

# Peut-on *survivre* à l'AZT ?

Passé l'enthousiasme suscité par les premiers essais cliniques, d'autres études mettent au jour les effets indésirables et irréversibles de l'AZT. De médicament miracle, l'AZT devient un redoutable poison.

# C

urieusement, les études – indépendantes – ultérieures à celle de 1986 feront montre d'un triomphalisme nettement moins prononcé que les essais de la phase II. Le problème des anémies engendrées par la destruction de la moelle osseuse, typique de ce médicament, mais négligé, quand il n'était tout simplement pas absent des registres lors des essais de 1986, retiendra l'attention des chercheurs qui suivront comme l'un des premiers et des plus dramatiques effets indésirables des patients sous AZT. Indésirables mais inévitables de par la nature même de l'AZT, dans le sens où elle a été avant tout conçue comme une chimiothérapie destinée à freiner la réplication cellulaire. Ses effets se feront ainsi sentir dans tous les tissus qui sont le siège d'une intense activité, en premier lieu la moelle osseuse. Cet effet « secondaire » – l'anémie –, commun à toutes les chimiothérapies, était en fait l'effet « primaire » et une conséquence parfaitement prévisible.

En octobre 1987, une équipe de chercheurs de Los Angeles ouvre le feu : « Nos quatre patients atteints de sida déclaré présentant des antécédents de pneumonie à *Pneumocystis carinii* ont développé une pancytopénie [diminution de tous les constituants sanguins : globules rouges, globules blancs et plaquettes] sévère 12 à 17 semaines après l'initiation du traitement à l'AZT ; cependant, alors que l'arrêt du traitement a pu, pour trois d'entre eux, permettre une restauration partielle de la moelle osseuse en 4 à 5 semaines, pour le quatrième, six mois plus tard, cette restauration se faisait toujours attendre<sup>1</sup>. »

Ce risque d'une irréversibilité des dégâts au niveau de la moelle osseuse est confirmé le 19 novembre 1988 par les chercheurs britanniques Mir et Costello dans *The Lancet* : « Il est préoccupant de constater que les effets de l'AZT sur la moelle osseuse ne sont pas toujours réversibles lorsque le médicament est arrêté [...] Ce constat prend toute sa signification dans le contexte d'une administration de la zidovudine (AZT) chez des séropositifs asymptomatiques<sup>2</sup>. »



Deux semaines plus tard, et dans la même revue, une équipe de médecins de l'hôpital Claude-Bernard, à Paris, publia une étude englobant des centaines de patients, tous sous fortes doses d'AZT pour une durée moyenne de 7 mois. Elle constata qu'en raison de « la toxicité de l'AZT pour la moelle osseuse et du fréquent besoin de recourir à d'autres médicaments présentant eux-mêmes une toxicité sanguine, les doses d'AZT ne purent être maintenues que pour quelques patients ». Les chercheurs français, en bons rabat-joie, semèrent un vent de pessimisme, ajoutant que « chez les patients AIDS et ARC (Aids-Related Complex), la justification de l'administration de fortes doses d'AZT, qui dans de nombreux cas conduit à de fortes toxicités et à l'interruption du traitement, paraît contestable<sup>3</sup> ».

La même année, dans le *NEJM*, une équipe de chercheurs américains remarque après un essai en double aveugle sur des patients atteints de sida que 24 % des individus du groupe AZT avaient développé une anémie, contre 4 % dans le groupe placebo. 21 % des patients dans le groupe AZT avaient eu ainsi besoin de transfusions multiples contre 4 % dans le groupe placebo. Les auteurs de l'étude notent également que 16 % des patients du groupe AZT avaient présenté une neutropénie – baisse des polynucléaires neutrophiles, qui sont des globules blancs, et donc des cellules du système immunitaire – contre 2 % dans le groupe placebo<sup>4</sup>.

