

## *Table des matières*

### I AGENTS ANTI-VIH

A. Nouveaux médicaments, nouvel espoir et échéances possibles	1
B. Les inhibiteurs de la capsid : une nouvelle classe en route vers les essais cliniques	2
C. Le bictégravir : un nouvel inhibiteur de l'intégrase	3
D. Le bictégravir dans le corps : informations préliminaires sur les interactions médicamenteuses	6
E. GS-9131 : un nouvel analogue nucléosidique en voie de développement	7
F. La doravirine contre le darunavir	8

### II SANTÉ SEXUELLE DES HOMMES

A. Questions liées à la dysfonction sexuelle masculine	11
B. Les inhibiteurs de l'intégrase ont-ils un impact sur les taux de testostérone chez les hommes?	15

## I AGENTS ANTI-VIH

### A. Nouveaux médicaments, nouvel espoir et échéances possibles

Lors de la récente Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI), qui s'est tenue à Seattle du 13 au 16 février 2017, les chercheurs ont présenté des données sur des composés anti-VIH en voie de développement, y compris les suivants :

- un nouvel inhibiteur de l'intégrase : bictégravir
- un nouvel analogue nucléosidique (INTI) : nom de code GS-9131
- un nouvel analogue non nucléosidique (INNTI) : doravirine
- un nouvel inhibiteur de la protéase : nom de code GS-PII
- un inhibiteur capsidique (nouvelle classe de médicaments) : nom de code GS-CA1

Tous ces médicaments sont en voie de développement et n'ont pas encore de nom de marque; certains d'entre eux ne portent qu'un nom de code pour le moment.

Que ces médicaments soient en route est une bonne nouvelle pour les personnes dont le VIH est résistant à certains médicaments. Cependant, comme il s'agit de nouveaux médicaments en voie de développement, ils mettront du temps à se frayer un chemin jusqu'aux pharmacies.

produit par



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

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

## Échéances

Les médicaments qui sont les plus proches des phases finales de leur développement clinique sont le bictégravir et la doravirine.

### Bictégravir

Les résultats des principales études de phase III sur l'inhibiteur de l'intégrase bictégravir devraient être disponibles dans la deuxième moitié de 2017. Le fabricant du médicament, Gilead Sciences, soumettra alors un dossier sur le bictégravir aux agences de réglementation du Canada, de l'Union européenne et des États-Unis, puis à celles d'autres pays. Il s'écoulera sans doute une année avant que les agences de réglementation terminent l'examen des données; par conséquent, le bictégravir a peu de chances d'être approuvé avant la fin de l'été ou l'automne 2018. Une fois approuvé par Santé Canada, le bictégravir fera l'objet d'examen secondaires, puis Gilead entamera des négociations avec les provinces et les territoires pour fixer le prix du médicament et discuter de son éventuelle inclusion sur leurs listes de médicaments assurés (listes de produits pharmaceutiques subventionnés). Si les tendances du passé se maintiennent, il est peu probable que le bictégravir soit ajouté aux listes de médicaments assurés avant la première moitié de 2019.

### Doravirine

Cet analogue non nucléosidique est presque arrivé à la fin de la phase finale des essais cliniques. On peut espérer que la compagnie pharmaceutique Merck soumettra son dossier sur la doravirine aux agences de réglementation du Canada, de l'Union européenne et des États-Unis plus tard cette année. Ici encore, à en juger par les pratiques du passé, il est peu probable que la doravirine soit approuvée avant le milieu ou la fin de 2018; son inclusion subséquente sur les listes de médicaments assurés des provinces et territoires prendra probablement une année encore. Les chances sont donc minces que la doravirine soit incluse sur ces listes avant le milieu ou la fin de 2019.

## Les autres médicaments

Tous les autres médicaments que nous avons mentionnés sont fabriqués par la compagnie Gilead Sciences et en sont aux phases très précoces du développement. Bien que les détails de son cheminement n'aient pas été publiés, l'analogue nucléosidique GS-9131 devrait entrer dans les essais

cliniques de phase I en 2017. Les essais de phase I évaluent l'innocuité et l'efficacité préliminaire d'un médicament. Si ce dernier se révèle sûr et efficace, il avancera vers la phase II. Si tout va bien dans la phase II, des essais cliniques de phase III pourraient commencer dans les deux à trois ans.

L'inhibiteur de la capsid (GS-CA1) est le plus intéressant des nouveaux composés parce qu'il est la première molécule de son genre à être développée. Dans leurs expériences, les chercheurs de Gilead ont remarqué que l'inhibiteur de la capsid se dégradait lentement. Par conséquent, ils ont pu créer une formulation à longue durée d'action de cet inhibiteur de la capsid. Cependant, comme aucune formulation à longue durée d'action d'un médicament anti-VIH n'a été approuvée à ce jour, la mise au point de l'inhibiteur de la capsid pourrait prendre plus de temps que s'il était développé à titre de formulation standard (à libération immédiate). Gilead doit poursuivre ses expériences sur l'inhibiteur de la capsid chez des animaux; si celles-ci se passent bien, on pourra espérer que des études de phase I sur des humains commenceront en 2018.

Portant le nom de code GS-PII, l'inhibiteur de la protéase expérimental semble être le plus en retard quant à l'aboutissement de son développement, et plusieurs années pourraient s'écouler avant que des essais cliniques sur ce médicament commencent.

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous résumons les données présentées à la CROI au sujet de ces traitements émergents.

---

## B. Les inhibiteurs de la capsid : une nouvelle classe en route vers les essais cliniques

Le mode d'action de la plupart des médicaments anti-VIH approuvés consiste à interférer avec une enzyme et/ou une protéine dont les cellules infectées par le VIH ont besoin pour fabriquer de nouveaux virus.

### Voyage à l'intérieur des cellules

Le terme capsid désigne les protéines qui enveloppent le matériel génétique du VIH. Aussitôt que le VIH s'attache à une cellule cible du système immunitaire, il fait entrer son matériel génétique

(ARN) dans la cellule. Comme le matériel génétique du virus est enveloppé par la capsid, il est protégé contre la détection par les senseurs internes de la cellule. La capsid, ainsi que sa cargaison de matériel génétique, se fraie ensuite un chemin vers le centre, ou noyau, de la cellule. C'est dans le noyau que se trouve le matériel génétique de la cellule; le matériel génétique contient les instructions qui permettent à la cellule d'opérer et d'accomplir ses fonctions. Lorsqu'elle se trouve près du noyau, la capsid libère sa cargaison et, suite à une série d'étapes, le matériel génétique du VIH est converti en une forme semblable à celle du matériel génétique de la cellule (ADN). Les protéines de la capsid aident ensuite l'ADN du VIH à pénétrer dans le noyau, où il réussit à s'intégrer dans l'ADN cellulaire. À un moment ultérieur, possiblement par le biais d'une stimulation immunologique, la cellule s'active et l'ADN VIH en prend le contrôle, convertissant la cellule en une mini-usine à virus et permettant la production de nouvelles copies du VIH.

### Encore un mot à propos de la capsid

La capsid a plusieurs fonctions, dont les suivantes :

- elle protège le matériel génétique du VIH
- elle aide le matériel génétique du VIH à entrer dans le noyau d'une cellule
- elle aide les nouvelles copies du VIH à devenir infectieuses

Grâce à ces fonctions, il est concevable qu'un inhibiteur de la capsid puisse entraver ou rendre dysfonctionnelles trois étapes différentes du cycle de vie du VIH. En théorie, comme l'inhibiteur de la capsid serait capable de tant d'activités anti-VIH, il pourrait être utilisé seul pour la prévention de l'infection par le VIH. Il reste pourtant énormément de travail à faire pour Gilead Sciences, créateur de ce médicament, avant qu'il puisse être certain de ce potentiel. La compagnie a mis au point une formulation à longue durée d'action qui peut se maintenir à une concentration élevée chez des chiens pendant au moins 10 semaines. Ce résultat porte à croire que l'inhibiteur de la capsid permettrait une posologie intermittente chez l'humain, soit une prise tous les un à deux mois, potentiellement. Cependant, cette formulation devra sans doute faire l'objet d'autres tests sur des animaux, et plus particulièrement chez des singes vulnérables au VIS (virus de l'immunodéficience simienne, un virus étroitement apparenté au

VIH), avant que des études chez l'humain puissent débuter. À la lumière de toutes ces informations, les essais cliniques sur l'inhibiteur de la capsid pourraient ne pas commencer avant 2018.

