

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse  
<http://www.catie.ca/ts.nsf>

## Table des matières

### I AGENTS ANTI-VIH

A. Retour d'un inhibiteur de la maturation	1
B. Le raltégravir (Isentress)	3
C. Le raltégravir—résultats après deux ans	3
D. Le raltégravir comme traitement de première intention	5
E. Le darunavir—résultats favorables après deux ans	5

### II CANCER

A. Préoccupations concernant le risque de cancer associé au raltégravir	7
B. Prévoir le risque de lymphome	8

## I AGENTS ANTI-VIH

### A. Retour d'un inhibiteur de la maturation

Afin de pouvoir créer de nouvelles copies de lui-même, le VIH doit infecter des cellules du système immunitaire appelées cellules T CD4+. Une fois à l'intérieur de celles-ci, le VIH en prend le contrôle et les transforme en mini-usines à virus.

L'action des médicaments anti-VIH consiste à interférer avec le processus de réplication du virus (les étapes menant à la production de nouveaux virus). La plupart de ces médicaments ciblent spécifiquement des enzymes virales et les empêchent de faire leur travail. Bien qu'il existe une vingtaine de médicaments approuvés pour le traitement du VIH, plusieurs d'entre eux ont une structure chimique semblable et appartiennent aux groupes suivants :

- inhibiteurs de la transcriptase inverse
- inhibiteurs de la protéase
- antagonistes (inhibiteurs) des co-récepteurs
- inhibiteurs de l'intégrase
- inhibiteurs de fusion

Puisque de nombreux médicaments anti-VIH appartiennent aux mêmes familles « chimiques », si le VIH acquiert une résistance à un membre d'une famille, il peut apprendre à résister aux autres membres de la famille aussi, du moins jusqu'à un certain degré. Ce phénomène s'appelle la résistance croisée et il peut avoir pour effet de limiter les options de traitement futures du patient concerné. La résistance croisée est un problème qui souligne le besoin de nouveaux traitements efficaces.

### Le bévirimat

Des chercheurs américains ont mis au point un composé anti-VIH novateur appelé PA-457 ou

produit par



**Canadian AIDS Treatment  
Information Exchange**  
Réseau canadien  
d'info-traitements sida

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

bévirimat diméglumine. Ce médicament appartient à une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs de la maturation. Le bévirimat est le premier membre de cette nouvelle classe.

Ce médicament a un passé douteux. Lorsqu'il a été mis au point par la société Panacos Pharmaceuticals Inc., les données préliminaires étaient prometteuses. Toutefois, le développement du bévirimat a ensuite stagné pendant plusieurs années parce que Panacos avait des problèmes. Entre autres, les chercheurs s'étonnaient de constater qu'une proportion considérable de leurs sujets séropositifs étaient résistants au bévirimat. C'était un phénomène bizarre puisque les inhibiteurs de la maturation du VIH n'avaient jamais été utilisés dans le cadre d'essais cliniques auparavant, alors les chercheurs étaient vraiment perplexes. Explication possible de cette résistance virale inattendue : chez certaines personnes, il semblerait que le VIH subisse des mutations naturelles qui rendent ces médicaments inefficaces dès le début.

### **Myriad prend la relève**

Panacos a ensuite vendu son médicament à une autre compagnie appelée Myriad Pharmaceuticals Inc., qui a son siège social à Salt Lake City. Myriad a rebaptisé le bévirimat le MPC-4326. Cette compagnie travaille aussi à la mise au point de deux autres inhibiteurs de la maturation appelés MPC-9055 et MPC-461359. De ces trois médicaments, le MPC-4326 (autrefois le bévirimat) en est au stade le plus avancé de son développement.

Offert dans un premier temps sous forme liquide, le MPC-4326 existe désormais sous forme de comprimés, et ces derniers sont utilisés dans les essais cliniques.

Afin de pouvoir poursuivre le développement du MPC-4326, Myriad doit trouver un moyen de prédire quelles personnes séropositives sont susceptibles de résister d'emblée à ce médicament. Selon des informations déjà rendues publiques, Myriad serait en train de nouer des liens avec Virco BVBA, une compagnie belge se spécialisant dans les outils diagnostiques, dans le but de mettre au point un test susceptible de détecter la résistance aux inhibiteurs de la maturation. Virco semble avoir développé un test de résistance génotypique qui permette de déceler la résistance au MPC-4326. Des chercheurs ont eu recours à ce test pour refaire l'analyse d'un nombre limité d'échantillons de sang recueillis lors d'essais

cliniques précédents. Ils ont trouvé que des baisses considérables de la charge virale (environ 1,26 log) étaient possibles lorsque le MPC-4326 était utilisé chez des personnes qui n'y étaient pas résistantes.

Espérons que les chercheurs apprendront à mieux interpréter les résultats de ce nouveau test au cours des prochains mois. Un essai clinique de phase 2b est prévu pour le MPC-4326 en Amérique du Nord plus tard cette année. Des personnes séropositives déjà traitées seront recrutées pour ce dernier.

