

Table des matières

I COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

- A. De l'émaciation à l'obésité :
l'évolution de la question du poids
dans le contexte du VIH 1
- B. Une étude trouve que la graisse
s'accumule et que le muscle
diminue avec le temps 5
- C. Les changements de poids avant et
après l'arrivée du TAR 8
- D. Le dolutégravir en combinaison avec
TAF ou TDF : questions d'innocuité
et la prise de poids 10
- E. Une analyse d'essais cliniques
randomisés et de la prise de poids 11
- F. Pourquoi certaines personnes
séropositives prennent-elles
du poids? 14
- G. La prise de poids associée à des
médicaments non liés au VIH 18

I COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

A. De l'émaciation à l'obésité : l'évolution de la question du poids dans le contexte du VIH

Au début des années 1980, les dossiers médicaux révélaient qu'un nouveau syndrome était apparu soudainement et simultanément en Amérique du Nord et en Europe occidentale, principalement chez des hommes gais et bisexuels, ainsi que chez des hétérosexuels vivant dans certaines régions de l'Afrique centrale et orientale. En Afrique orientale, plusieurs ont adopté les termes *slim* (mince) ou *slim disease* (maladie de la minceur) pour décrire ce nouveau syndrome qui se caractérisait initialement par une perte de poids grave et implacable, de la fièvre, des infections à levures orales persistantes et, parfois, par d'autres infections persistantes de faible intensité.

Avec le temps, de graves infections potentiellement mortelles ont commencé à se manifester. En 1983, des scientifiques à l'Institut Pasteur de Paris ont isolé un virus, appelé aujourd'hui VIH, que l'on a désigné finalement comme la cause du syndrome observé partout dans le monde au sein de diverses populations. Durant les premières années de la pandémie du sida, l'émaciation associée au syndrome pouvait mettre la vie en danger.

De nos jours, grâce à la grande accessibilité des tests de dépistage du VIH et de son traitement (TAR) au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, les affections liées au sida, dont l'émaciation, sont devenues rares, comparativement à l'époque qui a précédé l'arrivée du TAR.

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
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

En ce 21^e siècle, le poids ne cesse d'être une question importante pour les personnes séropositives dans les pays à revenu élevé, mais pour des raisons différentes que dans les années 1980 et au début des années 1990. De nos jours, les médecins et les chercheurs sont de plus en plus préoccupés par la question du surpoids et de l'obésité chez les personnes vivant avec le VIH.

Il importe de noter ici que le problème du surpoids et de l'obésité est également plus répandu parmi les personnes séronégatives de nos jours, par rapport aux décennies mentionnées ci-dessus.

L'excès de poids a des conséquences à long terme pour les personnes séronégatives, notamment l'augmentation des risques de prédiabète et de diabète, d'anomalies des taux de cholestérol et d'hypertension. Rappelons que chacun de ces facteurs fait augmenter le risque de crise cardiaque et d'AVC.

La société au sens large

Il n'est pas clair pourquoi l'obésité est un problème croissant chez les personnes séronégatives, comparativement au passé. Les chercheurs soupçonnent plusieurs facteurs contribuant au risque de surpoids, y compris les suivants :

- activité physique insuffisante
- accès limité aux aliments sains et/ou consommation accrue d'aliments transformés
- consommation de grandes portions de nourriture
- prise de certains médicaments sur ordonnance

Il est plausible que des facteurs environnementaux jouent également un rôle dans la prise de poids, notamment la présence de contaminants chimiques dans les aliments.

Retour au VIH

Lorsque les personnes séropositives commencent à suivre un TAR, elles connaissent habituellement une prise de poids au cours des deux premières années du traitement. La prise de poids est normale et signale le retour de la santé, surtout chez les personnes qui étaient minces ou qui avaient un poids insuffisant auparavant. En revanche, lorsque le poids additionnel contribue au surpoids ou à

l'obésité, cela peut ouvrir la voie à des problèmes de santé.

Traitements différents, effets différents

Inhibiteurs de la protéase

Lors de l'avènement du traitement efficace du VIH en 1996 et pendant de nombreuses années par la suite, les régimes utilisés avaient comme ingrédient principal (appelé parfois l'ancre) une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéase. Au fil du temps, un inhibiteur de la protéase se faisait remplacer par un autre membre plus efficace et parfois mieux toléré de la même famille. Entre 1996 et 2006, cependant, la plupart des inhibiteurs de la protéase avaient tendance à causer des diarrhées ou des selles fréquentes jusqu'à un certain degré, notamment le nelfinavir (Viracept) et le lopinavir-ritonavir (Kaletra). Même si ces médicaments étaient associés à la prise de poids, les cas d'obésité n'étaient pas nombreux parmi les personnes séropositives à la fin des années 1990 ou au début des années 2000.

Analogues nucléosidiques

Un groupe de médicaments anti-VIH plus anciens appelés analogues nucléosidiques (INTI) étaient largement utilisés avant 1996 et pendant les quelques années qui ont suivi. Ces médicaments plus anciens incluaient les suivants :

- d4T (stavudine, Zerit)
- AZT (zidovudine, Retrovir)

Ces deux médicaments sont des analogues de la thymidine. L'utilisation de d4T, et dans une moindre mesure d'AZT, était associée à l'apparition d'étranges changements dans la forme corporelle, y compris l'accumulation de graisse abdominale. C'est pour cette raison que les lignes directrices ne recommandent plus l'utilisation de ces médicaments de nos jours. À leur place, les analogues nucléosidiques couramment utilisés à l'heure actuelle sont les suivants :

- ténofovir DF + FTC (vendu dans un comprimé appelé Truvada et offert également en versions génériques)
- abacavir + 3TC (vendu dans un comprimé appelé Kivexa et associé à un autre médicament et vendu dans un seul comprimé portant le nom de Triumeq)

Ces analogues nucléosidiques sont généralement bien tolérés et ne causent pas de changements dans la forme corporelle, mais le ténofovir DF (TDF) est associé à un risque accru de lésions rénales et de pertes osseuses. L'abacavir a été associé à un risque accru de crise cardiaque chez une minorité de personnes lors de certaines études. 3TC et FTC ont tendance à être très bien tolérés et ne sont pas eux-mêmes associés à la prise de poids.

