

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse
www.catie.ca/fr/traitementsida

Table des matières

I VIH ET PROBLÈMES CÉRÉBRAUX

A. Le VIH, la survie et la santé mentale et émotionnelle	1
B. Surmonter les obstacles à la santé mentale et au bien-être émotionnel	4
C. Danemark — tendances inattendues de l'usage de médecines psychotropes	7
D. Régulateurs de l'humeur et problèmes métaboliques	8
E. L'éfavirenz et le risque de suicide	10
F. Quel effet l'éfavirenz aurait-il sur le cerveau?	14

I VIH ET PROBLÈMES CÉRÉBRAUX

A. Le VIH, la survie et la santé mentale et émotionnelle

L'épidémie du VIH est associée depuis toujours à l'apparition de profonds problèmes émotionnels. Entre autres, cela est attribuable à la façon dont le nouveau syndrome appelé sida a fait son entrée dans les pays à revenu élevé au début des années 1980 — soudainement et mystérieusement, d'étranges infections potentiellement mortelles commençaient à apparaître chez de jeunes hommes précédemment en bonne santé, dont un grand nombre d'hommes gais ou bisexuels. Des cas se sont rapidement produits chez des personnes qui s'injectaient des drogues et, plus tard, chez d'autres populations. Déjà méprisées par la société au sens large et, dans le cas des hommes gais, luttant contre la restriction de leurs droits, les communautés touchées ne pouvaient guère résoudre le problème d'une épidémie émergente toutes seules. L'arrivée du sida s'est largement heurtée à l'indifférence des gouvernements partout dans le monde, et les communautés touchées par la nouvelle épidémie éprouvaient un profond sentiment d'isolement et d'abandon.

L'association apparemment inévitable entre le sida et la mort et l'incertitude initiale concernant les personnes à risque et les modes de propagation précis du nouveau syndrome étaient suffisamment troublantes pour provoquer une gamme d'émotions compréhensibles chez les personnes atteintes du sida, dont l'anxiété, la peur, le désespoir et la dépression. La peur a aussi déclenché des réactions d'un autre ordre chez certains membres du public, comme la panique, l'hystérie et la haine.

produit par



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

Témoin de l'impact de l'arrivée de la pandémie du VIH, le médecin américain Richard Glass laissait entendre que « l'intensité des réponses émotionnelles au sida serait due en partie à ses liens avec deux expériences figurant parmi les plus puissantes de la vie — le sexe et la mort ».

Au mieux, la réponse initiale au sida des autorités de la santé en 1980 et 1981 était indifférente, comparativement aux réactions provoquées à la même époque par la maladie du légionnaire, le syndrome de choc toxique et d'autres problèmes de santé publique. L'indifférence des gouvernements et des institutions a provoqué la stupéfaction et la colère de nombreux citoyens et les a incités à créer le mouvement de lutte contre le sida. Grâce à ce dernier, les communautés et les scientifiques se sont mobilisés pour trouver des moyens de répondre aux besoins des personnes vivant avec le VIH en matière de santé et de recherche.

Accent sur le cerveau

Au milieu des années 1980, les chercheurs et les médecins ont réussi à mieux comprendre l'impact que le VIH exerçait sur le cerveau. Pour eux, il était probable que ce virus était à l'origine des effets parfois subtils, parfois graves qui se produisaient dans le cerveau des personnes séropositives. L'impact du virus pouvait causer des changements d'humeur et de personnalité, en plus de perturber la mémoire et la capacité de penser clairement.

Changement énorme pour le mieux

En 1996, des combinaisons puissantes de médicaments anti-VIH (couramment appelés thérapies antirétrovirales ou TAR) ont vu le jour dans les pays à revenu élevé, et les chances de survivre plus longtemps en bonne santé avec le VIH se sont considérablement améliorées. La puissance de la TAR est telle que les chercheurs estiment que les jeunes adultes qui contractent le VIH aujourd'hui et qui commencent sans tarder le traitement ont des chances de vivre jusqu'à l'âge de 80 ans ou plus, pourvu qu'ils s'impliquent dans leurs soins et qu'ils n'aient pas d'autre problème de santé non diagnostiqué ou mal traité (tel qu'une grave co-infection par un microbe nuisant au foie, une dépendance ou un grave problème de santé mentale ou émotionnelle).

La santé mentale et émotionnelle et la stigmatisation

Bien que la TAR soit disponible dans les pays à revenu élevé et que le risque global de mortalité due aux infections liées au sida ait considérablement diminué, certaines personnes séropositives, même parmi celles qui suivent fidèlement leur traitement et dont le compte de CD4+ augmente significativement, font face à des défis en ce qui concerne leur bien-être émotionnel. De nombreuses personnes séropositives qui ont survécu à la première vague du sida dans les années 80 et 90 ont encore des problèmes non résolus, dont le fardeau émotionnel causé par la perte d'amis et d'êtres chers. Nombre de difficultés peuvent se produire, dont la culpabilité du survivant et le trouble de stress post-traumatique. De plus, comme la TAR permet aux gens d'atteindre un âge plus avancé, ils risquent de voir leur réseau d'amis s'amenuiser graduellement et de se retrouver seuls et isolés, ce qui peut déclencher la dépression. Toujours bien répandue, la stigmatisation du VIH impose un fardeau psychologique additionnel aux personnes atteintes, et nombre d'entre elles ne peuvent le supporter sans un soutien adéquat. En outre, comme les problèmes de santé mentale et émotionnelle sont stigmatisés dans la société au sens large, les personnes séropositives touchées peuvent avoir de la difficulté à reconnaître les perturbations de leur santé mentale et à chercher de l'aide pour soulager la détresse causée par les problèmes émotionnels. Les personnes séropositives qui utilisent des drogues (injectées ou non injectées) ont également des besoins particuliers en matière de santé mentale.

Sexe

La recherche porte à croire que certaines femmes vivant avec le VIH de nos jours courent un risque accru de dépression et d'anxiété. Les raisons sont parfois d'ordre psychosocial et parfois d'ordre biologique; dans certains cas, un mélange de facteurs est en jeu. En voici quelques exemples :

- Une équipe de recherche albertaine a déterminé que les femmes séropositives qui étaient victimes de violence couraient un risque accru de dépression et de mauvaise santé.
- Une équipe américaine a trouvé que certaines femmes séropositives étaient plus à risque de souffrir d'anxiété que les femmes séronégatives.

- Des chercheurs en Colombie-Britannique ont trouvé que certaines femmes séropositives, particulièrement celles des communautés marginalisées, ne recevaient pas de soins de qualité.
- Des chercheurs ontariens ont découvert que certaines femmes séropositives étaient plus susceptibles de vivre des épisodes de dépression intense que les hommes séropositifs.

Un changement pour le mieux

Les chances de vivre longtemps en bonne santé n'ont jamais été meilleures pour les personnes vivant avec le VIH. Les personnes séropositives (et celles courant un risque élevé de contracter le VIH) ont besoin d'examen et de dépistages psychologiques réguliers pour assurer leur bonne santé mentale et émotionnelle. La détection des problèmes de santé mentale est le premier pas menant au renforcement de la capacité des patients à comprendre, à s'adapter et à vaincre les problèmes qui peuvent surgir dans la vie.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous continuons d'explorer les enjeux liés au fonctionnement du cerveau, ainsi que quelques préoccupations de santé mentale et émotionnelle mentionnées dans *TraitementSida* 203.

