



Santé Health  
Canada Canada

# TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES DE LA THÉRAPEUTIQUE ANTIRETROVIRALE

Rapport préparé par  
Dr Anita Rachlis  
Université de Toronto, Toronto (Ontario)

Publication autorisée par le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social

Santé et Bien-être social Canada  
Octobre 1991

Canada

## Collaborateurs

D<sup>r</sup> A. MacLeod, Vancouver  
D<sup>r</sup> J. Montaner, Vancouver  
D<sup>r</sup> J. Gill, Calgary  
D<sup>r</sup> K. Logue, Toronto  
M<sup>me</sup> M. Bonner, Toronto  
D<sup>r</sup> Beaulieu, Montréal  
D<sup>r</sup> W. Schlech, Halifax  
D<sup>r</sup> F. Lebel, Montréal  
M<sup>me</sup> L. Houle, Burroughs Wellcome, Montréal  
Groupe pharmaceutique, Bristol-Myers Squibb, Montréal

© Ministre d'Approvisionnement et Services Canada 1991  
N<sup>o</sup> de catalogue H42-2/51-1991  
ISBN 0-662-58266-7

Ce rapport a été préparé par D<sup>r</sup> Anita Rachlis, M. D., CM, FRCPC, de l'Université de Toronto, à la demande de la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada.

Le rapport du D<sup>r</sup> Rachlis a été soumis au Comité consultatif expert sur les médicaments anti-VIH, qui l'a entériné.

Les opinions et recommandations du présent rapport sont celles de l'auteure et ne représentent pas nécessairement celles du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

Octobre 1991

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	Page 1
<b>2. ZIDOVIRINE (AZT, RETROVIR<sup>MD</sup>)</b> .....	Page 2
Mode d'action .....	Page 2
Résultats favorables des études cliniques .....	Page 2
Indications .....	Page 2
Forme posologique .....	Page 3
Posologie .....	Page 3
Adultes .....	Page 3
Enfants .....	Page 3
Surveillance .....	Page 4
Effets indésirables .....	Page 4
Premières réactions indésirables .....	Page 5
Anomalies hématologiques .....	Page 5
Neurotoxicité .....	Page 7
Réactions indésirables tardives .....	Page 8
Myopathie .....	Page 8
Hépatotoxicité .....	Page 8
Décoloration des ongles .....	Page 8
Carcinogénicité .....	Page 8
Résistance au médicament .....	Page 9
Médicaments administrés en association .....	Page 9
<b>3. DIDANOSINE (DIDÉSOXYNOSINE, ddI, VIDEX<sup>MD</sup>)</b> .....	Page 11
Mode d'action .....	Page 11
Résultats favorables des études cliniques .....	Page 11
Indications .....	Page 11
Posologie .....	Page 12
Surveillance .....	Page 12
Effets indésirables .....	Page 12
Effets neurologiques .....	Page 13
Effets gastrointestinaux .....	Page 14
Hépatotoxicité .....	Page 16
Hyperuricémie .....	Page 16
Arythmies cardiaques .....	Page 16
Autres .....	Page 16
<b>4. RÉFÉRENCES</b> .....	Page 17
<b>PERSONNES-RESSOURCES DANS LES RÉGIONS</b> .....	Page 19

# 1. INTRODUCTION

L'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) évolue de façon variable selon les personnes atteintes. Aujourd'hui, la durée médiane qui sépare l'infection de l'apparition du sida varie de dix à douze ans. Les symptômes qui y sont associés sont une conséquence d'infections ou de tumeurs malignes qui surviennent par suite de la suppression des défenses immunitaires (épuiement des lymphocytes CD4) induite par le virus, ou une conséquence directe de l'infection virale elle-même. La lutte contre l'infection à VIH englobe le traitement et la prophylaxie des infections associées, le traitement des tumeurs malignes et le traitement antirétroviral lui-même.

Le but du présent rapport est de donner des informations sur la surveillance des patients soumis à une thérapeutique antirétrovirale faisant appel notamment aux deux analogues de nucléosides, la zidovudine (azidothymidine, AZT, Retrovir<sup>MD</sup>) et la didanosine (didésoxynosine, dDI, Videx<sup>MD</sup>) et sur la prise en charge des réactions indésirables associées à ces agents.

Il importe de signaler que l'état de nos connaissances sur l'infection à VIH évolue rapidement et que de nouvelles données cliniques pourraient donc éventuellement modifier cette publication.

## **2. ZIDOVUHDINE (AZT, RETROVIR<sup>MD</sup>)**

### **Mode d'action**

La zidovudine est un analogue de la thymidine qui inhibe la réplication virale par interférence avec une enzyme spécifique au virus, la transcriptase inverse, une ADN polymérase dépendante de l'ARN, et agit comme inhibiteur de la chaîne de la synthèse de l'ADN viral.

