



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Article original

## Diarrhées et infection à VIH Diarrhea and HIV infection

P. Dellamonica

*Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital de l'Archet, route Saint-Antoine Ginestière, 06200 Nice, France*

### Résumé

Le développement des thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART) et des inhibiteurs de protéase (IP) en particulier a permis de considérablement améliorer le contrôle de la réplication virale chez les patients VIH, mais l'incidence des effets secondaires et notamment de la diarrhée demeure élevée. En présence d'une diarrhée, une étiologie infectieuse doit systématiquement être recherchée. De nombreux travaux montrent que les diarrhées sous IP et sous nelfinavir en particulier sont de sévérité légère ou modérée, ne surviennent habituellement qu'à l'initiation du traitement et sont responsables d'un arrêt du traitement dans moins de 2 % des cas. Le suivi à moyen terme de cohortes montre l'absence d'altération de leur efficacité antirétrovirale liée à la coexistence d'une diarrhée. Néanmoins, ces diarrhées sont gênantes pour les patients ; c'est pourquoi de nombreux traitements simples comprenant des règles diététiques doivent permettre de limiter l'incidence de la diarrhée et d'améliorer son impact sur la qualité de vie des patients.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

The development of Highly Active Antiretroviral Therapies and of protease inhibitors in particular has permitted in the last ten years to dramatically improve the viral replication in HIV infected patients but the incidence of side effects and of diarrhoea in particular remains high. In general practice, the occurrence of diarrhoea should systematically lead to eliminate an infectious aetiology of diarrhoea. Many studies have demonstrated that diarrhoea under protease inhibitors and nelfinavir in particular are of a low grade severity, occurring usually at the onset of therapy and are responsible for discontinuation of treatment in less than 2% of cases. The medium term follow up of patients cohorts demonstrates the lack of impact of diarrhoea on the antiretroviral efficacy of protease inhibitors. Nevertheless, coexisting diarrhoea is a factor of poor quality of life. This should lead to propose to patients several simple therapies, including dietetic rules, in order to limit the incidence of diarrhoea and to improve its consequences on the quality of life of patients.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

*Mots clés :* Infection par le VIH ; Diarrhée ; Inhibiteurs de protéase

*Keywords:* HIV Infections; Diarrhoea; Protease inhibitors

La diarrhée est le symptôme le plus souvent rapporté par les patients infectés par le virus VIH. Il est aujourd'hui bien démontré que la diarrhée est à l'origine d'une nette altération de la qualité de vie des patients qui en souffrent, en particulier lorsque celle-ci est chronique [1]. Or, certains travaux estiment l'incidence de la diarrhée entre 30 à 70 % dans les pays industrialisés et à 100 % dans les pays en voie de développement [2]. Le développement des thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART) a permis de considérablement améliorer le contrôle de la réplication virale et la reconstitution des défenses immunitaires, mais l'incidence de la diarrhée demeure élevée.

D'une façon générale, on considère qu'il existe une diarrhée lors de l'émission moyenne quotidienne de plus de 300 g de selles liquides ou non moulées. Selon le Center of Disease, une diarrhée est considérée comme chronique lorsque les selles sont liquides ou surviennent plus de deux fois par 24 h sur une période de plus de 4 semaines. Cependant, il faut souligner la grande hétérogénéité des définitions utilisées dans les travaux publiés pour caractériser la diarrhée. Une meilleure compréhension de ce phénomène viendrait très certainement d'un effort d'homogénéité dans la définition de la diarrhée, qu'elle soit aiguë ou chronique.

## 1. Diarrhée et état immunitaire des patients

Plusieurs travaux ont apprécié l'influence de l'état immunitaire du patient VIH sur la survenue d'une diarrhée. Dans la *AIDS cohort study*, rapportée par Kaslow et al. [2], les patients avaient de la diarrhée pendant plus de 2 semaines sur 6 mois. La fréquence de la diarrhée est corrélée au nombre de CD4, puisque celle-ci n'était présente que chez 3,2 % des patients ayant plus de 700 CD4/mm<sup>3</sup> contre 6 % chez ceux ayant moins de 249 CD4/mm<sup>3</sup> (Tableau 1).