Ressources

Le VIH et le bien-être émotionnel – Guide de CATIE sur comment les personnes vivant avec le VIH peuvent cultiver leur bien-être émotionnel

Association canadienne pour la santé mentale

Renforcer le cerveau vieillissant – *TraitementSida*

Bon pour le cerveau — conseils des neuroscientifiques – *TraitementSida*

RÉFÉRENCES :

1. Lopes M, Olfson M, Rabkin J, et al. Gender, HIV status, and psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2012 Mar;73(3):384-91.
2. Henig RM. AIDS—A new disease's deadly odyssey. *The New York Times*. 3 February 1983. Disponible à : <http://tinyurl.com/ouyggglu> [Un abonnement ou une inscription peut être requise]

3. Norman M. Homosexuals confronting a time of change. *The New York Times*. 16 June 1983. Disponible à : <http://tinyurl.com/ptr2n8o> [Un abonnement ou une inscription peut être requise]
4. Anonymous. The fear of AIDS. *The New York Times*. 25 June 1983. Disponible à : <http://tinyurl.com/p7zcxcx> [Un abonnement ou une inscription peut être requise]
5. Marzuk PM, Tierney H, Tardiff K, et al. Increased risk of suicide in persons with AIDS. *JAMA*. 1988 Mar 4; 259(9):1333-7.
6. Glass RM. AIDS and suicide. *JAMA*. 1988 Mar 4;259(9): 1369-70.
7. Low-Beer S, Chan K, Yip B, et al. Depressive symptoms decline among persons on HIV protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2000 Apr 1;23(4):295-301.
8. Robertson K, Bayon C, Molina JM, et al. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and Canada. *AIDS Care*. 2014 Jul 16:1-7.
9. Do AN, Rosenberg ES, Sullivan PS, et al. Excess burden of depression among HIV-infected persons receiving medical care in the United States: data from the medical monitoring project and the behavioral risk factor surveillance system. *PLoS One*. 2014 Mar 24;9(3):e92842.
10. Madsen LW, Fabricius T, Hjerrild S, et al. Depressive symptoms are frequent among drug users, but not associated with hepatitis C infection. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2014 Aug;46(8):566-72.
11. Aljasseem K, Raboud JM, Hart TA, et al. Gender differences in severity and correlates of depression symptoms in people living with HIV in Ontario, Canada. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2014; in press.
12. Halkitis PN, Perez-Figueroa RE, Carreiro T, et al. Psychosocial burdens negatively impact HIV antiretroviral adherence in gay, bisexual, and other men who have sex with men aged 50 and older. *AIDS Care*. 2014 Nov;26(11): 1426-34.
13. Giesbrecht CJ, Thornton AE, Hall-Patch C, et al. Select neurocognitive impairment in HIV-infected women: associations with HIV viral load, hepatitis C virus, and depression, but not leukocyte telomere length. *PLoS One*. 2014 Mar 4;9(3):e89556.
14. Sloan EP. Retention in psychiatric treatment in a Canadian sample of HIV-positive women. *AIDS Care*. 2014; 26(7):927-30.
15. Siemieniuk RA, Krentz HB, Miller P, et al. The clinical implications of high rates of intimate partner violence against HIV-positive women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013 Sep 1;64(1):32-8.
16. Maki PM, Rubin LH, Cohen M, et al. Depressive symptoms are increased in the early perimenopausal stage in ethnically diverse human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Menopause*. 2012 Nov;19(11):1215-23.
17. Capron DW, Gonzalez A, Parent J, et al. Suicidality and anxiety sensitivity in adults with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 2012 May;26(5):298-303.

18. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine*. 2014 Apr;76(3):181-9.

B. Surmonter les obstacles à la santé mentale et au bien-être émotionnel

Les personnes vivant avec le VIH font face à de nombreuses influences biologiques et psychologiques qui mettent occasionnellement leur santé mentale et leur bien-être émotionnel à rude épreuve. Les chercheurs ont constaté que les personnes atteintes d'affections chroniques comme le VIH sont plus à risque de connaître des problèmes de santé mentale et émotionnelle. À cause de ces problèmes, certaines personnes ont de la difficulté à bien prendre soin d'elles-mêmes au quotidien.

Nombre d'études ont permis de constater des différences entre les taux de dépression parmi les personnes séropositives, mais la prévalence globale de cette maladie est généralement plus élevée chez celles-ci que chez les personnes séronégatives.

Le soutien psychosocial joue un rôle protecteur vital contre le stress. Le counseling peut accroître la résilience des gens en les aidant à surmonter les traumatismes du passé et à développer des réponses utiles aux situations difficiles.

Facteurs biologiques

Le VIH peut altérer la façon dont les cellules cérébrales traitent et transmettent les signaux chimiques entre elles. De plus, comme le VIH provoque une inflammation chronique que la TAR ne peut supprimer que partiellement, certains médecins recommandent ou prescrivent occasionnellement des thérapies additionnelles qui sont bénéfiques pour le cerveau, dont les suivantes :

- exercices aérobiques réguliers (plusieurs fois par semaine)
- pratiques favorisant la relaxation – yoga, méditation, tai-chi
- counseling – individuel ou en groupe
- traitement des problèmes de santé mentale ou émotionnelle sous-jacents comme l'anxiété, la dépression, les sautes d'humeur et les dépendances

Toutes ces mesures peuvent être très utiles pour aider les personnes séropositives à vivre plus

longtemps et en meilleure santé et à améliorer leur qualité de vie.

Dans certains cas, il est nécessaire que les médecins de famille, les infirmiers et les pharmaciens dirigent leurs patients vers d'autres professionnels de la santé appropriés, y compris les suivants :

- travailleurs sociaux
- psychologues
- psychiatres

Anxiété

Les chercheurs ont observé que l'anxiété est un problème pour certaines personnes vivant avec le VIH. L'anxiété se caractérise par des symptômes comme l'inquiétude excessive, des épisodes de panique, la nervosité et une peur paralysante. L'anxiété peut aussi figurer dans le spectre des caractéristiques de la dépression.

Si elle n'est pas traitée, l'anxiété persistante peut détériorer la qualité de vie, affecter leur niveau d'énergie et empêcher la personne atteinte de connaître un sommeil reposant.

Si vous croyez souffrir d'anxiété, parlez-en à votre médecin pour obtenir de l'aide.

Il est possible d'atténuer efficacement l'anxiété grâce à l'une ou plusieurs des interventions suivantes :

- counseling
- réduction du stress et techniques de relaxation (comme celles mentionnées plus tôt dans ce rapport)
- utilisation temporaire d'anxiolytiques ou d'antidépresseurs

Trouble bipolaire

Appelé également maladie ou psychose maniaco-dépressive, le trouble bipolaire cause des « fluctuations inhabituelles de l'humeur, de l'énergie, du niveau d'activité et de la capacité d'accomplir des tâches quotidiennes », affirment les experts en santé mentale. Et d'ajouter ces derniers : « les symptômes du trouble bipolaire peuvent être plutôt sévères et causer un état de manie où la pensée et le jugement sont gravement perturbés ». Selon certains chercheurs, les taux de trouble bipolaire seraient plus élevés parmi les personnes vivant avec le VIH.

