité hépatique — qu'ils ont définie comme un taux d'enzymes hépatiques dépassant de 3,5 fois la limite normale supérieure — chez des proportions suivantes de sujets :

- efavirenz – 8 %
- névirapine – 16 %

Il s'agit également d'une différence significative.

Hépatite C

Les chercheurs ont constaté qu'une grave toxicité hépatique n'était pas communément détectée chez les sujets co-infectés au VHC qui prenaient de la névirapine ou de l'efavirenz en association avec un inhibiteur de la protéase.

Hypersensibilité à la névirapine

Dans une très faible proportion d'utilisateurs de névirapine, il peut se produire une réaction d'hypersensibilité (fièvre, rash). Dans cette étude, une réaction d'hypersensibilité a été observée chez un seul sujet de sexe masculin qui utilisait la névirapine.

Facteurs non reliés

Les chercheurs ont déterminé que les facteurs suivants n'étaient pas reliés aux graves dommages au foie :

- race
- sexe
- âge
- charge virale
- utilisation de l'AZT, du d4T (Zerit, stavudine) ou du ddI (Videx)

Décès causés par des complications découlant des dommages au foie.

Trois sujets atteints du VHC qui avaient reçu de la névirapine et des inhibiteurs de la protéase ont dû être hospitalisés en raison de complications découlant de dommages au foie. Deux d'entre eux sont décédés. Parmi les sujets atteints du VHC qui ont pris l'efavirenz et des inhibiteurs de la protéase, un sujet a été hospitalisé et est par la suite décédé en raison de complications découlant de dommages au foie. Dans l'ensemble, les décès sont survenus dans les proportions suivantes de sujets de chaque groupe :

- névirapine – 23 %
- efavirenz – 11 %

Points clés

- Il importe de garder à l'esprit que la majorité des sujets de cette étude n'ont pas présenté de graves dommages au foie.
- Le risque de graves dommages au foie était deux fois plus élevé chez les sujets présentant une co-infection aux virus responsables de l'hépatite.
- 70 % des cas de graves dommages au foie se sont produits chez les sujets présentant une co-infection au VHB (virus de l'hépatite B) ou au VHC.
- Les sujets qui utilisaient des inhibiteurs de la protéase en plus de l'efavirenz ou de la névirapine risquaient deux fois plus de subir une grave toxicité hépatique que les sujets qui n'utilisaient pas d'inhibiteur de la protéase.

RÉFÉRENCE

Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-189.

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et des traitements en question.

Le Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE) fournit, de bonne foi, des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH/sida qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos clients à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos clients à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

Nous ne pouvons garantir l'exactitude ou l'intégralité des renseignements publiés ou diffusés par CATIE, ni de ceux auxquels CATIE permet l'accès. Toute personne mettant en application ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni Santé Canada — ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles — n'assume aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE, ou auquel CATIE permet l'accès, sont celles des auteurs et ne reflètent pas les politiques ou les opinions de CATIE ou de Santé Canada. Les opinions exprimées dans le présent document sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement les points de vue officiels de Santé Canada.

La reproduction de ce document

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par le Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE). Pour plus d'information, appelez CATIE au 1.800.263.1638.*

L'équipe

<i>Auteur</i>	Sean Hosein
<i>Révision</i>	RonniLyn Pustil
<i>Aide à la recherche</i>	Tim Rogers
<i>Traduction</i>	Alain Boutilier
	André Côté
	François Gagnon
	Valérie Michaud

© CATIE, vol. 14, n° 2,
février 2002



La Stratégie
canadienne
sur le VIH/sida

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

D'autres publications de CATIE

Feuillets d'information

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

Le test de la charge virale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Communiquez avec nous

par téléphone
1.800.263.1638
416.203.7122

par télécopieur
416.203.8284

par courrier électronique
info@catie.ca

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

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