

## Table des matières

### I AGENTS ANTI-VIH

A. Réémergence de la bithérapie	1
B. Dolutégravir + rilpivirine comme traitement d'entretien	3
C. Dolutégravir + 3TC comme traitement d'entretien : une étude pilote	6
D. Dolutégravir + 3TC pour le traitement initial du VIH : résultats préliminaires	8
E. Qui a tendance à prendre du poids sous l'effet du TAR?	9

### I AGENTS ANTI-VIH

#### A. Réémergence de la bithérapie

Depuis une décennie, on tente de simplifier le traitement du VIH (TAR) dans les essais cliniques dans l'espoir de remplacer l'approche standard reposant sur une combinaison de trois médicaments actifs par un traitement d'entretien utilisant deux médicaments, voire un seul. L'idée est la suivante : après avoir utilisé le nombre standard de médicaments pour commencer le traitement et supprimer la charge virale à moins de 50 copies/ml, on peut réduire le nombre de médicaments tout en maintenant la suppression virale. Notons cependant que la plupart des études de simplification ont eu leur lot de problèmes.

La compagnie pharmaceutique ViiV Healthcare met au point un traitement simplifié associant les médicaments oraux suivants :

- dolutégravir (Tivicay et dans Triumeq)
- rilpivirine (Edurant et dans Complera et Odefsey)

Le dolutégravir est un inhibiteur de l'intégrase puissant, et la rilpivirine est un analogue non nucléosidique. La combinaison de ces deux médicaments en un seul comprimé est homologuée aux États-Unis et se vend sous le nom de marque Juluca. Selon la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, la combinaison dolutégravir-rilpivirine peut remplacer le régime actuel d'un patient, pourvu que sa charge virale soit indétectable (moins de 50 copies/ml) et qu'elle suive « un régime stable depuis au moins six mois et qu'elle n'ait aucun antécédent d'échec thérapeutique ni aucune [mutation connue dans

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

son VIH] associée à la résistance à [dolutégravir et rilpivirine] ».

Il est probable que la combinaison dolutégravir-rilpivirine sera homologuée au Canada et dans l'Union européenne au printemps 2018.

## Études Sword

Les essais cliniques qui ont fourni les données à l'appui de l'homologation de la combinaison dolutégravir-rilpivirine s'appellent Sword-1 et Sword-2. Ces études ont montré que cette combinaison était très efficace et généralement sûre. De plus, les chercheurs n'ont constaté aucune augmentation des taux d'inflammation chez les participants qui ont remplacé un TAR standard par la combinaison dolutégravir-rilpivirine. Ce point est important parce que le VIH accroît l'inflammation, et les chercheurs soupçonnent celle-ci d'accélérer les lésions subies par de nombreux systèmes organiques. Cette inflammation s'atténue partiellement sous l'effet du TAR standard, et il est rassurant d'apprendre qu'elle reste ainsi lorsque la combinaison dolutégravir-rilpivirine est introduite.

## Changements au fil du temps

L'approbation de la combinaison dolutégravir-rilpivirine par la FDA marque un changement majeur dans ce qui constitue un régime pour maintenir les effets du traitement du VIH. Avant 1996, le traitement standard consistait d'abord en un seul médicament puis en une bithérapie, c'est-à-dire deux médicaments, habituellement des analogues nucléosidiques. Au mieux, ces traitements procuraient des bienfaits temporaires car les analogues nucléosidiques étaient relativement faibles lorsqu'ils étaient utilisés seuls. De plus, les analogues nucléosidiques que l'on utilisait couramment à l'époque étaient relativement toxiques. Cependant, en 1996, plusieurs essais cliniques fondamentaux ont révélé que les combinaisons de trois médicaments provenant de deux classes différentes, habituellement un inhibiteur de la protéase et deux analogues nucléosidiques, donnaient généralement lieu à une amélioration marquée et durable de la santé et de la survie. Subséquemment, d'autres classes de médicaments, notamment les analogues non nucléosidiques et les inhibiteurs de l'intégrase, ont commencé à être utilisées largement en combinaison avec des analogues nucléosidiques.

Les combinaisons comportant un inhibiteur de l'intégrase se sont révélées les plus puissantes contre le VIH. En plus de réduire rapidement la charge virale, les régimes à base d'inhibiteur de l'intégrase ont tendance à interagir le moins souvent avec d'autres médicaments et sont généralement bien tolérés. Les combinaisons de ce genre sont recommandées pour le traitement initial du VIH par les principales lignes directrices thérapeutiques.

## Pourquoi envisager une bithérapie?

Selon les estimations des chercheurs, environ 50 % des personnes séropositives en Amérique du Nord et en Europe occidentale ont plus de 50 ans aujourd'hui. À mesure que les personnes ayant le VIH vieillissent, il arrive souvent qu'elles aient besoin de prendre plusieurs médicaments pour traiter des problèmes de santé émergents, tels que l'hypertension, les taux de lipides anormaux, le prédiabète, l'anxiété et la dépression, l'ostéoporose et d'autres encore. Certains chercheurs et médecins, notamment les spécialistes de la gériatrie, s'inquiètent des effets nuisibles qu'un tel fardeau pharmaceutique peut avoir sur le corps et la santé au fil du temps. Ils croient qu'il est possible de réduire le nombre total de médicaments que certaines personnes prennent, y compris les médicaments anti-VIH dans certains cas. En particulier, nombre de médecins pensent qu'il est possible que certains patients puissent bénéficier d'une exposition réduite aux analogues nucléosidiques.

