

Now also available on the World Wide Web at
<http://www.catie.ca/aidsinfo.nsf/TreatmentUpdate/>

TABLE OF CONTENTS

I ANTI-CANCER AGENTS

A. Clues to cancer	1
B. Panretin capsules and gel for KS	2
C. Atragen for KS	2
D. A new immune booster	
—IM-862 for KS	3
E. Impact of HAART on KS in France	3
F. Lymphoma, KS and new cancers	
— impact of HAART	4
G. Oncaspar for lymphoma	4
H. IL-2: not for KS?	5
I. Cidofovir may prove effective against KS	5

II TOXICITY

A. New side effect of 3TC reported	6
B. Doctors discover possible link between protease inhibitors and heart problems	7

III INFECTION FIGHTERS

A. Aspirin for herpes?	6
------------------------	---

I ANTI-CANCER AGENTS

A. Clues to cancer

Cancers have been associated with AIDS since its appearance in North America in 1981. At first, reports focused mostly on Kaposi's sarcoma (KS), but in later years, other types of cancer, such as non-Hodgkin's lymphoma (NHL) were also noted.

Despite their weakened immune systems, people with HIV infection are usually only at increased risk for certain cancers and not the full spectrum that is seen in the average population. Researchers are not sure why these cancers tend to affect people with HIV/AIDS.

The increased risk for NHL probably occurs because HIV infection causes excessive stimulation of B-cell activity. Indeed, most of the lymphomas seen in AIDS are of B-cell origin. The development of KS has been linked to a herpes virus, possibly HHV8.

Interestingly, researchers in Norway and England have found that people with AIDS who did not have KS were about twice as likely to develop complications affecting the brain/spinal cord (dementia, lymphoma and toxo) as other people with AIDS who had KS. This occurred even though people with KS in their study had, on average, fewer CD4+ cells than people without KS. The researchers think that KS tumours produce chemicals which may provide protection from dementia.

Cervical cancer, another complication seen in some women with HIV infection, has been linked to certain strains of HPV (human papilloma virus).

In this issue of *TreatmentUpdate* we highlight some research presented at the Second National AIDS Malignancies Conference held in Bethesda, Maryland, April 6-8, 1998.



Community AIDS Treatment Information Exchange
Réseau communautaire d'info-traitements sida

420-517, rue College Street
Toronto, Ontario M6G 4A2 Canada
telephone/téléphone 416-944-1916
toll free/sans frais 1-800-263-1638
fax/télexcopieur 416-928-2185
charitable registration number/numéro d'organisme de
bienfaisance 13225 8740 RR

REFERENCES:

1. Biggar RJ. Epidemiologic clues to the etiology of cancer in AIDS [abstract S2]. Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.
2. Moore PS and Chang Y. Kaposi's sarcoma (KS), KS-associated herpesvirus, and the criteria for causality in the age of molecular biology. *American Journal of Epidemiology* 1998;147(3):217-221.
3. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpes virus 8 infection. *New England Journal of Medicine* 1998;338(14):948-954.
4. Liestæl K, Goplen AK, Dunlop O, et al. Kaposi's sarcoma and protection from HIV dementia. *Science* 1998;280(5362):359.

B. Panretin capsules and gel for KS

Although KS is not a true cancer - it appears, rather, to be an overgrowth of blood vessels - it does respond to chemotherapy. In some cases tumours shrink or disappear. Depending on the stage of illness and the severity of complications caused by the tumours, doctors may have varying reasons for using therapy. We report below on a number of treatments being tested in the United States.

□ PANRETIN—STUDY 002

Panretin (9-cis-retinoic acid, LGD 1057), is a modified form of vitamin A currently being studied for its anti-KS activity. The drug was originally made in the form of a gel, which was applied directly to lesions. However, this method of using the drug was not practical for people who had extensive lesions, so Panretin is also made in capsule form. Panretin and Atragen, like vitamin A, can block the growth of some tumours.

□ STUDY DETAILS

Although 66 subjects had enrolled in this study, only 38 could be evaluated. All were male and 50% had a CD4+ count of 229 cells. Three out of 4 patients had received prior chemotherapy for KS. Most subjects were also using triple anti-HIV drug therapy. Subjects received Panretin at a dose of 60 to 100 mg/square metre of skin each afternoon. Fourteen subjects (37%) had no further growth of lesions, and the remaining 4 subjects (11%) had their lesions grow and/or new ones appear.

□ TOXICITY

Severe toxicity reported in the study included:

- headache
- temporary loss of some hair
- increased shedding of skin cells
- high levels of triglycerides in the blood

These skin problems occurred despite the use of vitamin E placed on the skin. Eleven subjects left the study because of side effects.

Interestingly, people with “[low CD4+ cell counts]”, many tumours and/or prior exposure to chemotherapy, responded to Panretin. Amazingly, 10 subjects were able to tolerate 100 mg/m² of Panretin for nearly 10 months. Should a larger study confirm these effects of the drug, the manufacturer, Ligand Pharmaceuticals, plans to ask the American Food and Drug Administration for their approval of Panretin capsules in 1999. Meanwhile preliminary results from a placebo-controlled study of Panretin gel in 134 subjects revealed that more subjects obtained benefit from the drug (37%) than placebo (7%), a difference that was highly statistically significant. Ligand Pharmaceuticals plans to seek FDA approval of Panretin gel (0.1% tretinoin) for the treatment of KS next month.

REFERENCES:

1. Friedman-Kien A, Dezube B, Lee J, et al. Oral 9-cis-retinoic acid is active in AIDS-related Kaposi's sarcoma: AIDS-associated malignancy consortium study 002 [Abstract 51]. Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.
2. Anonymous. Ligand's Panretin gel final international phase III data. *Scrip* 1998;2323:20.

C. Atragen for KS

□ BACKGROUND

Tretinoin is a drug applied to the face that is used to treat acne. In the early 1990s, some doctors used it on their patient's KS lesions. In people with many lesions, such therapy is not practical so an intravenous form of tretinoin packed into tiny balls of fat was developed and called Atragen.

□ STUDY DETAILS AND RESULTS

Researchers reported data on 73 HIV+ subjects (key details on subjects were not printed). Subjects were given one of three doses of Atragen, 60, 90 or 120 mg/square metre of skin, one or three times weekly. Forty-four percent (32 subjects) had some of their lesions shrink, fade or disappear. A positive response to Atragen was most likely among subjects who received the drug thrice weekly. Headache and dry skin were side effects commonly reported.

REFERENCES:

1. Bernstein ZP, Rios A, Scadden D, *et al.* A multicentre phase II/III study of Atragen (tretinoin liposomal) in patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma [Abstract 53]. Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.

D. A new immune booster—IM-862 for KS

□ BACKGROUND

Most anti-KS drugs are given intravenously, swallowed or placed directly onto lesions. In this trial, volunteers place drops of IM-862 into their nose. IM-862 is an interesting product for a number of reasons. Firstly, the drug causes cells to switch off production of IL-4 (interleukin-4), and likely the related cytokines IL-6 and IL-10. This allows cells of the immune system to "recover" from their suppressed state to begin producing the kind of immune response needed to fight tumours. Secondly, by suppressing IL-4, -6 and -10, IM-862 allows production of IL-2, IL-12 and interferon-gamma to increase (production of these cytokines is known to decrease as a result of HIV infection). These cytokines appear to suppress the growth of tumours. In laboratory experiments with cells, and in others involving mice with cancer, IM-862 clearly showed anti-cancer activity.

IM-862 is a simple chemical (called a peptide) consisting of two amino acids, glutamic acid and tryptophan, joined together. Examples of other peptides used in HIV/AIDS include:

- Peptide T
- thymosin-alpha1
- thymostimulin

The drug quickly passes through the nose and into the blood where it is rapidly broken down by enzymes.