Les personnes vivant avec le trouble bipolaire peuvent avoir une énergie débordante pendant une période de quelques semaines ou mois et éprouver les symptômes suivants :

- faible besoin de sommeil
- mauvaise concentration (elles sont facilement distraites par des événements sans pertinence)
- comportements impulsifs, notamment des épisodes de surconsommation de substances (dont l'alcool), d'activité sexuelle intense et de dépenses d'argent incontrôlées
- changements d'humeur
- bavardage excessif

Après quelques semaines ou mois, la personne bipolaire peut tomber dans une dépression et ressentir les symptômes suivants :

- baisse d'énergie inattendue
- difficulté à se concentrer
- mémoire défaillante
- sentiments inattendus de tristesse, de culpabilité ou de désespoir
- absence de plaisir lors des activités habituellement agréables
- difficulté à s'endormir ou à rester endormi ou encore un sommeil excessif
- éviter ses amis

Si vous avez ces symptômes ou d'autres qui laissent soupçonner un trouble bipolaire, parlez-en à votre médecin sans tarder.

Le diagnostic du trouble bipolaire ne peut être posé que par un professionnel de la santé mentale. Il existe de nombreuses options de traitement dont les objectifs consistent à minimiser les fluctuations de l'humeur et à optimiser le fonctionnement des personnes atteintes.

Les personnes aux prises avec un trouble bipolaire courent un risque élevé de dépression grave et de pensées autodestructrices. Dans les cas de ce genre, la prévention du suicide par une médication est un objectif à court terme important.

Selon le psychiatre américain Daniel Hall-Flavin, les approches de traitement dans les cas de trouble bipolaire peuvent inclure les familles de médicaments suivantes :

- régulateurs de l'humeur – lithium
- certains anticonvulsivants (acide valproïque, carbamazépine, lamotrigine)

Certains médecins et patients trouvent aussi que les antipsychotiques sont utiles contre le trouble bipolaire. Cette catégorie inclut les médicaments suivants :

- quétiapine (Seroquel)
- olanzapine (Zyprexa)
- rispéridone (Risperdal)
- aripiprazole (Abilify)
- ziprasidone (Zeldox, Geodon)
- asénapine (Saphris)

Selon le Dr Hall-Flavin, les antipsychotiques peuvent se révéler utiles dans les cas où la dépression ou la manie persiste malgré l'usage de régulateurs de l'humeur. Les antipsychotiques peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec un régulateur de l'humeur.

Dans les cas où la dépression persiste malgré l'usage d'un régulateur de l'humeur ou d'un antipsychotique, les médecins peuvent ajouter un antidépresseur au régime du patient. La prudence est toutefois de rigueur parce qu'il arrive que les antidépresseurs déclenchent par inadvertance un épisode de manie chez des personnes vulnérables.

Outre les médicaments et compte tenu de la gravité de la maladie, les médecins pourraient recommander les actions suivantes :

- séjour temporaire ou visites régulières à l'hôpital afin de faire suivre la réponse au traitement
- modification du mode de vie – alimentation plus saine, davantage d'exercices réguliers

La prise en charge efficace du trouble bipolaire requiert du temps et de la patience parce qu'il faut trouver le bon médicament ou la bonne combinaison de médicaments. De plus, il peut être nécessaire d'ajuster les doses ou d'apporter d'autres modifications à la médication de temps en temps afin d'éviter ou de minimiser les effets secondaires.

Dépression

Il est normal d'éprouver temporairement de la tristesse lorsqu'on apprend que des proches ont vécu des événements malheureux. Toutefois, dans certains cas, la tristesse peut persister pendant plus de quelques semaines et entraîner une affection grave appelée dépression. Celle-ci peut être causée par des problèmes psychologiques ou biologiques ou encore par une combinaison de facteurs.

La dépression ne se manifeste pas de la même façon chez tout le monde, donc tenter de se diagnostiquer soi-même est difficile et peut causer des problèmes. Votre médecin est la personne indiquée pour diagnostiquer une dépression éventuelle.

Selon le National Institute of Mental Health des États-Unis, les personnes souffrant de dépression peuvent éprouver plusieurs ou tous les symptômes suivants :

- tristesse
- sentiment de désespoir, d'anxiété ou de culpabilité
- irritabilité ou colère facile
- fatigue en l'absence de déploiement d'énergie
- difficulté à se concentrer
- difficulté à prendre des décisions
- problèmes de mémoire
- difficulté à s'endormir ou à rester endormi
- réveil précoce très tôt le matin
- douleurs musculaires, crampes, maux de tête sans cause apparente
- changements soudains de l'appétit donnant lieu à une perte ou une prise de poids
- perte d'intérêt pour ses activités habituelles, dont les relations sexuelles

Si vous croyez souffrir de dépression, parlez à votre médecin aussitôt que possible.

De nombreux facteurs médicaux peuvent influencer l'humeur, dont les suivants :

- taux anormaux d'hormones thyroïdiennes
- taux de testostérone inférieur à la normale chez l'homme
- diabète de type 2
- infection non traitée au virus de l'hépatite C
- exposition à certains médicaments anti-VIH, surtout l'éfavirenz (vendu sous les noms de Sustiva et de Stocrin et présent aussi dans l'Atripla)
- exposition à des agents biologiques exerçant des effets sur le système immunitaire, tels les interférons (parfois utilisés pour le traitement de l'hépatite C) et les interleukines

Dépression majeure

Si la dépression n'est pas traitée, elle peut s'aggraver considérablement. Dans les cas de dépression majeure, les personnes touchées

risquent de penser à se faire du mal ou à s'enlever la vie. Si vous avez ce genre de pensées, faites **immédiatement** ce qui suit :

- appelez votre médecin
- si votre médecin n'est pas disponible **immédiatement**, allez tout de suite au service des urgences de l'hôpital le plus proche
- si vous n'êtes pas en mesure de vous rendre au service des urgences le plus proche, **composez le 911 pour communiquer avec les services d'urgence**

Il existe de nombreux traitements pour la dépression, et votre médecin peut vous aider à trouver celui qui vous convient. Trouver la bonne médication ou la bonne posologie peut prendre du temps, alors il faut s'armer de patience. De nombreux médecins et patients ont trouvé qu'une combinaison d'approches était très utile, comme le counseling et les antidépresseurs.

Ressources

Le VIH et le bien-être émotionnel – Guide de CATIE sur comment les personnes vivant avec le VIH peuvent cultiver leur bien-être émotionnel

Association canadienne pour la santé mentale

Renforcer le cerveau vieillissant – *TraitementSida*

Bon pour le cerveau — conseils des neuroscientifiques – *TraitementSida*

Une étude examine la thérapie basée sur la pleine conscience – *Nouvelles CATIE*

RÉFÉRENCES :

1. Reus V.I. (2012). Chapter 391. Mental Disorders. In Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J, Loscalzo J (Eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e.
2. Schmidt KL. Emergency Medicine: Care of the HIV-positive patient in the emergency department in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). In: Tintinalli JE. eds. *Tintinalli's Emergency Medicine Online Updates*. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
3. Blank MB, Himelhoch S, Walkup J, et al. Treatment considerations for HIV-infected individuals with severe mental illness. *Current HIV/AIDS Reports*. 2013 Dec;10(4):371-9.