Tableau 1  
Fréquence de la diarrhée en fonction de l'état immunitaire des patients. D'après Kaslow RA, Phair JP, Friedman HB et al. Ann Intern Med 1987

Nombre de CD4	< 249	250-399	400-699	> 700
% de patients avec diarrhée	6 %	5,4 %	3,7 %	3,2 %

Bien que l'incidence des étiologies infectieuses de diarrhées ait diminué depuis la généralisation de la HAART [3], il est indispensable de systématiquement rechercher une cause bactérienne, parasitaire (Tableau 2), fongique ou virale (Tableau 3), chaque fois que survient une diarrhée chez un patient VIH positif, avant d'attribuer cette dernière à la prise d'un médicament, antirétroviral en particulier. En effet, le suivi pendant une période de 6 mois de 1933 patients [4] a montré qu'un agent entéropathogène était retrouvé dans

Tableau 2  
Étiologies bactériennes et parasitaires à écarter systématiquement en présence d'une diarrhée chez un patient VIH

Étiologies bactériennes
Salmonelles
Shigelles
<i>Campylobacter</i>
<i>E. coli</i> enteroaggrégant
<i>Clostridium difficile</i> (CD4 < 50/mm <sup>3</sup> )
<i>Mycobacterium avium</i> (CD4 < 50/mm <sup>3</sup> )
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Étiologies parasitaires
Cryptosporidiose (CD4 < 200/mm <sup>3</sup> )
<i>Isospora belli</i> (CD4 < 100/mm <sup>3</sup> )
Microsporidiose (CD4 < 50/mm <sup>3</sup> )
Cyclospore (CD4 < 50/mm <sup>3</sup> )
Giardias
Amibiase

Tableau 3  
Étiologies bactériennes et parasitaires à écarter systématiquement en présence d'une diarrhée chez un patient VIH

Étiologies fongiques
Histoplasmose
Cryptococcose
Étiologies virales
Rotavirus
Adénovirus
Coronavirus
Cytomégalovirus (colites)

17 % des cas des diarrhées aiguës (inférieures à 4 semaines) et dans 46 % en cas des diarrhées chroniques (plus de 4 semaines).

Certaines de ces infections dépendent fortement de l'état immunitaire du patient. Les diarrhées à *Clostridium difficile* ou à mycobactéries atypiques surviennent particulièrement chez les patients ayant un nombre de CD4 inférieur à 50/mm<sup>3</sup>. Il en est de même en ce qui concerne certaines diarrhées parasitaires : les cryptosporidioses surviennent plus volontiers lorsque le nombre de CD4 est inférieur à 200 CD4/mm<sup>3</sup> ; *Isospora belli* doit être particulièrement recherchée lorsque les CD4 sont inférieurs à 100/mm<sup>3</sup> ; les diarrhées à microsporidies ou cyclospore ne se voient guère lorsque les CD4 sont supérieurs à 50/mm<sup>3</sup>. Les causes fongiques en rapport avec une histoplasmose ou une cryptococcose sont beaucoup plus rares. Quant aux causes virales, elles sont très certainement largement sous-estimées, qu'il s'agisse des diarrhées à rotavirus, adénovirus ou coronavirus. Les colites avec diarrhées à cytomégalovirus sont en revanche mieux connues et surviennent lorsque l'état immunitaire du patient est très altéré. Dans un certain nombre de cas, on parle volontiers d'entéropathie ou de colite à VIH, qui correspondent probablement à une véritable entité clinique.

Dans les séries publiées, ces diarrhées non expliquées, auxquelles on associe volontiers les diarrhées médicamenteuses, représentent un contingent important d'environ 20 % des effectifs. Parmi les médicaments, les antibiotiques, largement utilisés chez les patients VIH, peuvent être à l'origine de diarrhées. Il en est de même avec les antirétroviraux, qu'il s'agisse des analogues nucléosidiques pour une part ou surtout des inhibiteurs de la protéase.