### Toxique pour le système immunitaire

Ironie du sort, l'AZT est toxique pour les cellules mêmes qu'elle est censée protéger du méchant VIH. En effet, depuis les premiers jours du succès de la théorie VIH = sida, l'infection et la chute du taux de cellules CD4, gardiennes du système immunitaire, sont considérés comme les signes de l'attaque du virus. Or ces cellules, en tant que sous-groupe de la famille des lymphocytes, sont elles aussi fabriquées par la moelle osseuse. Ceci expliquant cela, en même temps que la diminution des globules rouges, la destruction de la moelle osseuse par l'AZT entraînera celle des globules blancs et de la sous-famille de lymphocytes que constituent les cellules CD4. Cependant, on note très souvent un rebond du taux de CD4 dès l'administration de l'AZT, juste un rebond cependant, qui constitue une réponse du système immunitaire au stress toxique engendré par l'AZT. Une fois la source détruite, le taux de cellules CD4 baisse irrémédiablement, faute de production.

On aboutit alors à une situation pour le moins paradoxale où l'on se retrouve précisément avec le tableau que l'on voulait éviter: la fragilité immunitaire, porte ouverte aux infections

« L'AZT ne peut que précipiter le décès de l'individu. C'est [le sida] une maladie du système immunitaire et l'AZT ne peut qu'affaiblir davantage ce système qui l'est déjà bien assez. »  
Dr Jay Levy, spécialiste du sida

opportunistes. La FDA, après avoir approuvé l'AZT en urgence, prévient, dans un communiqué de presse du 5 mars 1990: « Le médicament [AZT] est susceptible d'inhiber la production de globules rouges et peut réduire le nombre de globules blancs au point que le traitement doit être arrêté de façon à éviter les infections. » Quelques mois plus tard, le Pr Jay Levy, du département de médecine de l'université de Californie à San Francisco ira encore plus loin: « L'AZT ne peut que précipiter le décès de l'individu. C'est [le sida] une maladie du système immunitaire et l'AZT ne peut qu'affaiblir davantage ce système qui l'est déjà bien assez<sup>5</sup>. » Cette mise en garde prend toute sa valeur lorsque l'on apprend que le Pr Jay a dédié sa vie à la recherche sur le sida. Homme de l'ombre aux prises de position parfois en désaccord avec l'orthodoxie à laquelle il appartient pourtant, il découvrit de façon indépendante, en 1983, le VIH, qu'il baptisa AIDS-Associated Retrovirus (ARV).

### Fonte musculaire massive

Un autre effet secondaire présenté par les patients sous AZT immédiatement bien plus visible qu'une baisse du taux de cellules CD4 sera une fonte musculaire massive, et, par ricochet, une perte de poids. Une des premières à tirer la sonnette d'alarme sur cet effet spectaculaire sera le Dr Laura Bessen. Elle écrira en mars 1988 une lettre au *NEJM* sur ce qu'elle-même et d'autres médecins pratiquants avaient pu observer sur les patients sous AZT suivis: « Tous les patients présentaient un tableau clinique de myalgie, avec sensibilité et faiblesse musculaires, et une amyotrophie sévère touchant de façon préférentielle les muscles proximaux. [...] Une perte de poids consécutive à la fonte musculaire fut notée dans tous les cas. Chez un des patients, elle atteignit 18 kg<sup>6</sup>. » Afin qu'il n'y ait aucune confusion possible quant au coupable, Bessen et ses collègues font remarquer qu'ils n'avaient « jamais observé cette maladie avant que la zidovudine (AZT) ne soit disponible ». D'autre part, ils constatèrent que « le syndrome s'améliorait après que le médicament fut arrêté ».

Un chercheur confirme en septembre de la même année dans *The Lancet*: « Une



*myopathie proximale sévère, affectant de façon préférentielle les membres inférieurs, semble constituer une complication fréquente de l'usage à long terme de la zidovudine, même à doses réduites; nous l'avons observé chez 18 % des patients qui ont reçu un traitement s'étalant sur plus de 200 jours<sup>7</sup>. »*

En 1990, un autre chercheur a l'idée de pratiquer des biopsies dans les quadriceps (muscles de l'avant de la cuisse) de patients sous AZT

**L'AZT va se révéler un véritable poison pour ces petites centrales énergétiques de la cellule que sont les mitochondries.**

présentant ce syndrome myalgique. Ce qu'il découvre alors au microscope électronique est édifiant: les fibres musculaires paraissent déchiquetées, quant aux mitochondries à l'intérieur de ces cellules, leur forme et leur taille sont anormales, mais surtout leur nombre est considérablement réduit<sup>8</sup>.