### RÉFÉRENCE :

Tse WC, Link JO, Mulato A, et al. Discovery of novel potent HIV capsid inhibitors with long-acting potential. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 13-16 February 2017, Seattle. Abstract 33.

## C. Le bictégravir : un nouvel inhibiteur de l'intégrase

Le bictégravir (anciennement GS-9883) est un inhibiteur de l'intégrase qui est en voie de développement pour le traitement des personnes vivant avec le VIH. Ce médicament est fabriqué par la compagnie Gilead Sciences.

Dans les expériences de laboratoire sur des cellules et le VIH, le bictégravir agit contre de nombreuses souches du VIH qui sont résistantes à d'autres inhibiteurs de l'intégrase comme le raltégravir (Isentress) et l'élvitégravir (dans Genvoya et Stribild). Le bictégravir est également efficace contre certaines souches du VIH qui sont résistantes à un autre inhibiteur de l'intégrase portant le nom de dolutégravir (Tivicay et dans Triumeq).

Dans le cadre d'un essai clinique randomisé de phase II, des chercheurs ont donné le bictégravir ou le dolutégravir à 131 personnes qui n'avaient jamais reçu auparavant de traitement contre le VIH. Chaque médicament était associé à la « colonne vertébrale » de la combinaison, qui consistait en les médicaments TAF (ténofovir alafénamide) et FTC (emtricitabine). Les régimes comportant le bictégravir et le dolutégravir ont tous deux donné de bons résultats sur 48 semaines, soit une charge virale de moins de 50 copies/ml chez plus de 90 % des participants. Les effets secondaires étaient courants, mais principalement d'intensité légère ou modérée. Aucun effet secondaire n'a été classé comme grave, et personne n'est mort au cours de l'étude.

Le bictégravir sera offert sous forme de co-formulation avec le TAF et le FTC (c'est-à-dire les trois médicaments dans un seul comprimé). On pourra prendre ce médicament une seule fois par jour. Des essais cliniques de phase III

sur une combinaison incluant le bictégravir sont en cours et devraient donner des résultats dans la deuxième moitié de 2017. Un essai portant sur environ 470 femmes séropositives qui recevront une combinaison comportant le bictégravir est prévu pour plus tard en 2017.

### Détails de l'étude

Des chercheurs aux États-Unis ont réparti au hasard les participants dans un rapport de 2 à 1 afin de recevoir les traitements suivants :

- bictégravir (75 mg) + TAF + FTC : 65 participants
- dolutégravir + TAF + FTC : 33 participants

Les participants pouvaient prendre les médicaments à l'étude avec ou sans nourriture, une fois par jour. Comme ils avaient évalué plusieurs doses de bictégravir lors des études antérieures, les chercheurs de Gilead avaient décidé que la dose quotidienne de 75 mg était la meilleure.

Les participants avaient le profil moyen suivant :

- hommes : 96 %; femmes : 4 %
- âge : 31 ans
- 94 % des participants n'éprouvaient aucun symptôme lié à l'infection au VIH
- charge virale : 25 000 copies/ml
- compte de CD4+ : 444 cellules/mm<sup>3</sup>
- débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe, une mesure de la santé rénale) : 125 ml/minute

L'étude a duré 48 semaines.

### Résultats : changements dans la charge virale

Les régimes fondés sur un inhibiteur de l'intégrase peuvent réduire rapidement la charge virale dans le sang, et les médicaments figurant dans cette étude n'ont pas fait exception.

Semaine 12

À la 12<sup>e</sup> semaine de l'étude, 94 % de tous les participants avaient une charge virale de moins de 50 copies/ml dans leurs échantillons de sang.

Semaine 24

À la 24<sup>e</sup> semaine de l'étude, une faible différence entre les proportions de participants bénéficiant

d'une suppression virologique commençait à émerger :

- régime à base de bictégravir : 97 % avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml
- régime à base de dolutégravir : 94 % avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml

Semaine 48

À la 48<sup>e</sup> semaine de l'étude, les proportions de participants ayant une charge virale supprimée étaient les suivantes :

- régime à base de bictégravir : 97 % avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml
- régime à base de bictégravir : 91 % avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml

Aucune de ces différences entre les charges virales n'est significative du point de vue statistique.

### La situation vue de plus proche

Utilisant un test de la charge virale plus sensible ayant une limite de quantification inférieure de 20 copies/ml, les chercheurs ont constaté la répartition suivante des charges virales supprimées à la 48<sup>e</sup> semaine :

- régime à base de bictégravir : 91 % avaient une charge virale inférieure à 20 copies/ml
- régime à base de bictégravir : 88 % avaient une charge virale inférieure à 20 copies/ml

Cette différence entre les charges virales n'est pas significative du point de vue statistique.

Selon l'équipe de recherche, l'observance thérapeutique n'a pas été idéale parmi une minorité de personnes recevant le dolutégravir, ce qui aurait pu influencer les résultats.

### Changements dans les comptes de CD4+

En moyenne, les participants recevant le bictégravir avaient 258 cellules CD4+ de plus à la fin de l'étude, comparativement à un gain de 192 cellules CD4+ chez les participants utilisant le dolutégravir. Cette différence n'est pas significative du point de vue statistique.

## Effets secondaires

Voici la répartition générale des effets secondaires :

- régime à base de bictégravir : 85 % des participants ont éprouvé des effets secondaires
- régime à base de dolutégravir : 65 % des participants ont éprouvé des effets secondaires

Voici la répartition des effets secondaires spécifiques signalés :

### Diarrhées

- régime à base de bictégravir : 12 %
- régime à base de dolutégravir : 12 %

### Nausées

- régime à base de bictégravir : 8 %
- régime à base de dolutégravir : 12 %

### Douleurs osseuses

- régime à base de bictégravir : 6 %
- régime à base de dolutégravir : 6 %

### Fatigue

- régime à base de bictégravir : 6 %
- régime à base de dolutégravir : 6 %

## Enzymes du foie

En général, aucun des régimes n'a été associé à des signes de toxicité touchant les systèmes organiques majeurs. Cependant, une augmentation temporaire des taux d'enzymes hépatiques (ALT, AST) dans le sang semblait être plus susceptible de se produire chez une minorité de participants recevant le bictégravir, soit une hausse de 6 % dans le cas de l'ALT et de 9 % dans le cas de l'AST. Les raisons de cette augmentation ne sont pas claires. Dans un cas, les chercheurs ont souligné le fait que le participant avait récemment contracté le virus de l'hépatite C et buvait aussi des quantités excessives d'alcool. Ces deux facteurs causent des dommages et de l'inflammation dans le foie et provoqueraient une augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang. En ce qui concerne les autres participants qui ont éprouvé une augmentation temporaire de leurs enzymes hépatiques, étant donné la faible envergure de cette étude, il est possible que certains de ces résultats soient attribuables au hasard.

## Créatine kinase

Les chercheurs ont constaté des taux élevés de créatine kinase (également appelée créatine phosphokinase) dans le sang de 13 % des participants recevant le bictégravir et 9 % des participants utilisant le dolutégravir. Les augmentations en question ont été temporaires.

On peut constater une augmentation des taux de cette enzyme dans les cas d'inflammation ou de lésions musculaires. Par exemple, si un échantillon de sang était prélevé après une séance de musculation ou d'exercices contre résistance, le taux de créatine kinase serait temporairement élevé. D'autres chercheurs ont documenté des taux de créatine kinase élevés persistants chez une très faible proportion de patients souffrant de lésions musculaires attribuables aux effets secondaires de l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (Isentress). Cependant, dans le cas du présent essai clinique, les chercheurs ne croyaient pas que les taux temporairement élevés de créatine kinase étaient la conséquence des effets secondaires du bictégravir ou du dolutégravir, lesquels ont une structure chimique quelque peu semblable à celle du raltégravir.