□ STUDY DETAILS

Researchers recruited 17 subjects and published data on 14. All subjects were male, 50% had a CD4+ count of 99 cells, seven subjects had severe KS with at least 50 lesions. Twelve subjects received prior chemotherapy with Taxol and/or DaunoXome/Doxil. Fifteen subjects were taking protease inhibitors, 13 of which had their KS spread while taking those drugs. Subjects received 5 mg of IM-862 as nasal drops in one of the following schedules:

- every day for the first 10 days of each month for 3 months or every day for 5 days "followed by 10 days off...repeating the cycle (5 days on and 10 days off) 6 times."

□ RESULTS

So far, 57% (8/14) of subjects have had some of their lesions fade after 7 weeks. Generally, the lesions tended at first to lighten, turn flat and then disappear. Those subjects who have more than 200 CD4+ cells usually respond quickly—within 3 months. Side effects reported were temporary and included mild headache, increased levels of liver enzymes, tiredness and ear congestion. Readers should keep in mind that because many people were taking several drugs simultaneously, including protease inhibitors, it is not clear which side effects, apart from ear congestion, were due to IM-862. Indeed, protease inhibitors are notorious for elevating liver enzyme levels.

Cytran Inc., which is sponsoring the study, has collected data on 32 people some of whom have used IM-862 for up to one year. The company plans to conduct a larger 180 person phase III trial in the US, Canada and Europe starting in late 1998. The study will be placebo-controlled, with some people receiving a salt solution and others IM-862. If KS lesions should grow while subjects are in this study, doctors will switch subjects who are receiving placebo to IM-862.

REFERENCES:

1. Gill PS, Scadden DT, Tulpule A, *et al.* Preliminary results of IM-862 nasal solution in the treatment of patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. [Abstract 17] Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.
2. Anonymous. IM-862 product nasal solution open label investigator protocol for evaluation of IM-862 treatment in Kaposi's sarcoma subjects. *Investigational New Drug* number 49,658. 29 November 1996.
3. Prakken B, Wauben M, Van Kooten P, *et al.* Nasal administration of arthritis-related T cell epitopes of heat shock protein 60 as a promising way for immunotherapy in chronic arthritis. *Biotherapy* 1998;10(3):205-211.
4. Chopra V, Dinh TV, Hannigan EV. Circulating serum levels of cytokines and angiogenic factors in patients with cervical cancer. *Cancer Investigation* 1998;16(3):152-159.

E. Impact of HAART on KS in France

The introduction of protease inhibitors has been associated with huge increases in CD4+ cell counts in some people. Doctors hope that these increased numbers of cells (or some other effect of therapy) will provide a benefit that their patients can experience, rather than simply read off a sheet from a laboratory. Certainly reports from a controlled clinical trial of triple therapy suggest a reduced risk of death among users of protease inhibitors (PI). Another benefit from PI use may be

their impact, albeit indirect, on KS. We now report on a study from France.

□ STUDY DETAILS

Doctors in Paris enrolled 13 HIV-infected men into a study of triple anti-HIV therapy with a PI to observe the impact on KS lesions. Five subjects had KS lesions in their lungs and 8 others had them in their mouth and/or skin.

□ RESULTS

Three subjects had the lesions in their lungs disappear, another had his lesions shrink, while the 5th experienced the growth of new lesions. Historically, KS in the lungs is associated with shortened survival. In this study, 50% of subjects with this complication survived for at least 15 months. Among the subjects with KS in their mouth and/or skin, 4 had their lesions clear, three had some of them disappear while another remained stable. On average, CD4+ cell counts increased by 124 cells during therapy. Overall, results from this study suggest a beneficial effect of PI therapy on the course of KS in the short term. Longer monitoring is needed to find out just how long these effects last. As well, further research is needed to clarify why some people's lesions disappear and others' do not while on PI therapy.

REFERENCES:

1. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus zidovudine in persons with Human Immunodeficiency Virus infection and CD4+ cell counts of 200 per cubic millilitre or less. *New England Journal of Medicine* 1997;337(11):725-733.
2. Dupin N, Calvez V, Gorin I, *et al.* AIDS-associated Kaposi's sarcoma and HIV protease inhibitors. [Abstract 19] Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.

F. Lymphoma, KS and new cancers—impact of HAART

Lymphoma usually occurs late in the course of HIV infection accounting for approximately 3% of AIDS diagnoses in the USA. The true incidence of lymphoma may be higher. Indeed, one British study found that lymphoma was the cause of death for between 12-16% of people with AIDS.

The introduction of protease inhibitor-containing regimens has led to a reduced risk of death for some people who use these drugs. Researchers have been monitoring people with AIDS to find out the impact of these new therapies on the incidence of cancer. In one study of more than 6,000 men, doctors found that the incidence of Kaposi's sarcoma (KS) fell dramatically between 1993 and 1997. During the same time the incidence of lymphoma remained steady. This suggests

that PIs may have reduced the appearance of KS but had no significant impact on the number of cases of lymphoma.

Researchers in Australia looked at their database of 538 HIV-infected people, 219 with lymphoma and 219 without this type of cancer. They found that people at risk for lymphoma (non-Hodgkin's lymphoma) tended to have less than 100 CD4+ cells, detectable p24 antigen and high levels of the antibody IgG, suggesting that their B cells were being stimulated. In this study prior use of AZT, ddI, ddC or anti-herpes drugs was not linked to the development of NHL.

Meanwhile a study of 5,000 people with HIV infection in Southern California has found some alarming news. It appears that people who are HIV-positive are at increased risk for several cancers not included under the definition of AIDS, including:

- cancer of the anus/rectum
- lung cancer
- Hodgkin's disease
- a type of skin cancer called melanoma

On average, people diagnosed with these cancers tended to have relatively high CD4+ cell counts compared to people diagnosed with NHL or cervical cancer.

REFERENCES:

1. Peters BS, Beck EJ, Colman DG, *et al.* Changing disease patterns in patients with AIDS in a referral centre in the United Kingdom: the changing face of AIDS. *British Medical Journal* 1991;302:203-207.
2. Buchbinder SP, Vittinghoff E, Colfax G and Holmberg S. Declines in AIDS incidence associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) are not reflected in Kaposi's sarcoma and lymphoma incidence. [Abstract S7] Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.
3. Grulich A, Wan X, Law M, *et al.* Risk factors for AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma: A case control study [Abstract S6]. Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.
4. Speck CE, Levine AM, Carter N and Engers S. Non-AIDS-defining malignancies among 5,574 HIV seropositive members of a large managed care-based cohort. [Abstract 12]. Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.

G. Oncaspar for lymphoma

Oncaspar (PEG-L-asparaginase) is licensed in the USA for the treatment of a certain form of leukemia. Oncaspar is an enzyme that breaks up a chemical leukemia cells need in order to survive. Now doctors in Los Angeles have reported preliminary results from a study of Oncaspar in cases of lymphoma that do not clear when treated with chemotherapy.

□ STUDY DETAILS

Researchers reported data on the two subjects they have enrolled so far, both of whom received the standard anti-cancer cocktail "CHOP" as well as the drug Zyrkamine. Despite this, their lymphoma either recurred or resisted treatment. Doctors gave both subjects Oncaspar 1500 IU/square metre of skin via intramuscular injection once every 2 weeks. One subject required 8 doses and the other 3 doses.

□ RESULTS

Amazingly, both recovered from lymphoma, with "moderate fatigue" appearing to be the most serious side effect. Hopefully, other subjects receiving Oncaspar will experience similar recoveries. The drug is distributed by Rhône-Poulenc Rorer.

REFERENCES:

1. Anonymous. Oncaspar product monograph.
2. Tulpule A, Espina BM, Plamer M, *et al.* Preliminary results of PEG-L-Asparaginase (Oncaspar) in the treatment of relapsed/refractory AIDS-related lymphomas. [Abstract 80] Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.

H. IL-2: not for KS?

IL-2 is being considered as a potential treatment for HIV infection in the hope that it can at least partially repair the underlying immune deficiency. Doctors in New York and elsewhere recently gave IL-2 to HIV-positive patients who had Kaposi's sarcoma (KS) or lymphoma. Overall, the results with KS were not promising with the majority of subjects experiencing growth of lesions.