## 2. Antirétroviraux et diarrhée

L'introduction de la HAART a diminué la fréquence des diarrhées infectieuses. Selon Call et al. [3], 53 % des patients rapportaient l'existence d'une diarrhée chronique liée à une infection opportuniste en 1995, alors qu'ils n'étaient que 13 % environ en 1997. Cependant, de 1995 à 1997, l'incidence de diarrhées chroniques est demeurée stable, 8 à 10,5 % des patients dont le taux de CD4 était inférieur à 200/mm<sup>3</sup> ayant rapporté une diarrhée chronique. Au cours des 36 mois de suivi de la cohorte, on observe une augmentation de la fréquence des diarrhées d'origine médicamenteuse ou inexplicite de 32 à 70 %.

La responsabilité des inhibiteurs de la protéase dans la survenue de diarrhées et de troubles digestifs chez les patients VIH a fait l'objet de nombreuses publications et le mécanisme de ces diarrhées demeure inconnu. L'étude randomisée en double aveugle Avanti 3 [5] a montré que, dans un groupe de patients recevant zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) + placebo, le taux de nausée est de 40 % et celui des diarrhées de 14 %. Lorsque le nelfinavir est ajouté au traitement, on observe dans le groupe recevant du nelfinavir une inversion de la fréquence des troubles digestifs, avec 45 % de patients rapportant une diarrhée et une diminution de

Tableau 4

Incidence de la diarrhée selon les différentes antiprotéases. D'après Sherman DS, Fish DN. CID ; 2000

Indinavir	Saquinavir	Ritonavir	Nelfinavir	Lopinavir/r*	Amprenavir
0-4,6 %	12,3-19,9 %	12,8-21,6 %	14-32 %	14 %	33-56 %

\* Lopinavir/r\* : données du résumé des caractéristiques du produit. Dictionnaire Vidal 2002.

ceux rapportant des nausées ou des vomissements. Le suivi d'une cohorte prospective de 725 patients [6] a montré que la prévalence des troubles gastro-intestinaux chez les patients recevant une trithérapie était de 59 % lorsque le traitement comprenait un inhibiteur de la protéase et de 46 % lorsque c'est un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (INNRT) qui était associé à la thérapie anti-VIH. Cependant, les troubles gastro-intestinaux n'arrivaient qu'en troisième position parmi les effets indésirables rapportés, après la sécheresse cutanée et les lipodystrophies.

Les données de la littérature concernant les diarrhées rapportées selon la nature de l'inhibiteur de la protéase montrent des fréquences variables selon les travaux (Tableau 4, d'après [7]). L'indinavir serait l'IP associé le moins souvent à une diarrhée et l'amprenavir serait celui le plus souvent associé à ce symptôme. Les données fournies par les 5161 patients inclus entre 1997 et 1998 dans la cohorte d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) du nelfinavir [8] montrent que les troubles digestifs ont représenté l'effet indésirable le plus fréquent (4 %). Les diarrhées étaient le signe le plus souvent rapporté, devant les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales. Mais la survenue de troubles digestifs n'a motivé un arrêt du traitement que chez 1,3 % des patients inclus dans la cohorte. Ces résultats ont été confirmés par l'étude d'une cohorte londonienne [9], qui a comparé rétrospectivement la réponse clinique chez 1727 patients recevant un IP (saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir/ritonavir) ou un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase (nevirapine) sur une période de 3 ans. En comparaison avec les autres régimes thérapeutiques, le nelfinavir est associé à la plus faible fréquence d'arrêt prématuré de traitement (18 % à 6 mois et 32 % à 12 mois), devant l'indinavir (25 % à 6 mois et 43 % à 12 mois) et la nevirapine (28 % à 6 mois et 46 % à 12 mois). D'une façon plus générale, l'analyse de la banque internationale de pharmacovigilance du nelfinavir montre, sur plus d'un million de patients traités, une incidence de diarrhée qui varie de 2 à 20 % selon les pays, responsable d'un arrêt du traitement dans moins de 2 % des cas.

Les diarrhées survenant sous inhibiteurs de protéase apparaissent principalement à l'initiation du traitement [7], comme le confirme la cohorte d'ATU du nelfinavir, avec un délai de survenue compris entre 2 h et 1 mois après le début du traitement [8]. Leur intensité est habituellement faible à modérée (41 et 35 % de grade 1 et 2 respectivement) et elles atteignent rarement les grades 3 et 4 (13 et 11 % respectivement).