### **Résultats favorables des études cliniques**

Des études de la zidovudine chez les patients atteints d'une infection à VIH avancée (concentration de lymphocytes CD4 inférieure à  $200/\text{mm}^3$ ) ont démontré que la survie de ceux-ci était prolongée, que la gravité et la fréquence des infections opportunistes dont ils étaient atteints diminuaient, qu'ils prenaient du poids et que leur rendement s'améliorait. L'évolution vers des stades plus avancés de l'infection (le para-sida) ou vers le sida a été retardée chez les patients présentant une infection symptomatique légère (du genre candidose orale, leucoplasie chevelue de la cavité buccale, herpès zoster à dermatome simple, dermatite séborrhéique ou sycosis de la barbe chronique, faible perte de poids, diarrhée intermittente et fatigue prononcée) et une concentration de lymphocytes CD4 se situant entre 200 et  $500/\text{mm}^3$ , ou chez ceux atteints d'une infection asymptomatique et affichant une concentration de lymphocytes CD4 inférieure à  $500/\text{mm}^3$ . On a également démontré qu'il y avait amélioration de la fonction neurologique. La zidovudine est également apparue relativement efficace dans le traitement de la thrombocytopénie associée au VIH.

### **Indications**

La zidovudine est indiquée pour le traitement des personnes infectées par le VIH qui présentent des signes d'une perturbation de leur système immunitaire, tels que définis par une concentration de lymphocytes CD4 d'environ  $500/\text{mm}^3$  ou moins.

## Forme posologique

La zidovudine est commercialisée par Burroughs Wellcome sous forme de gélules de 100 mg ou de sirop à saveur de fraise à une concentration de 50 mg/5 mL. Une formulation intraveineuse existe pour les patients incapables de prendre de médicaments par voie orale.

## Posologie

### *Adultes*

Patients symptomatiques–600 mg/jour (100 mg toutes les 4 heures)

Patients asymptomatiques–500 mg/jour (100 mg toutes les 4 heures à l'état de veille)

On ignore ce que vaut un traitement initial à la zidovudine à raison de 1 200 mg par jour (200 mg toutes les 4 heures) pendant une période de 4 semaines chez les patients symptomatiques; ce traitement n'est probablement pas nécessaire.

On pourrait envisager de donner des doses quotidiennes de 1 200 à 1 500 mg aux patients atteints de maladies neurologiques associées au VIH afin d'obtenir des concentrations plus élevées dans le liquide céphalo-rachidien

Une posologie à des intervalles plus espacés, soit toutes les 6 ou 8 heures, aurait probablement une efficacité clinique similaire.

La posologie efficace minimale n'est pas connue, mais on a noté une diminution de la réplication virale chez les patients recevant une dose de 300 mg/jour.

### *Enfants*

Tous les patients :180 mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 heures (ne doit pas dépasser 200 mg toutes les 6 heures).

## Surveillance

Lorsque la concentration de lymphocytes CD4 est inférieure à 500/mm<sup>3</sup> à deux reprises, à un intervalle d'au moins une semaine, le médecin devrait ordonner une série d'épreuves de laboratoire de base avant de traiter le patient à la zidovudine. Ces épreuves devraient comprendre : hémoglobine, numération des globules blancs, taux des neutrophiles polynucléaires, numération plaquettaire, numération des réticulocytes, urée, créatinine, CK, AST, (ALT), ALP, bilirubine, concentration sérique de B<sub>12</sub> et concentration de folates dans les globules rouges.

Deux semaines après le début du traitement, le médecin devrait ordonner les épreuves suivantes : hémoglobine, numération des globules blancs, formule leucocytaire et numération plaquettaire. Le patient devrait ensuite subir un hémogramme complet et des tests de la fonction hépatique chaque mois et obtenir un dénombrement des lymphocytes CD4 tous les trois mois. Après six mois de traitement, et tous les trois mois par la suite, le patient devrait subir un test CK (créatine-kinase).

On ne doit remplacer la vitamine B<sub>12</sub> ou l'acide folique que lorsque les concentrations de fond sont sous la normale.

La concentration des lymphocytes CD4 s'élève souvent au début, mais décline par la suite malgré la persistance des bienfaits cliniques. Aucun essai de laboratoire ne permet à l'heure actuelle de connaître de façon fiable la réponse du patient à la zidovudine; il faut donc se servir à cette fin de paramètres cliniques. Toutefois, la concentration des lymphocytes CD4 devrait continuer à être surveillée tous les trois mois étant donné qu'il est recommandé de procéder à une prophylaxie primaire de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* lorsque cette concentration tombe sous 200/mm<sup>3</sup> ou lorsque le pourcentage de CD4 est inférieur à 20.