C. Danemark — tendances inattendues de l'usage de médicaments psychotropes

Les médicaments psychotropes sont des médicaments qui agissent sur les signaux chimiques que les cellules cérébrales utilisent pour communiquer les unes avec les autres. Ces médicaments peuvent exercer des effets sur le comportement et l'humeur des patients. Les classes de psychotropes couramment prescrites incluent les suivantes :

- anxiolytiques
- antidépresseurs
- antipsychotiques
- hypnotiques
- régulateurs de l'humeur
- sédatifs

Dans le cadre d'une étude, des chercheurs œuvrant dans des cliniques importantes du Danemark ont passé en revue les données de santé recueillies auprès de plus de 3 000 personnes séropositives et stockées dans plusieurs bases de données. Les chercheurs avaient accès à des données se rapportant à l'exécution d'ordonnances de médicaments psychotropes destinés à des patients danois séronégatifs et séropositifs.

L'analyse des chercheurs a révélé que 55 % des personnes séropositives faisaient exécuter des ordonnances pour une large gamme de médicaments psychotropes. Parmi les personnes séronégatives du même âge ou du même sexe, 30 % seulement des patients faisaient exécuter des ordonnances pour des médicaments psychotropes. Les tendances de prescription variaient selon les populations étudiées en fonction de facteurs comme l'âge et la présence d'affections médicales coexistantes. Les données se rapportant à l'exécution des ordonnances révèlent que certaines personnes séropositives font face à des problèmes de santé mentale et émotionnelle qu'il faut régler.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont revu et analysé les informations sauvegardées dans plusieurs bases de données se rapportant aux personnes séropositives et leur utilisation de médicaments sur ordonnance.

Les chercheurs ont analysé des données portant sur 3 615 personnes séropositives qui n'avaient pas la co-infection au virus de l'hépatite C. Ils ont comparé les données portant sur chaque personne à celles se rapportant à neuf personnes danoises séronégatives du même âge et du même sexe.

Au moment de leur admission à l'étude, entre 1995 et 2009, les participants avaient en moyenne 38 ans et étaient majoritairement des hommes (83 % d'hommes, 17 % de femmes). La majorité des hommes étaient gais ou bisexuels. Aucun participant à cette étude ne s'injectait de drogues.

Les participants sont restés dans l'étude pendant une période allant de deux à quatre ans.

Résultats

Des médicaments psychotropes ont été utilisés au moins une fois par les populations suivantes :

- personnes séropositives – 55 %
- personnes séronégatives – 30 %

Les classes de psychotropes les plus couramment utilisées étaient soit les hypnotiques soit les sédatifs. Ces médicaments sont généralement utilisés pour aider les patients à s'endormir ou à rester endormis. Les sédatifs sont également utilisés pour soulager la détresse temporaire liée à l'anxiété.

Les chercheurs ont constaté les particularités suivantes quant à l'utilisation des catégories de médicaments mentionnées :

- les antipsychotiques étaient plus susceptibles d'être prescrits aux femmes et aux personnes de couleur
- les antidépresseurs étaient plus susceptibles d'être prescrits aux hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH)

Changements au fil du temps

Au cours de l'étude, l'utilisation de psychotropes a augmenté parmi les personnes séropositives et les personnes séronégatives.

Les tendances dans le temps quant à l'usage d'antidépresseurs étaient différentes, comme suit :

- personnes séropositives – augmentation rapide de l'usage d'antidépresseurs
- personnes séronégatives – augmentation lente de l'usage d'antidépresseurs

L'utilisation de médicaments anxiolytiques a baissé puis s'est stabilisée parmi les personnes séropositives. Les taux d'utilisation demeuraient toutefois plus élevés que chez les personnes

séronégatives. L'usage de cette catégorie de médicaments est resté stable parmi celles-ci.

L'usage d'hypnotiques et de sédatifs a baissé puis s'est stabilisé parmi les personnes séropositives mais demeurait plus élevé que chez les personnes séronégatives. Parmi celles-ci, les taux d'utilisation d'hypnotiques et de sédatifs sont restés stables pendant toute la durée de l'étude.

Vue d'ensemble

Dans l'ensemble, l'équipe danoise a constaté que les personnes séropositives utilisaient davantage de médicaments psychotropes que les personnes séronégatives du même âge et du même sexe.

Puisque les bases de données nationales danoises sont exhaustives, les chercheurs ont été en mesure de suivre les tendances de prescription avant et après le moment où certains participants ont contracté le VIH. Chez le sous-groupe en question, l'équipe a découvert une utilisation plus fréquente d'hypnotiques et de sédatifs avant qu'après le moment de l'infection par le VIH, comparativement aux personnes n'ayant pas contracté le VIH.

En général, les chercheurs ont constaté que la probabilité de se faire prescrire des psychotropes augmentait en fonction de la durée de la séropositivité. Autrement dit, les personnes séropositives étaient plus susceptibles que les personnes séronégatives d'utiliser des psychotropes en vieillissant.

Plus d'une utilisation

Il est improbable que l'augmentation de la prescription et de l'utilisation d'antipsychotiques soit attribuable à une forte augmentation du taux de psychose. Les chercheurs soulignent plutôt que cette classe de médicaments s'est montrée utile aux médecins et aux patients pour traiter une large gamme de problèmes de santé mentale incluant la dépression, l'anxiété, les troubles bipolaires, etc. Ainsi, l'augmentation de la prescription de cette classe de médicaments est sans doute attribuable au fait que les médecins s'en servent pour traiter diverses affections.

Accent sur les hypnotiques et les sédatifs

Comme nous l'avons mentionné plus tôt, les hypnotiques et les sédatifs sont utilisés pour

traiter les problèmes de sommeil et l'anxiété. Bien que l'usage de ces médicaments ait baissé au fil du temps parmi les personnes séropositives, elles s'en servaient entre deux et quatre fois plus fréquemment que les personnes séronégatives. De plus, l'utilisation de ces médicaments augmentait à mesure que les personnes séropositives vieillissaient.

Dans un monde idéal, ces médicaments ne seraient utilisés que pour une courte période parce que certains sédatifs apparentés au Valium (il s'agit de la famille des benzodiazépines) et d'autres encore peuvent créer une dépendance. Par conséquent, dans de nombreux pays à revenu élevé, les autorités de la santé déconseillent la prescription routinière de cette classe de médicaments pour un usage prolongé. Notons que les taux relativement élevés d'utilisation d'hypnotiques et de sédatifs par les personnes séropositives ont suscité l'inquiétude des chercheurs durant cette étude.

À la lumière de l'ensemble de leurs résultats, les chercheurs danois encouragent tous les médecins qui soignent des personnes séropositives à « se concentrer sur le diagnostic et le traitement [des problèmes de santé mentale et émotionnelle] chez leurs patients séropositifs, y compris les HARSAH ».