### Poison mitochondrial

Avec cette incursion dans l'intimité des cellules musculaires, nous avons un premier indice quant au mécanisme sous-jacent à un certain nombre de pathologies secondaires au traitement: l'AZT va se révéler un véritable poison pour ces petites centrales énergétiques de la cellule que sont les mitochondries. Ceux qui possèdent quelques restes de leurs cours de sciences naturelles se souviennent que leur rôle principal est la production d'ATP (adénosine triphosphate), l'énergie universelle de l'organisme. Dans un muscle en activité, les besoins en ATP sont extrêmement élevés. C'est pourquoi une seule cellule musculaire peut contenir plusieurs milliers de mitochondries. Sans mitochondries, pas d'ATP; sans ATP, pas d'énergie; sans énergie, pas de contraction musculaire, et sans contraction, à plus ou moins longue échéance, le muscle fond.

### Nécrose cellulaire

Mais comment l'AZT, censée s'attaquer à la réplication du VIH, en vient-elle à affecter les mitochondries? Nous avons vu que l'AZT est un terminateur de chaîne capable d'empêcher la réplication de l'ADN, de n'importe quel ADN qui passe à sa portée. Or, les mitochondries possèdent elles aussi quelques copies d'ADN, l'ADN mitochondrial (ADNmt): l'AZT va donc également perturber la réplication de l'ADNmt. Et de façon regrettable, l'enzyme



qui joue un rôle central dans la réplication de l'ADN mitochondrial, l'ADNmt polymérase, est encore plus vulnérable à l'AZT que la polymérase qui intervient dans la réplication de l'ADN nucléaire (ADN polymérase). L'ADN mitochondrial sera donc bien davantage touché que l'ADN nucléaire. Cela est d'autant plus ennuyeux que les mitochondries ne servent pas seulement à courir un 100 mètres: de nombreux autres organes ont des besoins énergétiques tout aussi élevés que les muscles squelettiques et souffriront tout autant d'une atteinte mitochondriale, avec des manifestations cependant moins visibles à première vue qu'un quadriceps fondu. Un chercheur français, le Dr Marc Tardieu, décrit parfaitement la diversité des tableaux présentés: « Ce rôle central de la mitochondrie dans l'utilisation cellulaire des substrats énergétiques et la régulation de la mort cellulaire indique que l'expression clinique est souvent

Ces effets indésirables de l'AZT sont tels que, dès 1990, une étude hollandaise conclut à l'impossibilité pour les patients de supporter les doses prévues.

paroxystique et associée à une nécrose cellulaire lors de "crises énergétiques", c'est-à-dire d'une décompensation métabolique secondaire à une demande énergétique supplémentaire liée, par exemple, à une infection intercurrente. L'expression est plus fréquente dans les muscles ou dans le système nerveux central, qui ont une demande énergétique intense, mais tous les organes peuvent être touchés, associant de façon très variable des insuffisances hépatiques, des atteintes pancréatiques, digestives, rénales, hématopoïétiques, etc.<sup>9</sup> »

#### **Pourtant toujours prescrite**

En 1991, des chercheurs japonais avaient déjà mis en évidence des altérations importantes de l'ADNmt du foie chez les souris suite à l'administration d'AZT. Leur conclusion est explicite: « Il est urgent de mettre au point un autre médicament que l'AZT pour les patients atteints de sida de façon à remplacer au plus tôt

cette substance toxique<sup>10</sup>. » Peut-être pas assez explicite après tout puisque, vingt ans plus tard, l'AZT entre toujours dans la composition de plusieurs préparations d'antirétroviraux. Qui plus est, elle reste à la base de la lutte contre la transmission mère-enfant du VIH. Les experts ont dû juger que les femmes enceintes et les nourrissons sont, une fois n'est pas coutume, particulièrement résistants aux effets toxiques des médicaments.