## Surmonter l'héritage du passé

La plupart des essais cliniques sur la simplification du traitement ont été imparfaits. En général, ils ont compté peu de sujets, n'ont pas recueilli une large variété de données et ont évalué des combinaisons moins puissantes que celles utilisées aujourd'hui ou, si les résultats étaient prometteurs initialement, ils n'ont pas été confirmés par une autre étude. Tout cela a changé depuis l'introduction du comprimé unique contenant le dolutégravir et la rilpivirine, car cette combinaison a été testée dans le cadre de deux essais cliniques randomisés d'envergure. Chacun de ces médicaments sert de complément à l'autre et bloque de façon différente la production de copies virales par les cellules infectées par le VIH.

Il reste néanmoins des questions à régler à propos de la combinaison dolutégravir-rilpivirine, telles les suivantes :

### Réservoir

Quel effet cette combinaison aura-t-elle sur les cellules infectées par le VIH qui s'accumulent dans les régions profondes de l'organisme (les chercheurs utilisent le mot « réservoir » pour décrire ce phénomène), tels les ganglions et tissus lymphatiques, le cerveau, la moelle osseuse et la rate? Pour être juste, il faut mentionner que ce réservoir se maintient aussi sous l'effet du TAR standard. Des études seront donc nécessaires pour comparer le volume du réservoir chez les personnes sous dolutégravir-rilpivirine à celui des personnes recevant un TAR standard.

### Cerveau

Quel impact la combinaison aura-t-elle sur la fonction neurocognitive? Le dolutégravir et la rilpivirine sont tous deux capables de pénétrer dans le liquide céphalorachidien (LCR) qui entoure le cerveau et la moelle épinière et ce, en quantité suffisante pour supprimer le VIH. Il est donc très probable que ces médicaments atteignent des concentrations relativement élevées dans le cerveau. Ce point est important parce que les cellules immunitaires infectées par le VIH peuvent se déplacer et se loger dans le cerveau.

### Innocuité

Dans les essais cliniques, la combinaison dolutégravir-rilpivirine s'est généralement révélée sûre et bien tolérée, mais une faible proportion de participants recevant la combinaison ont éprouvé des problèmes neuropsychiatriques, notamment de la difficulté à dormir, l'anxiété et la dépression. Ces effets se sont également produits lors d'autres essais cliniques sur le dolutégravir. À l'avenir, il est probable que les médecins recommanderont d'autres combinaisons à leurs patients souffrant de problèmes préexistants de ce genre.

### À suivre

La combinaison orale dolutégravir-rilpivirine en un seul comprimé à prendre avec de la nourriture est le premier de plusieurs régimes doubles (bithérapies) qui sont en voie de développement à titre de traitements d'entretien simplifiés. Des essais cliniques sont en cours sur des formulations injectables à action prolongée associant l'inhibiteur de l'intégrase expérimental cabotégravir et la rilpivirine. Des études plus petites ont également eu lieu pour évaluer une autre combinaison, soit le dolutégravir et 3TC (lamivudine). Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous examinons

des essais cliniques sur des bithérapies associant le dolutégravir et un autre médicament, principalement pour le traitement d'entretien mais également pour le traitement initial du VIH.

### RÉFÉRENCES :

1. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018; *in press*.
2. Boyd MA, Cooper DA. Combination ART: are two drugs as good as three? *Lancet*. 2018; *in press*.
3. Darcis G, Moutschen M. The effect of treatment simplification on HIV reservoirs. *Lancet HIV*. 2017 Aug;4(8):e328-e329.

## B. Dolutégravir + rilpivirine comme traitement d'entretien

Dans le cadre de deux grandes études randomisées appelées Sword-1 et Sword-2, les chercheurs ont réparti en deux groupes plus de 1 000 participants séropositifs sous TAR qui avaient une charge virale indétectable afin de recevoir un des régimes suivants :

- dolutégravir 50 mg + rilpivirine 25 mg (les deux avec un repas)
- continuation du régime TAR en cours

Après 48 semaines, 95 % des participants dans les deux groupes avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml. Sur le plan statistique, cela démontre que la combinaison dolutégravir-rilpivirine n'était pas moins efficace (dans le langage technique, on parle de *non-infériorité*) que le TAR standard à titre de traitement d'entretien. La plupart des effets secondaires signalés par les participants du groupe dolutégravir-rilpivirine étaient légers, et la combinaison s'est généralement révélée sûre.

La combinaison dolutégravir-rilpivirine sera offerte sous forme de coformulation, c'est-à-dire en un seul comprimé, et sera probablement approuvée au Canada et dans l'Union européenne plus tard cette année et vendue sous le nom de marque Juluca.