## Point à retenir

Nous parlons ici d'un essai clinique de phase II de faible envergure. Par conséquent, il n'est pas possible de tirer des conclusions fermes quant à savoir quel régime est meilleur. Les études de phase II sont conçues pour trouver des indices préliminaires de l'innocuité et de l'efficacité qui pourront être explorés ensuite dans un essai conçu de façon plus rigoureuse du point de vue statistique, tel qu'une étude randomisée de phase III. Des essais cliniques de phase III sont en cours pour comparer l'efficacité potentielle du bictégravir contre celle du dolutégravir et d'autres médicaments anti-VIH. Les résultats de ces études devraient être publiés dans la deuxième moitié de 2017. Le bictégravir est également à l'étude chez des patients qui ont déjà été traités pour le VIH, et un essai pour mieux évaluer son innocuité chez les femmes est envisagé par Gilead.

## RÉFÉRENCES :

1. Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, et al. Randomized trial of bictegravir or dolutegravir with FTC/TAF for initial HIV therapy. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 13-16 February 2017, Seattle. Abstract 41.

2. Lee FJ, Amin J, Bloch M et al. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013 Apr 15;62(5):525-33.

3. Calza L, Danese I, Colangeli V, et al. Skeletal muscle toxicity in HIV-1-infected patients treated with a raltegravir-containing antiretroviral therapy: a cohort study. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2014 Dec;30(12):1162-9.

## **D. Le bictégravir dans le corps : informations préliminaires sur les interactions médicamenteuses**

Créé par Gilead Sciences, le bictégravir (anciennement GS-9883) est un inhibiteur de l'intégrase expérimental qui fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase III. Nous présentons ci-dessous quelques informations préliminaires à propos du médicament.

Le bictégravir est puissant et actif contre de nombreuses souches du VIH qui sont résistantes aux inhibiteurs de l'intégrase suivants :

- elvitégravir (dans Genvoya et Stribild)
- raltégravir (Isentress)

Le bictégravir est également efficace contre certaines souches du VIH qui sont résistantes à l'inhibiteur de l'intégrase dolutégravir (Tivicay et dans Triumeq).

Une seule dose de 75 mg de bictégravir est suffisante pour maintenir des concentrations efficaces de ce médicament dans le sang et permettre ainsi une seule prise par jour.

Le bictégravir est bien absorbé et est lentement dégradé par les enzymes suivantes du corps : CYP3A4 et UGT1A1.

Lorsque le bictégravir sera homologué, le fabricant publiera des instructions sur son usage approprié, ainsi que des informations sur les interactions médicamenteuses connues et potentielles. Entretemps, voici quelques informations préliminaires sur certaines interactions médicamenteuses impliquant le bictégravir.

## **Agents antiacides, laxatifs, suppléments de métaux et médicaments tamponnés**

Gilead Sciences recommande que les patients prennent le bictégravir deux heures avant ou deux heures après la prise des médicaments suivants.

Agents antiacides, dont les suivants :

- Alka-Seltzer
- Gaviscon (comprimés et sirop)
- Maalox (liquide et comprimés)
- Lait de magnésie
- Pepto-Bismol et Pepto Bismol pour enfants
- Roloids
- Tums

Les suppléments de métaux incluent ceux qui contiennent du fer, du calcium et du magnésium. Comme dans le cas des antiacides, on devrait prendre le bictégravir deux heures avant ou deux heures après les produits dans la liste ci-dessus.

## **Antibiotiques**

Les médicaments comme rifabutine et rifampine accélèrent l'activité des enzymes CYP3A4 et UGT1A1. La prise de ces médicaments peut réduire la quantité de bictégravir dans le sang de 38 % (dans le cas de la rifabutine) à 75 % (dans le cas de la rifampine).

## **Antifongiques**

Le médicament voriconazole (Vfend) affaiblit l'activité de l'enzyme CYP3A4 et fait augmenter les concentrations de bictégravir de 61 %.

## **Médicaments contre le diabète**

Les médecins prescrivent couramment la métformine (Glucophage) dans le cadre d'un plan visant à contrôler la glycémie. Le bictégravir peut accroître le taux de métformine dans le sang de près de 40 %. Cela pourrait causer des effets secondaires, tels que nausées et diarrhées, chez certaines personnes qui prennent la métformine. Il est probable que les médecins devront réduire la dose de métformine pour les personnes recevant le bictégravir. Un problème semblable survient lorsqu'on utilise la métformine avec un autre inhibiteur de l'intégrase appelé dolutégravir.

## Médicaments contre l'hépatite C

Le bictégravir n'a pas d'impact sur les concentrations des médicaments vendus en co-formulation sous le nom d'Harvoni, soit le lédirasvir et le sofosbuvir. Gilead n'a pas publié d'informations sur les interactions potentielles entre le bictégravir et les médicaments anti-hépatite C fabriqués par d'autres compagnies.

## Inhibiteurs de la protéase du VIH

Le médicament atazanavir (Reyataz) inhibe l'activité des enzymes CYP3A4 et UGT1A1 et peut donc augmenter considérablement le taux de bictégravir, soit de 310 %.

## Hormones

Le bictégravir n'a pas d'effet sur les taux des estrogènes (norgestimate et éthinyliestradiol) se trouvant couramment dans les pilules anticonceptionnelles.

## Un traitement complet dans un seul comprimé

Le bictégravir sera offert sous forme de co-formulation en combinaison avec les deux médicaments suivants :

- TAF (ténofovir alafénamide; nouvelle version plus sûre du ténofovir)
- FTC (emtricitabine)

Ces trois médicaments en un seul comprimé constitueront une option de traitement complète.

Les tests ont montré que ces trois médicaments étaient bien absorbés lorsqu'ils étaient utilisés ensemble. Lorsque les trois médicaments étaient pris avec de la nourriture, l'absorption du bictégravir augmentait d'à peu près 24 %. Comme cette augmentation n'est pas considérée comme significative du point de vue clinique, Gilead affirme que l'on peut prendre les trois médicaments avec ou sans nourriture.

## RÉFÉRENCE :

Zhang H, Custudio JM, Wei X, et al. Clinical pharmacology of the unboosted integrase strand transfer inhibitor bictégravir. Randomized trial of bictégravir or dolutégravir with FTC/

TAF for initial HIV therapy. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 13-16 February 2017, Seattle. Abstract 40.

## E. GS-9131 : un nouvel analogue nucléosidique en voie de développement

Gilead Sciences est en train de mettre au point un nouvel analogue nucléosidique portant le nom de code GS-9131. Une fois à l'intérieur des cellules, GS-9131 est activé par des enzymes et se convertit en un composé appelé GS-9148 qui est actif contre le VIH. Lorsqu'un médicament est pris sous une forme et qu'il se convertit en une autre à l'intérieur du corps, on parle de promédicament. Jusqu'à ce jour, la recherche porte à croire que GS-9131 (ou GS-9148) n'est pas susceptible de s'accumuler dans les cellules rénales ou de nuire à la partie des cellules responsables de la production d'énergie, c'est-à-dire les mitochondries. Ce point est important parce que les analogues nucléosidiques plus anciens avaient tendance à endommager les mitochondries et à causer des problèmes pour les personnes qui les prenaient. De plus, une version antérieure de l'analogue nucléotidique DF (fumarate de ténofovir disoproxil) avait tendance à s'accumuler dans les reins de certains patients et à causer la dysfonction rénale.

Dans le reste de cet article court, nous utiliserons seulement le nom GS-9131 par souci de simplicité.