La formulation plus récente du ténofovir, soit le ténofovir alafénamide (TAF), est de plus en plus utilisée de nos jours. Cette formulation est généralement plus sûre que l'ancienne (TDF). Un comprimé contenant la combinaison TAF + FTC se vend sous le nom de marque Descovy. TAF est également combiné avec d'autres médicaments dans un seul comprimé et vendu sous les noms de marque Biktarvy, Genvoya et Odefsey. Nous en dirons plus sur TAF plus loin. Pour le moment, notons que ce médicament a été associé à la prise de poids dans certaines études.

Analogues non nucléosidiques

On a commencé à utiliser couramment un autre groupe de médicaments à partir de l'an 2000, soit les analogues non nucléosidiques (INNTI). Cette famille inclut l'éfavirenz (Sustiva et ingrédient d'Atripla) et la névirapine (Viramune). En général, ces médicaments ne causaient pas de diarrhée, mais pouvaient provoquer une variété d'effets secondaires touchant le cerveau et l'humeur. On ne les associait pas habituellement à des cas d'obésité, quoique l'éfavirenz causait parfois des taux de cholestérol anormaux. Nous parlons de l'analogue non nucléosidique populaire rilpivirine (Edurant et ingrédient de Complera et d'Odefsey) plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*.

Enfin, il existe un nouvel analogue non nucléosidique appelé doravirine (Pifeltro et ingrédient de Delstrigo). On publiera des données détaillées sur l'impact de ce médicament sur le poids au cours des prochains mois. Une analyse préliminaire porte à croire que son impact est modeste.

Les analogues non nucléosidiques et les inhibiteurs de la protéase présentent tous deux des inconvénients additionnels, notamment le fait qu'ils peuvent interagir avec d'autres médicaments utilisés par les personnes séropositives, de sorte que le taux de ces autres médicaments augmente ou diminue dans le corps. Certaines interactions avec ces classes

de médicaments peuvent être dangereuses. Les analogues non nucléosidiques modernes, telles que la rilpivirine et la doravirine, sont généralement bien tolérés, quoique tous comportent le risque d'interactions médicamenteuses.

Inhibiteurs de l'intégrase

En 2007, le premier inhibiteur de l'intégrase a été introduit sous le nom de raltégravir (Isentress, deux fois par jour). Les inhibiteurs de l'intégrase provoquent généralement peu d'interactions médicamenteuses et sont bien tolérés. De plus, ces médicaments sont très puissants et, lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'un TAR, réduisent habituellement rapidement la quantité de VIH dans le sang jusqu'à un niveau très faible qualifié couramment d'«indétectable». Pour toutes ces raisons, les principales lignes directrices thérapeutiques des États-Unis et d'autres pays à revenu élevé privilégient l'utilisation des inhibiteurs de l'intégrase.

Les inhibiteurs de l'intégrase les plus utilisés sont le dolutégravir (ingrédient de Dovato, Juluca, Tivicay et Triumeq) et le bictégravir (ingrédient de Biktarvy). Notons aussi qu'une nouvelle formulation du raltégravir qui se prend une seule fois par jour a récemment vu le jour.

Certaines personnes utilisent encore un inhibiteur de l'intégrase plus ancien appelé elvitégravir (offert en coformulation avec d'autres médicaments et vendu sous les noms de Genvoya et de Stribild). Notons toutefois que ce médicament doit être pris avec une faible dose de l'agent de potentialisation cobicistat. Ce dernier ressemble à un inhibiteur de la protéase et, comme tout médicament de cette classe, cobicistat peut causer des problèmes gastro-intestinaux et des interactions avec de nombreux autres médicaments.

TAR, inhibiteurs de l'intégrase et prise de poids

Depuis plusieurs années, des cas de prise de poids ont été signalés chez des personnes utilisant des inhibiteurs de l'intégrase. Dans la plupart des cas, il est probable que la prise de poids était associée au retour de la santé. Dans une minorité de cas, cependant, les prises de poids étaient substantielles. De nombreux rapports signalant la prise de poids sous l'effet du TAR provenaient d'études conçues d'une manière qui ne permettait pas l'obtention de résultats définitifs. Il s'agissait d'études

rétrospectives : on sélectionnait des données recueillies antérieurement à une fin particulière et les analysait à nouveau pour une raison différente. Dans d'autres cas, il s'agissait d'études transversales où l'on analysait des données captées à un seul moment dans le temps. Les études rétrospectives et transversales coûtent relativement peu à mener et peuvent servir de point de départ à l'exploration approfondie d'une question. Soulignons toutefois que l'interprétation des résultats de telles études peut augmenter par inadvertance le risque de tirer des conclusions faussées par rapport à la cause d'un problème, en l'occurrence la prise de poids. Les essais conçus de manière plus rigoureuse sur le plan statistique coûtent cher et prennent plus de temps. Lorsque des essais randomisés avaient lieu, l'évaluation et le suivi du poids n'étaient pas toujours l'objectif principal des études.

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous examinons des études qui explorent la question du poids et de la composition corporelle chez les personnes vivant avec le VIH. Lorsqu'on interprète les données de telles études, il importe de se rappeler ce qui suit :

- Changements dans la population générale : Le surpoids et l'obésité semblent être aujourd'hui plus répandus chez les personnes séronégatives qu'il y a quelques décennies. Cela porte à croire que certains facteurs qui expliquent la prise de poids chez les personnes séronégatives sont potentiellement à l'origine de la prise de poids chez les personnes séropositives aussi.
- Le VIH cause de l'inflammation chronique et excessive et l'activation du système immunitaire : La prise du TAR et l'atteinte et le maintien d'une charge virale supprimée permettent de réduire considérablement l'inflammation et l'activation immunitaire, mais sans pour autant les normaliser. Parmi les personnes séronégatives, l'inflammation chronique fait augmenter le risque de plusieurs affections, y compris l'obésité. Il est plausible que l'inflammation chronique associée à l'infection au VIH joue également un rôle dans l'augmentation du risque de surpoids et d'obésité à long terme.
- Comme les essais cliniques sur le TAR n'ont pas habituellement comparé le niveau d'activité physique et le régime alimentaire des participants, l'effet éventuel de ces facteurs sur la prise ou la perte de poids n'est pas connu.