RÉFÉRENCE :

Rasmussen L, Obel D, Kronborg G, et al. Utilization of psychotropic drugs prescribed to persons with and without HIV infection: a Danish nationwide population-based cohort study. *HIV Medicine*. 2014 Sep;15(8):458-69.

D. Régulateurs de l'humeur et problèmes métaboliques

Comme nous l'avons déjà mentionné dans ce numéro de *TraitementSida*, les personnes séropositives sont plus à risque de connaître des problèmes de santé mentale et de bien-être émotionnel. Lorsque les problèmes de santé mentale sont graves, on a parfois recours à une classe de médicaments appelés antipsychotiques. Les professionnels de la santé et certains patients ont trouvé ces médicaments utiles contre les maladies suivantes :

- schizophrénie
- manie
- trouble bipolaire
- dépression résistant au traitement

Les antipsychotiques de deuxième génération (ADG) semblent provoquer moins des effets secondaires suivants associés à la première génération :

- spasmes musculaires
- secousses musculaires
- agitation nerveuse
- mouvements involontaires

Les ADG peuvent toutefois provoquer des effets secondaires aussi, notamment les problèmes métaboliques suivants :

- augmentation de la glycémie
- prise de poids involontaire, particulièrement sous forme de graisse abdominale
- taux élevés de substances lipidiques (graisses) dans le sang
- augmentation de la tension artérielle

L'ensemble de ces problèmes constitue le syndrome métabolique et peut augmenter le risque de maladies cardiovasculaires.

La recherche porte à croire que les raisons de la prise de poids et des autres problèmes métaboliques observés chez les personnes souffrant de problèmes de santé mentale graves sont complexes et probablement associées à l'intersection de facteurs comme les suivants :

- comportements – tabagisme, mauvaises habitudes alimentaires, manque d'exercice
- présence de problèmes médicaux additionnels (appelés comorbidités) avant le diagnostic du problème de santé mentale grave
- prédisposition sous-jacente au syndrome métabolique parmi certaines personnes souffrant de schizophrénie et d'un trouble bipolaire

Des chercheurs de la ville italienne Modène et de San Diego, en Californie, ont collaboré à une étude sur l'impact des ADG sur la santé des personnes séropositives, et plus particulièrement sur celles utilisant une combinaison de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelée thérapie antirétrovirale ou TAR). Ils ont trouvé que l'exposition aux ADG était probablement liée à une augmentation de certaines manifestations du syndrome métabolique. Ce constat ne veut toutefois pas dire qu'il faille abandonner les ADG parce qu'une équipe de chercheurs internationale a formulé des recommandations concernant leur usage dans le cadre des soins dispensés aux

personnes séropositives. Nous résumons ces recommandations plus tard dans ce rapport.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 2 229 personnes séropositives et les ont réparties en deux groupes, comme suit :

- utilisation d'ADG – 258 people
- aucune utilisation d'ADG – 1 971 personnes

Les participants avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude :

- âge – 45 ans
- sexe – 80 % d'hommes, 20 % de femmes
- durée de l'infection au VIH – 7 ans
- compte de CD4+ actuel – 435 cellules/mm³
- charge virale actuelle – 50 copies/ml

Résultats

En moyenne, les participants prenaient des antipsychotiques depuis 15 mois environ. Voici les médicaments qu'ils utilisaient :

- aripiprazole (Abilify)
- clozapine (Clozaril)
- palipéridone (Invega)
- quétiapine (Seroquel)
- rispéridone (Risperdal)
- olanzapine (Zyprexa)

En général, les chercheurs ont trouvé que l'exposition aux ADG était associée à l'apparition de certains éléments du syndrome métabolique, dont les suivants :

- augmentation des taux de lipides dans le sang (triglycérides)
- prise de poids
- augmentation de la tension artérielle
- nouveaux cas de diabète de type 2

Des résultats comparables ont déjà été observés lors d'études sur les ADG menées auprès de personnes séronégatives.

On peut avancer plusieurs explications possibles de la survenue des effets secondaires observés au cours de la présente étude :

- Il est possible que les ADG et certains médicaments anti-VIH aient interféré avec l'hormone insuline. Celle-ci sert à réguler la glycémie (taux de sucre sanguin). Les excès

de sucre se transforment en graisse et causent une prise de poids.

- Il est possible que les ADG et certains médicaments anti-VIH aient interféré avec la production et le développement des cellules adipeuses, de sorte que ces dernières se sont concentrées et multipliées dans l'abdomen.

Recommandations des chercheurs

L'équipe de recherche, qui se composait de psychologues, de psychiatres et de neurologues, a formulé les recommandations suivantes :

- Les professionnels de la santé et les patients qui prescrivent ou utilisent des ADG devraient comprendre que de nombreux facteurs contribuent aux effets secondaires d'ordre métabolique.
- Les thérapies non pharmaceutiques que l'on peut envisager pour traiter les effets secondaires liés aux ADG incluent les suivantes : « psycho-éducation individuelle ou en groupe, autosurveillance, thérapie cognitivo-comportementale, intervention nutritionnelle, programme d'exercices supervisé ou counseling par un nutritionniste ou diététiste ».
- Si un changement de traitement pharmaceutique s'avère nécessaire, les chercheurs conseillent aux médecins d'envisager la prescription d'un ADG moins susceptible de causer une augmentation de l'appétit ou du poids. Les médecins pourraient aussi envisager de modifier la TAR de leurs patients, disent-ils. Toutefois, les chercheurs soulignent que toute modification du régime antipsychotique « doit être pesée en fonction du risque d'aggravation de la psychopathologie »; dans le cas de la TAR, il faut peser le risque de nouveaux effets secondaires et/ou le potentiel pour le VIH de devenir résistant au traitement.
- Des thérapies additionnelles, telle la prescription de médicaments pour faire baisser le cholestérol, pourraient être utilisées pour contrer les effets secondaires métaboliques des ADG.
- Le médicament metformine (Glucophage) agit en rendant l'organisme plus sensible à l'effet de l'hormone insuline. Ajoutée à l'exercice et à une saine alimentation, la metformine peut aider les gens à normaliser leur glycémie. Les chercheurs proposent

aux médecins d'envisager de prescrire la metformine pour atténuer les effets secondaires des ADG.

Vers l'avenir

Cette étude sur les ADG est importante dans la mesure où elle a amené les chercheurs à reconnaître la nécessité d'études prospectives de longue durée pour évaluer l'impact des ADG et des interventions (exercice, conseils nutritionnels, médicaments comme la metformine) visant à réduire les effets secondaires des antipsychotiques et à améliorer la santé des personnes qui en prennent.

RÉFÉRENCES :

1. Ferrara M, Umlauf A, Sanders C, et al. The concomitant use of second-generation antipsychotics and long-term antiretroviral therapy may be associated with increased cardiovascular risk. *Psychiatry Research*. 2014 Aug 15;218 (1-2):201-8.
2. Vila-Rodriguez F, Panenka WJ, Lang DJ, et al. The hotel study: multimorbidity in a community sample living in marginal housing. *American Journal of Psychiatry*. 2013 Dec 1;170(12):1413-22.
3. Watkins CC, Treisman GJ. Neuropsychiatric complications of aging with HIV. *Journal of Neurovirology*. 2012 Aug;18(4):277-90.
4. Bansil P, Jamieson DJ, Posner SF, et al. Trends in hospitalizations with psychiatric diagnoses among HIV-infected women in the USA, 1994-2004. *AIDS Care*. 2009 Nov;21(11):1432-8.
5. Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013 Jan;47(1):75-89.
6. Freudenreich O, Basgoz N, Fernandez-Robles C, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 5-2012. A 39-year-old man with a recent diagnosis of HIV infection and acute psychosis. *New England Journal of Medicine*. 2012 Feb 16;366(7):648-57.