Les résultats d'un essai clinique précédent sur le MPC-4326 suggèrent que ce médicament est bien toléré, des maux de tête légers étant l'effet secondaire le plus courant.

De nombreux médicaments anti-VIH sont dégradés dans le foie et les reins par plusieurs enzymes différentes. Le MPC-4326 offre l'avantage de ne pas être dégradé dans les voies enzymatiques habituelles du foie, ce qui laisse espérer une réduction des risques d'interactions médicamenteuses importantes. Le MPC-4326 est métabolisé dans le foie par la même famille d'enzymes (UGT) qui métabolisent d'autres médicaments anti-VIH comme le raltégravir (Isentress). Les reins participent très peu au métabolisme du MPC-4326. Par conséquent, très peu d'autres médicaments anti-VIH auront un impact sur la façon dont le MPC-4326 est métabolisé dans le corps. De plus, des études de laboratoire laissent croire que le MPC-4326 n'exerce aucun effet inhibiteur sur les enzymes hépatiques du cytochrome P450 3A4 qui métabolise de nombreux médicaments anti-VIH. Ainsi, il est peu probable que le MPC-4326 influence le métabolisme d'autres médicaments anti-VIH et qu'il ait un impact important sur leurs niveaux dans le corps.

### **RÉFÉRENCES :**

1. Beelen A, Otto J, Fidler M, et al. Phase 1, single ascending oral dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a novel HIV-1 maturation inhibitor in HIV-negative, healthy volunteers. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 8–11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 570.
2. Van Baelen K, Salzwedel K, Rondelez E, et al. Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 to the maturation inhibitor bevirimat is modulated by baseline polymorphisms in Gag spacer peptide 1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009 May;53(5):2185-8.
3. Adamson CS, Waki K, Ablan SD, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 resistance to protease inhibitors on evolution of resistance to the maturation inhibitor

bevirimat (PA-457). *Journal of Virology*. 2009 May;83(10):4884-94.

4. Malet I, Wirden M, Derache A, et al. Primary genotypic resistance of HIV-1 to the maturation inhibitor PA-457 in protease inhibitor-experienced patients. *AIDS*. 2007 Apr 23; 21(7):871-3.

5. Connor A, Evans P, Doto J, et al. An oral human drug absorption study to assess the impact of site of delivery on the bioavailability of bevirimat. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2009 May;49(5):606-12.

6. Smith PF, Ogundele A, Forrest A, et al. Phase I and II study of the safety, virologic effect, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of single-dose 3-o-(3',3'-dimethylsuccinyl) betulinic acid (bevirimat) against human immunodeficiency virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007 Oct;51(10):3574-81.

7. Yebra G, Holguín A. The maturation inhibitor bevirimat (PA-457) can be active in patients carrying HIV type-1 non-B subtypes and recombinants. *Antiviral Therapy*. 2008;13(8):1083-5.

8. Martin DE, Galbraith H, Schettler J, et al. Pharmacokinetic properties and tolerability of bevirimat and atazanavir in healthy volunteers: an open-label, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*. 2008 Oct;30(10):1794-805.

9. Martin DE, Smith P, Wild C, et al. In vitro and in vivo disposition of PA-457, a novel inhibitor of HIV-1 maturation. In: *Program and abstracts of the 15th International Conference on AIDS*, 11-16 July 2004, Bangkok, Thailand. Abstract WePeA5644.

## B. Le raltégravir (Isentress)

Le raltégravir agit en inhibitant l'action d'une enzyme du VIH appelée intégrase. C'est le premier inhibiteur de l'intégrase approuvé pour le traitement de l'infection au VIH. Le raltégravir a été mis au point à l'intention des patients séropositifs déjà traités. Toutefois, comme le raltégravir s'est révélé très efficace chez des patients qui n'avaient jamais reçu de traitements anti-VIH, il est maintenant utilisé dans le cadre de traitements de première intention. Le raltégravir se prend deux fois par jour, avec ou sans aliments.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous examinons les résultats d'essais cliniques sur le raltégravir. Nous nous intéressons particulièrement aux résultats suivants :

- résultats obtenus après deux ans d'un traitement comportant du raltégravir
- résultats intérimaires d'un essai sur le raltégravir à titre de traitement de première intention
- examen des cas de cancer signalés lors des essais sur le raltégravir

## C. Le raltégravir—résultats après deux ans

Les premiers essais cliniques sur le raltégravir ont duré relativement peu de temps. Puisque le raltégravir appartient à une nouvelle classe de médicaments anti-VIH, il est important que les patients qui en prennent soient suivis de près afin de pouvoir déceler des effets secondaires éventuels. Ainsi, les autorités réglementaires de l'Union européenne et des États-Unis ont demandé au fabricant du raltégravir, la société pharmaceutique Merck, de continuer à suivre l'état de santé des patients recevant ce médicament pendant cinq ans. Dans cet article, nous présentons les résultats obtenus lors de deux essais cliniques sur le raltégravir : Benchmrk 1 et Benchmrk 2.