## Activité anti-VIH

Il existe deux souches principales du VIH :

- VIH-1 : souche la plus courante
- VIH-2 : souche moins courante se trouvant principalement dans des régions d'Afrique occidentale

On peut subdiviser le VIH-1 en de nombreux sous-types, tels les sous-types A, B, C, D, etc. Le sous-type B se trouve le plus couramment dans les régions suivantes : Amérique du Nord, Amérique centrale, Amérique du Sud, Europe occidentale, Japon, Australie et Nouvelle-Zélande. Dans les études de laboratoire sur des cellules et le VIH, GS-9131 est actif contre de nombreux sous-types du VIH.

GS-9131 est également actif contre certaines souches du VIH qui ont émergé à cause de la résistance

aux analogues nucléosidiques et nucléotidiques suivants :

- abacavir (Ziagen et dans Kivexa et Trizivir)
- emtricitabine (FTC et dans Truvada et plusieurs autres combinaisons)
- ddI (Videx)
- AZT (Retrovir et dans Combivir et Trizivir)
- d4T (Zerit)
- ténofovir DF (Viread et dans Truvada et plusieurs autres combinaisons)

GS-9131 possède une activité antivirale intensifiée contre le VIH lorsqu'il est combiné aux médicaments suivants :

- TAF (ténofovir alafénamide; nouvelle formulation plus sûre du ténofovir)
- ténofovir DF
- abacavir
- éfavirenz (Sustiva, Stocrin et dans Atripla)
- névirapine
- darunavir (Prezista et dans Prezcobix)
- dolutégravir (Tivicay et dans Triumeq)
- bictégravir

Grâce à cette propriété, GS-9131 pourrait être utile dans les régimes destinés aux personnes ayant une souche pharmacorésistante du VIH. Les premiers essais cliniques de ce médicament devraient débuter en 2017.

#### RÉFÉRENCE :

White K, Margot N, Stray K, et al. GS-9131 is a novel NRTI with activity against NRTI-resistant HIV-1. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 13-16 February 2017, Seattle. Abstract 436.

## F. La doravirine contre le darunavir

La doravirine est un analogue non nucléosidique expérimental qui en est aux essais cliniques de phase III. Elle a été conçue pour agir contre la plupart des souches du VIH qui sont résistantes aux autres analogues non nucléosidiques, tels les suivants :

- éfavirenz (Sustiva, Stocrin et dans Atripla)
- névirapine
- rilpivirine (Edurant et dans Complera)

On peut prendre la doravirine une fois par jour avec ou sans nourriture. En plus d'exister tout seul sous forme de comprimé de 100 mg, la doravirine fera partie d'une co-formulation à doses fixes contenant les deux médicaments suivants :

- ténofovir DF (Viread et dans Truvada et plusieurs autres combinaisons)
- 3TC (lamivudine et dans Triumeq et plusieurs autres combinaisons)

La compagnie Merck, créateur de la doravirine, a récemment mené une étude randomisée et contrôlée contre placebo afin de comparer des régimes à base de doravirine à des régimes fondés sur le darunavir (Prezista et Prezcobix). Le darunavir est l'inhibiteur de la protéase le plus utilisé de nos jours dans les pays à revenu élevé. On doit le prendre avec une faible dose d'un autre médicament appelé ritonavir (Norvir); ce dernier aide à augmenter et à maintenir le taux sanguin de darunavir afin qu'il soit possible de le prendre une seule fois par jour. Lors de son essai clinique, Merck a trouvé que la doravirine avait une puissance plus ou moins équivalente à celle des régimes à base de darunavir.

## Détails de l'étude

Lors de leur admission à l'étude, les participants avaient le profil moyen suivant :

- aucun participant n'avait utilisé antérieurement de médicaments anti-VIH, et aucun d'entre eux n'était infecté par une souche du VIH qui était résistante à la doravirine ou au darunavir
- âge : 35 ans
- 84 % d'hommes, 16 % de femmes
- 10 % avaient eu des symptômes du sida dans le passé
- 70 % avaient la souche du VIH la plus courante en Amérique du Nord et en Europe occidentale, soit le sous-type B
- charge virale : 25 000 copies/ml
- 20 % des participants avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml
- compte de CD4+ : 422 cellules/mm<sup>3</sup>
- 14 % des participants avaient un compte de CD4+ de 200 cellules/mm<sup>3</sup> ou moins



Les participants ont reçu les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques suivants au cours de l'étude :

- ténofovir DF + FTC
- abacavir + 3TC

On a publié des données au sujet des participants après une année. Voici la répartition des participants selon le régime :

- régime à base de doravirine : 327 personnes
- régime à base de darunavir : 312 personnes

L'étude se poursuivra pendant deux ans.

### Résultats : changements dans la charge virale et le compte de CD4+

Dans l'ensemble, au bout d'un an, les proportions de participants ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml étaient les suivantes :

- régime à base de doravirine : 84 %
- régime à base de darunavir : 80 %

Une analyse statistique a révélé que les deux régimes étaient plus ou moins équivalents (dans le langage technique, on parle de non-infériorité).

Les participants n'ont pas été capables de maintenir la suppression de leur charge virale dans les proportions suivantes :

- régime à base de doravirine : 11 %
- régime à base de darunavir : 13 %

Les données se rapportant aux participants restants n'étaient pas encore disponibles.

Parmi les participants qui avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml au début de l'étude, les proportions suivantes avaient une charge virale supprimée à la 48<sup>e</sup> semaine :

- régime à base de doravirine : 81 %
- régime à base de darunavir : 76 %

Parmi les participants qui ont commencé l'étude avec un compte de CD4+ de plus de 200 cellules/mm<sup>3</sup>, une suppression virologique

était présente à la 48<sup>e</sup> semaine dans les proportions suivantes :

- régime à base de doravirine : 89 %
- régime à base de darunavir : 89 %

Parmi les participants qui avaient un compte de CD4+ entre 51 et 200 cellules/mm<sup>3</sup> au début de l'étude, les proportions suivantes avaient une charge virale supprimée à la 48<sup>e</sup> semaine :

- régime à base de doravirine : 83 %
- régime à base de darunavir : 74 %

Parmi les participants qui avaient un compte de CD4+ de 50 cellules/mm<sup>3</sup> ou moins au début de l'étude, les proportions suivantes avaient une charge virale supprimée à la 48<sup>e</sup> semaine :

- régime à base de doravirine : 83 %
- régime à base de darunavir : 67 %

Les comptes de cellules CD4+ ont augmenté au cours de l'étude. Voici les gains moyens de cellules CD4+ selon le régime à la 48<sup>e</sup> semaine :

- régime à base de doravirine : gain de 193 cellules/mm<sup>3</sup>
- régime à base de darunavir : gain de 186 cellules/mm<sup>3</sup>

Cette différence entre les comptes de CD4+ n'est pas significative du point de vue statistique.

### Effets secondaires

Environ 30 % de tous les participants ont éprouvé des effets secondaires, ce qui arrive relativement couramment au début d'un traitement contre le VIH, que ce soit dans un essai clinique ou dans le « vrai monde ». Dans la plupart des cas, les effets secondaires s'estompent après quelques semaines. Toutefois, dans cette étude, 2 % des participants sous doravirine et 3 % des participants sous darunavir ont dû abandonner à cause d'effets secondaires.

Les effets secondaires courants incluaient les suivants :

#### Diarrhées

- régime à base de doravirine : 14 %
- régime à base de darunavir : 22 %

#### Nausées

- régime à base de doravirine : 11 %
- régime à base de darunavir : 12 %

#### Maux de tête

- régime à base de doravirine : 11 %
- régime à base de darunavir : 14 %

#### Éruptions cutanées

- régime à base de doravirine : 7 %
- régime à base de darunavir : 8 %

### Accent sur le cerveau

Tous les analogues non nucléosidiques ont une structure chimique qui ressemble vaguement à celle des médicaments du genre Valium. Cela veut dire qu'ils sont capables de pénétrer dans le cerveau, un organe qui sert de sanctuaire au VIH. Cependant, cette propriété veut aussi dire que les analogues non nucléosidiques ont le potentiel de causer des effets secondaires touchant le cerveau (également appelés effets secondaires neuropsychiatriques). À titre d'exemple, mentionnons que l'éfavirenz est un analogue non nucléosidique de première génération qui a la réputation notoire de causer des effets secondaires d'ordre cérébral. En voici quelques exemples :

- problèmes de concentration
- confusion
- étourdissements
- difficulté à s'endormir et/ou à rester endormi
- rêves intenses
- maladie dépressive dans des cas rares

Nous ne disposons pas encore d'informations détaillées sur les effets secondaires neuropsychiatriques signalés au cours de cette étude.