E. L'éfavirenz et le risque de suicide

L'analogue non nucléosidique éfavirenz — vendu sous les noms de Sustiva et de Stocrin et présent aussi dans l'Atripla — est couramment utilisé dans des régimes anti-VIH depuis la fin des années 1990. L'éfavirenz peut être pris en une seule dose quotidienne et fait preuve d'une puissante activité anti-VIH lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres médicaments dans le cadre d'une thérapie antirétrovirale ou

TAR. L'éfavirenz est généralement sans danger lorsque les consignes concernant son usage sont respectées. Le médicament peut toutefois causer des effets secondaires d'ordre cérébral, y compris les suivants :

- rêves bizarres
- changements d'humeur
- irritabilité
- difficulté à s'endormir
- anxiété
- étourdissements

Pour désigner ces effets secondaires et d'autres encore touchant le cerveau, les chercheurs utilisent le terme symptômes neuropsychiatriques. Les effets secondaires de ce genre sont censés s'estomper dans les deux à quatre semaines suivant le début du traitement par éfavirenz. Plusieurs études européennes portent toutefois à croire que les effets secondaires liés à l'éfavirenz peuvent persister. Lors d'une étude menée au Royaume-Uni, environ 20 % des participants recevant l'Atripla, une coformulation contenant de l'éfavirenz, ont abandonné le traitement à cause d'effets secondaires d'ordre cérébral.

Lors d'un essai clinique suisse rigoureusement conçu (essai croisé, randomisé et contrôlé contre placebo), 50 % des participants qui prenaient un régime à base d'éfavirenz ont préféré en changer pour une combinaison mieux tolérée comportant l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (Isentress).

L'un des effets secondaires moins courants de l'éfavirenz est la dépression. Depuis de nombreuses années dans les pays à revenu élevé, l'information relative à la prescription de l'éfavirenz inclut des avertissements concernant la rare possibilité de gestes autodestructeurs et de tentatives de suicide.

Des chercheurs affiliés à l'AIDS Clinical Trials Group (ACTG) des États-Unis ont décidé d'évaluer toute association éventuelle entre l'usage d'éfavirenz et les comportements ou pensées suicidaires survenus lors de plusieurs essais cliniques rigoureusement conçus qu'ils avaient menés. Se concentrant sur quatre essais cliniques randomisés, les chercheurs ont constaté que l'usage d'éfavirenz était associé à deux fois plus de risques de pensées ou de comportements suicidaires.

Détails de l'étude

L'équipe ACTG a passé en revue les données de quatre études qui avaient comparé des régimes

contenant de l'éfavirenz à des régimes sans éfavirenz auprès de 5 332 participants. Aucun des participants n'avait été exposé à des médicaments anti-VIH auparavant. Voici la distribution des régimes en question :

- régimes contenant de l'éfavirenz – 3 241 participants
- régimes sans éfavirenz – 2 091 participants

Même si ces quatre études s'étaient déroulées dans différents pays, près des trois quarts des participants vivaient aux États-Unis. La moitié des participants avait entre 18 et 37 ans; 73 % étaient des hommes et 27 %, des femmes.

Voici quelques points saillants se rapportant à la santé mentale des participants :

- 8 % ont dévoilé avoir utilisé des drogues injectables.
- 10 % avaient reçu un antidépresseur dans le passé.
- 32 % avaient des antécédents de problèmes de santé mentale et émotionnelle ou avaient récemment reçu des médicaments décrits comme « psychoactifs » par les médecins avant de s'inscrire à l'étude; les médicaments en question devaient inclure des traitements pour l'anxiété, la dépression, le trouble bipolaire, la psychose, la schizophrénie et les problèmes de sommeil.

La majorité des participants ont été suivis pendant une période allant jusqu'à trois ans.

Résultats

Les chercheurs ont évalué les tendances suicidaires des participants en fonction des critères suivants :

- pensées suicidaires
- tentative de suicide
- suicide réussie

Dans leur analyse, les chercheurs ont trouvé que 83 participants avaient fait état de pensées ou de comportements suicidaires. La répartition globale des personnes répondant aux critères de tendances suicidaires (pensées, tentatives ou suicide accompli) était la suivante :

- régimes contenant de l'éfavirenz – 47 événements
- régimes sans interféron – 15 événements

Les tentatives de suicide se répartissaient comme suit :

- régimes contenant de l'éfavirenz – 17 événements
- régimes sans interféron – 5 événements

Les suicides réussis se répartissaient comme suit :

- régimes contenant de l'éfavirenz – 8 événements
- régimes sans interféron – 1 événement

L'analyse statistique a révélé que les participants recevant l'éfavirenz étaient au moins deux fois plus susceptibles d'avoir pensé à se suicider, tenté de se suicider ou réussi à se suicider. Cette différence est significative du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuable au seul hasard.

En général, le délai précédant l'apparition de pensées ou de comportements suicidaires était plus court parmi les personnes recevant l'éfavirenz que chez les personnes recevant un autre médicament.

Erreurs de classification

Il arrive parfois que les décès par suicide soient classés par erreur comme des surdoses, des accidents ou des meurtres. Lorsque les chercheurs ont analysé les données en tenant compte de cette possibilité, l'exposition à l'éfavirenz était toujours associée à un risque de mortalité deux fois plus élevé.

Facteurs de risque additionnels

Tenant compte du lien entre plusieurs facteurs et les pensées ou comportements suicidaires, les chercheurs ont trouvé que les facteurs suivants étaient associés à un risque accru de tendances suicidaires chez les participants :

- prise d'éfavirenz
- antécédents d'utilisation de drogues injectables
- antécédents documentés de troubles de santé mentale ou émotionnelle graves, y compris la présence de pensées ou de tentatives suicidaires

Fait intéressant, les chercheurs ont constaté que le nombre de participants ayant des antécédents documentés de troubles de santé mentale ou émotionnelle graves était plutôt faible lors des

études en question. Leur nombre était limité à 25 et était distribué comme suit :

- régimes contenant de l'éfavirenz – 0,5 % des participants (16 personnes)
- régimes sans interféron – 0,4 % des participants (neuf personnes)

Soulignons aussi que des pensées ou des comportements suicidaires s'étaient produits parmi ce groupe de 25 personnes (surtout chez cinq sur 16 personnes recevant l'éfavirenz et chez une personne sur neuf recevant un régime sans interféron).

Les taux de tendances suicidaires étaient semblables peu importe si les analyses étaient limitées aux participants américains ou pas.

Points à retenir

Les résultats de l'analyse de l'équipe ACTG révèlent que, lors de quatre essais cliniques où les régimes étaient donnés au hasard, l'exposition à l'éfavirenz était associée à deux fois plus de risques de pensées ou de comportements suicidaires. De plus, huit participants sur neuf qui se sont suicidés prenaient de l'éfavirenz avant de mourir.