### Détails de l'étude

Le raltégravir a été utilisé par des personnes séropositives dont le VIH était résistant aux classes de médicaments anti-VIH couramment utilisées. Tous les participants ont reçu ce que les chercheurs qualifiaient d'un traitement de base optimisé (TBO), soit une combinaison de médicaments anti-VIH choisie en fonction des antécédents de traitement et du profil de résistance de chaque participant.

Les participants ont été affectés au hasard, selon un ratio de 2 : 1, à l'un des deux groupes suivants :

- raltégravir 400 mg deux fois par jour et un traitement de base optimisé (TBO) : 466 participants
- raltégravir factice (placebo) et un TBO : 237 participants

Le profil moyen des participants était le suivant au moment de leur admission à l'étude :

- 12 % de femmes, 88 % d'hommes
- 46 ans
- compte de CD4+ – 120 cellules
- charge virale – 50 000 copies

### Résultats—après 96 semaines

Dans l'ensemble, les participants avaient une charge virale sous la barre des 50 copies dans les proportions suivantes :

- raltégravir + OBT – 57 %
- placebo + OBT – 26 %

Cette différence est significative du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuable au hasard seulement.

### Les combinaisons vues de près

Dans cet essai clinique mené chez des patients déjà traités, ceux qui n'avaient pas utilisé antérieurement de nouveaux médicaments anti-VIH puissants—notamment le T-20 (Fuzeon) ou le darunavir (Prezista)—ont reçu ces derniers dans le cadre de leur TBO, ce qui leur a permis de voir leur charge virale chuter sous la barre des 50 copies dans les proportions suivantes :

- raltégravir + OBT (comportant du T-20 et du darunavir) – 79 %
- placebo + OBT (comportant du T-20 et du darunavir) – 63%

Lorsque le darunavir était le seul nouveau médicament puissant utilisé, les résultats ont été les suivants :

- raltégravir + OBT (comportant du darunavir) – 71 %
- placebo + OBT (comportant du darunavir) – 40 %

Si aucun nouveau médicament puissant n'était utilisé, les résultats virologiques (charge virale supprimée) ont été les suivants :

- raltégravir + OBT – 57 %
- placebo + OBT – 19 %

Ces résultats confirment que le raltégravir possède une puissante activité anti-VIH. De plus, lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments actifs, les résultats s'améliorent.

Il faut se rappeler que les participants à cet essai clinique avaient déjà été traités et disposaient donc de moins d'options de traitement. Comme ils avaient un compte de CD4+ relativement faible (une moyenne de 120 cellules au début de l'étude), ces participants couraient un risque accru d'éprouver plusieurs problèmes de santé. Chose peu surprenante, quelques décès attribuables au sida ont été signalés. Toutefois, les événements suivants étaient moins susceptibles de se produire chez les personnes recevant du raltégravir :

- infections récurrentes liées au sida
- nouvelles infections liées au sida
- décès

En moyenne, le compte de CD4+ des patients recevant du raltégravir a augmenté de 123 cellules après 96 semaines de traitement, comparativement

à une augmentation de 49 cellules chez les participants sous placebo. Cette différence est significative du point de vue statistique.

### Effets secondaires—dans l'ensemble

Comme tous les participants se portaient plutôt mal lors de leur admission à cet essai, ils étaient peut-être plus susceptibles aux effets secondaires. Vu que leur état de santé ne s'est pas beaucoup amélioré durant l'essai, il est possible que les patients sous placebo étaient plus sujets à des effets secondaires sérieux.

### Effets secondaires—symptômes

Les effets secondaires suivants étaient plus fréquents chez les participants recevant le placebo :

- diarrhée
- nausée
- maux de tête
- vomissements

Cependant, les participants du groupe raltégravir se plaignaient plus souvent de fatigue.

### Effets secondaires—tests de laboratoire

On a obtenu peu de résultats de laboratoire sérieusement anormaux au cours de cette étude. Il est difficile d'évaluer quels résultats anormaux étaient attribuables au raltégravir en se fondant sur les données fournies par la compagnie Merck. Par exemple, on a observé un taux de cholestérol élevé chez davantage de patients du groupe raltégravir (10 %) que chez les patients sous placebo (6 %). Toutefois, le raltégravir n'avait pas causé ce genre de problème lors des essais cliniques antérieurs. De plus, ces problèmes de cholestérol auraient pu être causés par d'autres médicaments faisant partie des TBO des patients, dont plusieurs comportaient probablement du ritonavir (Norvir). De toute façon, cette différence n'est pas significative du point de vue statistique.

### Résumé

Utilisé dans le cadre d'une multithérapie antirétrovirale, le raltégravir a fait preuve d'une efficacité considérable et durable durant cette étude. Chez les participants ayant reçu un TBO comportant des médicaments anti-VIH actifs, jusqu'à 79 % de ceux qui ont pris du raltégravir avaient une charge virale sous la barre des 50 copies après deux ans de traitement. De façon générale, le raltégravir était bien toléré.