Voici la répartition générale des effets secondaires neuropsychiatriques signalés :

- régime à base de doravirine : 11 %
- régime à base de darunavir : 13 %

Aucun participant n'a quitté l'étude à cause de ce genre d'effets secondaires.

### Anomalies de laboratoire

Les analyses des échantillons de sang des participants ont révélé peu d'anomalies graves. Lorsque les résultats des tests étaient anormaux, l'anomalie était généralement légère ou modérée.

Voici la répartition des anomalies graves constatées dans les résultats des tests sanguins :

#### LDL-C (« mauvais cholestérol »)

- régime à base de doravirine : moins de 1 %
- régime à base de darunavir : 3 %

#### Glycémie (sucre sanguin)

- régime à base de doravirine : 1 %
- régime à base de darunavir : moins de 1 %

#### AST (enzyme du foie)

- régime à base de doravirine : 1 %
- régime à base de darunavir : 3 %

#### ALT (enzyme du foie)

- régime à base de doravirine : 1 %
- régime à base de darunavir : 2 %

#### Créatinine (mesure de la santé des reins)

- régime à base de doravirine : 1 %
- régime à base de darunavir : 3 %

#### Créatine kinase (parfois appelée créatine phosphokinase)

Un taux élevé de créatine kinase indique la présence possible d'inflammation et de lésions musculaires. Cependant, étant donné le faible nombre de cas de ce genre signalés lors de l'étude (peu importe le régime), ainsi que l'absence de plaintes à propos d'éventuelles douleurs musculaires, il est peu probable que cela ait été un problème.

- régime à base de doravirine : 2 %
- régime à base de darunavir : 2 %

### Un mot de plus au sujet du cholestérol et des triglycérides

À long terme, les taux élevés de LDL-C sont associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Dans la présente étude, les chercheurs ont demandé aux participants de jeûner avant de se faire prélever des échantillons de sang destinés aux tests de mesure des taux de lipides (cholestérol et triglycérides). Grâce à ces analyses en profondeur des taux lipidiques, les chercheurs ont constaté

une augmentation faible, mais significative du taux de LDL-C chez les participants recevant le darunavir. En revanche, le taux de LDL-C a chuté de façon modeste chez les participants utilisant la doravirine. Le taux de triglycérides a également augmenté chez les participants sous darunavir, alors qu'il a diminué chez les participants utilisant la doravirine.

Le taux de HDL-C (« bon cholestérol ») a augmenté modestement chez les participants, peu importe le médicament utilisé.

## Résumé

Dans l'ensemble, cette étude révèle que la doravirine n'est pas inférieure au darunavir et constitue un traitement puissant et hautement efficace, particulièrement pour les personnes qui commencent un premier traitement contre le VIH. De plus, seul un faible nombre de participants ont éprouvé des effets secondaires.

## RÉFÉRENCE :

Molina J-M, Squires K, Sax P, et al. Doravirine is non-inferior to darunavir + ritonavir in a phase 3 treatment-naïve trial at week 48. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 13-16 February 2017, Seattle. Abstract 45 LB.

## II SANTÉ SEXUELLE DES HOMMES

### A. Questions liées à la dysfonction sexuelle masculine

Selon les chercheurs, grâce à la puissance du traitement anti-VIH moderne (TAR), de nombreuses personnes séropositives vivant au Canada et dans les autres pays à revenu élevé ont une espérance de vie quasi-normale, pourvu qu'elles soient au courant de leur statut, qu'elles participent activement à leurs soins et à leur traitement, qu'elles n'aient pas de co-infection grave et qu'elles ne souffrent pas de problème de santé mentale non traité ou de dépendance. Le TAR a un autre effet remarquable : en supprimant le VIH jusqu'à un niveau tellement faible qu'il est impossible de le détecter avec les tests de laboratoire de routine, les études révèlent que les personnes séropositives ne transmettent pas le virus à leurs partenaires sexuels tant et aussi longtemps qu'elles prennent le TAR

tous les jours afin de maintenir leur charge virale indétectable. Grâce à ces deux bienfaits du TAR, les hommes séropositifs peuvent avoir une vie sexuelle saine qui contribue à leur qualité de vie; cependant, de temps en temps, la dysfonction sexuelle est un problème pour certains hommes vivant avec le VIH. En général, les recherches sur la dysfonction sexuelle féminine sont moins nombreuses, surtout en ce qui concerne les femmes vivant avec le VIH.

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous examinons quelques idées importantes concernant la dysfonction sexuelle masculine.

### Dysfonction érectile

L'incapacité d'obtenir et de maintenir une érection ferme s'appelle la dysfonction érectile (DE). Celle-ci figure parmi les problèmes courants que les hommes peuvent éprouver.

Il est difficile d'estimer avec certitude la prévalence de la DE parmi les hommes séropositifs parce que de nombreuses études qui ont amassé des données sur les problèmes érectiles n'ont pas exploré cette question spécifique. Malgré cette limitation, lors de certains sondages, entre 50 % et 60 % des hommes séropositifs interrogés ont dévoilé avoir fait face à la DE. Comme il est souvent difficile pour les hommes de parler de ce sujet, il est possible que le nombre d'hommes souffrant de DE soit plus élevé que ce qu'ont révélé les sondages.

De nombreux facteurs peuvent être à l'origine de la DE. Les causes sont d'ordre biologique dans certains cas et d'ordre psychologique dans d'autres, ou encore une combinaison des deux facteurs peut être en jeu. Quelle que soit la cause de la DE chez un individu, le diagnostic de ce problème devrait être suivi d'une discussion entre le médecin et son patient. La discussion pourrait donner lieu à une investigation de la part du médecin et/ou l'orientation du patient vers un spécialiste, tel qu'un urologue, un endocrinologue, un psychologue, un psychiatre ou un autre au besoin.

### Principaux facteurs de risque de DE

La DE touche aussi certains hommes séronégatifs, et les mêmes facteurs de risque qui sont à l'œuvre chez cette population peuvent toucher les hommes

séropositifs ou être accentués chez eux. Voici quelques facteurs de risque possibles de DE :

### **Tabagisme**

La cigarette est un facteur de risque de DE bien établi.

### **Faible taux de testostérone**

L'infection au VIH peut réduire le taux de testostérone et d'autres hormones. Pour écarter une éventuelle déficience en testostérone comme cause de la DE, on peut effectuer un test sanguin.

Notons qu'il existe dans le sang des anticorps qui se lient à la testostérone. Or seule la testostérone sans anticorps attachés est utilisable par les cellules du corps; il s'agit de la « testostérone libre ». En raison de son importance, les spécialistes demandent souvent aux laboratoires d'évaluer le taux de testostérone libre lorsqu'ils font des tests de mesure de la testostérone.

Des études ont révélé que les hommes séropositifs, qu'ils suivent un TAR ou pas, ont tendance à avoir un taux de testostérone inférieur à la normale (un état appelé hypogonadisme). Ce problème peut être causé directement par le VIH parce que les cellules infectées par le virus produisent des composés qui peuvent nuire aux testicules (source importante de testostérone). Il pourrait aussi exister un lien indirect avec l'infection au VIH à cause de l'inflammation chronique qu'elle cause dans le corps.

### **Taux de lipides anormaux**

Le cholestérol et les triglycérides sont des corps gras (lipides) qui se trouvent dans le sang. Les concentrations anormales de ces lipides sont associées à une augmentation des risques de maladies cardiovasculaires. La présence de taux de lipides élevés chez un homme touché par la DE soulève la possibilité qu'un problème de circulation sanguine soit en train de restreindre le flux sanguin vers le pénis ou d'empêcher la rétention du sang dans l'organe.