Ces effets indésirables de l'AZT sont tels que, dès 1990, une étude hollandaise conclut à l'impossibilité pour les patients de supporter les doses prévues : elles durent être revues à la baisse pour 68 % d'entre eux au bout d'un an, et au bout de deux ans pour 87 % des patients<sup>11</sup>.

### Premier revers sérieux : l'essai Concorde

Les deux seuls essais randomisés « en double aveugle » jamais effectués ayant été interrompus « pour raisons éthiques » dès les premiers signes d'un résultat en faveur de l'AZT, de nombreuses questions sur ses effets à long terme restaient toujours en suspens. Cependant, au sein de la communauté gay, un début

de réponse s'imposa précocement : bien avant qu'elle soit décrite dans les pages des revues médicales, la face cachée de l'AZT s'y révélait déjà dans toute sa laideur. Du côté de la recherche scientifique, une équipe composée de médecins britanniques et français venait de concevoir un autre essai randomisé en double aveugle du nom de code « Concorde », pour tenter sérieusement – aucune clause n'était prévue pour permettre de l'interrompre prématurément – de répondre à ces questions des effets à long terme de l'AZT sur des patients asymptomatiques. Entre les mois d'octobre 1988 et 1991, 1749 séropositifs asymptomatiques furent recrutés, puis répartis au hasard : 877 d'entre eux furent placés immédiatement sous AZT dès leur incorporation dans l'essai (AZT Immediate : AZT Imm), les 872 restants reçurent à la place un placebo qui se transformait en AZT dès l'apparition des symptômes (AZT Deferred : AZT Def). Quoique non financée par Burroughs Wellcome, l'étude Concorde dépendait de la compagnie pour l'approvisionnement en médicaments : en contrepartie,

deux de ses employés s'invitèrent au sein de l'équipe, et, avec eux, les premiers désaccords sur ce qui devait être considéré comme preuve de l'efficacité du médicament. Du côté des chercheurs, on souhaitait se concentrer avant tout sur l'efficacité vis-à-vis de la prolongation de la vie ou de l'amélioration de la santé. Les envoyés de Burroughs Wellcome, quant à eux, préféraient se baser sur le taux de cellules CD4 qui présentait l'avantage d'être visible très tôt. « *Simple mesure cosmétique* », rétorquait le leader de l'étude, le Pr Ian Weller, qui savait pertinemment à quel point l'AZT était susceptible d'augmenter artificiellement (et dans un premier temps seulement) le taux de CD4 sans que cela ne se traduise par une quelconque amélioration de la santé de l'individu. Les chercheurs finirent par obtenir gain de cause : les critères retenus furent la survie, les effets indésirables sérieux et la progression vers la maladie<sup>12</sup>.

### Pas de différence significative

Sept mois avant la date prévue pour la clôture de l'essai, l'équipe Concorde se réunit pour un premier bilan des résultats. L'étude battait d'ores et déjà le record de suivi en durée de patients asymptomatiques sous AZT. Allait-on enfin pouvoir répondre à la question : « *Le fait de prendre l'AZT précocement présentait-il des bénéfices sur le long terme ?* »

Ils n'en trouvèrent aucun : prendre l'AZT avant l'apparition des symptômes n'entraînait pas de différence significative quant à la survie. Pire encore, les chiffres montraient que le nombre de décès était supérieur dans le groupe ayant pris l'AZT précocement : dans le temps de l'étude, 172 participants décédèrent, 96 dans le groupe qui avait pris de l'AZT dès l'intégration dans l'étude, contre 76 dans le groupe qui avait attendu pour ce faire l'apparition des symptômes. Cependant, compte tenu de la taille réduite de la cohorte étudiée, les chercheurs se montrèrent prudents et considérèrent que cette différence n'était pas statistiquement significative. Et pour couronner le tout, les résultats révélèrent l'absence de corrélation entre un taux de CD4 élevé et une survie prolongée. Les chercheurs conclurent : « *Il semblerait que nous ayons affaire à un marqueur de substitution potentiellement trompeur.* » Et pourtant, c'est sur cette mesure, que l'équipe Concorde venait d'invalider, que la compagnie s'était basée pour annoncer les résultats triomphants de ses propres essais.