L'existence d'une diarrhée n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique du nelfinavir (750 mg trois fois par jour). Les résultats d'une étude chez 99 patients [10] montrent qu'il n'y a pas de différence significative des concentrations maximale

et minimale du nelfinavir, que les patients aient ou non de la diarrhée. En termes de réponse virologique, l'existence d'une diarrhée dans cette étude ne modifie pas la réponse immunitaire (Fig. 1). Dans l'étude Avanti 3 [5], les diarrhées dans le groupe nelfinavir étaient plus fréquentes que dans le groupe AZT-3TC à l'initiation du traitement (45 vs 14 %), mais la réponse virologique à 7 mois était supérieure sous thérapie comprenant le nelfinavir ( $-3,13 \log_{10}$  copies/mL) que dans le groupe sans nelfinavir ( $-1,9 \log_{10}$  copies/mL). Dans la cohorte londonienne [9], le nelfinavir et l'indinavir étaient les deux IP les plus efficaces en termes d'obtention d'une charge virale indétectable. Bien que la fréquence des troubles gastro-intestinaux et des diarrhées ne soit pas mentionnée dans cette étude, ce résultat est un argument indirect en faveur d'une absence de diminution de l'absorption de ces IP en cas de diarrhée.

L'impact de la diarrhée sur la mortalité a été étudié sur une cohorte de 1933 patients suivis 6 mois [4]. Dans cette étude, le risque relatif de décès était de 1,47 (IC ; 1,15-1,87.  $p = 0,003$ ) lorsque la diarrhée était aiguë et de 1,48 (IC ; 1,23-1,80.  $p < 0,001$ ) lorsque celle-ci était chronique, montrant que l'existence d'une diarrhée est un facteur de risque de mortalité chez les patients VIH. Il serait essentiel, pour améliorer la prise en charge des patients, d'évaluer l'ensemble des causes explicatives de cette relation.

### 3. Diarrhées sécrétoires et malabsorption des graisses

La malabsorption des graisses est un facteur souvent avancé pour expliquer la persistance d'une fréquence élevée de diarrhées chez les patients traités par HAART. Poles et al. [11] ont comparé un groupe de patients sous HAART à des patients sous inhibiteurs nucléosidiques. Trente-trois des 88 patients étudiés avaient une diarrhée. Les résultats (Tableau 5) montrent que la fréquence de malabsorption des graisses est élevée chez l'ensemble des patients, quel que soit leur régime thérapeutique, le poids des selles étant significativement corrélé au degré de malabsorption. L'évaluation de l'élimination respiratoire de trioléine marquée au carbone 14 (après avoir éliminé une cause infectieuse de diarrhée) montre que, comparativement à un groupe de patients VIH négatifs, il existe une diminution significative de l'absorption des graisses, celle-ci étant également corrélée à l'importance de la dépression immunitaire (Tableau 6). Le mécanisme de cette malabsorption n'est pas clairement élucidé. Il ne semble pas qu'il existe de dysfonctionnement pancréatique lié à l'infection ou causé par l'usage des analogues nucléosidiques pour expliquer ce trouble. Une hypothèse souvent retenue est le tropisme particulier du virus VIH pour la muqueuse intestinale ou le rôle d'infections infracliniques de la vésicule