□ STUDY DETAILS

We report data on 16 subjects, 8 with KS and 8 with lymphoma who were considered stable (their cancer was not spreading) at the time they entered this study. Subjects received 1.2 million units of IL-2/day injected under the skin for up to 90 days. At the end of this researchers allowed the subjects 3 weeks of rest, after which they could resume another 90 days of IL-2.

□ RESULTS

Two subjects with KS had their lesions shrink, but 63% (5 of 8) had their lesions spread/grow while receiving IL-2. Two subjects had their lymphoma disappear and the other 6 remained stable. No significant changes were detected in measures of HIV viral load, CD4+ and CD8+ cells. Significant increases in natural killer cells, which are important for controlling tumours, were

detected. Based on results from this small study, doctors may wish to be cautious when using IL-2 in their patients with KS.

REFERENCES:

1. Bernstein ZP, Barresi G, Gould M, *et al.* A phase II study of daily subcutaneous (SQ) low dose interleukin-2 (IL-2), in HIV-associated malignancies. [Abstract 82] Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.

I. Cidofovir may prove effective against KS

Cidofovir is an anti-herpes agent which has yet to be approved in Canada. However, the drug is licensed in the US and is available here through expanded access to patients with CMV retinitis, a sight-threatening viral infection which often affects AIDS patients with fewer than 50 CD4+ cells. As well, cidofovir has recently been linked to an improvement in the symptoms of AIDS-related PML, a devastating and difficult to treat neurological condition that claims approximately 4% of lives lost to AIDS. Now, a possible link between cidofovir use and improvements in Kaposi's sarcoma has also been discovered.

Kaposi's sarcoma (KS) is a cancer-like condition that has been linked to a herpes virus, possibly HHV-8. This virus is not significantly affected by the anti-herpes drug acyclovir, but it has proven sensitive to the anti-CMV drugs cidofovir (Vistide), foscarnet and ganciclovir in laboratory experiments.

Doctors in Washington DC have reported what may well be the first case of KS improving as a result of treatment with cidofovir. The patient in question had 13 CD4+ cells and a viral load of approximately 300,000 copies when he sought medical help. As well, the patient had a KS lesion above his temple. Doctors prescribed combination therapy consisting of AZT + 3TC + nelfinavir (Viracept). Within one month of starting therapy, the patient's viral load fell below the level of detection.

Unfortunately, the patient then reported "blurred vision," and ophthalmologists diagnosed CMV infection of his right eye (CMV retinitis). He was then given intravenous cidofovir and his vision improved. Interestingly, the doctors also noticed that the patient's KS lesion began to fade while he was taking cidofovir. After 2 months, the lesion had shrunk by approximately "80%."

It should be noted that protease inhibitor therapy has also been linked to improvements in KS. Given that this patient was taking both didanosine and zalcitabine at the same time, it is not possible to say with certainty which drug caused his lesion to shrink. Fortunately, a trial is currently underway in the US to determine whether didanosine can be used to treat KS. If the results of that trial prove promising, the slow road leading to didanosine's approval in Canada may become shorter.

REFERENCE:

1. Hammoud Z, Parenti DM, Simon GL. Abatement of Cutaneous Kaposi's Sarcoma Associated with Didanosine Treatment. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26:1233.

II TOXICITY

A. New side effect of 3TC reported

Doctors in Milan, Italy, have observed what appears to be a new side effect of the commonly used anti-HIV drug 3TC (lamivudine, Epivir). Paronychia is an infection of the skin surrounding a nail which is usually caused by bacteria or fungi such as *Candida*. Symptoms of paronychia include the appearance of painful skin lesions next to a nail, redness and swelling, pus-filled blisters as well as the discoloration and distortion of finger and/or toenails.

These effects were observed in 12 patients with HIV who had been taking 3TC for 3 months. The patients' average CD4+ count was 350. None of the patients had diabetes, nor were they otherwise at risk for developing paronychia. As well, technicians could detect no signs of fungus or bacteria in skin samples taken from the patients.

All patients were treated with pain relievers, 2 of whom also received antibiotics. In addition, 4 patients were treated surgically for their symptoms. Nearly half the patients recovered initially thanks to these measures, however paronychia recurred in 6 patients.

REFERENCE:

1. Zerboni R, Angius AG, Cusini M. Lamivudine-induced paronychia. *Lancet* 1998;351(9111)

B. Doctors discover possible link between protease inhibitors and heart problems

The argument that HIV/AIDS is a catastrophic condition has been used to urge regulatory agencies to hasten the drug approval process for AIDS drugs. The flip side of accelerated approval, however, is that the full range of side effects, particularly uncommon ones, may not become evident in short-term studies with relatively small numbers of people.

The more unpleasant side effects of protease inhibitor therapy are becoming more widely documented, including changes in body shape and, more recently, mild diabetes. Now a small group of doctors in the US led by Keith Henry have reported what is possibly a new complication, coronary artery disease (CAD).

The doctors provided detailed accounts from only 2 patients. The first, a 26-year-old male, reported chest discomfort to his physician. Tests revealed the patient had a large blood clot blocking a major blood vessel in his chest. It should be noted, however, that the patient in question had a history of cigarette smoking, a habit that would place him at high risk for CAD.

The second patient was a 37-year-old man who developed chest discomfort after shoveling snow. Once again, tests revealed a major blockage of the arteries near the patient's heart. It should be noted again, however, that this patient had a family history of CAD, a fact which places him at high risk for developing this condition.

The doctors reviewed the charts of 124 patients at their clinic who were also using protease inhibitors. About 33%, or 41 patients, had high levels of lipids (cholesterol, triglycerides) in their blood. Fifteen of the 41 patients began to make changes in their diets and started an exercise programme. The remaining 26 received drugs to reduce the level of certain lipids in their blood. For the first 3 months, they were given Lopid (gemfibrozil), which was later replaced by Lipitor (atorvastatin).

These reports suggest a possible link exists between the use of protease inhibitors and CAD. However, further research is clearly needed to clarify this possibility. In the meantime, Dr. Henry recommends that "Clinicians...be aware of the potential for accelerated atherosclerosis [accumulation of fats in blood vessels] in patients treated with protease inhibitors."

REFERENCE:

1. Henry K, Melroe H, Huebsch J, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351(9112)

III INFECTION FIGHTERS

A. Aspirin for herpes?

Herpes is one of the complications seen in people with HIV/AIDS. Painful sores and lesions can appear in the mouth and on the genitals at any stage of HIV infection. Although herpes outbreaks can be suppressed with oral acyclovir, there have been reports of acyclovir-resistant herpes in people with AIDS. Furthermore, acyclovir is a very expensive drug. Hence the interest in finding alternatives for the treatment and prevention of this often painful infection. One such alternative may be found in the form of aspirin.

Doctors in Budapest, Hungary, were caring for a patient who, in addition to having had a heart attack, also suffered recurrent outbreaks of herpes on his lips. Because of its apparent benefit in people with heart problems, the patient was prescribed low-dose aspirin (125 mg/day). In 3 months time, the patient's herpes attacks had stopped, although he received no anti-herpes medication during that period.

To investigate further the possibility that aspirin has anti-herpes activity, the doctors enrolled 21 adults (14 women, 7 men) with recurrent herpes on their lips or genitals for their study. The information available suggests none of the patients was HIV-positive. All subjects received aspirin 125 mg/day as soon as symptoms of herpes appeared. For comparison, the doctors observed another group of 21 adults with herpes who took no drugs with anti-inflammatory or anti-herpes activity.

The doctors found that those subjects who received aspirin had "significantly fewer days of active [herpes]" than did subjects who did not receive any drug. As well, 9 subjects who took aspirin for several months had no symptoms of herpes for longer periods than those who were not taking aspirin.