RÉFÉRENCE :

1. Steigbigel R, Cooper D, Eron J, et al. 96-week results from BENCHMRK 1 and 2, Phase III studies of raltegravir in patients failing ART with triple-class-resistant HIV. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 8–11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 571b.

## D. Le raltégravir comme traitement de première intention

Le raltégravir s'est révélé utile pour le traitement des personnes ayant déjà reçu d'autres médicaments anti-VIH. De plus, lorsque ce médicament a été utilisé dans le cadre d'un traitement de première intention et comparé à un régime comportant de l'éfavirenz (Sustiva), il s'est montré aussi efficace que ce dernier.

### Détails de l'étude

Des chercheurs des Amériques, de l'Europe et de l'Asie-Pacifique ont recruté 562 personnes séropositives qui n'avaient jamais utilisé de médicaments anti-VIH et les ont réparties au hasard à l'un des groupes suivants :

- groupe raltégravir : raltégravir en association avec une combinaison de ténofovir et de FTC (Truvada) à dosage fixe – 281 volontaires
- groupe éfavirenz : éfavirenz en association avec une combinaison de ténofovir et de FTC (Truvada) à dosage fixe – 282 volontaires

Le profil moyen des participants était le suivant au début de l'étude :

- 19 % de femmes, 81 % d'hommes
- âge – 37 ans
- compte de CD4+ – 208 cellules
- charge virale – 100 000 copies
- 7 % étaient porteurs de l'hépatite B ou C
- 15 % avaient des antécédents d'infections liées au sida

### Résultats

Après une année, la charge virale des participants était inférieure à la barre des 50 copies dans les proportions suivantes :

- groupe raltégravir – 86 %
- groupe éfavirenz – 82 %

Le compte de CD4+ des participants a évolué comme suit au cours de l'année :

- groupe raltégravir – gain de 189 cellules
- groupe éfavirenz – gain de 163 cellules

Les résultats de cette étude de non-infériorité montrent clairement que les combinaisons comportant du raltégravir ne sont pas moins efficaces que celles comportant de l'éfavirenz. Ce constat suggère une efficacité égale des deux combinaisons.

Il est à noter que la combinaison comportant du raltégravir a provoqué moins d'effets secondaires. De plus, les chercheurs ont souligné les caractéristiques suivantes du raltégravir :

- Il a provoqué moins d'effets secondaires touchant le système nerveux central (cerveau et moelle épinière).
- Il pouvait être utilisé sans danger chez des personnes porteuses des virus de l'hépatite B ou C.
- Il était efficace contre des souches du VIH qui se trouvent couramment à l'extérieur des pays à revenu élevé.

Le raltégravir continuera d'être éprouvé à titre de traitement de première intention au cours des prochaines années, et on peut s'attendre à ce qu'il soit approuvé à cette fin pour le traitement des personnes vivant avec le VIH.

RÉFÉRENCE :

1. Lennox J, Dejesus E, Lazzarin A, et al. Subgroup analyses from STARTMRK, a Phase III study of raltegravir-based vs. efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve HIV-infected patients. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 8–11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 573.

## E. Le darunavir—résultats favorables après deux ans

Le darunavir (Prezista) est un médicament anti-VIH puissant. Lorsqu'il était pris deux fois par jour dans le cadre d'une multithérapie, le darunavir contribuait à augmenter le compte de CD4+ et à réduire la charge virale de la plupart des patients déjà traités qui ont participé aux essais cliniques.

Les résultats des essais cliniques laissent croire que le darunavir univoque (800 mg une seule fois par jour) et le ritonavir univoque à faible dose (100 mg) peuvent être une composante efficace d'une multithérapie antirétrovirale de première intention. Le fabricant du darunavir, Tibotec, conduit actuellement un essai clinique à long terme appelé Artemis qui durera quatre ans. Pour cette étude, on a recruté 689 personnes séropositives qui n'avaient jamais été exposées à des

médicaments anti-VIH. Les chercheurs les ont affectés au hasard à l'un des groupes suivants :

- darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg), une fois par jour
- lopinavir (800 mg) + ritonavir (200 mg) dans un seul comprimé (Kaletra), pris une ou deux fois par jour; la plupart des participants prenaient leur Kaletra en deux prises quotidiennes

Tous les participants ont également reçu une combinaison à dosage fixe appelée Truvada, laquelle contient les deux médicaments anti-VIH suivants :

- ténofovir (Viread)
- FTC (emtricitabine, Emtriva)

Le profil moyen des participants au moment de leur inscription à l'étude Artemis était le suivant :

- 30 % de femmes, 70 % d'hommes
- âge – 35 ans
- compte de CD4+ – 225 cellules
- charge virale – 67 000 copies

Pour évaluer l'observance thérapeutique, les chercheurs ont demandé aux participants de remplir de temps en temps un questionnaire.