RÉFÉRENCES :

1. Serwadda D, Mugerwa RD, Sewankambo NK, *et al.* Slim disease: a new disease in Uganda and its association with HTLV-III infection. *Lancet*. 1985 Oct 19;2(8460):849-852.
2. Centers for Disease Control. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)—United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1982 Sep 24;31(37):507-8, 513-514.
3. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20; 220(4599):868-871.
4. Worobey M, Watts TD, McKay RA, *et al.* 1970s and 'Patient 0' HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America. *Nature*. 2016 Nov 3;539(7627):98-101.
5. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, *et al.* Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature*. 2008 Oct 2;455(7213):661-664.
6. Gilbert MT, Rambaut A, Wlasiuk G, *et al.* The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2007 Nov 20;104(47):18566-18570.
7. Shor-Posner G, Campa A, Zhang G, *et al.* When obesity is desirable: a longitudinal study of the Miami HIV-1-infected drug abusers (MIDAS) cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2000 Jan 1;23(1):81-88.
8. Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, *et al.* Increasing rates of obesity among HIV-infected persons during the HIV epidemic. *PloS One*. 2010 Apr 9;5(4):e10106.
9. Lakey W, Yang LY, Yancy W, *et al.* Short communication: from wasting to obesity: initial antiretroviral therapy and weight gain in HIV-infected persons. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013 Mar;29(3):435-440.
10. Koethe JR, Heimburger DC, PrayGod G, *et al.* From wasting to obesity: The contribution of nutritional status to immune activation. *Journal of Infectious Diseases*. 2016 Oct 1;214 Suppl 2:S75-S82.
11. Godfrey C, Bremer A, Alba D, *et al.* Obesity and Fat metabolism in human immunodeficiency virus-infected individuals: Immunopathogenic mechanisms and clinical implications. *Journal of Infectious Diseases*. 2019 Jul 2;220(3): 420-431.
12. Koethe JR, Jenkins CA, Furch BD, *et al.* Brief Report: Circulating markers of immunologic activity reflect adiposity in persons with HIV on antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2018 Sep 1;79(1):135-140.
13. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, *et al.* Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2016 Jan;32(1):50-58.
14. Bares SH, Smeaton LM, Xu A, *et al.* HIV-Infected Women Gain More Weight than HIV-Infected Men Following the Initiation of Antiretroviral Therapy. *Journal of Women's Health*. 2018 Sep;27(9):1162-1169.
15. Cook RR, Fulcher JA, Tobin NH, *et al.* Combined effects of HIV and obesity on the gastrointestinal microbiome of young men who have sex with men. *HIV Medicine*. 2020; *en voie d'impression*.

16. Gogokhia L, Taur Y, Juluru K, *et al.* Intestinal dysbiosis and markers of systemic inflammation in viscerally and generally obese persons living with HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020 Jan 1;83(1):81-89.
17. Glesby MJ, Hanna DB, Hoover DR, *et al.* Abdominal fat depots, insulin resistance, and incident diabetes mellitus in women with and without HIV infection. *AIDS*. 2018 Jul 31; 32(12):1643-1650.
18. 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.
19. Norwood J, Turner M, Bofill C, *et al.* 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.
20. Debroy P, Sim M, Erlandson KM, *et al.* Progressive increases in fat mass occur in adults living with HIV on antiretroviral therapy, but patterns differ by sex and anatomic depot. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019 Apr 1;74(4):1028-1034.
21. Tate T, Willig AL, Willig JH, *et al.* HIV infection and obesity: where did all the wasting go? *Antiviral Therapy*. 2012; 17(7):1281-1289.
22. Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, *et al.* Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. Expert Opinion on Drug Safety. 2019 Sep;18(9):829-840
23. Blüher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019 May;15(5): 288-298.
24. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *New England Journal of Medicine*. 2017 Apr 13;376(15):1492.
25. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science*. 2019 Oct 25;366(6464). pii: eaaw9255.
26. Couturier J, Winchester LC, Suliburk JW, *et al.* Adipocytes impair efficacy of antiretroviral therapy. *Antiviral Research*. 2018 Jun;154:140-148.
27. Gorwood J, Bourgeois C, Mantecon M, *et al.* Impact of HIV/simian immunodeficiency virus infection and viral proteins on adipose tissue fibrosis and adipogenesis. *AIDS*. 2019 May 1;33(6):953-964.
28. Dirajjal-Fargo S, Moser C, Rodriguez K, *et al.* Changes in the Fungal marker β -D-glucan after antiretroviral therapy and association with adiposity. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019 Nov 11;6(11):ofz434.000
29. Landovitz RJ, Zangeneh SZ, Chau G, *et al.* Cabotegravir is not associated with weight gain in HIV-uninfected individuals in HPTN 077. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; *en voie d'impression*.
30. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, *et al.* Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to Treat HIV. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):803-815.
31. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, *et al.* Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9): 816-826.
32. Havlir DV, Doherty MC. Global HIV treatment - Turning headwinds to tailwinds. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):873-874
33. Debroy P, Lake JE, Sim M, *et al.* Lean mass declines consistently over 10 years in people living with HIV on antiretroviral therapy, with patterns differing by sex. *Antiviral Therapy*. 2019;24(5):383-387.
34. Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, *et al.* Changes in waist circumference in HIV-infected individuals initiating a raltegravir or protease inhibitor regimen: Effects of sex and race. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018 Nov 16;5(11):ofy201.
35. Bares SH. Is modern antiretroviral therapy causing weight gain? *Clinical Infectious Diseases*. 2020; *en voie d'impression*.
36. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, *et al.* Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; *en voie d'impression*.
37. Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends in Molecular Medicine*. 2019 Feb; 25(2):136-148.
38. Lisan Q, Tafflet M, Thomas F, *et al.* Body silhouette trajectories over the lifespan and insomnia symptoms: The Paris Prospective Study 3. *Scientific Reports*. 2019 Feb 7;9(1):1581.
39. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ*. 2018 May 23;361:k1951.
40. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, *et al.* Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: An inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metabolism*. 2019 Jul 2;30(1):67-77.e3.
41. Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017 Nov;40(11):1165-1174.
42. Ford ND, Patel SA, Narayan KM. Obesity in Low- and Middle-Income Countries: Burden, Drivers, and Emerging Challenges. *Annual Review of Public Health*. 2017 Mar 20;38: 145-164.
43. McLachlan JA. Environmental signaling: from environmental estrogens to endocrine-disrupting chemicals and beyond. *Andrology*. 2016 Jul;4(4):684-694.
44. Laurretta R, Sansone A, Sansone M, *et al.* Endocrine Disrupting Chemicals: Effects on Endocrine Glands. *Frontiers in Endocrinology*. 2019 Mar 21;10:178.