### **Diabète de type 2**

La DE est un problème courant chez les hommes atteints de diabète de type 2 parce que cette maladie peut réduire la circulation du sang et causer des dommages aux nerfs.

### **Hypertension**

Il est normal d'avoir une tension artérielle supérieure à la normale (hypertension) pendant l'activité physique ou les périodes de stress. Cependant, une tension artérielle élevée prolongée peut endommager des vaisseaux sanguins et des organes. L'hypertension est un facteur de risque de DE.

### **Problèmes de circulation**

Un bon flux sanguin est nécessaire pour obtenir une érection. Non seulement le sang doit couler librement pour entrer dans le pénis, il doit y rester pour toute la durée de l'activité sexuelle. Cependant, si les vaisseaux sanguins sont partiellement obstrués à cause d'une maladie cardiovasculaire, la DE peut se produire. Les traumatismes subis par le pénis peuvent également limiter la circulation sanguine dans cette région.

### **Obésité**

L'obésité est un autre facteur de risque de DE bien établi.

### **Psoriasis**

Des recherches récentes portent à croire que certains hommes souffrant de psoriasis pourraient courir un risque accru de DE.

### **Problèmes psychologiques**

Les facteurs touchant la santé mentale peuvent affecter la santé et le fonctionnement sexuels. Notons par exemple que l'anxiété et la dépression peuvent contribuer à la DE.

Malheureusement, le VIH est encore stigmatisé, et certains hommes séropositifs s'inquiètent de transmettre involontairement le virus à leurs partenaires sexuels. Cette inquiétude et d'autres peuvent contribuer à la DE. De plus, les médecins trouvent généralement que la présence de la DE, même si elle est causée initialement par des facteurs biologiques, peut finir par déclencher des problèmes psychologiques qui jouent ensuite un rôle dans la prolongation du problème.

Certains hommes éprouvent aussi le sentiment de ne plus être désirables sexuellement.

Dans les cas où un élément psychologue est à l'origine de la DE, l'orientation vers un psychothérapeute peut être utile.

## Médicaments

Certaines classes de médicaments sont susceptibles d'accroître le risque de DE, et quelques-unes peuvent même causer des problèmes par rapport à l'orgasme et/ou à l'éjaculation. Les classes de médicaments dans la liste ci-dessous ont déjà été associées à la DE chez certains hommes. Votre pharmacien peut revoir les médicaments que vous prenez pour déterminer si certains d'entre eux figurent sur cette liste. Notons qu'il est possible que d'autres médicaments/classes qui n'y paraissent pas peuvent également contribuer à la DE; voilà une autre raison pour laquelle les conversations avec son pharmacien (en plus de son médecin) sont importantes lorsqu'on cherche à déterminer l'origine des effets secondaires.

- stéroïdes anabolisants
- anxiolytiques
- certains antidépresseurs
- certains antiacides appelés inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine
- certains anticonvulsivants
- médicaments pour réduire la tension artérielle
- inhibiteurs calciques
- certains diurétiques (thiazides et spironolactone)
- hormones : œstrogènes et corticostéroïdes
- drogues : alcool, cocaïne, marijuana, méthamphétamine

## TAR

Il n'existe pas de données probantes indiquant que le TAR cause la DE. Cependant, des médecins italiens qui étudient le VIH et la DE recommandent que les médecins envisagent de changer le TAR de leurs patients séropositifs si « la DE apparaît peu de temps après l'amorce [du traitement en question]. » Nous explorons en détail cette question dans l'article suivant de ce numéro de *TraitementActualités*.

## Dépistage et traitement de la DE

Les médecins italiens recommandent également que les hommes séropositifs reçoivent un counseling pour les aider à réduire leurs facteurs de risque modifiables qui peuvent contribuer à la DE. Les facteurs en question incluent les suivants :

- tabagisme
- activité physique insuffisante

- obésité
- consommation d'alcool et/ou d'autres substances intoxicantes

La prochaine étape consisterait à faire une évaluation pour découvrir d'éventuels facteurs de risque biologiques et hormonaux sous-jacents (diabète, taux réduit de testostérone, taux de lipides sanguins anormaux, etc.). Si l'on découvre un problème de ce genre, on peut le traiter afin d'améliorer la santé générale et la qualité de vie de la personne, et peut-être aussi la DE.

Les médicaments les plus couramment utilisés pour traiter la DE sont des inhibiteurs d'une enzyme appelée PDE-5 et incluent les suivants :

- Cialis
- Levitra
- Viagra

D'ordinaire, l'un de ces médicaments se révélera efficace contre la DE. Cependant, dans les cas où aucun des trois ne réussit, l'orientation du patient vers un urologue pour subir une évaluation plus détaillée peut être une prochaine étape utile. Notons que ces médicaments peuvent interagir avec certains autres médicaments ainsi que des substances à usage récréatif, alors il est nécessaire de tenir une discussion avec son médecin et son pharmacien au sujet des interactions et des effets secondaires possibles des médicaments contre la DE.

## Un mot à propos de l'alimentation

Des études par observation portent à croire que l'alimentation peut jouer un rôle pour réduire le risque de DE chez les hommes séronégatifs. Lors d'une étude longitudinale qui a amassé des données auprès de plus de 25 000 hommes aux États-Unis entre 2000 et 2008, on a trouvé que le risque de DE était 14 % plus faible chez les hommes dont le régime alimentaire incluait beaucoup de certains fruits (y compris les fraises, les bleuets, les pommes, les poires et les agrumes), comparativement aux hommes qui n'avaient pas de régime alimentaire semblable. Ces fruits contiennent des composés naturels qui agissent comme antioxydants et qui peuvent réduire l'inflammation. Lorsque les chercheurs ont évalué en particulier les fruits ayant la teneur la plus élevée en ces composés, soit les agrumes et les bleuets, le risque de DE était réduit de 19 %. Ces effets étaient les plus susceptibles

de se produire chez les hommes de moins de 70 ans. Il est important de ne pas mésinterpréter ces données en concluant que les agrumes et les bleuets peuvent guérir la DE ou qu'ils ont une puissance équivalente à celle des traitements contre la DE. Ces fruits colorés semblent plutôt réduire le *risque* de DE, mais ne peuvent pas remplacer les autres aspects d'un mode de vie sain (comme l'arrêt du tabagisme, la perte de poids, l'exercice quotidien, etc.).

Lors d'une plus petite étude par observation menée auprès de 65 hommes dont la moitié suivait un régime de type méditerranéen (riche en grains entiers, en fruits, en légumes, en noix, en légumineuses et en huile d'olive), on a trouvé que les hommes suivant ce régime étaient moins susceptibles de développer la DE. Rappelons aussi que ce genre d'alimentation est reconnu comme moyen de réduire les risques de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires; qu'un tel régime ait des bienfaits apparentés (comme la prévention de la DE) n'est pas surprenant.

Puisque les régimes alimentaires riches en fruits et légumes colorés ont généralement des effets bénéfiques, ils devraient aussi améliorer la santé générale des personnes séropositives et contribuer potentiellement à réduire le risque de DE chez certains hommes vivant avec le VIH.

## Dysfonction sexuelle

Outre la DE, il existe différentes sortes de dysfonction sexuelle qui touchent certains hommes, telles que la réduction du désir sexuel ou la perte de l'intérêt pour le sexe. Ces problèmes peuvent se produire à cause de l'anxiété, de la dépression, des difficultés relationnelles et d'autres problèmes. La perte de l'intérêt pour le sexe peut être liée à une réduction du taux de testostérone. Il arrive aussi que certaines personnes ne se sentent plus désirables pour de nombreuses raisons.

Pour toutes ces raisons, certains cas de dysfonction sexuelle peuvent nécessiter de la part des médecins de famille et/ou d'autres spécialistes une évaluation en profondeur afin de découvrir, de comprendre et de résoudre les facteurs sous-jacents éventuels en cause. Pour cela, il faut du temps et de la patience.