The doctors are not sure how aspirin might have exerted the anti-herpes effect observed in this study. In laboratory experiments with cells, however, aspirin has appeared active against several viruses. Hopefully, a placebo-controlled study will soon be launched to confirm the results reported here.

REFERENCE:

1. Karadi, I., Karpati, S., Romics, L. Aspirin in the management of recurrent herpes simplex virus infection. *Annals of Internal Medicine* 128(8):696-697.

TREATMENT INFORMATION HOTLINE :
416-944-1916
1-800-263-1638

Disclaimer

The Community AIDS Treatment Information Exchange (CATIE) provides information resources to help people living with HIV/AIDS who wish to manage their own health care in partnership with their care providers. We do not recommend or advocate particular treatments and we urge users to consult as broad a range of sources as possible. While we update our material regularly, users should be aware that information changes rapidly. Additional information may be available from CATIE at 1-800-263-1638 or at our website at <http://www.catie.ca>. Users relying on the information do so entirely at their own risk. Neither CATIE nor Health Canada accept responsibility for any damage that may result from the use or misuse of this information. Decisions about particular treatments should be made in consultation with a health care professional knowledgeable about HIV-related illnesses and the treatments in question.

Permission to Reproduce

©This document is copyrighted by the Community AIDS Treatment Information Exchange (CATIE). All CATIE materials may be reprinted and/or distributed without prior permission. However, reprints may not be edited and must include the following text: "From Community AIDS Treatment Information Exchange (CATIE). For more information contact CATIE's Information Network at 1-800-263-1638." For permission to edit any CATIE material for further publication, please call the CATIE office.

TreatmentUpdate 88

Editor:	Sean Hosein
Director of Programs & Services:	Glen Brown
Director of Operations & Resources:	Paul Kenney
Research Assistance:	Tim Rogers
Copy editing:	Alain Boutilier
Translation:	Christiane Devaud
Proofreading:	Alain Boutilier
Desktop Publishing:	Susan MacLean
Production:	Connie Cole
Distribution:	Harry Collie, Connie Cole

© CATIE, Vol. 10, Issue 4, June 1998

PRINTED ON RECYCLED PAPER

Factsheets now available!

The following factsheets are available from CATIE free of charge:

- Protease Inhibitors
- Saquinavir
- Ritonavir
- Indinavir
- Viral Load
- Bactrim/Septra
- PCP
- Dapsone
- Ganciclovir
- Mepron®
- Pentamidine
- Foscarnet
- CMV Retinitis
- Toxoplasmosis
- CAHR Conference
- Candidiasis
- Fluconazole
- Itraconazole
- Ketoconazole
- Amphotericin B
- Nystatin
- MAC
- Clarithromycin
- Rifabutin
- Cidofovir
- Hydroxyurea
- Nelfinavir
- Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
- The third International Congress on Drug Therapy in HIV infection
- Emerging Guidelines for Antiviral Therapy
- Combination Anti-HIV Treatments

For more information:

phone: 416-944-1916 or 1-800-263-1638
email: info@catie.ca
online: <http://www.catie.ca>

Maintenant disponible sur le World Wide Web à la
<http://www.catie.ca/aidsinfo.nsf/TraitementSida>

Table des matières

I AGENTS ANTICANCÉREUX

A. Sur la piste du cancer	1
B. Capsules et gel de Panretin contre le SK	2
C. Atragen contre le SK	2
D. Un nouvel immunostimulant — l'IM-862 contre le SK	3
E. La trithérapie et le SK en France	4
F. Lymphome, SK et nouveaux cancers — impact de la trithérapie	4
G. Oncaspar contre le lymphome	5
H. L'IL-2: pas contre le SK?	5
I. Le didosovir pourrait être utile contre le sarcome de Kaposi	6

II TOXICITY

A. Un nouvel effet secondaire du 3TC est signalé	6
B. Un lien possible entre les inhibiteurs de protéase et les troubles cardiaques est découvert	6

III INFECTION FIGHTERS

A. L'aspirine peut-elle supprimer l'herpès?	7
---	---

I AGENTS ANTICANCÉREUX

A. Sur la piste du cancer

Depuis l'apparition du sida en Amérique du Nord, en 1981, certains cancers ont été associés à cette maladie. Au début, on parlait surtout du sarcome de Kaposi (SK). Mais plus tard, d'autres types de cancer, tel que le lymphome non hodgkinien (LNH), ont également été liés au sida.

En dépit de leur système immunitaire affaibli, les personnes qui vivent avec le VIH sont exposées à de plus grands risques de contracter certains types particuliers de cancers, mais non pas l'éventail complet des cancers qui sévissent dans l'ensemble de la population. Les chercheurs ne sont pas certains de la raison pour laquelle ces cancers particuliers ont tendance à s'attaquer aux personnes vivant avec le VIH/sida.

Le risque accru de LNH est probablement dû au fait que l'infection par le VIH entraîne une stimulation excessive de l'activité des cellules bêta. En fait, la plupart des lymphomes observés chez les personnes vivant avec le sida prennent racine au niveau des cellules bêta. L'apparition du SK a été liée à un virus herpétique, vraisemblablement le HHV8.

Des chercheurs norvégiens et britanniques ont découvert que les personnes vivant avec le sida, qui ne souffrent pas du SK, sont deux fois plus susceptibles de souffrir de complications au niveau du cerveau/de la moelle épinière (démence, lymphome, toxo) que les personnes qui ont à la fois le sida et le SK. Ce phénomène a même été observé chez les sujets atteints du SK qui comptaient moins de CD4+ que les patients indemnes de SK. Selon ces chercheurs, les tumeurs du SK produiraient des substances chimiques qui protégeraient les patients contre la démence.

Le cancer du col utérin, une autre complication observée chez des femmes infectées par le VIH, a été associé à certaines souches du virus des papillomes humains (VPH).



Community AIDS Treatment Information Exchange
Réseau communautaire d'Info-traitements sida

420-517, rue College Street
Toronto, Ontario M6G 4A2
telephone/téléphone 416-944-1916
toll free/sans frais 1-800-263-1638
fax/télocopieur 416-928-2185
charitable registration number/numéro d'organisme de bienfaisance
13225 8740 RR

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous mettons en lumière certains travaux de recherche présentés lors des deuxièmes rencontres nationales sur les malignités liées au sida, tenues à Bethesda, au Maryland, du 6 au 8 avril 1998.

RÉFÉRENCES:

1. Biggar RJ. Epidemiologic clues to the etiology of cancer in AIDS [abstract S2]. Second National AIDS Malignancy Conference, avril 1998.
2. Moore PS and Chang Y. Kaposi's sarcoma (KS), KS-associated herpesvirus, and the criteria for causality in the age of molecular biology. *American Journal of Epidemiology* 1998;147(3):217-221.
3. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpes virus 8 infection. *New England Journal of Medicine* 1998;338(14):948-954.
4. Liestæl K, Goplen AK, Dunlop O, et al. Kaposi's sarcoma and protection from HIV dementia. *Science* 1998;280(5362):359.

B. Capsules et gel de Panretin contre le SK

Bien que le SK ne soit pas un véritable cancer—il semblerait que ce soit plutôt une surcroissance des vaisseaux sanguins—cette affection répond à la chimiothérapie. Dans certains cas, les tumeurs s'estompent ou disparaissent. Selon le stade de la maladie et la gravité des complications causées par les tumeurs, les raisons d'entreprendre le traitement sont diverses. Nous parlons ci-dessous d'un certain nombre de traitements testés aux États-Unis.

□ PANRETIN—ÉTUDE 002

Panretin (9-cis-acide rétinoïque, LGD 1057) est une forme modifiée de vitamine A actuellement à l'étude pour ses effets anti-SK. Le médicament a tout d'abord été fabriqué sous la forme d'un gel, que l'on appliquait directement aux lésions. Toutefois, cette méthode n'était pas pratique pour les personnes ayant de nombreuses lésions et c'est pourquoi le Panretin est également disponible sous forme de capsules. Panretin et Astragen, tout comme la vitamine A, parviennent à contrecarrer la croissance de certaines tumeurs.

□ DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Bien que 66 sujets aient été recrutés dans cette étude, seuls 38 d'entre eux ont pu faire l'objet d'une évaluation. Tous les sujets étaient de sexe masculin et 50% d'entre eux avaient une numération de 229 cellules CD4+. Trois patients sur quatre avaient déjà subi une chimiothérapie contre le SK. La plupart des sujets recevaient également une triple thérapie anti-VIH. Les sujets ont reçu Panretin à raison de 60 à 100 mg/mètre carré de peau tous les après-midis. Les lésions n'ont pas augmenté chez quatorze sujets (37%) alors que 4 sujets (11%) ont vu leurs lésions croître et(ou) de nouvelles lésions apparaître.

□ TOXICITÉ

Parmi les effets toxiques graves signalés dans le cadre de cette étude, notons :

- maux de tête
- chute temporaire des cheveux
- desquamation accrue
- élévation des taux sanguins de triglycérides

Ces affections cutanées sont apparues en dépit de l'usage topique de vitamine E. Onze sujets ont abandonné l'étude en raison des effets secondaires.

Il est intéressant de noter que les personnes qui avaient "[de faibles numérations de cellules CD4+]", de nombreuses lésions et(ou) reçu un traitement préalable par chimiothérapie, ont répondu au traitement avec Panretin. Étonnamment, 10 sujets ont toléré la dose de 100 mg/m² de Panretin sur une période d'environ 10 mois. Si une étude plus importante parvenait à confirmer les effets favorables de ce médicament, le fabricant, Ligand Pharmaceuticals, envisagerait d'essayer d'obtenir auprès de l'American Food and Drug Administration l'approbation des capsules Panretin en 1999. Entre temps, les résultats préliminaires d'une étude contrôlée contre placebo de Panretin sous forme de gel, effectuée auprès de 134 sujets, a révélé qu'un plus grand nombre de sujets ont bénéficié du médicament (37%) que du placebo (7%), une différence statistiquement très significative. Ligand Pharmaceuticals envisage de demander l'approbation de la FDA pour le Panretin en gel (trétinoïne à 0,1%) contre le SK le mois prochain.

RÉFÉRENCES:

1. Friedman-Kien A, Dezube B, Lee J, et al. Oral 9-cis-retinoic acid is active in AIDS-related Kaposi's sarcoma: AIDS-associated malignancy consortium study 002 [Abstract 51]. Second National AIDS Malignancy Conference, avril 1998.
2. Anonyme. Ligand's Panretin gel final international phase III data. *Scip* 1998;2323:20.

C. Atragen contre le SK

□ SITUATION

La trétinoïne est un médicament que l'on applique sur le visage pour traiter l'acné. Au début des années 1990, certains médecins s'en servaient pour recouvrir les lésions du SK chez leurs patients. Chez les personnes souffrant de nombreuses lésions, un tel traitement n'est pas pratique. Ainsi, une forme intraveineuse de la trétinoïne incorporée dans de minuscules sphères de graisse a été mise au point sous le nom Atragen.

□ DÉTAILS DE L'ÉTUDE ET RÉSULTATS

Les chercheurs ont rapporté des résultats pour 73 personnes infectées par le VIH (les détails clés relatifs aux sujets n'ont pas été publiés). Les sujets avaient

reçu une de trois doses d'Atragen, soit 60, 90 ou 120 mg/mètre carré de peau, une ou trois fois par semaine. Les lésions de 32 sujets (44%) ont diminué, se sont estompées ou ont disparu. Les sujets recevant le médicament trois fois par semaine ont observé de meilleurs résultats. Les effets secondaires les plus fréquemment signalés étaient les maux de tête et la peau sèche.

RÉFÉRENCE :

1. Bernstein ZP, Rios A, Scadden D, *et al.* A multicentre phase II/III study of Atragen (tretinoin liposomal) in patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma [Abstract 53]. Second National AIDS Malignancy Conference, avril 1998.

D. Un nouvel immunostimulant—l'IM-862 contre le SK

□ SITUATION

La plupart des médicaments anti-SK sont administrés par intraveineuse, par voie orale ou appliqués directement sur les lésions. Dans le cadre de cet essai, on a demandé aux volontaires de se mettre des gouttes d'IM-862 dans le nez. L'IM-862 est un produit intéressant pour un certain nombre de raisons. Tout d'abord, le médicament arrête la production par les cellules de l'interleukine-4 (IL-4) et, vraisemblablement, des cytokines apparentées IL-6 et IL-10. Ce phénomène permet aux cellules du système immunitaire de se "rétablir" de leur état de suppression pour commencer à restaurer la réponse immunitaire nécessaire pour lutter contre les tumeurs. Ensuite, en inhibant l'IL-4, l'IL-6 et l'IL-10, l'IM-862 contribue à la production accrue d'IL-2, d'IL-12 et d'interféron-gamma (on sait que l'infection par le VIH donne lieu à une diminution de la production de ces cytokines). Ces cytokines semblent freiner la croissance des tumeurs. Dans des expériences en laboratoire portant sur des cellules, et dans d'autres études chez des souris ayant le cancer, l'IM-862 a clairement démontré son action anticancéreuse.

L'IM-862 est une substance chimique simple (appelée peptide) composée de deux acides aminés, l'acide glutamique et le tryptophane, joints l'un à l'autre. Parmi les autres peptides utilisés dans le traitement du VIH/sida, notons :

- peptide T
- thymosine-alpha
- thymostimuline

Le médicament passe rapidement de la muqueuse nasale dans la circulation sanguine, où il est bien vite décomposé par les enzymes.

□ DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Les chercheurs ont recruté 17 sujets et publié des résultats pour 14 d'entre eux. Tous les sujets étaient de

sexe masculin, 50% d'entre eux avaient une numération CD4+ de 99 cellules, sept sujets souffraient de SK grave, accusant au moins 50 lésions. Douze sujets avaient reçu une chimiothérapie préalable par Taxol et(ou) DaunnoXome/Doxil. Parmi les quinze sujets qui prenaient des inhibiteurs de la protéase, 13 ont vu leurs lésions SK se propager. Les sujets ont reçu 5 mg d'IM-862 sous forme de gouttes nasales à raison de l'une des posologies suivantes :

- tous les jours durant les 10 premiers jours de chaque mois, pendant 3 mois, ou tous les jours pendant 5 jours "suivi d'une période de 10 jours sans traitement... puis une reprise du cycle de traitement de 5 jours suivi d'une période de 10 jours sans traitement, etc., six fois".

□ RÉSULTATS

Les lésions se sont estompées chez 57% des sujets (8 sur 14) après 7 semaines. En général, les lésions avaient tendance à pâlir et à s'aplatir pour enfin disparaître. Les sujets comptant plus de 200 cellules CD4+ ont répondu au traitement plus rapidement—dans les 3 mois. Les effets secondaires signalés étaient temporaires et incluait : légers maux de tête, augmentation du taux des enzymes hépatiques, fatigue et congestion au niveau des oreilles. Les lecteurs noteront que, vu que de nombreuses personnes prenaient plusieurs médicaments simultanément, y compris des inhibiteurs de la protéase, il est difficile d'affirmer avec certitude que les effets secondaires, à l'exception de la congestion au niveau des oreilles, étaient dus à l'IM-862. Les inhibiteurs sont en fait bien connus pour causer l'élévation des taux d'enzymes hépatiques.

Cytran Inc., qui commandite l'étude, a recueilli des données auprès de 32 personnes, dont certaines ont utilisé l'IM-862 pendant jusqu'à un an. La compagnie envisage d'entreprendre un essai de phase III plus important, auprès de 180 personnes, aux États-Unis, au Canada et en Europe, dès la fin de 1998. Il s'agira d'une étude contrôlée contre placebo, où certaines personnes recevront une solution de sel et d'autres l'IM-862. Si les lésions SK des sujets augmentent pendant l'étude, les médecins donneront alors de l'IM-862 aux sujets recevant le placebo.