### Résultats—dans l'ensemble

Après deux ans, la charge virale des participants se situait sous la barre des 50 copies dans les proportions suivantes :

- darunavir-ritonavir – 79 %
- lopinavir-ritonavir – 71 %

Cette différence est significative du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuable au hasard seulement. L'analyse statistique porte à croire que la combinaison darunavir-ritonavir s'est avérée supérieure à la combinaison lopinavir-ritonavir dans cette étude.

### Résultats—observance thérapeutique

Lorsque l'observance thérapeutique des participants était bonne, les chercheurs n'ont constaté aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui avait trait à la suppression virologique. Toutefois, lorsque l'observance était « sous-optimale », les participants recevant la

combinaison darunavir-ritonavir ont obtenu de meilleurs résultats, comme suit :

- darunavir-ritonavir – 76 %
- lopinavir-ritonavir – 53 %

### Résultats—compte de CD4+

Après deux ans, le compte de CD4+ des participants avait augmenté comme suit :

- darunavir-ritonavir – gain de 171 cellules
- lopinavir-ritonavir – gain de 188 cellules

Cette différence n'est pas significative du point de vue statistique.

### Résultats—effets secondaires

Des effets secondaires qualifiés de modérés à potentiellement mortels étaient plus susceptibles de se produire chez les participants du groupe lopinavir-ritonavir (34 %) que chez les membres du groupe darunavir-ritonavir (23 %).

La diarrhée se produisait plus fréquemment chez le groupe lopinavir-ritonavir (11 %) que chez le groupe darunavir-ritonavir (4 %). Cette différence est significative du point de vue statistique.

Davantage de participants du groupe darunavir-ritonavir ont présenté une éruption cutanée (3 %), comparativement aux participants du groupe lopinavir-ritonavir (1 %), mais cette différence n'est pas significative du point de vue statistique.

Dans la plupart des cas, aucune des combinaisons n'a provoqué d'anomalie dans les résultats des tests sanguins. Toutefois, on a constaté plus souvent une augmentation anormale des taux sanguins de cholestérol et de triglycérides chez les participants du groupe lopinavir-ritonavir, comparativement au groupe darunavir-ritonavir. Cette différence est significative du point de vue statistique.

Le darunavir et le ritonavir ont récemment été approuvés à titre de combinaison unquotidienne au Canada.

### RÉFÉRENCES :

1. Mills A, Nelson M, Jayaweera D, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir (800/100 mg) once-daily versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients at 96 weeks: Artemis (TMC114-C211). In: *Programs and abstracts of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, October, 25–28, 2008, Washington, DC, United States. Abstract H-1250c.

---

2. Nelson M, Yeni P, Sension M, et al. Factors affecting virologic response to darunavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients in Artemis at 96 weeks. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 8–11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 575.

---

## II CANCER

### A. Préoccupations concernant le risque de cancer associé au raltégravir

L'infection au VIH affaiblit le système immunitaire, augmentant ainsi les risques d'infections potentiellement mortelles et de certains cancers. Lors des phases précoces des essais cliniques sur le raltégravir, on a fait état d'une augmentation apparente du nombre de cancers observés chez des personnes recevant ce médicament. Cette observation a soulevé chez les chercheurs des préoccupations qui les ont incités à comparer les taux de cancer constatés au fil du temps lors de plusieurs essais cliniques sur le raltégravir. Leurs résultats laissent croire que le risque de cancer n'augmente pas significativement suite à la prise du raltégravir. Nous proposons plus loin quelques explications possibles de l'augmentation apparente des cas de cancer associés au raltégravir.

#### Détails de l'étude

Les chercheurs ont analysé les données de cinq essais cliniques qui portaient les noms suivants :

- P005
- Benchmrk 1
- Benchmrk 2
- P004
- Startmrk

Les trois premiers ont recruté des participants déjà traités, alors que les deux autres ont porté sur des personnes qui n'avaient jamais reçu de traitement anti-VIH.

Le profil moyen des participants déjà traités était le suivant au début de l'étude :

- 12 % de femmes, 88 % d'hommes
- âge – 45 cellules
- compte de CD4+ – 140 cellules
- charge virale – 56 000 copies
- 68 % avaient des symptômes du sida

Le profil moyen des participants qui n'avaient jamais pris de médicaments anti-VIH était le suivant au début de l'étude :

- 19 % de femmes, 81 % d'hommes
- âge – 37 ans
- compte de CD4+ – 233 cellules
- charge virale – 90 000 copies
- 20 % avaient des symptômes du sida

#### Un mot à propos des essais cliniques

Avant de rendre compte des résultats de l'analyse des cas de cancer, il est important de souligner le point suivant : tous les participants aux essais cliniques d'envergure ne sont pas recrutés en même temps; le recrutement peut se dérouler sur une période de plusieurs semaines ou mois, et les participants s'inscrivent progressivement à l'étude.