### Détails de l'étude

Les personnes recrutées pour cette étude prenaient leur première ou deuxième combinaison et

avaient une charge virale indétectable depuis six mois; de plus, leur VIH n'avait pas acquis de résistance importante aux principales classes de médicaments utilisés (analogues nucléosidiques, analogues non nucléosidiques, inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs de l'intégrase). En outre, les participants n'avaient jamais dû changer leur régime initial à cause d'un échec virologique. Selon les chercheurs, aucune personne présentant un « risque substantiel de suicide » ou co-infectée par le virus de l'hépatite B n'a été autorisée à participer parce que ni le dolutégravir ni la rilpivirine n'a d'activité contre ce virus.

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

- âge : 43 ans
- 78 % d'hommes; 22 % de femmes
- principaux groupes ethnoraciaux : Blancs – 80 %; Noirs – 8 %; Asiatiques – 9 %; Autochtones – 3 %
- compte de cellules CD4+ : 600 cellules/mm<sup>3</sup>
- charge virale : moins de 50 copies/ml

Avant la randomisation, les régimes couramment utilisés incluaient les suivants :

- éfavirenz + Truvada (TDF + FTC)
- raltégravir (Isentress) + Truvada
- darunavir (Prezista) + ritonavir + Truvada

Les résultats obtenus jusqu'à la semaine 48 ont récemment été publiés.

## Résultats

Comme les participants commençaient l'étude avec une charge virale déjà supprimée, les chercheurs s'intéressaient à découvrir combien d'entre eux maintiendraient cette suppression jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine de l'étude. Voici les proportions constatées :

- dolutégravir-rilpivirine : 95 %
- TAR standard continu : 95 %

Sur le plan statistique, ces résultats révèlent que la combinaison dolutégravir-rilpivirine n'était pas moins efficace, c'est-à-dire non inférieure au TAR standard.

Les proportions réelles de participants n'ayant pas obtenu de suppression virologique étaient faibles,

soit environ 1 % des personnes dans chaque groupe. Les autres 4 % des participants sous chaque régime n'ont pas figuré dans l'analyse finale des charges virales à la semaine 48 parce qu'ils s'étaient retirés de l'étude pour une variété de raisons.

Les augmentations des comptes de CD4+ ont été modestes comme les chiffres suivants l'indiquent :

- dolutégravir-rilpivirine : gain de 28 cellules/mm<sup>3</sup>
- TAR standard continu : gain de 22 cellules/mm<sup>3</sup>

## Innocuité

Dans l'ensemble, les chercheurs ont trouvé que les participants du groupe dolutégravir-rilpivirine ont signalé davantage d'effets indésirables liés aux médicaments que les participants suivant un régime TAR standard. Voici la répartition des effets indésirables selon le régime :

Maux de tête

- dolutégravir-rilpivirine : 2 % des participants
- TAR standard continu : zéro participant

Diarrhées

- dolutégravir-rilpivirine : 2 % des participants
- TAR standard continu : moins de 1 % des participants

## Accent sur le cerveau

Les chercheurs ont affirmé que « la plupart des événements neuropsychiatriques » signalés durant l'étude étaient d'intensité légère à modérée. De plus, ils n'ont pas considéré la plupart de ces événements comme des effets liés à la combinaison dolutégravir-rilpivirine ou au TAR standard. Selon les chercheurs, les événements neuropsychiatriques « se produisaient souvent chez des participants ayant des antécédents d'anxiété, de dépression ou d'insomnie ».

Voici la distribution globale des troubles psychiatriques qui se sont produits au cours de l'étude. Ces troubles n'étaient *pas* attribuables aux médicaments figurant dans l'étude, ont souligné les chercheurs :

- dolutégravir-rilpivirine : 12 %
- TAR standard continu : 6 %

La raison pour laquelle les troubles de ce genre étaient deux fois plus fréquents chez les participants sous dolutégravir-rilpivirine n'est pas claire et n'a pas été expliquée par les chercheurs. Que le taux de ces troubles soit de 6 % chez les participants recevant un TAR standard laisse croire que ces problèmes sont relativement courants. Cela ne devrait étonner personne car d'autres études ont permis de constater des taux de problèmes de santé mentale plus élevés chez les personnes ayant le VIH.

Pour contraster la répartition précédente des troubles mentaux, voici la répartition des problèmes neuropsychiatriques courants que les chercheurs ont attribués aux médicaments à l'étude :

Problèmes de sommeil

- dolutégravir-rilpivirine : 3 % des participants
- TAR standard continu : 2 % des participants

Anxiété

- dolutégravir-rilpivirine : 2 % des participants
- TAR standard continu : 2 % des participants

Dépression

- dolutégravir-rilpivirine : 3 % des participants
- TAR standard continu : 1 % des participants

Rêves anormaux

- dolutégravir-rilpivirine : 1 % des participants
- TAR standard continu : zéro participant

Le nombre suivant de personnes ont quitté prématurément l'étude à cause de problèmes neuropsychiatriques embêtants :

- dolutégravir-rilpivirine : sept personnes
- TAR standard continu : une personne

Il s'avère donc qu'environ 1 % des participants ont quitté prématurément l'étude à cause de ces problèmes pendant qu'ils prenaient la combinaison dolutégravir-rilpivirine.