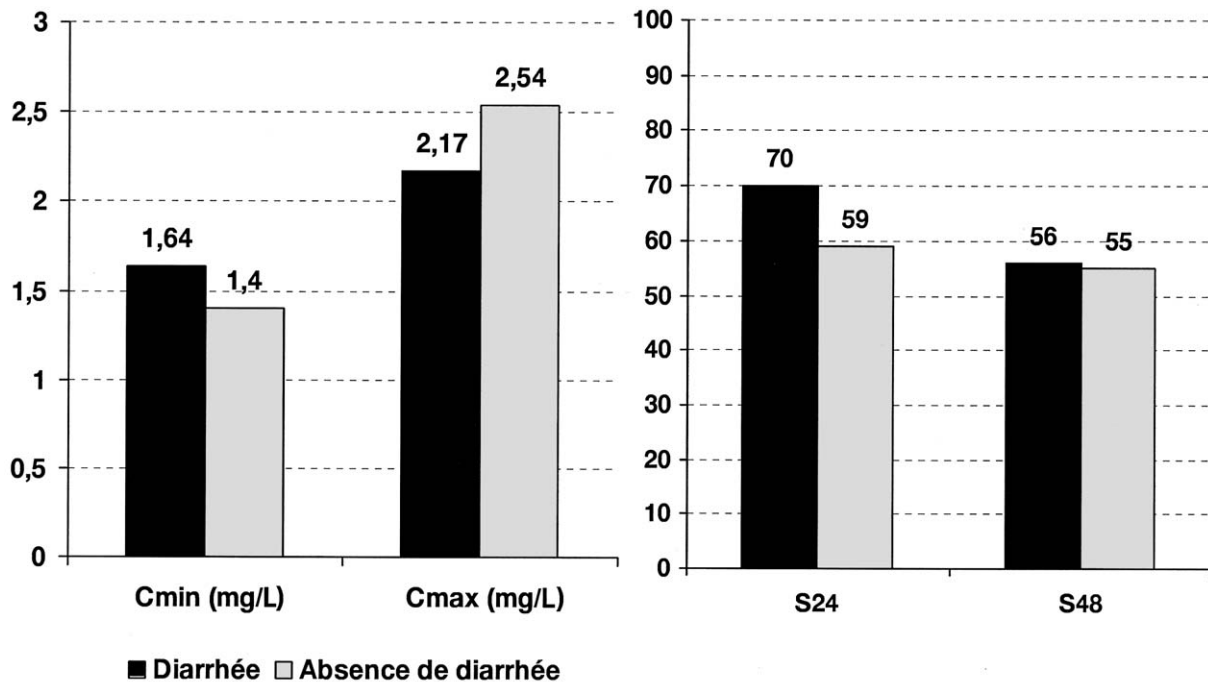


Fig. 1. Impact de la diarrhée sur l'absorption (moyenne des résultats de  $C_{\min}$  et  $C_{\max}$  à S2 et S4) et réponse virologique (seuil 400 CD4/mL) au nelfinavir. D'après Hsyu PH, et al. 41th ICAAC, 2001.

Tableau 5

Évaluation de la malabsorption des graisses chez les patients avec ou sans HAART. D'après Poles M.A., et al. AJG. 2001

	Patients sans HAART	Patients avec HAART
Incidence de stéatorrhée	95,2 % (20/21)	83,3 % (10/12)
Moyenne des graisses fécales ( $\pm$ DS)	33,7 $\pm$ 38,3	52,4 $\pm$ 93,6
Poids de selles moyen (g $\pm$ DS)	797,4 $\pm$ 453,5	822,3 $\pm$ 681,9

Tableau 6

Diminution de l'absorption des graisses reflétée par la diminution de l'expiration de la trioléine marquée au  $C_{14}$  chez des patients VIH positifs (selon la classification CDC) et VIH négatifs

	A1A2 (n = 20)	B1B2A3B3C (n = 27)	HIV négatifs (n = 10)
% $C_{14}$ expiré sur 6 heures	5,5%	3,4%	8,4%
		p < 0,01	
	p = 0,04		

Tableau 7

Principales substances et produits évalués dans le traitement de la diarrhée chez les patients traités par inhibiteurs de protéase. D'après Sherman DS, Fish DN. CID 2000

Produit ou substance	Dosage recommandé	Avantages	Inconvénients
Fibres d'avoine	1500 mg $\times$ 2/j	Bon marché	Ballonnement abdominal, flatulence
Psyllium	1 tablette ou 2 barres	Bon marché	Ballonnement abdominal, flatulence. Interactions médicamenteuses potentielles
Loperamide	4 mg puis diminution à 2 mg (16 mg maximum)	Bon marché	Troubles abdominaux
Calcium	500 mg $\times$ 2/j	Bon marché	Douleurs abdominales, nausées, vomissements
Enzymes pancréatiques ?			Prix

biliaire, responsables de stéatorrhée. Les diarrhées sécrétoires sont possiblement une autre cause de diarrhée. Un argument en faveur de cette hypothèse est représenté par une réduction de la diarrhée par les essais de régime sans lactose. Ce mécanisme pourrait expliquer les diarrhées sous inhibiteurs de protéase comme le nelfinavir. Celui-ci agirait comme un peptide paracrine ou un neurotransmetteur, majorant la réponse intestinale aux signaux cholinergiques, dont on sait qu'ils sont facteurs favorisant les diarrhées.