RÉFÉRENCES :

1. Gill PS, Scadden DT, Tulpule A, *et al.* Preliminary results of IM-862 nasal solution in the treatment of patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. [Abstract 17] Second National AIDS Malignancy Conference, avril 1998.
2. Anonyme. IM-862 product nasal solution open label investigator protocol for evaluation of IM-862 treatment in Kaposi's sarcoma subjects. *Investigational New Drug* number 49,658. 29 novembre 1996.

3. Prakken B, Wauben M, Van Kooten P, *et al.* Nasal administration of arthritis-related T cell epitopes of heat shock protein 60 as a promising way for immunotherapy in chronic arthritis. *Biotherapy* 1998;10(3):205-211.

4. Chopra V, Dinh TV, Hannigan EV. Circulating serum levels of cytokines and angiogenic factors in patients with cervical cancer. *Cancer Investigation* 1998;16(3):152-159.

E. La trithérapie et le SK en France

L'arrivée des inhibiteurs de la protéase a été associée à d'impressionnantes élévations des CD4+ chez certaines personnes. Les médecins espèrent que ces augmentations (ou certains des autres effets du traitement) se traduiront, pour leurs patients, par des bienfaits réels et tangibles plutôt que simplement par des statistiques de laboratoire. Les rapports d'un essai clinique contrôlé ayant recours à une trithérapie révèlent un risque moindre de décès chez les utilisateurs d'inhibiteurs de la protéase (IP). Un autre bienfait de l'usage des IP peut être leur effet, quoique indirect, sur le SK. Nous faisons ci-dessous le rapport d'une étude menée en France.

□ DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Des médecins parisiens ont inscrit 13 hommes infectés par le VIH dans une étude faisant appel à une trithérapie anti-VIH incluant un IP visant à observer l'effet de ces médicaments sur les lésions du SK. Cinq sujets souffraient de lésions dans les poumons et 8 autres de lésions bucco-orales et (ou) cutanées.

□ RÉSULTATS

Les lésions dans les poumons de 3 sujets ont disparu, tandis qu'elles se sont rétrécies dans le cas d'un autre sujet alors que, chez le cinquième sujet, de nouvelles lésions sont apparues. Le SK dans les poumons est associé, depuis toujours, à une survie écourtée. Dans le cadre de cette étude, 50% des sujets souffrant de cette complication ont survécu pendant au moins 15 mois. Parmi les sujets souffrant de lésions bucco-orales et (ou) cutanées, on a observé une diminution des lésions chez 4 d'entre eux, la disparition des lésions chez 3 autres et aucun changement chez un autre patient. En moyenne, la numération des CD4+ avait augmenté de 124 cellules pendant le traitement. Dans l'ensemble, les résultats de cette étude indiquent que le traitement par IP comporte des effets positifs sur l'évolution du SK à court terme. Il nous faut maintenant effectuer des contrôles à plus long terme pour déterminer la durée de ces effets. De même, d'autres recherches sont nécessaires pour découvrir pourquoi les IP permettent de faire disparaître les lésions chez certaines personnes et pas chez d'autres.

RÉFÉRENCES:

1. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus zidovudine in persons with Human Immunodeficiency Virus infection and CD4+ cell counts of 200 per cubic millilitre or less. *New England Journal of Medicine* 1997;337(11):725-733.

2. Dupin N, Calvez V, Gorin I, *et al.* AIDS-associated Kaposi's sarcoma and HIV protease inhibitors. [Abstract 19] Second National AIDS Malignancy Conference, avril 1998.

F. Lymphome, SK et nouveaux cancers—impact de la trithérapie

Le lymphome apparaît habituellement tard dans l'infection par le VIH et compte pour environ 3% des cas de sida diagnostiqués aux États-Unis. La véritable incidence du lymphome est peut-être plus élevée. En fait, une étude menée en Angleterre a révélé que le lymphome était la cause du décès d'entre 12 à 16% des personnes vivant avec le sida.

L'introduction des programmes de traitement incorporant des inhibiteurs de la protéase a contribué à une diminution du risque de décès chez certaines personnes qui utilisent ces médicaments. Des chercheurs ont effectué un contrôle chez des personnes vivant avec le sida pour déterminer l'impact de ces nouveaux traitements sur l'incidence du cancer. Dans le cadre d'une étude effectuée auprès de plus de 6 000 hommes, les médecins ont observé une baisse importante des sarcomes de Kaposi (SK) entre 1993 et 1997. Pendant la même période, l'incidence du lymphome était demeurée stable. Ces résultats indiquent que les IP peuvent avoir réduit l'incidence de cas de SK mais qu'ils n'ont eu aucun impact significatif sur le nombre de cas de lymphome.

Des chercheurs australiens ont examiné leur base de données de 538 personnes infectées par le VIH, dont 219 présentaient aussi un lymphome et 219 étaient exemptes de ce type de cancer. Ils ont constaté que les personnes vulnérables au lymphome (lymphome non hodgkinien) avaient tendance à avoir moins de 100 cellules CD4+, que l'antigène p24 était décelable dans leur organisme et qu'elles avaient des taux élevés d'anticorps IgG, indiquant une stimulation de leurs lymphocytes B. Dans le cadre de cette étude, l'usage préalable d'AZT, de ddI et de ddC ou de médicaments antiherpétiques n'a pas été lié à l'apparition du LNH.

Entre-temps, une étude effectuée auprès de 5 000 personnes vivant avec le VIH dans le Sud de la Californie a révélé certaines nouvelles alarmantes. Il semblerait que les personnes séropositives seraient davantage vulnérables à plusieurs cancers non inclus sous la définition du sida, notamment :

- le cancer de l'anus/du rectum
- le cancer du poumon
- la maladie d'Hodgkin
- un type de cancer de la peau appelé mélanome

En moyenne, les personnes diagnostiquées avec une forme de ces cancers avaient des numérations de cellules CD4+ relativement élevées comparativement aux personnes ayant reçu un diagnostic de LNH ou de cancer du col utérin.

RÉFÉRENCES:

1. Peters BS, Beck EJ, Colman DG, *et al.* Changing disease patterns in patients with AIDS in a referral centre in the United Kingdom: the changing face of AIDS. *British Medical Journal* 1991;302:203-207.
2. Buchbinder SP, Vittinghoff E, Colfax G and Holmberg S. Declines in AIDS incidence associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) are not reflected in Kaposi's sarcoma and lymphoma incidence. [Abstract S7] Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.
3. Grulich A, Wan X, Law M, *et al.* Risk factors for AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma: A case control study [Abstract S6]. Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.
4. Speck CE, Levine AM, Carter N and Engers S. Non-AIDS-defining malignancies among 5,574 HIV seropositive members of a large managed care-based cohort. [Abstract 12]. Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.

G. Oncaspar contre le lymphome

Le médicament Oncaspar (PEG-L-asparaginase) est autorisé aux États-Unis dans le traitement d'une certaine forme de leucémie. Oncaspar est une enzyme qui dégrade un agent chimique dont les cellules leucémiques ont besoin pour survivre. Des médecins de Los Angeles ont fait état de certains résultats préliminaires dans le cadre d'une étude de Oncaspar dans des cas de lymphomes que l'on ne parvient pas à éliminer avec la chimiothérapie.

□ DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Des chercheurs ont fait état des données portant sur les deux sujets recrutés jusqu'à présent, qui ont tous deux reçu le cocktail anticancéreux standard "CHOP", ainsi qu'un médicament appelé Zyrkamine. En dépit de cela, leur lymphome est soit réapparu ou a résisté au traitement. Les médecins ont administré le médicament Oncaspar aux deux sujets à raison de 1500 UI/mètre carré de peau par injection intramusculaire une fois toutes les deux semaines. Un sujet a eu besoin de 8 doses et l'autre de 3 doses.