Une personne du groupe dolutégravir-rilpivirine a eu des pensées suicidaires, et une personne sous TAR a tenté de se suicider.

Le dolutégravir et la rilpivirine peuvent tous deux pénétrer dans le cerveau. D'une part, cela est un avantage parce que les cellules immunitaires infectées par le VIH parviennent jusqu'au cerveau et certaines d'entre elles, notamment

les macrophages et les cellules apparentées, y séjournent pour une période prolongée. D'autre part, si des concentrations élevées de ces médicaments s'accumulent dans le cerveau, cela augmente le risque d'effets secondaires chez certaines personnes. Selon les chercheurs, le taux d'effets secondaires neuropsychiatriques dans la présente étude était comparable à celui d'autres études sur le dolutégravir. Alors ils ne croient pas que la rilpivirine ait causé des effets secondaires neuropsychiatriques additionnels lorsqu'elle était utilisée avec le dolutégravir. Nous parlerons davantage des problèmes de santé mentale et du dolutégravir plus loin dans ce rapport.

## Tests de laboratoire

### Inflammation et dolutégravir-rilpivirine

L'infection au VIH provoque des taux d'inflammation élevés; le TAR réduit partiellement cet effet. Toutefois, le taux d'inflammation chez les personnes sous TAR n'atteint jamais les niveaux très faibles qui s'observent chez les personnes séronégatives en bonne santé. Selon les chercheurs responsables de cette étude, « il n'y a eu aucune tendance uniforme des changements » en ce qui avait trait aux mesures des protéines associées à l'inflammation, telles que l'IL-6 (interleukine-6) et la protéine C-réactive (PCR). Dans l'ensemble, cela porte à croire que les taux d'inflammation sont restés stables chez les participants.

### Lipides et sucre

La combinaison dolutégravir-rilpivirine n'a eu aucun effet significatif sur les taux de lipides à jeun, c'est-à-dire le cholestérol total, le mauvais (LDL-C) et le bon cholestérol (HDL-C), les rapports de cholestérol et les triglycérides.

Les chercheurs ont constaté une très faible augmentation de la glycémie à jeun chez les participants recevant un TAR standard, par rapport au groupe dolutégravir-rilpivirine.

### Satisfaction et observance thérapeutique

Les chercheurs ont interrogé les participants à différents moments de l'étude afin de connaître leur niveau de satisfaction à l'égard des régimes. Comparativement aux symptômes associés au TAR standard continu, ils ont trouvé que les symptômes embêtants se sont atténués considérablement

au fil du temps chez les participants recevant la combinaison dolutégravir-rilpivirine.

En général, les participants ont fait état de taux élevés d'observance thérapeutique des régimes, soit près de 98 %.

### À retenir

Les données des études Sword-1 et Sword-2 montrent que la combinaison dolutégravir-rilpivirine trouvera probablement un rôle à jouer comme traitement d'entretien chez certaines et peut-être même de nombreuses personnes séropositives.

### Remarques sur la santé mentale

La combinaison dolutégravir-rilpivirine ne conviendra pas à tout le monde. Rappelons, par exemple, que les chercheurs ont exclu des études Sword-1 et Sword-2 les personnes présentant un risque « substantiel » de suicide. Rappelons aussi qu'une faible proportion des participants (1 %) ont quitté l'étude à cause des effets neuropsychiatriques du régime dolutégravir-rilpivirine, notamment les problèmes liés au sommeil, à l'anxiété et/ou à la dépression. Selon les chercheurs, les problèmes liés au sommeil, à l'anxiété et/ou à la dépression se produisaient « souvent » chez des personnes ayant des antécédents de ce genre de problèmes lorsqu'ils prenaient la combinaison dolutégravir-rilpivirine. Cette utilisation du mot « souvent » laisse penser que certains des participants à cet essai clinique qui ont éprouvé des problèmes neuropsychiatriques sous l'effet du régime dolutégravir-rilpivirine n'avaient pas d'antécédents de problèmes semblables. La raison précise de ces problèmes n'est pas claire et d'autres recherches seront nécessaires. Notons que d'autres études ont trouvé des taux relativement élevés de problèmes de santé mentale chez les personnes ayant l'infection au VIH et ce, peu importe les genres de médicaments utilisés.