À l'apparition de nouveaux symptômes ou d'une toxicité, un suivi clinique et de laboratoire devrait être assuré selon l'évolution clinique.

## Effets indésirables

Un certain nombre d'effets indésirables ont été directement reliés au traitement à la zidovudine, dont certains pourraient cependant être dus à l'infection à VIH ou à l'évolution de la maladie.

L'incidence de la toxicité semble reliée à la fois à la dose de zidovudine et au stade de l'infection. Les effets secondaires sont moins fréquents et moins graves à des doses quotidiennes de 500 mg et aux premiers stades de l'infection.

## Premières réactions indésirables

Au cours des quelques premières semaines du traitement, certains patients se plaignent de maux de tête, de confusion, de nausées et de vomissements, de malaises et de fatigue, ou d'inconfort abdominal. Ces symptômes disparaissent habituellement à mesure que se poursuit le traitement et devraient, au besoin, être traités comme tels.

Les réactions d'hypersensibilité, comme la fièvre et des éruptions cutanées, sont rares et peuvent nécessiter l'interruption du traitement à la zidovudine. On a eu recours avec succès à une désensibilisation chez certains patients qui souffraient d'éruptions cutanées.

### *Anomalies hématologiques*

L'effet indésirable le plus important de la zidovudine est sa toxicité pour la moelle osseuse, qui affecte l'érythropoïèse et la granulopoïèse. L'aplasie médullaire est rare.

On observe parfois des hausses significatives du nombre de plaquettes chez les patients traités à la zidovudine. Ce médicament est indiqué pour le traitement de la thrombocytopénie reliée au VIH.

### **Anémie**

L'anémie, lorsqu'elle survient, se manifeste habituellement dans les trois premiers mois suivant le début du traitement. L'incidence de l'anémie est plus élevée aux stades avancés de l'infection à VIH; elle est inférieure à 5 p. 100 chez les patients qui ne présentent aucun symptôme d'infection.

Une macrocytose (augmentation du volume globulaire moyen) affecte 75 p. 100 des patients traités dans les 6 mois suivant le début du traitement. Un supplément de vitamine B<sub>12</sub> ou de folates ne modifie en rien ce phénomène et ne prévient pas l'anémie. Lorsqu'il y a effectivement anémie associée à la macrocytose, elle est habituellement faible.

Une anémie grave, isochrome et normochrome, peut se déclarer bien qu'il puisse y avoir macrocytose. La faible concentration de réticulocytes révèle une suppression de l'érythropoïèse. En présence de chutes peu importantes dans la concentration d'hémoglobine et d'une concentration de réticulocytes normale, il suffit parfois de réduire la dose. Lorsque la diminution de la concentration d'hémoglobine est plus importante et que la concentration de réticulocytes est faible, il faut parfois interrompre le traitement à la zidovudine pour laisser le temps à la concentration d'hémoglobine de remonter.

On peut parfois reprendre le traitement à faibles doses, en augmentant celles-ci lentement, sans que réapparaisse l'anémie.

Une transfusion peut s'imposer chez les patients qui présentent des symptômes ou chez ceux dont la concentration d'hémoglobine est inférieure à 80 g/L.

Il est apparu que l'érythropoïétine humaine recombinante permettait de diminuer le nombre de transfusions nécessaires ou de réduire considérablement la dose de zidovudine chez les patients souffrant d'anémie et dont les concentrations d'EPO étaient inférieures à 500 IU/L.

L'apparition de l'anémie, particulièrement chez les patients traités à la zidovudine depuis un certain temps, devrait donner lieu à une étude sur le rôle direct que pourrait jouer la moelle osseuse dans les autres infections opportunistes (p. ex., mycobactéries) ou tumeurs malignes.