B. Une étude trouve que la graisse s'accumule et que le muscle diminue avec le temps

À mesure que les gens vieillissent, ils perdent graduellement de la masse musculaire et accumulent habituellement de la masse grasse. Au fil des décennies, la perte de masse musculaire peut contribuer à la faiblesse et même à la fragilité.

Chez les personnes séronégatives, la perte de masse musculaire commence lentement et tend à se produire après l'âge de 50 ans.

En ce qui concerne les personnes séropositives, les études sur les modifications de la composition corporelle, lesquelles se concentrent habituellement sur la quantité de graisse et/ou de muscle dans le corps, ont généralement été de relativement courte durée, la période de suivi ayant rarement dépassé les 96 semaines. Par contre, les effets réparateurs qu'exerce le traitement du VIH (TAR) sur le système immunitaire sont tellement profonds que les scientifiques s'attendent de plus en plus à voir de nombreuses personnes séropositives connaître une espérance de vie quasi normale. Il est donc important que les études sur les personnes séropositives reçoivent les fonds nécessaires pour se poursuivre encore de nombreuses années.

Une équipe de chercheurs de l'Université de Modène en Italie a collaboré avec des équipes au Canada, aux États-Unis et au Portugal pour analyser les changements survenus dans la composition corporelle d'utilisateurs du TAR au cours d'une décennie. Les chercheurs ont examiné des données recueillies auprès d'environ 2 600 personnes séropositives italiennes et ont constaté que la masse musculaire de leurs bras et de leurs jambes « avait diminué constamment ». Contrairement à ce qui a été rapporté au sujet des personnes séronégatives, les pertes de masse musculaire s'étaient même produites chez des personnes séropositives de moins de 50 ans. Des pertes musculaires étaient survenues chez les deux sexes.

Les chercheurs ont également constaté que les hommes et les femmes avaient accumulé de la graisse dans la poitrine, l'abdomen et les membres au cours de la même période.

L'augmentation du volume de graisse dans le corps peut accroître le risque de maladies cardiovasculaires, de diabète et d'autres problèmes.

Cette étude italienne sonne l'alarme en révélant qu'il se produit des tendances défavorables chez certaines personnes séropositives. Elle souligne aussi la nécessité d'interventions afin que les gains impressionnants réalisés sur le plan de la survie grâce au TAR ne soient pas perdus à cause d'affections médicales attribuables au surpoids et à l'excès de graisse.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont commencé à recueillir des données auprès d'utilisateurs du TAR à Modène en 2004. Dans le cadre de cette étude, des techniciens ont effectué des radiographies à faible dose appelées DEXA (absorptiométrie à rayons X en double énergie) une ou deux fois par an pendant près de 10 ans.

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

- âge : 44 ans (90 % des participants avaient moins de 50 ans)
- 1 759 hommes et 839 femmes
- 76 % avaient une charge virale indétectable grâce au TAR
- compte de CD4+ actuel : 530 cellules/mm³
- compte de CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³ à tout moment dans le passé : 50 % des participants
- antécédents de perte de poids liée au sida : 5 % des hommes, 13 % des femmes
- durée de l'utilisation du TAR : 9 ans
- tous les participants étaient de race blanche
- indice de masse corporelle (IMC) : 23 kg/m²
- fumeurs actuels : 42 %
- activité physique minimale : 61 %

Les chercheurs ont recueilli des données pendant près de 10 ans, mais la plupart des personnes ont participé à l'étude pendant cinq ans.

Résultats

Voici les principaux résultats :

Masse musculaire

Au cours de l'étude, la quantité de tissu musculaire a diminué de façon constante chez les participants. Ce déclin s'est produit chez les deux sexes. Même si les pertes de masse musculaire ont été plus importantes chez les personnes de plus de 50 ans, il s'en est produit également chez des personnes de moins de 50 ans et même chez des personnes de moins de 35 ans dans certains cas. Comme la perte de tissu musculaire est inhabituelle chez les personnes séronégatives relativement jeunes, les chercheurs ont été frappés de constater ce problème chez de jeunes personnes séropositives qui étaient autrement en bonne santé.

En moyenne, les hommes ont perdu 322 grammes de muscle et les femmes 231 grammes de muscle chaque année.

Les facteurs associés à la perte de masse musculaire incluaient les suivants :

- chez les femmes : le tabagisme et l'utilisation de la version plus ancienne du ténofovir (TDF, fumarate de ténofovir disoproxil)
- chez les hommes : l'âge supérieur à 45 ans, les antécédents de perte de poids liée au sida et le fait d'avoir eu un compte de CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³ à tout moment dans le passé

Masse grasse

Dans l'ensemble, les chercheurs ont trouvé que de nombreux participants ont pris de la graisse au cours de l'étude. De plus, « Ces augmentations de la masse grasse ont dépassé celles associées à l'amorce du TAR et se sont produites dans tous les groupes d'âge sans distinction par rapport à la classe de TAR ou au sexe », ont-ils souligné.