Les essais cliniques de tous les médicaments recrutent habituellement des participants qui sont en relativement bonne santé par rapport aux personnes ayant les mêmes affections dans la communauté. Lorsque la bithérapie dolutégravir-rilpivirine sera approuvée et ajoutée aux listes de médicaments assurés publiques et privées, les personnes qui recevront ce médicament dans la communauté auront probablement un profil quelque peu différent de celui des personnes

inscrites aux études Sword-1 et Sword-2. Par conséquent, les taux d'effets secondaires signalés dans la communauté pourraient être plus élevés que les taux rapportés lors des essais cliniques. Selon l'estimation approximative se rapportant à la mise au point de médicaments anti-VIH, le taux d'effets secondaires embêtants serait de deux à trois fois plus élevé chez la personne moyenne dans la communauté que chez les participants aux essais cliniques fondamentaux. Cela a été le cas des effets secondaires neuropsychologiques associés au dolutégravir, par rapport aux résultats des essais cliniques fondamentaux sur lesquels l'approbation de ce médicament a été fondée. Ainsi, entre 2 % et 6 % des personnes qui utilisent la combinaison dolutégravir-rilpivirine dans la communauté pourraient éprouver des problèmes de sommeil, d'anxiété et/ou de dépression causés potentiellement par ce régime.

La bonne nouvelle : étant donné cette estimation approximative, il est probable que la vaste majorité des personnes qui utiliseront le dolutégravir ou la combinaison dolutégravir-rilpivirine n'éprouveront aucun effet secondaire de ce genre.

### RÉFÉRENCES :

1. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018; *in press*.
2. Boyd MA, Cooper DA. Combination ART: are two drugs as good as three? *Lancet*. 2018; *in press*.

### C. Dolutégravir + 3TC comme traitement d'entretien : une étude pilote

Le dolutégravir (Tivicay et dans Triumeq) est un inhibiteur de l'intégrase puissant qui est à l'étude dans le cadre de régimes thérapeutiques simplifiés consistant en deux médicaments seulement. L'objectif de ces régimes est de maintenir la suppression virale chez des personnes ayant déjà utilisé une combinaison comportant trois médicaments anti-VIH.

Des chercheurs aux États-Unis ont mené une étude pilote randomisée de 48 semaines (dénommée Aspire) sur le dolutégravir en association avec l'analogue nucléosidique 3TC contre le régime

TAR actuel de personnes ayant une charge virale de moins de 50 copies/ml. L'étude a révélé que la combinaison dolutégravir-3TC avait une efficacité semblable à celle du TAR standard consistant en trois médicaments. Des études de plus grande envergure sont prévues pour mieux évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison dolutégravir-3TC à titre de traitement d'entretien.

## Détails de l'étude

Les chercheurs ont évalué les données recueillies auprès de 89 participants qu'ils avaient répartis au hasard pour recevoir soit le régime dolutégravir-3TC (44 personnes) soit leur TAR standard continu (45 personnes). Le profil moyen des participants lors de leur admission à l'étude était le suivant :

- âge : 47 ans
- 88 % d'hommes, 12 % de femmes
- compte de CD4+ : 680 cellules/mm<sup>3</sup>

Les participants n'avaient pas les caractéristiques suivantes :

- antécédents d'échec virologique après avoir suivi leur régime précédent pendant plus d'un an
- VIH résistant à 3TC, à d'autres analogues nucléosidiques ou aux inhibiteurs de l'intégrase
- co-infection au virus de l'hépatite B (VHB)

## Résultats

Voici la répartition des taux de succès virologique, c'est-à-dire les proportions de participants dont la charge virale était encore supprimée (moins de 50 copies/ml) à la semaine 24 :

- dolutégravir-3TC : 93 %
- TAR standard continu : 91 %

Les taux de suppression virale à la semaine 48 étaient les suivants :

- dolutégravir-3TC : 91 %
- TAR standard continu : 89 %

Dans l'ensemble, 92 % des participants ont déclaré avoir maintenu une observance thérapeutique parfaite.

Les comptes de cellules CD4+ ont augmenté comme suit :

- dolutégravir-3TC : gain de 38 cellules/mm<sup>3</sup>
- TAR standard continu : 28 cellules/mm<sup>3</sup>

## Autres résultats

En général, les participants du groupe dolutégravir-3TC ont connu des changements minimes dans leurs taux de lipides (cholestérol, triglycérides) et leurs mesures de la santé rénale.

Les participants ont obtenu des résultats anormaux graves aux tests de laboratoire dans les proportions suivantes :

- dolutégravir-3TC : quatre personnes, soit deux cas de glycémie supérieure à la normale, un cas de mauvais cholestérol anormal (LDL-C) et un cas d'enzymes hépatiques élevées (ALT)
- TAR standard continu : trois personnes, dont chacune avait un taux élevé du produit de déchets bilirubine dans son sang

Étant donné la faible envergure de cette étude, il n'est pas possible d'affirmer si les anomalies de laboratoire signalées par rapport aux participants recevant le régime dolutégravir-3TC ont été causées par ces médicaments.

Aucun symptôme neuropsychiatrique n'a été signalé par les participants, peu importe le régime utilisé.

## À retenir

Dans cette étude randomisée, l'utilisation de la combinaison dolutégravir-3TC comme traitement d'entretien s'est révélée comparable au TAR standard en ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité. Cependant, il s'agit ici d'une petite étude dont les résultats ne sont pas définitifs. Il reste que ces résultats confirment le bien-fondé des études plus grandes prévues pour mieux comprendre les effets de la combinaison dolutégravir-3TC.