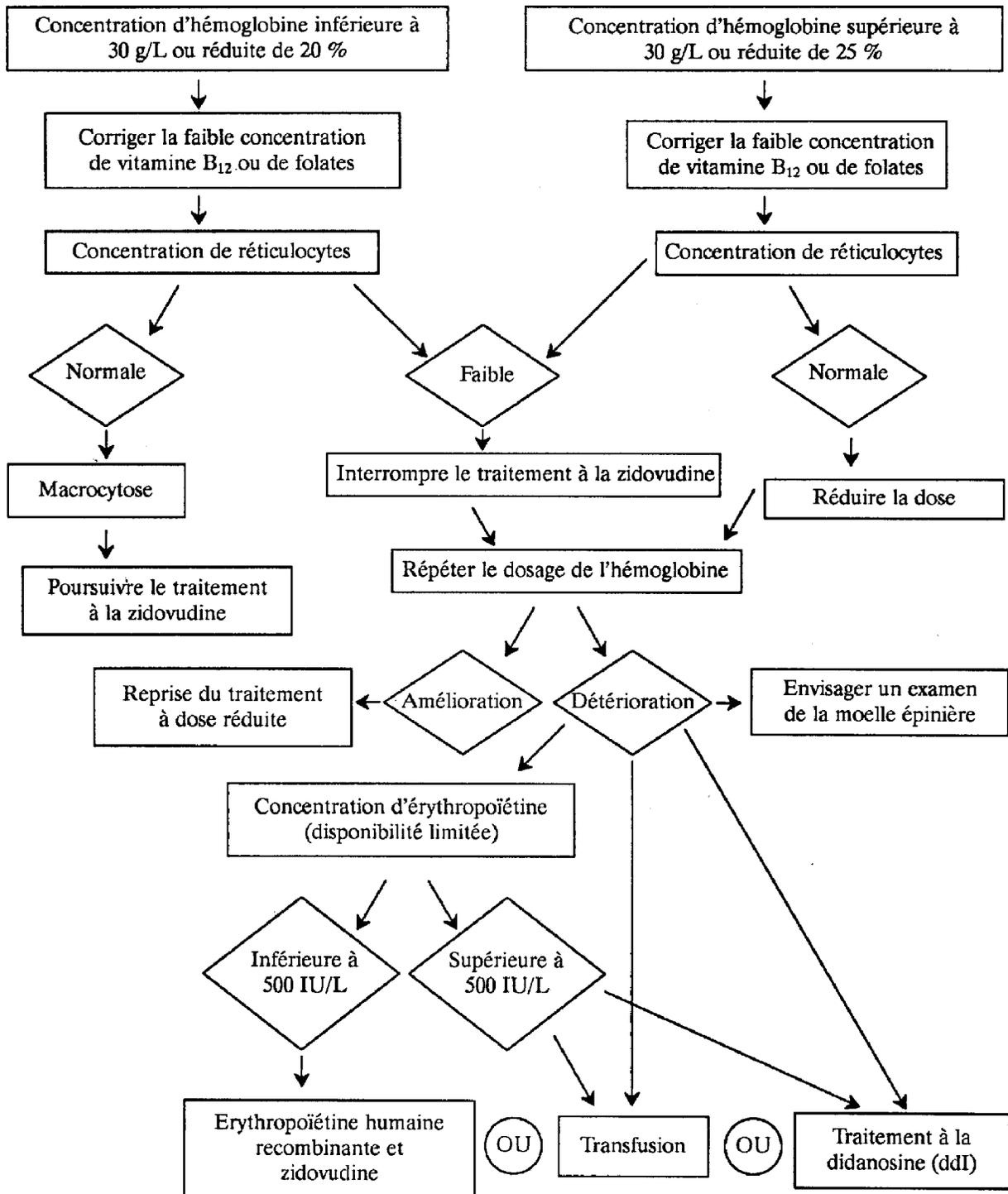


Figure 1 : Traitement de l'anémie

## Neutropénie

La neutropénie survient habituellement de un à trois mois après le début du traitement, mais peut également apparaître plus tard.

Lorsque la concentration de neutrophiles est inférieure à  $0,75 \times 10^9/L$ , la dose de zidovudine devrait être réduite à 300 mg/jour.

Il faut interrompre l'administration concomitante de tout agent myélodépressif. L'utilisation en association de zidovudine et de ganciclovir (Cytovene<sup>MD</sup>) peut provoquer une neutropénie profonde et est donc fortement déconseillée.

Si la concentration de neutrophiles continue à baisser et tombe à moins de  $0,5 \times 10^9/L$ , le traitement à la zidovudine devrait être temporairement interrompu. Lorsque la concentration remonte, le traitement peut recommencer, mais à dose réduite.

Le facteur stimulant les colonies granulocytes-macrophages (GM-CSF), une cytokine expérimentale, fait l'objet d'études cliniques en vue du traitement de la neutropénie provoquée par la zidovudine.

## Neurotoxicité

On a attribué à la zidovudine divers états de confusion, d'agitation et d'insomnie. Lorsque ces symptômes ne s'atténuent pas pendant la thérapie, il est parfois préférable de réduire la dose. Il peut même s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement.

Des crises d'épilepsie ont aussi été associées à la zidovudine, utilisée seule ou en association avec d'autres agents comme l'acyclovir.