Chez les hommes qui y avaient recours, le traitement de remplacement de la testostérone ne semble pas avoir eu d'impact sur l'augmentation de la masse grasse.

Cette augmentation constante de la masse grasse fait écho aux résultats d'autres études.

Les facteurs associés à l'augmentation de la masse grasse incluaient les suivants :

- chez les femmes : le fait d'être une femme augmentait la probabilité d'une prise de masse grasse
- chez les hommes et les femmes : l'utilisation de TDF et d'inhibiteurs de l'intégrase, l'absence d'activité physique ou l'insuffisance de celle-ci et le fait d'avoir eu un compte de CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³ à tout moment dans le passé

À retenir

1. Cette équipe italienne a conçu et mené une étude par observation. Les études de ce genre peuvent trouver des associations entre la prise d'un certain médicament ou d'une certaine classe de médicaments et des problèmes particuliers, en l'occurrence les changements dans la composition corporelle. Cependant,

en raison de leurs limitations inhérentes, les études par observation ne peuvent jamais prouver ce que les chercheurs appellent les liens de « cause à effet ». Dans ce cas particulier, une étude par observation ne peut pas prouver que l'exposition à TDF et/ou aux inhibiteurs de l'intégrase a causé une augmentation de la masse grasse.

2. Les raisons à l'origine de l'utilisation de TDF et/ou d'inhibiteurs de l'intégrase n'étaient pas claires. Comme ces raisons ne sont pas connues, le choix des régimes et des personnes désignées pour les recevoir n'a pas été fait au hasard. Ainsi, il est possible que des facteurs non mesurés aient poussé certaines personnes à utiliser des médicaments ou des classes de médicaments particuliers. Ces facteurs non mesurés auraient pu amener les chercheurs à tirer par inadvertance des conclusions faussées par rapport à TDF et aux inhibiteurs de l'intégrase. Pour cette raison, nous encourageons nos lecteurs à considérer les conclusions se rapportant à ces médicaments dans cette étude avec beaucoup de prudence. D'autres rapports dans ce numéro de *TraitementActualités* aborderont la question des médicaments anti-VIH et de la prise de poids.
3. Il existe de nombreux médicaments n'ayant aucun lien avec le traitement du VIH qui peuvent causer la prise de poids (habituellement sous forme de graisse). Les chercheurs n'ont tenu compte d'aucun de ces médicaments en analysant les données. Cette omission est potentiellement une autre question qui porte à confusion. Nous parlerons davantage de ces autres médicaments plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*.
4. Cette étude italienne avait ses forces : elle a suivi les participants sur une longue période et incluait un grand nombre de femmes. Une autre force réside dans l'utilisation de mesures objectives de la composition corporelle, soit les examens DEXA effectués dans un centre clinique. De plus, les chercheurs italiens ont suivi les participants pour une période plus longue que ce qui se fait habituellement dans les études sur la composition corporelle et l'infection au VIH. Il est donc probable que les résultats globaux observés dans l'étude italienne, soit la baisse constante de la masse musculaire et l'augmentation de

la masse grasse, se produisent jusqu'à un certain degré au sein d'autres populations de personnes séropositives.

5. L'importance de la présente étude réside dans l'alarme qu'elle sonne : de façon semblable aux personnes séronégatives vieillissantes, ce grand groupe de personnes séropositives (2 600) exhibe des tendances troublantes caractérisées par la perte de muscle et la prise de graisse, mais ces problèmes semblent se produire dès un âge plus jeune et inattendu. Si ces changements dans la composition corporelle devaient se maintenir, il pourrait y avoir des problèmes à l'horizon.

Que faire à propos du vieillissement?

Si nous souhaitons réaliser pleinement les bienfaits du TAR pour la prolongation de la vie, il faudra porter attention à ce que nous considérons couramment comme des affections du vieillissement. Cela veut dire que les patients devront s'engager à travailler dur pour maintenir une bonne santé en suivant les conseils de leurs professionnels de la santé. Ces efforts donneront vraisemblablement lieu à une meilleure qualité de vie parce que l'apparition des affections liées à l'âge (maladies cardiovasculaires, prédiabète, diabète, fragilité, etc.) sera retardée et leurs conséquences minimisées. Même si les participants ne pouvaient pas contrôler certains facteurs associés aux tendances observées dans cette étude, tels les antécédents de faibles comptes de cellules CD4+, ils pouvaient en contrôler d'autres. Rappelons à ce propos que près de 40 % des participants fumaient et que près de 60 % d'entre eux ne faisaient pas d'exercice régulièrement. Ces deux comportements peuvent avoir un impact énorme sur l'état de santé général, l'humeur, la qualité de vie et les risques d'AVC, de crise cardiaque et de cancer, entre autres. Les résultats de cette étude constituent un appel à l'action.

RÉFÉRENCES :

1. Debroy P, Sim M, Erlandson KM, *et al.* Progressive increases in fat mass occur in adults living with HIV on antiretroviral therapy, but patterns differ by sex and anatomic depot. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019 Apr 1;74(4): 1028-1034.

2. Debroy P, Lake JE, Sim M, *et al.* Lean mass declines consistently over 10 years in people living with HIV on antiretroviral therapy, with patterns differing by sex. *Antiviral Therapy*. 2019;24(5):383-387.

C. Les changements de poids avant et après l'arrivée du TAR

Des chercheurs travaillant dans de grandes cliniques américaines et canadiennes ont analysé les changements de poids survenus chez 14 000 personnes séropositives qui avaient commencé un traitement du VIH (TAR) entre 1998 et 2010. Ils ont trouvé que la proportion de personnes souffrant d'obésité *avant* l'amorce du TAR avait doublé, passant de 9 % en 1998 à 18 % en 2010.

En moyenne, trois ans après l'amorce du TAR, 22 % des personnes qui avaient un poids normal au début de l'étude avaient pris un surplus de poids, et 18 % des personnes qui étaient en surpoids au début de l'étude étaient devenues obèses.