## RÉFÉRENCE :

Taiwo BO, Zheng L, Stefanescu A, et al. ACTG A5353: A pilot study of dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA < 500,000 copies/mL. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; *in press*.

## D. Dolutégravir + 3TC pour le traitement initial du VIH : résultats préliminaires

Le dolutégravir (Tivicay et dans Triumeq) est un inhibiteur de l'intégrase puissant qui est utilisé par de nombreuses personnes séropositives dans le cadre d'une combinaison de traitements anti-VIH (TAR). 3TC (lamivudine) est un analogue nucléosidique qui est utilisé depuis deux décennies et qui est généralement sûr et bien toléré.

Des chercheurs américains affiliés à l'AIDS Clinical Trials Group (ACTG) ont mené une étude pilote afin d'établir une compréhension préliminaire du potentiel du régime dolutégravir-3TC pour le traitement initial du VIH.

Les chercheurs ont recruté 120 participants qui n'avaient pas été exposés au traitement auparavant et leur ont donné la combinaison suivante :

- dolutégravir 50 mg + 3TC 300 mg, les deux une fois par jour

À la 24<sup>e</sup> semaine de l'étude, 90 % des participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml. Chez une personne dont le traitement a échoué, le VIH avait acquis une résistance au dolutégravir et à 3TC. On devrait considérer les résultats de cette étude comme préliminaires parce qu'on prévoit une durée totale de 52 semaines pour cette étude.

Des essais cliniques d'envergure sont en cours pour comparer l'efficacité et l'innocuité des combinaisons suivantes : dolutégravir-3TC contre dolutégravir + TDF + FTC.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté des adultes qui n'avaient jamais suivi de TAR auparavant, qui avaient une charge virale inférieure à 500 000 copies et dont le VIH n'était pas résistant aux principales classes de médicaments (analogues nucléosidiques, analogues non nucléosidiques, inhibiteurs de la protéase, inhibiteurs de l'intégrase). De plus, aucun des participants n'avait la co-infection au virus de l'hépatite B (VHB).

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

- âge : 30 ans
- 87 % d'hommes, 13 % de femmes
- compte de CD4+ : 387 cellules/mm<sup>3</sup>
- charge virale : 41 000 copies/ml (charges virales élevées : notons que 19 % des participants avaient une charge virale entre 100 000 et 200 000 copies/ml et 12 % d'entre eux avaient une charge virale supérieure à 200 000 copies/ml mais inférieure à 500 000 copies/ml)

### Résultats

Dans l'ensemble, à la semaine 24, 90 % des participants avaient une charge virale indétectable. Lorsque les chercheurs ont comparé les participants en fonction de leur charge virale d'avant l'étude, les proportions présentant une suppression virale à la semaine 24 étaient les suivantes :

- participants ayant une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml : 89 % avaient une charge virale supprimée à la semaine 24
- participants ayant une charge virale initiale inférieure ou égale à 100 000 copies/ml : 90 % avaient une charge virale supprimée à la semaine 24

Sept participants ont quitté l'étude et/ou ont arrêté de prendre le régime dolutégravir-3TC avant la 24<sup>e</sup> semaine pour les raisons suivantes :

- déménagement : deux personnes
- incarcération : une personne
- perte de contact avec la clinique : une personne
- grossesse : une personne
- incapacité de prendre les médicaments tels qu'ils étaient prescrits : une personne
- incapacité de se rendre à la clinique de l'étude : une personne

À la semaine 24, cinq participants avaient une charge virale détectable. Voici d'autres détails à leur sujet :

- Deux participants avaient une charge virale détectable avant la semaine 24; dans un cas, la charge virale avait été supérieure à 100 000 copies/ml au début de l'étude. À la semaine 24, la charge virale de ces personnes



se situait entre 50 et 200 copies/ml; selon les critères de l'étude, ces charges virales n'étaient pas assez élevées pour être considérées comme des échecs virologiques. Les chercheurs ont qualifié ces deux charges virales détectables de « non-succès ».

- Trois autres participants ont éprouvé un échec virologique avant la semaine 24; dans un cas, la charge virale avait été supérieure à 100 000 copies/ml au début de l'étude. Un participant a oublié de prendre ses médicaments à de nombreuses reprises et a quitté l'étude à la semaine 18. Ce participant a acquis une résistance à 3TC et à certains inhibiteurs de l'intégrase. Les chercheurs ont constaté que le taux de dolutégravir était très faible dans les échantillons de sang de ces trois participants, ce qui porte à croire qu'ils ne prenaient pas le médicament.

À la semaine 24, on a constaté un gain approximatif de 167 cellules CD4+/mm<sup>3</sup>.

Quatre-vingt-dix pour cent des participants ont déclaré avoir maintenu une observance thérapeutique parfaite.