### Signes de nervosité

L'équipe Concorde entreprit la rédaction d'un résumé de ses premiers résultats, mais plus la date prévue pour sa publication dans *The Lancet* approchait, plus les représentants de la compagnie montraient des signes évidents de nervosité : comment atténuer la portée des résultats de l'étude ? Les chercheurs souhaitaient exprimer leurs « *sérieux doutes* » concernant la validité de la mesure du taux de cellules CD4.

Les employés de Burroughs Wellcome firent pression pour que le qualificatif de « sérieux » soit retiré. Virtuellement, chaque mot fit ainsi l'objet d'un accrochage entre chercheurs et envoyés de la compagnie. Ce fameux résumé finit par être publié dans *The Lancet* du mois d'avril 1993. La nervosité des représentants de Burroughs Wellcome était amplement justifiée : en une seule journée, l'action de la compagnie chuta de 7 %.

Dans une tentative désespérée de limiter les dégâts, la compagnie s'empressa de briefer la presse dans les locaux de son siège londonien sur la « bonne façon » d'interpréter les résultats. Alors que l'étude Concorde venait d'exposer exactement le contraire, elle soutint aux journalistes que si l'analyse des résultats avait été correctement faite, elle aurait abouti à la même conclusion que leurs études à court terme, à savoir qu'un traitement précoce par AZT prolongeait la durée de vie et que le taux de CD4 était en corrélation directe avec les pronostics de survie. Cette attitude, pour choquante qu'elle soit, ne surprit pas outre mesure le Pr Weller : « *Lorsqu'une étude débouche sur des résultats compromettants pour une compagnie telle que Burroughs Wellcome avec autant d'intérêts financiers en jeu, c'est l'interprétation des résultats qui est jugée coupable et la compagnie tentera par tous les moyens de tempérer la signification des résultats, de la déformer, pour parvenir à une conclusion complètement enjolivée à partir de données qui semblent pourtant indéniables*<sup>13</sup>. »

### Le rêve brisé

En décembre 1993, l'équipe Concorde au grand complet (chercheurs et envoyés de Burroughs Wellcome) se réunit dans un hôtel proche de Roissy-Charles-de-Gaulle pour approuver le texte de son rapport définitif. Sa conclusion : « *Les résultats de Concorde ne parlent pas en faveur d'une administration précoce de la zidovudine (AZT) en monothérapie chez des adultes asymptomatiques* » n'était bien évidemment pas du goût de la compagnie qui était déjà parvenue à la faire effacer du premier résumé. Cette fois cependant, les chercheurs tinrent bon et, tard dans la soirée, les représentants de Burroughs Wellcome firent savoir qu'il était hors de question qu'ils approuvent un tel rapport et refusèrent de le signer. Quant aux autres critères évalués par l'étude, la progression de la séropositivité vers le sida ou vers la mort fut quasi identique dans les deux groupes (176 AZT Imm/ 171 AZT Def) ; 99 AZT Imm et 38 AZT Def avaient dû cesser le traitement

pour cause d'effets indésirables.

C'était la première fois que la face cachée de l'AZT était ainsi exposée et, en dépit du fait que les chercheurs n'avaient pas souhaité considérer cette différence comme significative d'un point de vue statistique, le nombre de décès avait été supérieur dans le groupe où l'AZT avait été administrée avant l'apparition des symptômes, ce qui conduisit Martin Welz, rédacteur en chef du magazine sud-africain *Noseweek*, un des premiers à défendre la position réservée du président Thabo Mbeki vis-à-vis des antirétroviraux<sup>14</sup>, à déclarer que « *tout médecin, scientifique ou chercheur en médecine qui a administré de l'AZT à un patient atteint de sida ou un patient séropositif depuis les essais Concorde s'est rendu complice de meurtre*<sup>15</sup>. »