#### 4. Prise en charge générale de la diarrhée chez les patients VIH

De nombreuses substances naturelles et certains médicaments ont été évalués pour le traitement de la diarrhée chez le patient VIH, en particulier dans le cas de diarrhée sous inhibiteur de protéase (Tableau 7). Il s'agit le plus souvent de petites séries prospectives ouvertes ; l'expérience clinique prévaut dans cette situation par rapport aux grands essais randomisés en double aveugle.

#### 4.1. Les mesures diététiques

La mise en place de conseils diététiques doit systématiquement être instituée pour limiter au maximum la prise d'aliments susceptibles d'induire de la diarrhée. Pour cela, le thé, le café, l'alcool, le chocolat chaud, les boissons gazeuses, les sodas caféinés, les fruits, les légumes crus, les aliments gras ou frits, les huiles, le beurre, la margarine et les aliments à teneur élevée en sucre (effet lactose) doivent être évités. Ces recommandations méritent le plus souvent une prise en charge diététique spécialisée.

#### 4.2. Les fibres (d'avoine)

Les fibres permettent de contribuer à la formation de selles plus solides et d'augmenter la durée du transit intestinal. Un autre avantage est leur liaison aux acides biliaires et l'augmentation de l'élimination de cholestérol. L'efficacité des fibres d'avoine (1500 mg deux fois par jour) a été évaluée au cours d'une étude prospective ouverte chez 51 patients diarrhéiques sous inhibiteur de protéase depuis plus de 2 semaines [12]. Après 2 semaines, on observe chez 84 % des patients une amélioration de la symptomatologie avec l'apparition de selles plus moulées, le score moyen de diarrhée passant de 2 (4 à 7 émissions quotidiennes de selles) à 1,04 en moyenne (trois émissions quotidiennes de selles).

#### 4.3. Le psyllium

L'administration d'une plante naturelle, le psyllium, a fait l'objet de quelques travaux préliminaires chez les patients traités par inhibiteur de protéase. Il entraîne une rétention aqueuse dans les fibres végétales et provoque aussi leur distension. Chez 16 patients traités de façon prospective par inhibiteur de protéase et souffrant de diarrhée, Ronagh et Schroeder [13] ont montré que l'administration pendant 2 semaines de deux barres de psyllium 1 h avant le coucher permettait de diminuer la diarrhée lorsque celle-ci était modérée chez 93 % des patients (13/14), deux patients ayant quitté l'étude prématurément (Fig. 2).

#### 4.4. Le lopéramide

Le lopéramide est un opioïde qui inhibe le péristaltisme colique. Chez près d'un tiers des patients traités par inhibiteur de la protéase (12/38), on observe une réponse au traitement. Il n'existe pas d'interaction pharmacologique du nelfinavir avec le lopéramide.

#### 4.5. Les enzymes pancréatiques

Récemment, deux travaux préliminaires ont montré que l'administration de pancrélipases combinant une lipase, une protéase et de l'amylase permet une réduction de la diarrhée chez les patients recevant du nelfinavir (89 % d'amélioration chez 36 patients) ou du saquinavir (84 % d'amélioration chez 19 patients). Les principaux effets secondaires des extraits pancréatiques sont les nausées et les douleurs abdominales [14]. Les enzymes pancréatiques (Ultrase, Scandipharm, Birmingham) ont également été testées chez 26 patients diarrhéiques pour lesquels les traitements symptomatiques habituels avaient échoué. Chez 96 % des patients (25/26), on observe une diminution d'au moins la moitié d'émissions quotidiennes de selles. Aucune interaction médicamenteuse entre les extraits pancréatiques utilisés et le nelfinavir n'est rapportée, mais une augmentation de la charge virale est constatée chez trois patients [15]. Le mécanisme de cet effet bénéfique est possiblement une diminution de la stéatorrhée sous l'effet des enzymes [7].