Détails de l'étude

La NA-ACCORD est la base de données observationnelles la plus importante d'Amérique du Nord. Les chercheurs affiliés à la NA-ACCORD ont publié de nombreuses analyses se rapportant à la santé et au bien-être des personnes séropositives. Une étude menée par l'équipe NA-ACCORD qui est souvent négligée a porté sur la prise de poids avant et après l'amorce du TAR. Des cliniques du sud de l'Alberta et de Montréal ont contribué des données à cette étude.

Un mot à propos de l'IMC

L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé en divisant le poids d'une personne (en kilos) par sa taille au carré (en mètres). L'IMC est une évaluation approximative de l'adiposité ou de la minceur relative d'une personne. Lorsque l'IMC est élevé, il s'agit généralement d'une personne en surpoids ou obèse. Les personnes très musculaires peuvent toutefois avoir un IMC élevé aussi, et cela peut donner une impression trompeuse de leur taux d'adiposité. Ce qui est considéré comme un IMC normal peut varier d'un continent à l'autre, ainsi que d'un groupe ethnoracial à l'autre. Il reste que l'IMC est un moyen peu cher et facile de relever des

tendances générales dans les données scientifiques, d'où son utilisation fréquente dans les études.

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

- 83 % d'hommes, 17 % de femmes
- âge : 40 ans
- principaux groupes ethnoraciaux : Blancs – 43 %; Noirs – 38 %; Hispaniques – 15 %
- compte de CD4+ : 241 cellules/mm³
- charge virale : 50 000 copies/ml
- les régimes couramment utilisés avaient comme ingrédient principal un inhibiteur de la protéase ou un analogue non nucléosidique

Le suivi des participants a duré trois ans en moyenne.

Résultats

Les chercheurs ont constaté que la proportion de personnes qui étaient obèses lors de l'amorce du TAR a augmenté significativement au cours de l'étude, passant de 9 % au début de celle-ci à 18 % à la fin.

Prise de poids

Les chercheurs ont également constaté que les personnes qui avaient un poids insuffisant ou normal au début de l'étude étaient significativement plus susceptibles de prendre du poids que les personnes qui étaient en surpoids ou obèses lors de leur admission à l'étude. Voici quelques autres points se rapportant à la prise de poids :

- La majorité (80 %) de la prise pondérale s'est produite durant la première année du TAR.
- Sans égard à la race ou à l'ethnie, les hommes ont éprouvé ce que les chercheurs ont décrit comme « une forte augmentation précoce du poids, alors que les femmes ont connu une augmentation plus uniforme sur une période de trois ans ».
- En général, les chercheurs ont trouvé que les personnes dont le compte de CD4+ était plus faible et la charge virale plus élevée avant l'amorce du TAR étaient plus susceptibles de prendre du poids après avoir commencé le traitement.

Tendances au fil du temps

Selon les chercheurs, durant les premières années de l'étude (1998 à 2002), les participants « avaient tendance à prendre du poids durant la première année, [puis leur poids] atteignait un plateau ou se mettait à diminuer durant les deux années subséquentes ». Quant aux dernières années de l'étude, les chercheurs ont trouvé que « la prise de poids s'est poursuivie pendant toute la durée des trois ans ».

Tendances selon la catégorie de poids

Après un an d'utilisation du TAR, les chercheurs ont trouvé que « 20 % des participants dont l'IMC était normal au début de l'étude avaient pris un surplus de poids, et 15 % des participants qui étaient en surpoids au début étaient devenus obèses ».

L'équipe a également constaté que, trois ans après l'amorce du TAR, « 22 % des participants dont l'IMC était normal lors de l'amorce du TAR avaient pris un surplus de poids, et 18 % des participants qui étaient en surpoids au début étaient devenus obèses ».

Selon les chercheurs, après trois ans de TAR, la progression entre « un IMC normal et le surpoids se produisait le plus couramment chez les hommes blancs (23 %), alors que la progression entre le surpoids et l'obésité était plus courante chez [les femmes de couleur, soit 21 %] ».

À retenir

Cette analyse des données de la NA-ACCORD a été effectuée dans le cadre d'une grande étude bien conçue. Elle confirme des tendances générales observées lors d'autres études et dans la société. Notons toutefois que même avant l'amorce du TAR, les proportions de personnes séropositives en situation de surpoids et d'obésité continuent d'augmenter en Amérique du Nord.

D'autres points à souligner :

- Il semble que les femmes de couleur soient particulièrement sujettes à la prise de poids après l'amorce du TAR; cette tendance a été observée dans des essais cliniques randomisés.
- Plus l'immunodéficience est grave (indiquée par un faible compte de CD4+ et une charge virale élevée), plus la prise de poids

subséquente est importante. Cela porte à croire que l'infection au VIH elle-même contribue d'une manière ou d'une autre à la prise de poids suivant l'amorce du TAR.

- Les inhibiteurs de l'intégrase n'étaient pas couramment utilisés pour amorcer le TAR dans cette étude. La vaste majorité des personnes figurant dans cette analyse suivaient des régimes fondés sur des inhibiteurs de la protéase ou des analogues non nucléosidiques. Ce fait révèle que les régimes plus anciens sont associés à la prise de poids.

RÉFÉRENCE :

1. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, *et al.* Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2016 Jan;32(1):50-58.

D. Le dolutégravir en combinaison avec TAF ou TDF : questions d'innocuité et prise de poids

Des chercheurs d'Afrique du Sud et du Cameroun ont mené deux essais cliniques randomisés sur des régimes à base de dolutégravir. Ces essais ont permis de recueillir des données importantes sur l'innocuité et la prise de poids. Ces résultats confirment des tendances générales dont nous parlerons plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*.