Des cas d'encéphalopathie aiguë ont été observés chez des patients qui avaient réduit rapidement la dose ou avaient cessé toute médication. Ces cas semblent s'atténuer d'eux-mêmes.

Comme l'infection à VIH est associée à des complications neurologiques, notamment à des infections opportunistes, il conviendrait d'examiner les patients qui présentent des symptômes ou des signes neurologiques afin d'exclure les autres causes de troubles neurologiques avant d'attribuer ces symptômes ou signes à la zidovudine, étant donné, notamment, que la zidovudine peut être bénéfique pour certaines maladies neurologiques attribuables au VIH.

## **Réactions indésirables tardives**

### ***Myopathie***

Des cas de faiblesse des muscles proximaux, de myalgie et d'amyotrophie ont été décrits chez les patients traités à la zidovudine pendant plus de six mois. Les concentrations de CK peuvent être élevées.

Des anomalies mitochondriennes ont été observées dans les cellules musculaires par microscopie électronique. Il existe toutefois une myopathie liée au VIH qui peut paraître semblable cliniquement.

Les patients qui présentent des symptômes compatibles avec la myopathie et une augmentation des concentrations de CK devraient cesser le traitement à la zidovudine. Leur état devrait s'améliorer dans les deux semaines qui suivent. Le traitement peut alors être repris à doses réduites sans que réapparaissent les symptômes chez certains d'entre eux. Chez ceux qui ont une rechute à une dose de 100 mg ou moins toutes les 8 heures, le traitement doit être abandonné et une autre thérapie antirétrovirale envisagée.

Les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utiles dans le traitement des patients présentant des symptômes.

### ***Hépatotoxicité***

Une augmentation du nombre de transaminases a été observée chez les patients traités à la zidovudine sur une longue période. Les examens appropriés, dont éventuellement une biopsie du foie, devraient alors être effectués, étant donné qu'elle pourrait être due à d'autres complications de l'infection à VIH plutôt qu'à la zidovudine.

### ***Décoloration des ongles***

On a observé une pigmentation bleuâtre du lit de l'ongle chez certains patients, mais le phénomène semble plutôt rare.

### ***Carcinogénicité***

Des études de carcinogénicité sur des rongeurs ont révélé l'apparition de néoplasmes vaginaux chez ces animaux. L'importance de cette découverte pour les patientes de sexe féminin soumises à un traitement à la zidovudine n'est pas connue.

## Résistance au médicament

Les isolats de VIH provenant de patients traités à la zidovudine pendant plus de six mois se sont révélés résistants au médicament. Cette résistance semble moindre chez les patients présentant moins de symptômes ou chez les patients asymptomatiques.

L'importance clinique de l'apparition de cette résistance au médicament demeure toutefois controversée. Cela dit, les isolats de VIH résistants à la zidovudine demeurent sensibles à la didanosine (ddI).

## Médicaments administrés en association

Comme les patients infectés par le VIH ou atteints du sida doivent souvent prendre d'autres médicaments, l'interaction entre ces médicaments peut avoir des effets toxiques, notamment sur le plan hématologique.

La zidovudine est métabolisée par glucuronidation hépatique et ses propriétés pharmacocinétiques peuvent être altérées en présence d'autres agents également métabolisés par cette voie.

Ainsi, d'après les premières études cliniques, il semblait que chez les patients qui prenaient également de l'acétaminophène souffraient plus souvent d'anémie, d'où la recommandation d'éviter ce médicament pendant le traitement à la zidovudine. Les études subséquentes n'ont cependant pas confirmé d'altérations importantes de la pharmacocinétique de la zidovudine lorsque les deux médicaments sont pris ensemble. L'utilisation concomitante de zidovudine et d'acétaminophène ne semble donc pas contre-indiquée, mais doit faire l'objet d'une surveillance étroite quant à une éventuelle toxicité.

L'administration en association de la zidovudine et des médicaments suivants peut causer des effets toxiques

- acétaminophène,
- morphine,
- probénécide\*,
- agents antiinflammatoires nonstéroïdiens (y compris l'ASA).

\* L'administration en association avec la zidovudine est contre-indiquée.

Traitement des effets secondaires de  
la thérapie antirétrovirale

L'administration en association de la zidovudine et des agents myélotoxiques suivants accroît la toxicité hématologique

- chimiothérapie anticancéreuse,
- pyriméthamine,
- triméthoprime/sulphaméthoxazole,
- ganciclovir\*,
- interféron,
- dapsone.

L'administration en association de la zidovudine et des agents néphrotoxiques suivants peut perturber l'excrétion rénale

- pentamidine administrée par voie intraveineuse,
- amphotéricine B,
- foscarnet.