#### Résultats—cas de cancer chez les participants recevant du raltégravir

Au total, les chercheurs ont examiné des données portant sur l'état de santé de 1 039 personnes exposées au raltégravir et 605 personnes ayant reçu un placebo. Se fondant sur une stricte définition du cancer, les chercheurs ont observé ce qui suit : jusqu'au deuxième mois des essais, les taux de cancer étaient comparables chez les participants recevant soit le raltégravir, soit le placebo, soit un autre agent thérapeutique. Toutefois, après le deuxième mois des essais, les cas de cancer sont devenus plus fréquents chez les participants recevant du raltégravir. Le nombre de nouveaux cas de cancer s'est stabilisé peu de temps après.

À partir du troisième mois de l'étude (environ), le taux de cancer s'est plus ou moins stabilisé chez le groupe raltégravir, se maintenant à environ 1 % au cours des 20 prochains mois, c'est-à-dire jusqu'à la fin de la période pour laquelle les chercheurs disposaient de données.

#### Résultats—cas de cancer chez les participants recevant le placebo

Jusqu'au deuxième mois des essais, les taux de cancer étaient comparables chez les participants recevant soit le raltégravir, soit le placebo, soit un autre agent thérapeutique. À partir du troisième mois, le nombre de cas de cancer a augmenté chez les personnes recevant le placebo ou un autre agent, de sorte que les taux de cancer étaient comparables dans les deux groupes dès le quatrième mois des essais.

Après le sixième mois des essais, les taux de cancer ont continué à grimper chez les patients recevant le placebo ou un autre agent, puis se sont stabilisés vers le 12<sup>e</sup> mois. Dans l'ensemble, un cancer s'est déclaré chez un peu plus de 2 % des participants de ce groupe au cours d'une période de 20 mois environ.

Ces différences entre les taux de cancer du groupe recevant le raltégravir et celui recevant le placebo ne sont pas significatives du point de vue statistique.

### Cancers

Au total, on a recensé 53 cas de cancer chez 46 participants au cours de la phase à double insu de cette étude. Les cancers les plus couramment signalés étaient les suivants :

- sarcome de Kaposi (SK)
- cancer anal ou rectal
- cancer du système immunitaire – lymphome

Il est à noter que les cas de cancers étaient plus fréquents chez les personnes qui avaient déjà reçu des traitements anti-VIH, sans doute à cause de l'état affaibli de leur système immunitaire au moment de leur admission aux essais cliniques (rappelons que ces participants avaient un compte de CD4+ moyen relativement faible au début des essais). Les tumeurs ont tendance à mettre plusieurs années à se développer. Toutefois, comme les participants déjà traités étaient plus malades, il est possible que leurs tumeurs étaient plus avancées et croissaient plus rapidement.

Même si la multithérapie antirétrovirale peut augmenter rapidement le nombre de cellules CD4+ dans le sang—il suffit de quelques jours de traitement pour que cela se produise—les gains qui s'observent durant les premières semaines d'une multithérapie sont largement attribuables à une simple migration de cellules T, celles-ci ayant tendance à quitter les ganglions lymphatiques pour passer dans le sang. Il doit s'écouler quelques mois avant que des cellules T fonctionnelles ne se régénèrent suffisamment pour commencer à réparer les dommages causés par le VIH. Tant que la réparation du système immunitaire se fait attendre, les risques d'infections potentiellement mortelles et de cancers persistent durant les deux ou trois premiers mois d'un traitement anti-VIH, particulièrement chez les personnes dont le compte de CD4+ est relativement faible au moment où elles commencent leur traitement.

On devra continuer de suivre les personnes qui prennent du raltégravir afin de pouvoir détecter précocement d'éventuels cas de cancer. Toutefois, jusqu'à présent, les données indiquent que ce médicament n'augmente pas le risque de cancer.

### RÉFÉRENCES :

1. Bonnet F, Chêne G. Evolving epidemiology of malignancies in HIV. *Current Opinion in Oncology*. 2008 Sep;20(5):534-40.
2. Bower M, Fisher M, Hill T, et al. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica*. 2009; *in press*.
3. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*. 2008 Apr 23;22(7):841-8.
4. Engels EA. Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities. *AIDS*. 2009 May 15;23(8):875-85.
5. Cooper D, Steigbigel R, Lennox J, et al. Review of cancer incidence in raltegravir trials. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 8–11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 859.

## B. Prévoir le risque de lymphome

L'infection au VIH affaiblit le système immunitaire et augmente les risques d'infections potentiellement mortelles. Les personnes vivant avec le VIH courent également un risque accru de développer des tumeurs. Ce risque résulte d'une combinaison de facteurs, dont l'affaiblissement de l'immunité et la co-infection par un des virus cancérogènes transmissibles sexuellement suivants :

- VPH (virus du papillome humain) – virus associé aux cancers de l'anus, du pénis et du vagin
- HHV-8 (virus herpétique humain 8) – virus à l'origine du sarcome de Kaposi (SK)
- EBV (virus Epstein-Barr) – virus associé à un cancer du système immunitaire appelé lymphome

Maintenant que la multithérapie antirétrovirale est facilement accessible dans les pays à revenu élevé, le nombre de décès attribuables à des infections liées au VIH/sida a grandement diminué. La multithérapie agit en supprimant la production de VIH, ce qui permet au système immunitaire de commencer à se rebâtir.