Les facteurs associés à un risque accru de pensées ou de comportements suicidaires incluaient les suivants :

- exposition à l'éfavirenz
- antécédents d'utilisation de drogues injectables
- usage récent de médicaments contre l'anxiété, la dépression, le trouble bipolaire ou la psychose antérieurement à la participation aux études étudiées

Les résultats de l'analyse ACTG n'ont rien de très surprenant car, lors des premières études sur l'éfavirenz, environ 0,7 % des 1 008 participants recevant ce médicament avaient des pensées suicidaires, comparativement à 0,3 % des 635 participants recevant un régime sans éfavirenz.

Les chercheurs de l'ACTG ont retrouvé et revu des données accessibles au public que la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis avait analysées de nombreuses années auparavant lors d'une évaluation des résultats provenant des essais cliniques sur l'éfavirenz. Lors de ces premiers essais cliniques, on avait recensé des cas de « graves expériences d'ordre nerveux ou

psychiatrique » qui pouvaient inclure les résultats suivants attribuables à l'exposition à l'éfavirenz :

- dépression empirée ou grave
- hallucinations
- pensées suicidaires
- tentative de suicide
- accès de colère
- paranoïa
- manie

Autres études

Le taux global de tendances suicidaires établi par l'analyse ACTG se compare à celui observé précédemment lors d'une étude française. Étant donné la stigmatisation des problèmes de santé mentale et du suicide, il est possible que certains participants aient choisi de ne pas parler de leurs tendances suicidaires.

Les tendances suicidaires étaient présentes durant toute la période de suivi des essais de l'ACTG, soit trois ans.

Forces et faiblesses

L'analyse effectuée par l'ACTG portait sur quatre essais cliniques randomisés dont les cohortes (ensemble des participants) étaient nombreuses et diversifiées.

Soulignons, toutefois, que les méthodes de l'ACTG comportaient quelques faiblesses relatives. Par exemple, dans trois cas sur quatre, les essais ne se déroulaient pas à double insu; autrement dit, les participants et leurs médecins et infirmiers savaient qui prenait quel régime.

Une autre faiblesse importante réside dans le fait que les essais n'avaient pas été conçus à l'origine pour évaluer le risque de suicide. N'oublions pas que les essais cliniques sur les médicaments anti-VIH ne sont pas généralement conçus afin de déterminer le potentiel de tendances suicidaires. De tels essais porteraient obligatoirement sur de très nombreuses personnes (plusieurs milliers), seraient de très longue durée et coûteraient donc très cher. De plus, comme il existe de nos jours des régimes plus sûrs, plus tolérables et plus puissants que les combinaisons incluant l'éfavirenz, il est peu probable que des essais cliniques explorant les effets indésirables de l'éfavirenz seront lancés dans les pays à revenu élevé.

Recommandations

Malgré les faiblesses de cette analyse de données d'essais cliniques effectuée par l'ACTG, il est probable qu'il existe *bel et bien* un lien entre l'exposition à l'éfavirenz et un risque accru de suicide chez un nombre relativement faible de personnes recevant ce médicament. Les chercheurs américains ont qualifié de « cliniquement pertinent » le risque de tendances suicidaires associé à l'éfavirenz. Par conséquent, ils recommandent la démarche suivante aux médecins et aux infirmiers soignant des patients séropositifs recevant l'éfavirenz :

- Ces patients « devraient être suivis de près afin de détecter [des signes ou des symptômes de l'aggravation] de la dépression ou des indices de pensées ou de comportements suicidaires ».

De plus, les éditeurs de la revue *The Annals of Internal Medicine*, dans laquelle le rapport de l'ACTG a été publié, ont fait cette déclaration :

- « Le risque accru de tendances suicidaires devrait être pris en considération lorsqu'on choisit l'éfavirenz pour un premier régime antirétroviral. »

RÉFÉRENCES :

1. Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS*. 2012 Jul 17;26(11):1399-401.
2. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Annals of Internal Medicine*. 2014 Jul 1;161(1):1-10.
3. Raffi F, Pozniak AL, Wainberg MA. Has the time come to abandon efavirenz for first-line antiretroviral therapy? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014 Jul;69(7):1742-7.
4. Ciccarelli N, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, et al. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology*. 2011 Apr 19;76(16):1403-9.
5. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized crossover study to compare efavirenz and etravirine treatment. *AIDS*. 2011 Jan 2;25(1):57-63.
6. Waters L, Fisher M, Winston A, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS*. 2011 Jan 2;25(1):65-71.

F. Quel effet l'éfavirenz aurait-il sur le cerveau?

Les chercheurs ne peuvent préciser pourquoi l'éfavirenz ou les composés qui se créent lors de sa métabolisation dans l'organisme nuisent au cerveau. En partie, cette incertitude persiste parce que l'effet que l'éfavirenz exercerait sur le cerveau, du moins sur le plan moléculaire, est contesté par certains chercheurs.

Il n'empêche que des indices de l'interaction particulière entre l'éfavirenz et les cellules cérébrales commencent à émerger des expériences de laboratoire sur des cellules et des animaux. Nous présentons ici les résultats de certaines d'entre elles. En attendant que cette information soit confirmée par des études menées chez des humains, elle devrait être considérée comme préliminaire.

Le lien benzo

Le Valium et les médicaments chimiquement apparentés appartiennent à une classe de médicaments couramment appelés benzodiazépines (benzos). Pour sa part, l'éfavirenz appartient à la classe de médicaments anti-VIH appelés analogues non nucléosidiques. Ces derniers ont une forme quelque peu semblable à celle des benzos. La forme en question constitue un avantage car elle permet aux benzos, et à l'éfavirenz, de pénétrer dans le cerveau.

La capacité à pénétrer dans le cerveau est importante parce que cet organe est visité par des cellules immunitaires qui risquent d'être infectées par le VIH. Autrement dit, le cerveau peut servir de réservoir ou de sanctuaire au VIH. Utilisé comme composant d'une combinaison anti-VIH, l'éfavirenz peut aider à réduire la quantité de VIH dans le sang et le cerveau.

Tous les analogues nucléosidiques ne provoquent pas les mêmes effets secondaires. Mentionnons, à titre d'exemple, que les autres analogues nucléosidiques névirapine (Viramune), rilpivirine (Edurant) et étravirine (Intelence) ne causent pas le même degré d'effets secondaires neuropsychiatriques que l'éfavirenz, même s'ils sont capables de pénétrer dans le cerveau et d'y causer des effets secondaires.

Cannabinoïdes

Plusieurs des produits chimiques naturels qui donnent à la marijuana son effet sur le cerveau s'appellent cannabinoïdes. Ces produits chimiques stimulent les récepteurs de cannabinoïdes de l'organisme. L'éfavirenz et les composés créés par sa métabolisation peuvent également stimuler les récepteurs de cannabinoïdes. Les indices de cet effet sont indirects, comme suit :

- Des cas ont été rapportés où des personnes recevant l'éfavirenz ont reçu un faux positif lors d'un test de dépistage de la marijuana.
- Des études de laboratoire sur des cellules cancéreuses portent à croire que l'éfavirenz interagit avec celles-ci par l'intermédiaire des récepteurs de cannabinoïdes.