### Innocuité

Deux personnes ont éprouvé des effets indésirables graves qui étaient peut-être liés aux médicaments à l'étude, comme suit :

- dysfonction rénale grave
- rythme cardiaque accéléré au repos (occasionnellement)

Aucun effet secondaire neuropsychiatrique n'a été signalé.

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

### À retenir

Il est important de considérer les résultats de cette étude comme préliminaires. D'autres résultats seront publiés à l'avenir car la durée prévue de cette étude est de 52 semaines. Des essais cliniques plus grands sur la combinaison dolutégravir-3TC sont prévus ou en cours.

### RÉFÉRENCE :

Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, et al. Dolutégravir plus lamivudine maintient HIV-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; *in press*.

### E. Qui a tendance à prendre du poids sous l'effet du TAR?

Deux études ont signalé la possibilité de la prise de poids chez les personnes utilisant l'inhibiteur de l'intégrase dolutégravir (Tivicay et dans Triumeq). Notons cependant que les études en question ont examiné des données qui avaient été captées dans le passé à une autre fin. Les études rétrospectives de ce genre sont utiles pour explorer une idée mais il n'est pas possible d'en tirer des conclusions fermes. Pour cette raison, leurs résultats ne peuvent être que des indices ou des suggestions. Il est possible d'utiliser les résultats d'études rétrospectives pour concevoir des études plus rigoureuses sur le plan statistique.

Afin de mieux explorer le problème de la prise de poids chez les personnes utilisant une combinaison de médicaments anti-VIH (TAR), les chercheurs de cliniques à Milan et ailleurs en Italie ont mené une étude par observation de grande envergure pour évaluer les données de santé de plus de 1 000 personnes séropositives. Les participants à cette étude utilisaient des régimes différents fondés sur des inhibiteurs de l'intégrase, des inhibiteurs de la protéase ou des analogues non nucléosidiques. Les chercheurs ont trouvé que les participants recevant une combinaison de médicaments anti-VIH courante (et pas seulement des inhibiteurs de l'intégrase) connaissaient une prise de poids et une augmentation de leur indice de masse corporelle (IMC, une mesure relative de l'adiposité ou de la minceur). Les personnes les plus susceptibles de prendre du poids étaient celles qui avaient été relativement minces ou plus âgées avant de commencer leur traitement.

Les chercheurs italiens ont tenté de tenir compte des facteurs qui auraient pu fausser par inadvertance leur interprétation des résultats, et leurs découvertes constituent un progrès important par rapport aux études rétrospectives. Il reste que les études par observation, quelle qu'en soit l'envergure, ne peuvent jamais être utilisées pour tirer des conclusions fermes, et aucun lien de cause à effet ne peut être prouvé. Plusieurs études randomisées et contrôlées sur des combinaisons

à base de dolutégravir sont en cours. Lorsque ces études seront terminées, les données pourront être analysées pour évaluer les tendances de l'IMC et tirer probablement des conclusions solides sur le problème de la prise de poids et des combinaisons de médicaments spécifiques.

## Détails de l'étude

Les chercheurs italiens ont utilisé les données d'un projet appelé SCOLTA et se sont concentrés sur les groupes de personnes suivants qui prenaient des régimes particuliers :

Sept cent cinquante-cinq (755) participants déjà exposés au TAR qui prenaient des régimes comportant les inhibiteurs de l'intégrase suivants :

- dolutégravir : 225 personnes
- raltégravir (Isentress) : 382 personnes
- elvitégravir (dans Genvoya et Stribild) : 148 personnes

Aux fins de comparaison, les chercheurs ont analysé les données recueillies auprès de 145 participants additionnels qui prenaient un régime fondé sur l'inhibiteur de la protéase darunavir (Prezista et dans Prezcofix) et 218 autres dont le régime était fondé sur la rilpivirine (Edurant et dans Complera et Odefsey). L'étude comptait donc un total de 1 118 participants.

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

- âge : 46 ans
- 71 % d'hommes, 29 % de femmes
- 19 % avaient un compte de CD4+ inférieur à la barre des 200 cellules/mm<sup>3</sup>
- 40 % avaient une charge virale indétectable
- IMC : Bien qu'il s'agisse d'une mesure imparfaite, l'IMC est relativement simple à calculer parce qu'il est fondé sur le poids et la taille d'une personne. Les participants tombaient dans les catégories d'IMC suivantes : 6 % avaient un poids insuffisant indiqué par un IMC inférieur à 18,5; 61 % avaient un poids normal indiqué par un IMC entre 18,5 et 24,9; 27 % avaient un poids excessif indiqué par un IMC entre 25 et 29,9; et 7 % étaient obèses, comme l'attestait leur IMC de 30 ou plus.

Les participants ont été suivis pendant au moins un an.

## Résultats

Chez tous les participants, l'IMC a augmenté légèrement, soit de 0,19 dans les six mois suivant l'amorce du régime actuel, puis d'un total de 0,25 dans l'année suivant l'introduction du régime. Cela laisse soupçonner une augmentation modeste du poids.