#### 4.6. Le calcium

L'efficacité du calcium a été évaluée au cours d'essais prospectifs ouverts préliminaires. L'administration de 500 mg de calcium matin et soir permet une normalisation du transit de 67 % des patients et une amélioration chez 100 % des patients [16]. Des travaux sont en cours avec l'administration de certains substituts de lait pour bébés. Un des mécanismes évoqués pour l'efficacité de ces produits pourrait être leur richesse en calcium, ainsi que leur pauvreté en sucre et en graisses.

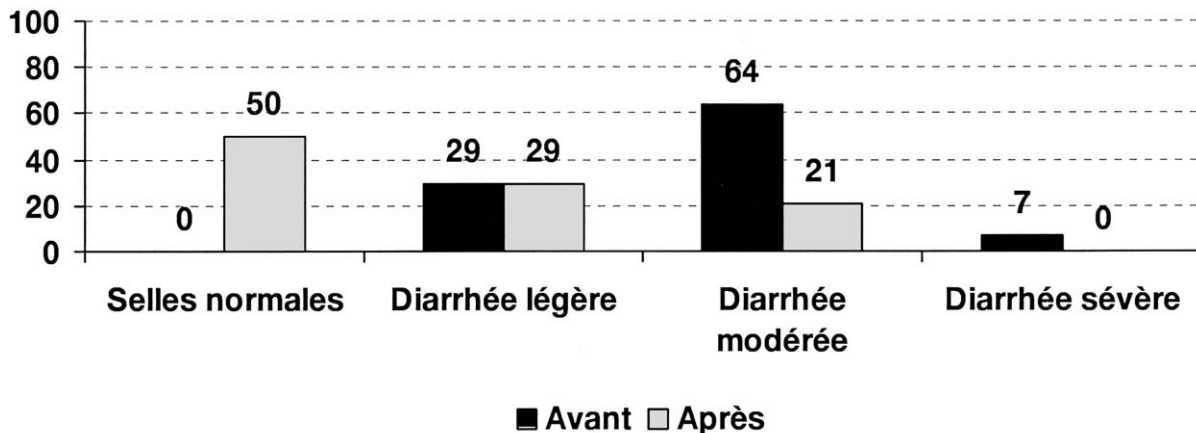


Fig. 2. Évaluation de l'efficacité du psyllium sur la diarrhée chez 16 patients traités par inhibiteur de protéase. D'après Ronagh et Schroeder.

## 5. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité des traitements de la diarrhée chez les patients VIH souffre très certainement d'un défaut de standardisation des critères d'évaluation. On peut regretter que la durée de l'amélioration ne soit pratiquement jamais indiquée dans les études et qu'un seul des travaux rapportés ait été conduit selon une méthodologie rigoureuse en double aveugle après randomisation. Dans moins de la moitié des études, la recherche dans les selles d'un agent pathogène n'a pas été effectuée au préalable. De même, la nature du régime diététique n'est jamais indiquée.

Le mécanisme des diarrhées chez le patient VIH est encore insuffisamment compris et il est vraisemblable que plusieurs facteurs concourent à la survenue de ce phénomène. Si la responsabilité des antiprotéases est certaine dans l'origine de diarrhées, il faut souligner que celles-ci ne surviennent en règle générale qu'à l'initiation du traitement, que leur symptomatologie est en règle générale légère ou modérée et diminue souvent avec le temps, comme cela a été démontré avec le nelfinavir. De plus, il est maintenant bien démontré que l'existence d'une diarrhée n'entrave pas l'efficacité au long cours du traitement. Par ailleurs, plusieurs approches diététiques et thérapeutiques simples permettent d'améliorer la symptomatologie digestive et de limiter la mauvaise observance liée à cet effet secondaire.