□ RÉSULTATS

Étonnamment, les deux sujets se sont rétablis de leur lymphome, avec une "fatigue modérée" semblant être l'effet secondaire le plus sérieux. Il est à espérer que

les autres sujets qui recevront le médicament Oncaspar connaîtront les mêmes résultats.

RÉFÉRENCES:

1. Anonyme. Monographie du produit Oncaspar.
2. Tulpule A, Espina BM, Plamer M, *et al.* Preliminary results of PEG-L-Asparaginase (Oncaspar) in the treatment of relapsed/refractory AIDS-related lymphomas. [Abstract 80] Second National AIDS Malignancy Conference, avril 1998.

H. L'IL-2: pas contre le SK?

L'IL-2 est considéré comme un traitement potentiel contre l'infection par le VIH. On espère qu'il parviendra au moins à réparer la déficience immunitaire sous-jacente. Des médecins à New York et ailleurs ont récemment administré de l'IL-2 à des patients séropositifs atteints de sarcome de Kaposi (SK) ou de lymphome. Dans l'ensemble, les résultats chez les patients souffrant de SK n'ont pas été prometteurs vu que chez la plupart d'entre eux, les lésions ont augmenté.

□ DÉTAILS DE L'ÉTUDE

Nous rapportons des données sur 16 sujets, 8 atteints de SK et 8 de lymphome, dont l'état était stable (aucune propagation de leur cancer) au moment de leur entrée dans l'étude. Les sujets ont reçu 1,2 million d'unités d'IL-2 par jour, injectées sous la peau, pendant un maximum de 90 jours. Après cela, les chercheurs ont accordé 3 semaines de repos à leurs sujets, puis leur ont demandé de reprendre le traitement à l'IL-2 pendant 90 jours supplémentaires.

□ RÉSULTATS

Chez deux sujets souffrant de SK, on a observé un rétrécissement des lésions. Par contre, les lésions de 63% (5 sur 8) des patients se sont étendues/ont augmenté pendant l'administration de l'IL-2. Chez deux sujets, le lymphome avait disparu, alors que l'état des 6 autres sujets était demeuré stable. Aucun changement significatif n'a été décelé dans les mesures de la charge virale (VIH), ainsi que des cellules CD4+ et CD8+. On a observé des augmentations importantes dans le nombre de cellules tueuses naturelles, qui sont importantes pour contrôler les tumeurs. Si l'on se fie aux résultats de cette étude restreinte, les médecins ont avantage à être prudents lorsqu'ils utilisent l'IL-2 chez les patients qui souffrent du SK.

RÉFÉRENCE:

1. Bernstein ZP, Barresi G, Gould M, *et al.* A phase II study of daily subcutaneous (SQ) low dose interleukin-2 (IL-2), in HIV-associated malignancies. [Abstract 82] Second National AIDS Malignancy Conference, 1998 April.

I. Le cidofovir pourrait être utile contre le sarcome de Kaposi

Le cidofovir est un agent antiherpétique (contre l'herpès) non encore approuvé au Canada. Pourtant, le médicament est breveté aux États-Unis, et il est disponible ici dans le cadre d'un programme d'accès élargi pour certains patients atteints d'une rétinite à CMV. Cette dernière est une infection susceptible de menacer la vue qui atteint de nombreux patients sidéens ayant moins de 50 cellules CD4+. De plus, il se peut que le cidofovir ait joué un rôle dans le rétablissement récent d'un homme atteint de la LMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive). Cette dernière est une affection neurologique dévastatrice et difficile à traiter qu'on dit responsable d'environ 4 % des décès liés au sida. Plus récemment encore, un lien possible entre l'usage du cidofovir et la résorption d'un sarcome de Kaposi a été rapporté.

Le sarcome de Kaposi (SK) est une maladie voisine du cancer que l'on attribue à un virus herpétique, notamment le HHV-8. Le médicament antiherpétique acyclovir n'a pas d'effet significatif contre ce virus. Pourtant, ce dernier s'est montré vulnérable aux médicaments anti-CMV cidofovir, foscarnet et ganciclovir lors d'expériences en laboratoire.

En effet, des médecins à Washington ont fait état de ce qui pourrait être le premier cas d'un SK ayant répondu à un traitement par cidofovir. Le patient en question avait 13 cellules CD4+ et une charge virale de 300 000 copies lors de sa première consultation. De plus, il avait une lésion kaposienne au-dessus de la tempe. Ses médecins lui ont prescrit une trithérapie combinant AZT + 3TC + nelfinavir. En moins d'un mois, la charge virale du patient est devenue indétectable.

Peu de temps après, pourtant, le patient s'est plaint d'une « vision trouble », et une rétinite à CMV de l'oeil droit a été diagnostiquée. Le patient a reçu par la suite un traitement intraveineux au cidofovir et sa vue s'est améliorée. Chose intéressante, les médecins ont également constaté que la lésion kaposienne du patient avait commencé à s'estomper pendant qu'il recevait du cidofovir. Au bout de 2 mois, la lésion avait rétréci de 80 %.

Il est important à noter que la trithérapie avec inhibiteur de la protéase a également été associée à une résorption du SK. Étant donné que ce patient recevait du cidofovir et du nelfinavir en même temps, on ne peut dire avec certitude lequel de ces médicaments était responsable de la quasi-disparition de sa lésion. Heureusement, un essai clinique est en cours aux États-Unis pour déterminer si le cidofovir peut être utilisé contre le sarcome de Kaposi. Si les résultats de cet essai s'avèrent

prometteurs, peut-être le long chemin menant à l'approbation canadienne du cidofovir s'en trouvera-t-il écourté.

RÉFÉRENCE:

1. Hammoud Z, Parenti DM, Simon GL, Abatement of Cutaneous Kaposi's Sarcoma Associated with Cidofovir Treatment. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26:1233.

II TOXICITY

A. Un nouvel effet secondaire du 3TC est signalé

Des médecins à Milan, en Italie, ont observé ce qui semble être un nouvel effet secondaire de l'agent anti-VIH populaire le 3TC (lamivudine, Epivir). Le panaris péri-unguéal est une infection de la peau entourant les ongles qui est habituellement causée par une bactérie ou un champignon tel que *Candida*. Les symptômes de l'infection comprennent l'apparition de lésions douloureuses au partour des ongles avec rougeurs, oedème et cloques suppurantes ainsi qu'une décoloration et une déformation des ongles des doigts et/ou des orteils.

Ces effets ont été constatés chez 12 patients séropositifs qui recevaient du 3TC depuis 3 mois. La numération de CD4+ des patients était de 350 cellules. Aucun des patients n'avait le diabète ou une autre affection susceptible d'augmenter le risque de panaris péri-unguéal. De plus, les techniciens n'ont détecté aucun agent bactérien ou fongique dans les échantillons de peau prélevés chez les patients.

Tous les patients ont reçu des analgésiques pour alléger la douleur des lésions. Deux patients ont également reçu des antibiotiques. De plus, 4 patients ont dû subir une intervention chirurgicale. L'infection s'est résorbée chez la moitié des patients grâce à ces traitements, mais, malheureusement, les symptômes sont revenus chez 6 patients.

RÉFÉRENCE:

1. Zerboni R, Angius AG, Cusini M. Lamivudine-induced paronychia. *Lancet* 1998;351(9111)

B. Un lien possible entre les inhibiteurs de protéase et les troubles cardiaques est découvert

L'argument voulant que le VIH/sida soit une maladie catastrophique est souvent évoqué pour inciter les gouvernements à accélérer le processus d'approbation des médicaments anti-VIH/sida. Cependant, le revers de la médaille en matière d'approbation accélérée tient au fait que certains effets secondaires des médicaments, notamment les effets moins courants, ne se manifestent

pas lors d'études à court terme menées auprès d'un petit nombre de sujets.