LSD

Récemment, des chercheurs au Texas ont effectué des expériences de laboratoire poussées sur des rats dans le but de déceler chez ces animaux d'éventuels récepteurs sur lesquels l'éfavirenz pourrait exercer un effet. Les chercheurs ont trouvé que l'éfavirenz pouvait stimuler les récepteurs ciblés par plusieurs substances lors de leur entrée dans le cerveau, dont les suivants :

- médicaments analogues au Valium
- barbituriques
- cocaïne
- LSD (acide)
- méthamphétamine

Soulignons, toutefois, que l'éfavirenz n'a pas causé de dépendance lors de ces expériences utilisant des rats. Ce résultat laisse croire que les effets de l'éfavirenz sont quelque peu différents de ceux des substances testées.

Même si l'éfavirenz peut stimuler les récepteurs utilisés par plusieurs substances, au moins chez les rats, les chercheurs texans ont découvert que le principal effet du médicament sur le comportement des rats se produisait par l'intermédiaire d'un récepteur appelé 5-HT_{2A}. Ce dernier est le même récepteur utilisé par le LSD et les composés apparentés. L'équipe texane a remarqué que les rats se comportaient de façon semblable lorsqu'ils recevaient de l'éfavirenz ou du LSD. Les chercheurs se doutaient que cette interaction entre l'éfavirenz et le récepteur 5-HT_{2A} était partiellement responsable de quelques effets

secondaires signalés par les patients recevant l'éfavirenz, tels que les hallucinations, la psychose, les flashbacks et les cauchemars.

Abus

Selon un récent rapport signé par des chercheurs sud-africains, il semble probable que certains utilisateurs de drogues écrasent des comprimés d'éfavirenz et les ajoutent à d'autres substances pour créer un mélange à fumer pour se geler.

Cellules cérébrales

Des chercheurs en Espagne ont mené des expériences de laboratoire sur l'éfavirenz et des cellules cérébrales d'humains et de rats. Dans certains cas, ils ont constaté que l'éfavirenz empêchait le bon fonctionnement des parties des cellules responsables de la génération d'énergie, soit les mitochondries. En effet, il paraît que l'éfavirenz a endommagé des cellules cérébrales lors d'expériences de laboratoire. Les chercheurs estiment que cet effet de l'éfavirenz pourrait aider à expliquer certains des effets secondaires neuropsychiatriques signalés.

Points à retenir

Pour le moment, tous les résultats de recherche que nous venons de présenter ne sont que cela. Les chercheurs n'ont pas été en mesure de prouver que les mécanismes moléculaires dont nous avons parlé sont bel et bien la source des problèmes liés à l'éfavirenz qu'éprouvent certaines personnes.

Les médecins ont constaté que l'éfavirenz peut être très utile dans les traitements d'association contre le VIH lorsqu'il est donné aux patients appropriés. Toutefois, plus tôt cet été, un trio de chercheurs chevronnés du Canada, de la France et du Royaume-Uni ont revu des données cliniques sur l'éfavirenz. En raison d'une combinaison de facteurs — les effets secondaires, la moindre efficacité globale comparativement aux nouveaux médicaments, les préoccupations concernant le risque d'anomalies congénitales et la présence de VIH résistant à l'éfavirenz — ces chercheurs ont laissé entendre qu'il était temps de remettre en question « l'usage routinier de l'éfavirenz » dans les pays à revenu élevé.

Comme de nombreuses options de traitement contre le VIH sont maintenant disponibles au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, il sera intéressant de voir si l'éfavirenz sera encore largement utilisé dans cinq ans.

RÉFÉRENCES :

1. Young SD, Britcher SF, Tran LO, et al. L-743, 726 (DMP-266): a novel, highly potent nonnucleoside inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995 Dec;39(12):2602-5.
2. Pauwels R, Andries K, Desmyter J, et al. Potent and selective inhibition of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives. *Nature*. 1990 Feb 1; 343(6257):470-4.
3. Leutscher PD, Stecher C, Storgaard M, et al. Discontinuation of efavirenz therapy in HIV patients due to neuropsychiatric adverse effects. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2013 Aug;45(8):645-51.
4. Funes HA, Apostolova N, Alegre F, et al. Neuronal bioenergetics and acute mitochondrial dysfunction: A clue to understanding the central nervous system side effects of efavirenz. *Journal of Infectious Diseases*. 2014; in press.
5. Blas-García A, Polo M, Alegre F, et al. Lack of mitochondrial toxicity of darunavir, raltegravir and rilpivirine in neurons and hepatocytes: a comparison with efavirenz. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; in press.
6. Brown LA, Jin J, Ferrell D, et al. Efavirenz promotes β -secretase expression and increased A β 1-40,42 via oxidative stress and reduced microglial phagocytosis: implications for HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *PLoS One*. 2014 Apr 23;9(4):e95500.
7. Tovar-y-Romo LB, Bumpus NN, et al. Dendritic spine injury induced by the 8-hydroxy metabolite of efavirenz. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2012 Dec;343(3):696-703.
8. Blank A, Hellstern V, Schuster D, et al. Efavirenz treatment and false-positive results in benzodiazepine screening tests. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Jun 15;48(12):1787-9.
9. Hecht M, Harrer T, Büttner M, et al. Cytotoxic effect of efavirenz is selective against cancer cells and associated with the cannabinoid system. *AIDS*. 2013 Aug 24;27(13): 2031-40.
10. Harjivan SG, Wanke R, Ferreira da Silva JL, et al. The phenolic metabolites of the anti-HIV drug efavirenz: evidence for distinct reactivities upon oxidation with Frémy's salt. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014 Mar 3;74: 7-11.
11. Gatch MB, Kozlenkov A, Huang RQ, et al. The HIV antiretroviral drug efavirenz has LSD-like properties. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Nov;38(12):2373-84.
12. Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS*. 2012 Jul 17;26(11):1399-401.

13. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Annals of Internal Medicine*. 2014 Jul 1;161(1):1-10.

14. Rough K, Dietrich J, Essien T, et al. Whoonga and the abuse and diversion of antiretrovirals in Soweto, South Africa. *AIDS and Behavior*. 2014 Jul;18(7):1378-80.

Déni de responsabilité

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

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

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

La permission de reproduire

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

Crédits

Auteur Sean Hosein
Révision RonniLyn Pustil
Traduction Alain Boutillier

© CATIE, vol. 16, n°5
 août/septembre 2014

ISSN 1181-7194 (imprimé)
 ISSN 1927-8926 (en ligne)
 Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
 ATI-60220F
 (also available in English, ATI-60220E)

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet (www.catie.ca), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

Les publications de CATIE

TraitementSida

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à *TraitementSida* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

Actualités infobépatiteC

Bulletin électronique de CATIE qui paraît toutes les deux semaines et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

Un guide pratique du traitement antirétroviral

Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

Communiquez avec nous

Par courrier : info@catie.ca
Via le Web : www.catie.ca
Par téléphone : 416.203.7122
 (sans frais) 1.800.263.1638
Par télécopieur : 416.203.8284
Via les médias sociaux : www.facebook.com/CATIEInfo;
 www.twitter.com/CATIEInfo

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