Afrique du Sud : l'étude ADVANCE

En Afrique du Sud, les chercheurs ont mené une étude randomisée de 96 semaines sur les régimes unquotidiens suivants servant au traitement initial du VIH (TAR) :

- dolutégravir + TDF (fumarate de ténofovir disoproxil) + FTC
- dolutégravir + TAF (ténofovir alafénamide) + FTC
- éfavirenz + TDF + FTC

Les coordonnateurs de l'étude ont inscrit 1 053 personnes séropositives qui ont ensuite commencé un TAR fondé sur un des régimes ci-dessus. Il est à noter que près de 60 % des participants à l'étude ADVANCE étaient des femmes, et 99 % d'entre eux étaient noirs.

Résultats

Les trois régimes se sont révélés efficaces, ce qui n'est pas surprenant. Nous n'allons pas explorer ici les effets des médicaments sur la charge virale et le compte de CD4+ parce que ces effets ont été bien établis par des essais cliniques lancés il y a près d'une décennie en ce qui concerne le dolutégravir et il y a plus longtemps encore en ce qui concerne l'éfavirenz. Nous mettrons plutôt l'accent sur des questions se rapportant à l'innocuité et à la prise de poids.

Sommeil

Dans l'ensemble, les régimes contenant du dolutégravir ont été bien tolérés. De façon générale, on n'a pas constaté de différence significative entre les différents régimes en ce qui concerne la qualité ou la durée du sommeil. Les chercheurs ont toutefois affirmé que «les cas déclarés d'insomnie [grave ou très grave] étaient légèrement plus nombreux dans le groupe utilisant TAF que dans les autres groupes, mais personne n'a discontinué son régime à cause de l'insomnie».

Innocuité pour le fœtus

Comme nous l'avons signalé en détail dans *TraitementActualités* 233, les cas de cinq bébés nés avec une malformation congénitale appelée anomalie du tube neural ont été rapportés au Botswana, un pays de l'Afrique australe. Toutes les mères en question étaient séropositives et prenaient le dolutégravir au moment de la conception.

Dans l'étude ADVANCE, un total de 78 femmes sont tombées enceintes, et 50 d'entre elles prenaient le dolutégravir pendant leur grossesse. Aucun bébé n'est né avec une anomalie du tube neural. Notons que 10 % des grossesses sont toujours en cours.

Accent sur le poids

Selon les chercheurs, «la prise de poids absolue et le pourcentage de patientes devenues obèses durant le traitement étaient les plus élevés dans le groupe utilisant TAF (6 kg, hausse de 14 % des cas d'obésité), mais les valeurs dans le groupe utilisant TDF (3 kg, hausse de 7 % des cas d'obésité) étaient également plus élevées que dans le groupe recevant les soins standards [éfavirenz : 1 kg, hausse de 6 % des cas d'obésité]».

Les chercheurs ont ajouté que « la prise de poids était significativement plus marquée chez les patientes que chez les patients dans les trois groupes, et l'augmentation n'a atteint aucun plateau clair ».

L'obésité avait tendance à se produire avant la semaine 48 et était associée à la présence des facteurs suivants lors de l'admission des participants à l'étude :

- compte de CD4+ plus faible
- charge virale plus élevée
- âge plus avancé

ANRS 12313 (NAMSAL)

Au Cameroun, les chercheurs ont inscrit 613 personnes séropositives à un autre essai clinique randomisé appelé NAMSAL, la majorité desquelles (66 %) étaient des femmes. Tous les participants commençaient un TAR consistant en un des régimes suivants :

- dolutégravir + TDF + 3TC
- éfavirenz à faible dose (400 mg) + TDF + 3TC

Les participants prenaient tous les médicaments une fois par jour, et les données ont été rapportées après 48 semaines.

Résultats : accent sur la prise de poids

En moyenne, on a observé une prise de poids chez davantage de participants traités par dolutégravir que chez les participants recevant l'éfavirenz à faible dose, comme suit :

- dolutégravir : 5 kg; hausse de 12 % des cas d'obésité
- éfavirenz : 3 kg; hausse de 5 % des cas d'obésité

Un total de 25 femmes sont tombées enceintes durant l'étude, dont 13 recevant le dolutégravir et 12 recevant l'éfavirenz. Aucune anomalie congénitale n'a été décelée chez leurs bébés.

Vue d'ensemble

Les données des études ADVANCE et NAMSAL indiquent que des régimes couramment utilisés de nos jours dans certaines régions de l'Afrique subsaharienne sont associés à la prise de poids,

notamment le régime associant le dolutégravir et TAF. D'autres facteurs étaient cependant associés à la prise de poids aussi, dont les suivants :

- compte de CD4+ plus faible
- charge virale plus élevée
- âge plus avancé

Le fait qu'un compte de CD4+ plus faible et qu'une charge virale plus élevée soient tous les deux associés à la prise de poids porte à croire que le VIH provoque un certain effet dans le système immunitaire qui augmente le risque de prise de poids. Ce résultat est une raison de plus de commencer tôt le TAR dans le cours de l'infection au VIH.

RÉFÉRENCES :

1. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, *et al.* Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to Treat HIV. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):803-815.
2. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, *et al.* Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):816-826.
3. Havlir DV, Doherty MC. Global HIV treatment - Turning headwinds to tailwinds. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):873-874.

E. Une analyse d'essais cliniques randomisés et de la prise de poids

Dans les sections précédentes de ce numéro de *TraitementActualités*, nous avons examiné des données d'études captées à peine quelques années après l'avènement du traitement du VIH puissant (TAR) jusqu'en 2010 à peu près. Durant cette période, les médicaments couramment utilisés comme base principale des régimes étaient des analogues non nucléosidiques (tels que l'éfavirenz et la névirapine) ou encore des inhibiteurs de la protéase (tels que le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir, le nelfinavir, le lopinavir et l'atazanavir). Les analyses effectuées alors ont révélé que l'obésité se produisait chez certaines personnes séropositives même *avant* qu'elles aient commencé à suivre un TAR. De plus, l'obésité s'aggravait après l'amorce du TAR. Rappelons aussi que les problèmes de surpoids et d'obésité sont de plus en plus fréquents au sein de la population séronégative aussi.