Les effets secondaires les plus désagréables des inhibiteurs de la protéase sont de mieux en mieux documentés. Parmi ces derniers, mentionnons des changements de la forme corporelle et des cas légers de diabète. Plus récemment, un petit groupe de médecins aux États-Unis dirigé par Keith Henry ont signalé ce qui pourrait être une autre complication liée à la prise des antiprotéases, à savoir la coronaropathie.

Les médecins ont fourni des détails concernant 2 patients seulement. Le premier, un homme de 26 ans, a consulté son médecin parce qu'il souffrait de douleurs thoraciques (de la poitrine). Des examens ont révélé la présence d'un grand caillot qui bloquait un des vaisseaux sanguins majeurs de sa poitrine. Il est toutefois à noter que ce patient fumait la cigarette, une habitude qui augmentait son risque de maladies coronariennes.

Le deuxième patient était un homme de 37 ans qui a éprouvé des douleurs thoraciques après avoir dégagé de la neige. Chez ce patient aussi, les médecins ont constaté un blocage majeur des artères aux alentours du coeur. Signalons toutefois que ce patient avait des antécédents familiaux de coronaropathie, un fait qui augmentait son risque d'acquérir cette maladie.

Les médecins ont revu les dossiers de 124 patients de leur clinique qui utilisaient eux aussi des inhibiteurs de la protéase. Trente-trois pour cent de ces derniers (41 patients) présentaient un taux élevé de lipides (cholestérol, triglycérides) dans leur sang. Sur les 41 patients en question, 15 ont modifié leur alimentation et ont commencé un programme d'exercices physiques. Les 26 autres patients ont reçu des médicaments en vue de réduire leur taux sanguin de certains lipides. Ils ont reçu du Lopid (gemfibrozil) pendant 3 mois, puis du Lipitor (atorvastatin) par la suite.

Ces rapports laissent entendre qu'il existe un lien possible entre la thérapie par antiprotéase et la coronaropathie. Des recherches plus poussées seront toutefois nécessaires pour éclairer l'envergure de ce lien. Entre-temps, le docteur Henry recommande que « Les cliniciens soient au courant de la possibilité d'athérosclérose accélérée [accumulation de matières grasses dans les vaisseaux sanguins] chez les patients traités par inhibiteurs de la protéase ».

RÉFÉRENCE :

1. Henry K, Melroe H, Huebsch J, *et al.* Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351(9112)

A. L'aspirine peut-elle supprimer l'herpès ?

L'herpès est une des maladies que les personnes vivant avec le VIH/sida sont susceptibles de présenter. Des ulcérations douloureuses peuvent apparaître sur la bouche et les organes génitaux des personnes atteintes à n'importe quel stade de l'infection à VIH. Bien qu'il soit possible de supprimer les poussées d'herpès à l'aide de l'acyclovir oral, on a fait état dans la littérature scientifique de cas d'herpès qui étaient résistants à ce médicament. De plus, l'acyclovir est très coûteux. D'où la volonté de trouver des alternatives pour le traitement et la prévention de cette infection douloureuse. Une telle alternative pourrait se présenter sous la forme inattendue de l'aspirine.

Des médecins à Budapest, en Hongrie, soignaient un patient qui, en plus d'avoir eu une crise cardiaque, souffrait de poussées récurrentes d'herpès sur ses lèvres. Compte tenu de ses bienfaits apparents pour le coeur, une faible dose d'aspirine lui a été prescrite, à savoir 125 mg/jour. Dans l'espace de 3 mois, les poussées d'herpès avaient stoppé, bien que le patient n'ait pris aucun médicament antiherpétique durant cette période.

Pour évaluer davantage la possibilité que l'aspirine ait un effet contre l'herpès, les médecins ont inscrit à leur étude 21 adultes (14 femmes, 7 hommes) atteints d'un herpès récurrent des lèvres ou des organes génitaux. Les données rapportées laissent entendre qu'aucun des sujets n'était séropositif pour le VIH. Tous les sujets ont reçu 125 mg/jour d'aspirine dès le premier signe d'herpès. Aux fins de comparaison, les médecins ont également suivi 21 sujets atteints d'herpès qui n'ont pris aucun agent anti-inflammatoire ou antiherpétique.

Les médecins ont constaté que « l'herpès était à son état actif pendant une période significativement plus courte » chez les patients traités à l'aspirine que chez les autres. De plus, 9 sujets qui ont pris de l'aspirine pendant plusieurs mois ont connu des périodes asymptomatiques plus longues que les sujets non traités.

Les médecins n'ont pu expliquer comment l'aspirine aurait exercé l'effet antiherpétique observé dans cette étude. Signalons pourtant que l'aspirine a déjà fait preuve d'une activité contre plusieurs virus lors d'expériences en laboratoire. Espérons qu'un essai contrôlé sera lancé sous peu pour confirmer les résultats rapportés ici.

RÉFÉRENCE :

1. Karadi, I., Karpati, S., Romics, L. Aspirin in the management of recurrent herpes simplex virus infection. *Annals of Internal Medicine* 128(8):696-697.

Maintenant disponibles!

Les feuillets d'information suivants sont maintenant disponibles gratuitement auprès de CATIE :

- Bactrim/Septra
- PPC
- Dapsone
- Ganciclovir
- Mepron
- Pentamidine
- Foscarnet
- Rétinite à CMV
- Toxoplasmose
- Lignes directrices pour les traitements antiviraux
- Les mesures de la charge virale
- Hydroxyurée (Hydrea)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
- Nelfinavir (Viracept)
- ICAAC 97
- La candidose
- Le fluconazole (Diflucan)
- L'itraconazole (Sporanox)
- Le kétoconazole (Nizoral)
- La nystatine (Mycostatin)
- L'amphotéricine B (Fungizone)
- Les inhibiteurs de la protéase
- Saquinavir
- Ritonavir
- Indinavir
- MAC
- La clarithromycine
- La rifabutine
- Cidofovir
- Troisième congrès international sur les traitements médicamenteux de l'infection à VIH
- Les traitements par associations d'antiviraux

Pour plus d'information :

téléphone : 416-944-1916
ou 1-800-263-1638
courrier électronique : info@catie.ca
Internet : www.catie.ca

Déni de responsabilité

Le Réseau communautaire d'info-traitements sida (CATIE) fournit des renseignements sur les traitements aux personnes vivant avec le VIH/sida pour les aider à prendre en mains, en collaboration avec leurs équipes soignantes, leurs soins de santé. Nous ne prétendons recommander ni appuyer aucun traitement en particulier et nous encourageons nos usagers à consulter toutes les ressources à leur disposition. Nos matériels sont mis à jour régulièrement, mais il faut se rappeler que les connaissances en matière de sida évoluent constamment. Nos usagers peuvent donc obtenir plus de renseignements en nous appelant au 1-800-263-1638 ou en consultant notre site Web à l'adresse www.catie.ca. Toute personne mettant en application ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni Santé Canada n'assume aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Toute décision concernant les traitements devrait être prise en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé s'y connaissant en VIH/sida, les infections connexes et les traitements.

La reproduction de ce document

Ce document est protégé par le droit d'auteur. CATIE autorise la reproduction de ses publications à condition qu'elles ne soient en aucune façon modifiées et qu'elles soient accompagnées du texte suivant : «Produit du Réseau communautaire d'info-traitements sida (CATIE). Pour plus de renseignements, contactez le Réseau d'information de CATIE au 1-800-263-1638. Pour obtenir la permission de modifier une de nos publications, communiquez avec nous directement.

Traitement Sida 88

Rédaction :	Sean Hosein
Directeur des programmes et services :	Glen Brown
Directeur des opérations et ressources :	Paul Kenney
Aide à la recherche :	Tim Rogers
Révision :	Alain Boutilier
Traduction :	Christiane Devaud
Correction d'épreuves :	Alain Boutilier
Édition :	Susan MacLean
Production :	Connie Cole
Distribution :	Harry Collie, Connie Cole

© CATIE, volume 10, n° 4, juin 1998

IMPRIMÉ SUR PAPIER RECYCLÉ