La prudence et une surveillance plus fréquente sont recommandées chaque fois que les autres médicaments qui figurent sur cette liste sont utilisés en association avec la zidovudine.

\* L'administration en association avec la zidovudine est contre-indiquée.

### 3. DIDANOSINE (DIDÉSOXYNOSINE, ddI, VIDEX<sup>MD</sup>)

#### Mode d'action

La didanosine (ddI) est un analogue de nucléosides puriques qui inhibe la réplication virale en interférant avec une enzyme virale spécifique, une ADN polymérase dépendante de l'ARN, la transcriptase inverse, et en rompant la chaîne de la synthèse virale de l'ADN. La didanosine est moins myélotoxique *in vitro* pour les cellules reproductrices hématopoïétiques humaines que la zidovudine.

#### Résultats favorables des études cliniques

Un certain nombre d'études de phase I effectuées sur des patients présentant un para-sida avancé ou atteints du sida ont montré que ce médicament apportait certaines améliorations en termes de gain de poids, de signes cliniques ou de symptômes, de concentrations de CD4 et de concentrations sériques de l'antigène p24 du VIH. Des études d'efficacité clinique sont en cours.

#### Indications

La didanosine est disponible dans le cadre d'un essai clinique ouvert, par l'intermédiaire des coordonnateurs régionaux. Ces derniers peuvent admettre

- les patients séropositifs symptomatiques dont la concentration de CD4 est inférieure à 200/mm<sup>3</sup> et qui ont reçu un diagnostic de sida,
- les patients qui ont développé une intolérance à la zidovudine malgré la diminution de la dose quotidienne de 500 mg ou moins, ou chez qui la maladie a progressé malgré une dose quotidienne d'au moins 500 mg pendant au moins six mois.

L'intolérance et la résistance à la zidovudine sont définies dans les critères du protocole.

## Posologie

La didanosine est offerte sous forme de poudre à des doses variées à reconstituer dans quatre onces d'eau et à prendre à jeun (au moins deux heures après le dernier repas et au moins une demi-heure avant le prochain). Elle est prescrite au poids, tel qu'illustré ci-dessous

Poids	Dose
35 - 49 kg	167 mg 2 fois par jour
50 - 74 kg	250 mg 2 fois par jour
75 ou plus	375 mg 2 fois par jour

## Surveillance

Avant de commencer le traitement, le patient devrait subir les épreuves de laboratoire de base suivantes : hémoglobine, numération des globules blancs, taux des neutrophiles polynucléaires, numération plaquettaire, urée, créatinine, électrolytes, AST, (ALT), ALP, bilirubine, LDH, acide urique, amylase et triglycérides. Il faudrait répéter les épreuves de laboratoire et effectuer une évaluation clinique de la toxicité après deux semaines puis chaque mois par la suite.

Une surveillance plus fréquente s'impose à l'apparition de nouveaux symptômes ou d'une toxicité.

## Effets indésirables

Un certain nombre de réactions indésirables ont été signalées par des patients traités à la didanosine. L'incidence réelle de ces réactions et leurs relations à la didanosine ne sont pas encore connues. Les effets à long terme du médicament ne sont pas connus non plus.

***Effets neurologiques*****Neuropathie périphérique**

D'après les observations effectuées dans le cadre d'études de phase I d'augmentation de la dose, une neuropathie périphérique semble liée à la dose.

Parmi les premiers symptômes cliniques figurent la dysesthésie (engourdissement, picotements) et des douleurs aux membres inférieurs, notamment à la plante des pieds.

Les signes physiques sont parfois absents ou peuvent comprendre une diminution de la sensibilité vibratoire et une perte des réflexes achilléens.

Il se pourrait que les essais électrophysiologiques standards (conduction nerveuse) n'aident en rien à la collecte de preuves objectives d'une neuropathie, car ils restent parfois normaux ou ne révèlent qu'une amplitude légèrement diminuée.

Il faut effectuer une évaluation clinique rigoureuse pour détecter toute neuropathie périphérique préexistante avant de commencer le traitement à la didanosine.

Les médicaments suivants ont été associés à la neuropathie périphérique

- isoniazide,
- éthionamide,
- dilantin,
- dapsonne,
- métronidazole,
- disulfiram,
- vincristine,
- hydralazine,
- thalidomide.

Ces médicaments doivent donc être évités pendant le traitement à la didanosine, ou ce dernier interrompu temporairement ou de façon définitive lorsque ces médicaments sont utilisés, ou le patient doit être suivi de près lorsqu'ils sont administrés en association avec la didanosine.