D'autres recherches sont nécessaires pour élucider les causes de la dysfonction sexuelle chez les

hommes séropositifs et trouver les moyens d'y remédier.

## RÉFÉRENCES :

1. Santi D, Brigante G, Zona S, et al. Male sexual dysfunction and HIV—a clinical perspective. *Nature Reviews Urology*. 2014 Feb;11(2):99-109.
2. McVary KT. Sexual dysfunction. In: Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Edition. 2015. McGraw-Hill Education. Pages 324-330.
3. Lachâtre M, Pasquet A, Ajana F, et al. HIV and hypogonadism: a new challenge for young-aged and middle-aged men on effective antiretroviral therapy. *AIDS*. 2017 Jan 28;31(3):451-453.
4. Wunder DM, Bersinger NA, Fux CA, et al. Hypogonadism in HIV-1-infected men is common and does not resolve during antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2007;12(2):261-5.
5. Collazos J, Esteban M. Has prolactin a role in the hypogonadal status of HIV-infected patients? *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2009 Jan-Feb;8(1):43-6.
6. Lamers SL, Rose R, Maidji E, et al. HIV DNA Is frequently present within pathologic tissues evaluated at autopsy from combined antiretroviral therapy-treated patients with undetectable viral loads. *Journal of Virology*. 2016 Sep 29;90(20):8968-83.
7. Jenabian MA, Costiniuk CT, Mehraj V, et al. Immune tolerance properties of the testicular tissue as a viral sanctuary site in ART-treated HIV-infected adults. *AIDS*. 2016 Nov 28;30(18):2777-2786.
8. Slama L, Jacobson LP, Li X, et al. Longitudinal changes over 10 years in free testosterone among HIV-infected and HIV-uninfected men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016 Jan 1;71(1):57-64.
9. De Ryck I, Van Laeken D, et al. Erectile dysfunction, testosterone deficiency, and risk of coronary heart disease in a cohort of men living with HIV in Belgium. *Journal of Sexual Medicine*. 2013 Jul;10(7):1816-22.
10. Biebel MG, Burnett AL, Sadeghi-Nejad H. Male sexual function and smoking. *Sexual Medicine Reviews*. 2016 Oct;4(4):366-375.
11. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Erectile dysfunction in male adults with atopic dermatitis and psoriasis. *Journal of Sexual Medicine*. 2017; *in press*.
12. Omland T, Randby A, Hrubos-Strøm H, et al. Relation of erectile dysfunction to subclinical myocardial injury. *American Journal of Cardiology*. 2016 Dec 15;118(12):1821-1825.
13. Cassidy A, Franz M, Rimm EB. Dietary flavonoid intake and incidence of erectile dysfunction. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016 Feb;103(2):534-41.
14. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, et al. Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome. *International Journal of Impotence Research*. 2006 Jul-Aug;18(4):405-10.
15. Boddi V, Fanni E, Castellini G, et al. Conflicts within the family and within the couple as contextual factors in the

determinism of male sexual dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*. 2015 Dec;12(12):2425-35.

16. Chou NH, Huang YJ, Jiann BP. The Impact of illicit use of amphetamine on male sexual functions. *Journal of Sexual Medicine*. 2015 Aug;12(8):1694-702.

## B. Les inhibiteurs de l'intégrase ont-ils un impact sur les taux de testostérone chez les hommes?

Un taux de testostérone inférieur à la normale est associé aux problèmes suivants chez les hommes :

- baisse de l'intérêt pour le sexe
- dysfonction érectile
- réduction de la masse et de la force musculaires
- amincissement des os
- fatigue
- dans certains cas, la dépression

Le taux de testostérone diminue avec l'âge chez tous les hommes.

À l'époque d'*avant* l'arrivée des traitements puissants contre le VIH (TAR), les chercheurs découvraient un taux de testostérone réduit chez certains hommes séropositifs. Ce problème se produisait pour plusieurs raisons possibles, dont les suivantes :

- perte de poids grave et non intentionnelle (attribuable à l'infection au VIH)
- inflammation liée au VIH et dommages causés aux réseaux hormonaux du corps
- apparition d'infections potentiellement mortelles et administration de régimes intenses et prolongés d'antibiotiques, d'antifongiques et d'antiviraux nécessaires pour les traiter et prévenir ensuite leur récurrence

Notons cependant qu'on a également constaté des taux réduits de testostérone à l'époque du TAR chez des hommes sous traitement qui n'ont jamais eu le sida.

Les raisons de ce problème ne sont pas claires, mais il pourrait être lié à une production dysfonctionnelle de certaines hormones dans le corps, y compris la testostérone. Il est possible que cette dysfonction soit causée directement ou indirectement par l'infection au VIH.

Il se peut aussi que la baisse du taux de testostérone soit liée aux facteurs suivants :

- consommation excessive d'alcool
- injection de drogues
- infection par le virus de l'hépatite C

## Mesurer la testostérone

Il existe dans le sang des anticorps qui se lient à des hormones comme la testostérone. Or ce n'est que la testostérone sans anticorps attachés (soit la testostérone « libre ») qui est utilisable par les cellules du corps. Ainsi, lorsqu'on évalue les taux de testostérone, les endocrinologues demandent habituellement aux laboratoires de mesurer le taux de testostérone libre dans le sang. Les taux hormonaux du corps varient habituellement selon l'heure de la journée (en raison de nos horloges cellulaires internes de 24 heures). Les chercheurs qui étudient la testostérone recommandent que les mesures de la testostérone libre soient effectuées tôt le matin.

Des chercheurs de Paris et d'ailleurs en France ont mené une étude auprès de 113 hommes séropositifs. Les participants avaient tous moins de 50 ans, n'avaient pas le sida, suivaient un TAR et avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml. Les chercheurs ont publié leurs résultats dans le numéro du 28 janvier 2017 de la revue *AIDS*. Ils ont trouvé qu'environ 12 % des hommes avaient un taux de testostérone inférieur à la normale (mesuré sous forme de testostérone libre), soit moins de 70 pg/ml. Ce faible taux de testostérone (un état appelé hypogonadisme) est le double de ce qui s'observe généralement chez les hommes séronégatifs du même groupe d'âge.

Les chercheurs ont constaté un lien entre l'usage d'inhibiteurs de l'intégrase et la présence d'un faible taux de testostérone. Toutefois, en raison de la conception de cette étude et d'autres facteurs, nous invitons nos lecteurs à considérer cette association avec beaucoup de prudence, et nous expliquons plus loin pourquoi les chercheurs sont peut-être arrivés par inadvertance à une telle conclusion.

## Détails de l'étude

Le profil moyen des hommes recrutés pour cette étude était le suivant :

- âge : 41 ans
- compte de CD4+ : 627 cellules/mm<sup>3</sup>
- durée estimée de l'infection au VIH : six ans

Il est important de souligner que la plupart des tests sanguins et d'autres analyses ont été effectués à un seul moment dans le temps. Nous reviendrons à cet aspect de l'étude un peu plus loin.

## Résultats : testostérone

- Les taux d'anticorps se liant à la testostérone étaient élevés chez 48 % des participants.
- On a constaté un taux de testostérone inférieur à la normale chez 12 % des hommes.
- Les hommes ayant un faible taux de testostérone étaient susceptibles d'avoir le VIH depuis plus longtemps que les hommes ayant un taux de testostérone normal.
- Certains hommes ayant un faible taux de testostérone avaient aussi une densité minérale osseuse plus faible que la normale.
- Un taux d'adiposité corporelle supérieur à 19 % était associé à une baisse du taux de testostérone (notons que l'excès de graisse abdominale peut convertir une portion de la testostérone du corps en estrogène).

## Dysfonction érectile

Les hommes ayant un faible taux de testostérone étaient plus susceptibles de souffrir de DE. Cependant, même parmi les hommes ayant un taux normal de testostérone, 54 % avaient la DE. Les hommes aux prises avec la DE utilisaient le TAR depuis plus longtemps (76 mois) que les hommes sans DE (44 mois).