Pour tenir compte des facteurs qui auraient pu contribuer à la prise de poids, les chercheurs ont effectué d'autres analyses. Cette fois aussi tous les régimes ont été associés à une prise de poids modeste (augmentation de l'IMC). De plus, les chercheurs n'ont constaté aucune différence quant aux changements dans l'IMC entre les participants utilisant un régime fondé sur un inhibiteur de l'intégrase et les participants utilisant un régime fondé sur l'inhibiteur de la protéase darunavir ou la rilpivirine.

En revanche, les chercheurs ont constaté une association entre la présence des facteurs suivants au début de l'étude et l'augmentation subséquente du poids :

- âge plus avancé
- faible IMC

## Pourquoi cette prise de poids apparente sous l'effet du TAR?

Avant l'introduction à grande échelle du TAR dans les pays à revenu élevé en 1996, certaines personnes séropositives éprouvaient une perte de poids involontaire qui devenait grave dans certains cas. On appelait cela couramment le syndrome de dépérissement. Lorsqu'ils faisaient leurs analyses, les chercheurs trouvaient que les personnes touchées avaient tendance à perdre de la masse musculaire.

Les causes de la perte de poids dans le contexte de l'infection au VIH non traitée sont complexes et pourraient être liées à plusieurs facteurs, dont l'inflammation intestinale et les lésions causées par les infections, la perturbation du métabolisme, les taux réduits d'hormones comme la testostérone et la perte de l'appétit.

Après l'arrivée du TAR en 1996, les chercheurs ont commencé à remarquer une prise de poids chez leurs patients, et plus particulièrement chez les personnes ayant souffert auparavant du syndrome de dépérissement. Toutefois, les gains de poids en question arrivaient surtout sous forme de graisse et non de muscle. Étant donné l'amélioration de la santé qui accompagne l'utilisation du TAR, il est naturel de s'attendre à une certaine prise de poids au fil du temps.

### Différentes études

Les chercheurs qui ont conçu les deux études rétrospectives qui ont permis de signaler la prise de poids sous l'effet du dolutégravir ont tenté d'explorer une idée afin de voir s'il existait une tendance. Les chercheurs italiens se sont chargés de l'étape suivante avec SCOLTA, une étude par observation. Ce genre d'étude est utile pour trouver des associations mais ne peut jamais prouver de lien de « cause à effet »; autrement dit, les études par observation ne peuvent pas prouver que la prise d'un régime à base d'inhibiteur de l'intégrase cause une augmentation de l'IMC.

Des conclusions plus solides au sujet de la prise de poids proviendront d'études randomisées et contrôlées, et plusieurs études de ce genre ont été menées, se poursuivent ou sont prévues pour évaluer des régimes contenant le dolutégravir. On doit signaler toutefois un problème potentiel à cet égard. Ces études randomisées et contrôlées sont censées recueillir des données pouvant servir à l'homologation des combinaisons à base de dolutégravir. Pour cette raison, les participants à ces études seront des personnes séropositives jeunes et en relativement bonne santé. Il est donc possible que les résultats ne s'appliquent pas aux personnes dans la communauté qui sont plus âgées et/ou qui souffrent d'autres problèmes de santé.

### À retenir

Plusieurs facteurs peuvent jouer un rôle dans la prise de poids. Voici quelques exemples :

- facteurs psychologiques et émotionnels : parfois, l'anxiété et même la dépression peuvent pousser les gens à manger davantage tout en les privant de l'énergie nécessaire pour faire de l'exercice; troubles alimentaires

- facteurs physiques : blessures; arthrose touchant les articulations; douleur dans le bas du dos; exercice insuffisant
- mauvaises habitudes alimentaires
- problèmes de sommeil
- facteurs biomédicaux : certains cas de prédiabète et de diabète; taux anormaux d'hormones thyroïdiennes; certains médicaments
- vieillissement : de façon générale, les gens ont tendance à prendre du poids en vieillissant

Ces facteurs et d'autres encore doivent être pris en considération lorsqu'on essaie d'évaluer l'impact des médicaments sur le poids et l'IMC. Il reste beaucoup de travail à faire pour être certain de l'impact du dolutégravir sur le poids. Cependant, pour le moment, les résultats de l'étude italienne portent à croire qu'une augmentation modeste du poids peut se produire chez les personnes suivant des régimes d'usage courant, que ceux-ci incluent un inhibiteur de l'intégrase ou pas.

### RÉFÉRENCES :

1. Piantadosi S. *Clinical trials: a methodologic perspective*. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2017.
2. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, et al. Weight gain: A possible side effect of all antiretrovirals. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017 Nov 3;4(4):ofx239.
3. Mankal PK, Kotler DP. From wasting to obesity, changes in nutritional concerns in HIV/AIDS. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014 Sep;43(3):647-63.
4. Norwood J, Turner M, Bofill C, et al. Brief Report: Weight gain in persons with HIV switched from efavirenz-based to integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017 Dec 15;76(5):527-531.
5. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, et al. Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect? *AIDS*. 2017 Jun 19;31(10):1499-1500.

### 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. 30, n° 1  
janvier 2018

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE  
ATI-60254F

(also available in English, ATI-60254E)

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 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