Si elle sonna la fin du beau rêve disant qu'on avait réussi du premier coup à mettre la main sur le médicament miracle, l'étude Concorde ne signifia pas pour autant la mise au placard de l'AZT. L'industrie se tenait déjà prête avec un projet de reconversion, et même deux. Elle sera bientôt intégrée aux trithérapies qui apparaîtront en 1996 pour traiter l'infection au VIH chez les adultes, mais surtout, et de façon assez surprenante considérant la vulnérabilité des populations ciblées, elle sera approuvée dès 1994 en monothérapie pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH. Elle sera en conséquence administrée aux femmes enceintes séropositives pendant les deux derniers trimestres de leur grossesse, en intraveineuse pendant l'accouchement, et aux nourrissons sous forme de sirop pendant leurs six premières semaines de vie. Après que l'AZT se fut révélée inefficace à ralentir la progression vers la maladie et à prolonger l'espérance de vie chez les adultes, il semble que l'industrie soit parvenue à jouer sa dernière carte : la prévention de l'infection au VIH chez les nouveau-nés.

### Et le risque de cancer ?

Une autre mauvaise nouvelle apparut en 1990. Une équipe de chercheurs du NCI s'intéressa au sort des participants de la phase I des essais – à l'époque dirigés par Sam Broder – et exposa le fait que la moitié des patients qui étaient à présent sous AZT depuis trois ans avaient développé un lymphome non hodgkinien (LNH). Les auteurs de l'étude mirent en garde : « *La zidovudine possède des propriétés mutagènes*<sup>16</sup>. » L'establishment se rua pour défendre l'AZT et parvint à faire passer cette nouvelle somme toute assez déprimante en quelque chose de plutôt positif : les patients

« Tout médecin, scientifique ou chercheur en médecine qui a administré de l'AZT à un patient atteint de sida ou un patient séropositif depuis les essais Concorde s'est rendu complice de meurtre. »  
Martin Welz, rédacteur en chef de *Noseweek*

vivaient à présent suffisamment longtemps pour avoir la possibilité de décéder de ce type de cancer. Paul Volberding, le chercheur qui conduisit l'essai ACGT019 qui devait aboutir à l'approbation de l'AZT pour les séropositifs asymptomatiques, alla jusqu'à déclarer : « *Nous voyons ces lymphomes comme une rançon de notre succès [...] plutôt que comme un appel à la prudence.* » La prudence aurait pourtant semblé de mise au regard du fait que seuls 3 % des malades du sida développent ce type de lymphome sans traitement contre 50 % sous AZT<sup>17</sup>.

Cet état de fait n'aurait dû surprendre personne puisque le potentiel cancérigène de l'AZT était connu de la FDA depuis 1986. En effet, parmi les documents que la FDA fut contrainte de remettre à John Lauritsen sous le Freedom of Information Act, figurait une analyse de l'AZT effectuée par un toxicologue interne à la FDA, le Dr Harvey Chernov. En procédant à une série de tests, le toxicologue remarqua que l'AZT entraînait « *des altérations chromosomiques dans un essai in vitro avec des lymphocytes humains* ». Chernov procéda ensuite à des essais de transformation sur la cellule (essais conçus pour tester le potentiel cancérigène d'une substance) qui se révélèrent positifs : l'AZT était susceptible de générer des cancers.

### La FDA savait...

La précipitation à approuver l'AZT inquiétait au plus haut point Chernov. Le protocole habituel – qui avait sa raison d'être – n'était pas respecté. L'ordre des études était inversé au mépris des règles de sécurité les plus élémentaires. Il écrivit alors : « *Les standards de la FDA auraient demandé des tests précliniques bien plus complets. Cependant, l'urgence à développer un médicament antisida a été si forte que les tests cliniques ont précédé les tests précliniques habituels. Alors que les résultats de l'étude clinique sont déjà disponibles, les résultats des études justificatives précliniques ne le sont toujours pas*<sup>18</sup>. » En d'autres termes, selon Chernov, on faisait n'importe quoi avec un seul objectif en tête : achever le processus d'homologation en un temps record. Considérant les données qu'il avait en sa possession, Chernov émit un avis défavorable à l'approbation de l'AZT. L'analyse du toxicologue et l'avis l'accompagnant furent transmis à la FDA le 29 décembre 1986. En conséquence, lors de la fameuse réunion du 16 janvier 1987 qui devait aboutir à l'autorisation de mise sur le marché de l'AZT, la FDA savait parfaitement ce qu'il en était.