Malheureusement, la multithérapie ne guérit pas l'infection au VIH, et la restauration immunitaire que favorisent les médicaments n'est que partielle, ce qui veut dire qu'un certain degré

d'immunodéficience persiste malgré le recours au traitement.

### À propos du système immunitaire

Avant d'aborder le sujet du lymphome, il est important de souligner quelques détails au sujet du système immunitaire. Ce vaste système consiste en un réseau de vaisseaux lymphatiques, lesquels relient des organes importants les uns aux autres, tels que le thymus et la rate. Le système lymphatique est également constitué de ganglions et de tissus lymphatiques dispersés partout dans l'organisme. Les cellules T et B sont des cellules importantes du système immunitaire qui jouent un rôle dans l'évolution du lymphome.

### Plus qu'un déficit immunitaire

Les premières théories avancées pour expliquer comment le VIH endommage le système immunitaire laissaient entendre que le virus supprimait l'immunité. Ces théories avaient du sens car les infections caractéristiques du sida – celles qui emportaient beaucoup de gens durant les premières années de l'épidémie – étaient associées à la suppression du système immunitaire. Or, après un examen minutieux et sophistiqué du système immunitaire des personnes vivant avec le VIH, on a réussi à brosser un portrait plus complexe de la situation. Entre autres, il semblait que des composantes importantes du système immunitaire—les cellules B—étaient hyperactives.

Les cellules B produisent des anticorps qui aident à maîtriser certaines infections. Si elles sont excessivement stimulées, les cellules B produisent trop d'anticorps. C'est précisément ce qui se passe lorsque le VIH est présent. Lorsque cette sur-stimulation des cellules B s'ajoute à des co-infections virales comme l'EBV, des effets néfastes peuvent se produire : l'EBV peut transformer les cellules B de sorte qu'elles deviennent cancéreuses, ce qui entraîne la formation d'une tumeur. Ce genre de cancer s'appelle un lymphome.

Même si les cellules T et B peuvent se transformer en lymphomes chez les personnes vivant avec le VIH, ce sont principalement des cellules B dysfonctionnelles qui évoluent de cette manière.

Pour prévenir les lymphomes, on peut avoir recours à une multithérapie afin d'augmenter le compte de CD4+. Or, pour des raisons qui restent à élucider, la multithérapie ne donne pas lieu à une augmentation des cellules CD4+ chez toutes les personnes en traitement, donc le risque de cancer persiste.

Des chercheurs aux National Institutes of Health des États-Unis ont analysé différents tests utilisés pour déterminer quelles personnes sont susceptibles d'être atteintes d'autres genres de cancers, de s'en remettre et, éventuellement, de faire une rechute. Le test FreeLite mesure les quantités de fragments d'anticorps dans le sang. Selon une étude récente, le contrôle des niveaux de fragments d'anticorps pourrait être utile pour prévoir l'apparition d'un lymphome lié au sida.

### À propos des anticorps

Sous le microscope, les anticorps ressemblent un peu à la lettre Y. Ils se composent essentiellement de deux parties : la partie inférieure du Y est la chaîne lourde et les deux branches supérieures du Y sont les chaînes légères.

Pour fabriquer des anticorps, les cellules B construisent des chaînes lourdes et des chaînes légères puis les assemblent. Il arrive parfois que les cellules B fabriquent trop de chaînes légères. En pareil cas, les chaînes inutiles sont libérées dans le sang. Lorsque des chaînes légères non attachées sont présentes dans le sang, les chercheurs les qualifient de chaînes légères libres. Des études sur le cancer se poursuivent chez des personnes séronégatives afin d'évaluer le lien éventuel entre des changements dans les niveaux de chaînes légères libres et l'apparition du cancer.

### Détails de l'étude

Les chercheurs des NIH ont examiné des données portant sur la santé de trois groupes de personnes :

- DCG (DC Gay Cohort) – 135 hommes gais ou bisexuels
- MCHC (Multicentre Hemophilia Cohort) – 1 700 hémophiles, dont certains étaient porteurs du VIH
- ACC (Asia Cohort Consortium) – 2 800 personnes atteintes du sida

On a recensé 66 cas confirmés de lymphome non hodgkinien (LNH) chez des personnes vivant avec le VIH. Environ 60 % de ces cas de lymphome se sont produits avant 1997.

Les chercheurs ont comparé chacune de ces 66 personnes à au moins quatre autres personnes—groupe ethnoracial, âge et compte de CD4+ comparables—des trois cohortes où il n'y avait pas de cas de LNH.

L'équipe de chercheurs s'est procurée des échantillons de sang entreposés des trois groupes et a effectué divers tests de laboratoire, y compris

une évaluation des niveaux de chaînes légères libres.