Le traitement à la didanosine peut reprendre à des doses plus faibles lorsque les symptômes disparaissent. Toutefois, si la neuropathie réapparaît, le traitement devrait être abandonné en permanence.

## **Symptômes du système nerveux central**

Des cas d'épilepsie ont été signalés, mais aucune relation à la didanosine n'a été établie. Ces crises pourraient être reliées à l'infection à VIH elle-même.

La confusion, des maux de tête, l'insomnie, l'irritabilité et la fièvre ont également été imputés à la didanosine. Une diminution de la dose ou une interruption du traitement pourrait être nécessaire lorsque les symptômes sont importants.

## ***Effets gastrointestinaux***

### **Pancréatite**

L'incidence de la pancréatite associée à la didanosine semble être d'environ 2 p. 100.

La pancréatite peut mettre la vie en danger. La survenue de la pancréatite est fortement corrélée aux antécédents de pancréatite chez le patient. La didanosine ne devrait pas être administrée à des patients ayant de tels antécédents.

La consommation concomitante d'alcool peut prédisposer les patients à ce grave effet indésirable et devrait donc être évitée.

Les risques de pancréatite peuvent augmenter lorsque les médicaments suivants sont administrés en association avec la didanosine

- métronidazole,
- acétaminophène,
- cimétidine,
- ranitidine,
- corticostéroïdes,
- diurétiques thiazides,
- sulphonamides,
- méthyldopa,
- nitrofurantoïne,
- tétracycline,
- procaïnamide,
- acide valproïque,
- éthambutol.

Il faut faire preuve de prudence et exercer une surveillance plus fréquente lorsqu'on juge nécessaire d'utiliser ces médicaments en association. En cas d'effets indésirables, il faudra aussi envisager sérieusement d'utiliser d'autres agents ou de cesser le traitement à la didanosine.

Le traitement à la didanosine devrait être temporairement interrompu lors de l'administration de pentamidine ou de fortes doses de sulphonamides par voie intraveineuse, et ne devrait pas être repris avant une semaine suivant la fin de ces traitements.

Le risque de pancréatite est plus élevé chez les patients qui ont atteint un stade avancé de l'infection à VIH et chez ceux qui sont atteints d'une infection à cytomégalovirus (CMV) ou mycobactérienne. L'accroissement du risque est probablement associé à une atteinte pancréatique.

L'apparition de symptômes comme des douleurs abdominales, la fièvre, des nausées et des vomissements, devrait donner lieu à l'interruption du traitement à la didanosine jusqu'à ce qu'un diagnostic de pancréatite ait été exclu. Si la pancréatite est confirmée, le traitement à la didanosine doit être abandonné de façon définitive.

Des augmentations asymptomatiques de l'amylase ont été observées chez les patients traités à la didanosine. Le cas échéant, l'essai devrait être surveillé plus fréquemment et le patient devrait être soumis à une évaluation visant à trouver des preuves cliniques de pancréatite. Le traitement à la didanosine devrait être interrompu jusqu'à ce que les concentrations reviennent à la normale. Il peut ensuite être repris à des doses plus faibles, souvent sans qu'il y ait rechute. Le fractionnement de l'amylase peut être utile pour établir une distinction entre les concentrations d'enzymes pancréatiques et salivaires.

Des augmentations des concentrations de triglycérides ont été observées chez les patients traités à la didanosine et pourraient préfigurer l'apparition d'une pancréatite. Il faut donc faire preuve de prudence avant de commencer tout traitement à la didanosine pour les patients atteints d'hypertriglycéridémie. Le traitement devrait être interrompu lorsque le taux de triglycérides augmente et abandonné lorsque les concentrations se situent au-dessus de 8,5 mmol/L.

### **Diarrhée**

La diarrhée est en grande partie attribuée au tampon citrate-phosphate sur lequel le médicament est administré et peut être traitée comme un symptôme.

### **Sécheresse de la bouche**

La sécheresse de la bouche a été observée chez certains patients, sans toutefois qu'elle revête nécessairement une importance clinique.

### ***Hépatotoxicité***

Des augmentations du nombre de transaminases hépatiques ont été signalées chez les patients traités à la didanosine, sans autres causes apparentes. Une interruption du traitement entraîne parfois la disparition de ces anomalies.

### ***Hyperuricémie***

Les augmentations observées dans la concentration d'acide urique sont probablement dues au métabolisme de la didanosine, via les voies cataboliques puriques. Les élévations importantes sont peu probables compte tenu des doses courantes. Aucun symptôme clinique d'hyperuricémie n'a été observé même à des doses élevées de didanosine.