Le potentiel  
cancérigène  
de l'AZT  
était connu  
de la FDA  
depuis  
1986.

Comme nous le soulignons en introduction, il est vrai que le contexte n'était guère favorable à une réflexion posée. Les critères de prescription – et les croyances – de l'époque supposaient que l'AZT, administrée à des individus malades à qui il ne restait que peu de temps à vivre, pouvait leur faire gagner quelques mois : l'heure n'était pas à s'inquiéter du risque de cancer. Cependant, au moment où parut l'étude des chercheurs du NCI, la donne avait déjà changé : l'AZT est en passe d'être approuvée pour des séropositifs asymptomatiques et susceptibles en conséquence d'être administrée à long terme. N'aurait-il pas été judicieux dès lors de prendre en compte ce risque de cancer ?

Le 18 décembre 2009, le Californian Office of Environmental Health Hazard Assessment ajouta l'AZT à la liste des substances reconnues cancérigènes et toxiques pour la reproduction. Quelles seront les conséquences à long terme de l'exposition *in utero* pour les enfants de mères séropositives traitées à l'AZT ? ●

### NOTES

1. P. S. Gill *et al.*, « Azydothymidine Associated with Bone Marrow Failure in the Acquired Immunodeficiency Syndrom (AIDS) », *Ann. Int. Med.* 1987 ; 107: 502-505.
2. N. Mir, C. Costello, « Zidovudine and bone marrow », *The Lancet*, 1988; ii: 1195-1196.
3. E. Dourmon *et al.*, « The Claude Bernard Hospital AZT Study Group. Effects of zidovudine in 365 consecutive patients with AIDS or AIDS-related complex », *The Lancet*, 1988; ii: 1297-1302.
4. D. D. Richman *et al.*, « The Toxicity of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex », *NEJM*, 1987 ; 317: 192-197.
5. *Newsday*, 12 juin 1990.
6. L. Bessen, « Severe Polymyositis-like Syndrome Associated with Zidovudine Therapy of AIDS and ARC », *NEJM*, 17 mars 1988 ; 708.
7. M. Helbert *et al.*, « Zidovudine-associated myopathy », *The Lancet*, 17 septembre 1988 ; 2:689-90.
8. M. Till, K. B. MacDonnel, « Myopathy with Human Deficiency Virus type 1 (HIV-1) infection: HIV-1 or Zidovudine? » *Ann. Int. Med.*, 1990 ; 113 (7): 492-494.
9. M. Tardieu, « Les cytopathies mitochondriales liées aux traitements antirétroviraux », *Médecine thérapeutique* volume 8, 59-63, numéro spécial janvier 2002, Sida 2001.
10. M. Hayakawa, L. Ogawa, S. Sugiyama, M. Tanaka, T. Ozawa, « Massive conversion of guanosine to 8-hydroxy-guanosine in mouse liver mitochondrial DNA by administration of azidothymidine », *Biochem. Biophys. Res. Co.* 1991 ; 176:87-93.
11. R. van Leeuwen *et al.*, « Failure to maintain high-dose treatment regimens during long-term use of zidovudine in patients with symptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection », *Genitourin Med.* 1990 ; 66: 418-422.
12. « A Ray of Hope », documentaire BBC, 1996.
13. Interviewé par Joan Shenton dans le documentaire AZT : *Cause for Concern*.
14. Voir NEXUS n° 79, « Sida en Afrique : un cache-misère », p. 44-51.
15. Dans *The Truth on AZT*, documentaire sud-africain de Vivienne Vermaak (1999).
16. J. M. Pluda *et al.*, « Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy », *Ann. Intern. Med.*, 1990 ; 113: 276-282.
17. Peter Duesberg, *Inventing the AIDS Virus*, Regnery Publishing 1996, p. 327.
18. Harvey I. Chernov, *Review & Evaluation of Pharmacology & Toxicology Data*, NDA 19-655, 29 décembre 1986 (FDA document obtained under the Freedom of Information Act).