### Résultats

Les chercheurs ont constaté que 66 patients atteints de lymphome avaient eu un taux de chaînes légères libres plus élevé que la normale entre la deuxième et la cinquième année précédant l'apparition du cancer. Ces patients avaient davantage de chaînes légères libres que les personnes séronégatives et les personnes séropositives ne souffrant pas de lymphome.

L'équipe des NIH a conclu que les tests utilisés pour évaluer les niveaux de chaînes légères libres étaient sensibles et permettaient de déceler des cellules B dysfonctionnelles avant que le lymphome ne se développe. Elle estime donc que ce genre de test pourrait être utilisé pour suivre le rétablissement des personnes séropositives atteintes de lymphome et pour prévoir les rechutes.

Les résultats de l'étude des NIH sont encourageantes, mais il faut une étude prospective pour explorer en profondeur l'intérêt du contrôle des chaînes légères libres pour la prévision des lymphomes liés au VIH et, éventuellement, d'autres cancers.

### RÉFÉRENCES :

1. Kosub DA, Durudas A, Lehrman G, et al. Gamma/Delta T cell mRNA levels decrease at mucosal sites and increase at lymphoid sites following an oral SIV infection of macaques. *Current HIV Research*. 2008 Nov;6(6):520-30.
2. Van der Vliet HJ, van Vonderen MG, Molling JW, et al. Cutting edge: Rapid recovery of NKT cells upon institution of highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *Journal of Immunology*. 2006 Nov 1;177(9):5775-8.
3. Bosch RJ, Wang R, Vaida F, et al. Changes in the slope of the CD4 cell count increase after initiation of potent antiretroviral treatment. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006 Dec 1;43(4):433-5.
4. Engels EA. Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities. *AIDS*. 2009 May 15;23(8):875-85.
5. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009 Feb;23(2):215-24.
6. Pratt G, Harding S, Holder R, et al. Abnormal serum free light chain ratios are associated with poor survival and may reflect biological subgroups in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2009 Jan;144(2):217-22.

---

7. Landgren O, Goedert J, Rabkin C, et al. Risk of AIDS non-Hodgkin's lymphoma is strongly predicted by elevated levels of circulating immunoglobulin-free light chains. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 8-11, 2009, Montreal, Canada. Abstract 29.

---

### 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 des traitements en question.

Le Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE) fournit, de bonne foi, des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH/sida qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos clients à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos clients 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.

Nous ne pouvons garantir l'exactitude ou l'intégralité des renseignements publiés ou diffusés par CATIE, ni de ceux auxquels CATIE permet l'accès. Toute personne mettant en application ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni l'Agence de santé publique du Canada — ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles — n'assume 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, sont celles des auteurs et ne reflètent pas les politiques ou les opinions de CATIE ou les vues de l'Agence de santé publique du Canada.

### La reproduction de ce document

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué 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 le Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE). Pour plus d'information, appelez CATIE au 1.800.263.1638.*

### Crédits

*Auteur*  
*Révision*  
*Traduction*

Sean Hosein  
RonniLyn Pustil  
Alain Boutilier

© CATIE, vol. 21, n°4  
mai/juin 2009

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE  
ATI-60181F  
(also available in English, ATI-60181E)

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

### Que fait CATIE ?

Le Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE) s'est engagé à améliorer la santé et la qualité de vie des Canadiens qui vivent avec le VIH/sida. CATIE sert les personnes vivant avec le VIH/sida, de même que les organisations et les gens qui leur viennent en aide, en leur donnant accès à de l'information sur le traitement exacte, impartiale et récente. CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet, d'un service téléphonique bilingue sans frais, de publications électroniques et imprimées, d'une bibliothèque nationale de référence et d'ateliers tenus dans le cadre de conférences partout au Canada.

### Les publications de CATIE

**TraitementSida**—une publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements VIH/sida (8 numéros par an). Abonnez-vous à TraitementSida et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne. Pour vous abonner cliquez [www.catie.ca/ mailing.nsf/Subscribe](http://www.catie.ca/ mailing.nsf/Subscribe) ou contactez CATIE à 1-800-263-1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

**Un guide pratique de la multithérapie anti-rétrovirale**—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.

*Également dans la série de guides pratiques :*

- Un guide pratique de la nutrition
- Un guide pratique des thérapies complémentaires
- Un guide pratique des plantes médicinales

**Vision positive**—Santé holistique, informations et perspectives à l'intention des PVVIH/sida.

### Feuillets d'information et suppléments alimentaires

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

**pré\*fix**—Un guide sur la réduction des méfaits à l'intention des consommateurs de drogues séropositifs.

### Communiquez avec nous

**par courrier électronique :** [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca)  
**via le Web :** <http://www.catie.ca>  
**par téléphone :** 416.203.7122  
(sans frais) 1.800.263.1638  
**par télécopieur :** 416.203.8284  
**par la poste :** 555, rue Richmond Ouest,  
bureau 505, case 1104  
Toronto (Ontario) M5V 3B1  
Canada