## Médicaments anti-VIH spécifiques

Les chercheurs ont constaté un lien entre l'utilisation d'inhibiteurs de l'intégrase depuis plus de deux ans et la présence d'hypogonadisme. Notons que seulement 14 des hommes inscrits à cette étude prenaient un inhibiteur de l'intégrase. Nous encourageons nos lecteurs à interpréter ce résultat avec prudence en raison de plusieurs facteurs, dont notamment la nature de l'étude, que nous expliquons ci-dessous.

## Points à retenir

1. L'équipe française a mené une étude transversale, ce qui veut dire que la plupart des données ont été captées à un seul moment dans le temps. Les études transversales sont utiles pour trouver des associations entre un médicament et un problème éventuel (dans ce cas l'hypogonadisme). Toutefois, de par leur nature, les études transversales ne peuvent jamais prouver de lien de cause à effet (p. ex., que les inhibiteurs de l'intégrase causent l'hypogonadisme). Les études transversales sont un bon point de départ pour explorer une question de recherche. Si l'on découvre quelque chose d'intéressant, on peut concevoir une étude plus rigoureuse sur le plan statistique afin de mieux comprendre la question.
2. Cette étude française incluait seulement 14 hommes qui utilisaient un inhibiteur de l'intégrase. Ce nombre est insuffisant pour tirer des conclusions solides concernant l'impact de cette classe de médicaments sur les taux de testostérone (ou toute autre chose). Les chercheurs ont affirmé que l'association entre les inhibiteurs de l'intégrase et les faibles taux de testostérone les avait surpris, ce qui est facile à comprendre parce que les inhibiteurs de l'intégrase sont utilisés depuis près d'une décennie dans les pays à revenu élevé. De plus, il est étrange qu'aucune autre équipe de chercheurs n'ait trouvé de lien semblable. Enfin, lors d'autres études, on a constaté un faible taux de testostérone chez des hommes séropositifs qui ne prenaient pas de TAR, ainsi que chez des hommes qui utilisaient déjà le TAR avant l'introduction des inhibiteurs de l'intégrase.
3. Les chercheurs ont affirmé avoir trouvé une association entre un faible taux de testostérone et l'usage d'inhibiteurs de l'intégrase. Cependant, cette conclusion aurait pu être faussée par d'autres facteurs que l'on n'a pas mesurés pendant cette étude. Par exemple, pourquoi certains patients ont-ils reçu un traitement à base d'inhibiteur de l'intégrase et d'autres pas? Quels étaient les antécédents médicaux de ces patients? Il semble que les chercheurs n'aient pas évalué tous les facteurs de risque majeurs de DE des participants. De plus, ils n'ont pas abordé ces questions dans leur analyse. Peut-être les médecins avaient-ils



des raisons pour prescrire les médicaments anti-VIH qu'ils prescrivaient, et il est possible que les traitements à base d'inhibiteurs de l'intégrase aient été prescrits par hasard aux personnes ayant un faible taux de testostérone. Tels sont certains des problèmes qui peuvent compliquer les études transversales et les conclusions que l'on en tire.

4. Voici ce que l'on peut conclure raisonnablement à l'égard de la présente étude :

- les mesures de la testostérone libre sont utiles
- certains hommes séropositifs ont un taux de testostérone inférieur à la normale
- la dysfonction érectile est courante parmi les hommes séropositifs

### Ce qu'il faut faire

L'impact qu'exerce le traitement du VIH sur le taux de testostérone (et la DE) doit être exploré dans une étude conçue de manière plus rigoureuse du point de vue statistique. Une telle étude compterait beaucoup plus de participants, mais la seule taille de la cohorte serait insuffisante pour prouver un lien de cause à effet. Idéalement, dans le cadre de certains essais cliniques randomisés, on effectuerait un dépistage des facteurs de risque de DE et d'un faible taux de testostérone avant que les hommes commencent le TAR, et on continuerait à faire le suivi de ces problèmes pendant qu'ils prennent le traitement. Notons toutefois que les études d'envergure bien conçues coûtent cher. À cette époque où l'austérité règne, il pourrait falloir beaucoup de temps pour réunir les fonds nécessaires pour mener une telle étude. Les chercheurs français ont affirmé qu'ils se sont affiliés à une étude de plus grande envergure afin de confirmer leurs résultats, mais ils n'ont pas fourni de détail concernant la conception de l'étude en question.

Il est encourageant que certains chercheurs, telle l'équipe française responsable de cette étude, s'intéressent à l'étude des taux de testostérone et des raisons pour lesquelles certains hommes séropositifs ont un taux plus faible que la normale. Les résultats de l'étude française sont certes intéressants, mais ils devraient être considérés comme un début et non comme la fin des efforts visant à comprendre le problème de la déficience en testostérone et de la DE et de leurs causes

possibles chez les hommes séropositifs. Espérons que l'étude française incitera d'autres chercheurs à explorer plus en profondeur la question de la testostérone, de la DE et de son lien éventuel avec le traitement du VIH. Pour le moment, cependant, il faut considérer avec prudence les résultats suggérant l'existence d'un lien entre la baisse de la testostérone et l'usage d'inhibiteurs de l'intégrase jusqu'à ce qu'ils soient confirmés par une étude plus rigoureuse sur le plan statistique.

### RÉFÉRENCES :

1. Lachâtre M, Pasquet A, Ajana F, et al. HIV and hypogonadism: a new challenge for young-aged and middle-aged men on effective antiretroviral therapy. *AIDS*. 2017 Jan 28;31(3):451-453.
2. Wunder DM, Bersinger NA, Fux CA, et al. Hypogonadism in HIV-1-infected men is common and does not resolve during antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2007;12(2):261-5.
3. Collazos J, Esteban M. Has prolactin a role in the hypogonadal status of HIV-infected patients? *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2009 Jan-Feb;8(1):43-6.
4. Lamers SL, Rose R, Maidji E, et al. HIV DNA Is frequently present within pathologic tissues evaluated at autopsy from combined antiretroviral therapy-treated patients with undetectable viral loads. *Journal of Virology*. 2016 Sep 29;90(20):8968-83.
5. Jenabian MA, Costiniuk CT, Mehraj V, et al. Immune tolerance properties of the testicular tissue as a viral sanctuary site in ART-treated HIV-infected adults. *AIDS*. 2016 Nov 28;30(18):2777-2786.
6. Slama L, Jacobson LP, Li X, et al. Longitudinal changes over 10 years in free testosterone among HIV-infected and HIV-uninfected men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016 Jan 1;71(1):57-64.
7. De Ryck I, Van Laeken D, et al. Erectile dysfunction, testosterone deficiency, and risk of coronary heart disease in a cohort of men living with HIV in Belgium. *Journal of Sexual Medicine*. 2013 Jul;10(7):1816-22.
8. Biebel MG, Burnett AL, Sadeghi-Nejad H. Male sexual function and smoking. *Sexual Medicine Reviews*. 2016 Oct;4(4):366-375.

### Déni de responsabilité

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

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

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

### La permission de reproduire

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

### Crédits

**Auteur**

**Sean Hosein**

**Révision**

**RonniLyn Pustil**

**Traduction**

**Alain Boutilier**

© CATIE, vol. 29, n° 2  
mars/avril 2017

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE  
ATI-60247F

(also available in English, ATI-60247E)

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

### Que fait CATIE?

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

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

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

### Les publications de CATIE

#### *TraitementActualités*

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

#### *Nouvelles CATIE*

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

#### *Actualités infobépatiteC*

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

#### *Un guide pratique du traitement antirétroviral*

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

#### *Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH*

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

#### *Magazine Vision positive*

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

#### *Feuillets d'information*

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

#### *Communiquez avec nous*

**Par courrier :** [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca)

**Via le Web :** [www.catie.ca](http://www.catie.ca)

**Par téléphone :** 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

**Par télécopieur :** 416.203.8284

**Via les médias sociaux :** [www.facebook.com/CATIEInfo](https://www.facebook.com/CATIEInfo);

[www.twitter.com/CATIEInfo](https://www.twitter.com/CATIEInfo)

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