### ***Arythmies cardiaques***

Plusieurs décès attribués à des arythmies cardiaques et plusieurs épisodes d'arythmie asymptomatique ont été signalés chez les patients traités à la didanosine en association avec la clófazimine et la rifabutine pour le traitement d'une infection mycobactérienne. Certains de ces patients présentaient également des anomalies électrolytiques qui pourraient figurer parmi les causes de leur arythmie. Il faut donc faire preuve de prudence et exercer une surveillance étroite lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec la didanosine.

### ***Autres***

Les effets indésirables suivants semblent être associés au traitement à la didanosine : les anomalies électrolytiques, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypocalcémie, la thrombocytopénie, la fièvre et les éruptions.

## 4. RÉFÉRENCES

### Zidovudine (chapitre 2)

- COLLIER, A. C., *et al.* \* A pilot study of low-dose zidovudine in human immunodeficiency virus infection +, *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, p. 1015-1021.
- FISCHL, M. A., *et al.* \* The efficacy of azidothymidine in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial +, *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, p. 185-191.
- FISCHL, M. A., *et al.* \* The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial +, *Ann. Intern. Med.*, 1990, 112, p. 727-737.
- FISCHL, M. A., *et al.* \* A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome +, *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, p. 1009-1014.
- GELMON, K., *et al.* \* Nature, time course and dose dependence of zidovudine-related side effects: results from the Multicenter Canadian Azidothymidine Trial +, *AIDS*, 1989, 3, p. 555-561.
- RACHLIS, A. R. \* Zidovudine (Retrovir®) update +, *Can. Med. Assoc. J.*, 1990, 143, p. 1177-1185.
- RICHMAN D. D., *et al.* \* The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex (ARC): A double-blind placebo-controlled trial +, *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, p. 192-197.
- TILL, M., MACDONELL, K. B. \* Myopathy with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection: HIV-1 or Zidovudine? +, *Ann. Intern. Med.*, 1990, 113, p. 492-494.
- VOLBERDING, P. A., *et al.* \* Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter +, *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, p. 941-949.

YARCHOAN, R., *et al.* \* Clinical pharmacology of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (zidovudine) and related dideoxynucleosides +, *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, p. 726-738.

### **Didanosine (chapitre 3)**

COOLEY, *et al.* \* Once daily administration of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. Results of a phase 1 trial +, *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, p. 1340-1345.

LAMBERT, J. S., *et al.* \* 2', 3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase 1 trial +, *N. Engl. J. Med.*, 1990,322, p. 1333-1340.

ROZENCWEIG, M., *et al.* \* Overview of phase 1 trials of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) conducted on adult patients +, *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12, p. S570-S575.

YARCHOAN, R., *et al.* \* The National Cancer Institute phase 1 study of 2',3'-dideoxyinosine administration in adults with AIDS or AIDS-related complex: analysis of activity and toxicity profiles +, *Rev. Infect. Dis.*, 1990, 12, p. S522-S533.

## **PERSONNES-RESSOURCES DANS LES RÉGIONS**

### **CÔTE OUEST**

Julio S.G. Montaner, M. D., FRCPC  
St. Paul's Hospital C-371  
1081 Burrard St.  
Vancouver (C.-B.) V6Z 1Y6

Tél. : (604) 631-5036  
Télec. : (604) 631-5210

W. Alastair McLeod, M. D., M. Sc., FRCPC  
Suite 302  
1160 Burrard St.  
Vancouver (C.-B.) V6Z 2E8

Tél. : (604) 688-1388  
Télec. : (604) 682-8656

### **PRAIRIES**

M. John Gill, M. D., FRCPC  
University of Calgary  
Health Science Centre  
3330 Hospital Dr N.W.  
Calgary (Alberta) T2N 4N1

Tél. : (403) 220-6032  
Télec. : (403) 283-4740

### **ONTARIO**

Anita R. Rachlis, M. D., FRCPC  
A226  
Sunnybrook Health Science Centre  
2075 Bayview Ave  
Toronto (Ontario) M4N 3M5

Tél. : (416) 480-4689  
Télec. : (416) 480-5808

### **QUÉBEC**

Raymond Beaulieu, M. D., FRCPC  
Hôtel-Dieu de Montréal  
3840, rue Saint-Urbain  
Montréal (Québec) H2W 1T8

Tél. : (514) 843-2697  
Télec. : (514) 843-2708

Traitement des effets secondaires de  
la thérapie antirétrovirale

## **MARITIMES**

Walter F. Schlech, M. D., FRCPC  
ACC-4089  
Victoria General Hospital  
1278 Tower Rd.  
Halifax (N.-E.) B3H 2Y9

Tél. : (902) 428-3742  
Télec. : (902) 428-2023