En pratique clinique, l'impact de la diarrhée sur la qualité de vie des patients est évident, mais son importance, ses conséquences et l'efficacité des traitements que l'on peut lui opposer doivent continuer d'être étudiées à l'occasion de travaux prospectifs. De même, la possible relation entre diarrhée et mortalité doit être confirmée par d'autres études, d'autant qu'il existe une relation importante entre l'existence d'une diarrhée et le degré de dépression immunitaire. L'ensemble de ces travaux à venir doit contribuer très largement à améliorer la qualité de vie des patients.

## Références

- [1] Lubeck DP, Bennett CL, Mazonson PD, Fifer SK, Fries JF. Quality of life and health service use among HIV-infected patients with chronic diarrhea. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1993;6: 478-84 (Watson A, Samore MH, Wanke CA. Diarrhea and quality of life in ambulatory HIV-infected patients. *Dig Dis Sci* 1996 ; 41 : 1794-800).
- [2] Kaslow RA, Phair JP, Friedman HB, Lyter D, Solomon RE, Dudley J, et al. Infection with the human immunodeficiency virus: clinical manifestations and their relationship to immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1987;107:474-80.
- [3] Call SA, Heudebert G, Saag M, Wilcox CM. The changing etiology of chronic diarrhea in HIV-infected patients with CD4 cell counts less than 200 cells/mm<sup>3</sup>. *AJG* 2000;95:3142-6.
- [4] Weber R, Ledergerber B, Zbinden R, Altwegg M, Pfyffer GE, Sychter MA, et al. Enteric infections and diarrhea in Human immunodeficiency virus-infected persons. *Arch Intern Med* 1999;159:1473-80.
- [5] Gartland M. Avanti 3: a randomized, double blind trial to compare the efficacy and safety of lamivudine plus zidovudine versus lamivudine plus zidovudine plus nelfinavir in HIV1 - infected antiretroviral-naïve patients. *Antivir Ther* 2001;6:127-34.
- [6] Trénado E, Smadja D, Gaigi H. Notification par les patients des effets indésirables par type de traitement anti-VIH ; données d'inclusion de la cohorte. Clermont-Ferrand: Themis. Congrès national de la FNCLS; 2002 [Abstract O2].
- [7] Sherman DS, Fish DN. Management of protease inhibitor-associated diarrhea. *CID* 2000;30:908-14.
- [8] Kosmyna JM, MacArthur RD. Diarrhée et Viracept. Geneva: 12th World AIDS Conference; 1998.
- [9] Easterbrook PJ, Newson R, Ives N, Pereira S, Moyle G, Gazzard BG. Comparison of virologic, immunologic, and clinical response to five different initial protease inhibitor-containing and nevirapine-containing regimens. *JAIDS* 2001;27:350-64.
- [10] Hsyu PH, Flexner C, Chu A, Petersen C. Correlation of efficacy, nelfinavir pharmacokinetics and diarrhea in treatment. Naïve HIV positive patients receiving nelfinavir, zidovudine and lamivudine. Chicago: 41th ICAAC; 2001.
- [11] Poles MA, Fuerst M, McGowan I, Elliott J, Rezaei A, Mark D, et al. HIV-related diarrhea is multifactorial and fat malabsorption is commonly present, independent of HAART. *AJG* 2001;96:1831-7.
- [12] Hoffman M. Oat bran tablets are an effective natural supplement for the management of protease inhibitor-induced diarrhea. St Thomas: 2nd International Conference on Discovery and Clinical Development of Antiretroviral Therapy; 1998 [Abstract LB7].
- [13] Ronagh T, Schröder D. Psyllium husk fiber bars are efficacious in the treatment of protease inhibitor -induced diarrhea. San Francisco: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 [Abstract 1307].
- [14] Jordan, Wilbert C. The success of using pancreatic enzymes in controlling protease inhibitor induced diarrhea in HIV-patients. San Juan, Porto Rico: 1st Annual Research Center for Minority Institutions; 1998 [Abstract].
- [15] Razzeca K, Frye J, Odenheimer S, Davis M, Landeck K. The treatment of nelfinavir-induced diarrhea. Geneva: Conference record of 12th World AIDS Conference; 1998 [Abstract 12383].
- [16] Perez-Rodriguez E, Gonzales J, Kopp B. The role of calcium supplements in the treatment of nelfinavir induced diarrhea. San Francisco: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 [Abstract 1308].