À l'heure actuelle, de nombreuses personnes qui commencent le TAR au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé reçoivent vraisemblablement un régime fondé sur un inhibiteur de l'intégrase. De nos jours, il s'agit le plus couramment du bictégravir (ingrédient de Biktarvy) ou du dolutégravir (Tivicay et ingrédient de Dovato, Juluca et Triumeq). Une nouvelle formulation quotidienne de l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (Isentress HD) est également disponible dans les pays à revenu élevé. Cependant, ce dernier n'est pas couramment utilisé parce qu'il n'est pas offert en coformulation avec d'autres médicaments.

Pour un article à paraître dans la revue *Clinical Infectious Diseases*, un groupe de chercheurs de la compagnie pharmaceutique Gilead Sciences a fait équipe avec des médecins d'Europe et des États-Unis pour examiner les données d'essais cliniques randomisés portant sur plus de 5 000 personnes qui ont commencé le TAR entre 2003 et 2015. Dans l'ensemble, ils ont constaté que la prise de poids s'était produite lors de tous les essais cliniques et sous l'effet de presque tous les médicaments utilisés. L'équipe a cependant affirmé que « la prise de poids a été plus importante lors des essais [cliniques] plus récents, ainsi que sous l'effet des régimes TAR plus récents ».

Les facteurs suivants qui étaient présents avant l'amorce du TAR ont joué subséquemment un rôle dans la prise de poids :

- compte de cellules CD4+ plus faible
- charge virale plus élevée
- absence d'injection de drogues
- sexe féminin
- population noire

Ensuite, nous rendons compte des comparaisons des différents régimes et des différentes classes de médicaments anti-VIH qu'a effectuées l'équipe.

Détails de l'étude

L'équipe s'est concentrée sur les régimes qui en étaient aux phases finales des essais cliniques (phase III) avant l'homologation. Tous les participants ont été suivis pendant deux ans environ.

Au début des études, les participants figuraient dans les catégories de poids suivantes dans les pourcentages indiqués :

- poids normal : 52 %
- surpoids : 31 %
- obésité : 16 %

(La somme des chiffres n'est pas 100 parce qu'ils ont été arrondis.)

Résultats

Voici un aperçu des tendances globales :

- Les personnes qui s'inscrivaient aux essais cliniques plus récents avaient tendance à peser davantage et à avoir un compte de CD4+ plus élevé avant de commencer le TAR.
- La prise de poids se produisait, peu importe le régime utilisé.
- La prise de poids était plus importante dans les essais cliniques plus récents (où l'on avait tendance à utiliser des médicaments plus récents).
- Les régimes plus récents étaient associés à des prises de poids plus importantes que les régimes plus anciens.
- En moyenne, les participants prenaient environ 2 kg.
- La prise de poids avait tendance à être la plus importante au cours de la première année de l'étude.

Facteurs de risque de prise de poids

Compte de cellules CD4+

Comme l'ont révélé d'autres analyses d'envergure, les participants qui avaient moins de 200 cellules CD4+/mm³ au début des études de Gilead ont pris plus de poids (près de 3 kg) que les participants dont le compte de CD4+ était supérieur à 200 cellules/mm³ au début des études.

Charge virale

Les personnes qui avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml au début des études ont pris 1 kg de plus que les personnes dont la charge virale était plus faible au début.

Symptômes et sida

Les personnes qui avaient des symptômes du sida ou d'une immunodéficience ont pris un

demi-kilogramme de plus que les personnes sans symptômes.

Absence d'injection de drogues

Les personnes qui ne s'injectaient pas de drogues ont pris 1,4 kg de plus que les personnes qui s'en injectaient.

Race/ethnie

Les personnes de race noire ont généralement pris 1 kg de plus par rapport aux personnes d'autres races.

Sexe

Les femmes ont pris plus de poids que les hommes. Les prises de poids les plus importantes se produisaient chez les femmes noires, suivies au deuxième rang par les hommes noirs.

Types de TAR

Toutes les classes principales de TAR ont été associées à la prise de poids, comme suit :

- inhibiteurs de l'intégrase : 3,24 kg
- analogues non nucléosidiques : 1,93 kg
- inhibiteurs de la protéase : 1,72 kg

Ces différences de prise de poids sont significatives du point de vue statistique lorsqu'on compare les effets des inhibiteurs de l'intégrase à ceux des autres classes de TAR.

Inhibiteurs de l'intégrase

Les prises de poids ont été les plus importantes chez les personnes recevant des inhibiteurs de l'intégrase :

- bictégravir : 4,2 kg
- dolutégravir : 4,07 kg
- elvitégravir : 2,72 kg

Analogues non nucléosidiques (INNTI)

En ce qui concerne les analogues non nucléosidiques, les participants qui prenaient la rilpivirine (ingrédient de Complera et d'Odefsey) ont pris plus de poids que les personnes recevant l'éfavirenz :

- rilpivirine : 3,01 kg
- éfavirenz : 1,7 kg

Analogues nucléosidiques (INTI)

Comparativement aux personnes ayant reçu l'analogue nucléosidique le plus ancien (AZT, zidovudine, Retrovir et ingrédient de Combivir

et de Trizivir), les participants qui prenaient des analogues nucléosidiques d'usage plus courant de nos jours ont connu des prises de poids considérablement plus importantes, comme suit :

- ténofovir alafénamide (TAF, version plus récente et plus sûre du ténofovir) + FTC : 4,25 kg
- abacavir (ce médicament est souvent utilisé en coformulation avec 3TC) : 3,08 kg
- fumarate de ténofovir disoproxil (TDF, version plus ancienne du ténofovir) + FTC : 2,08 kg

En général, les personnes qui prenaient AZT ont pris environ 0,39 kg.

Facteurs de risque associés à une augmentation de 10 % ou plus du poids corporel de base

L'équipe s'est concentrée sur le chiffre de 10 % parce qu'une telle prise de poids, qualifiée d'« extrême » par les chercheurs, est habituellement significative sur le plan clinique. Une telle augmentation du poids s'est produite chez près de 13 % des participants.

Les facteurs suivants qui étaient présents au début de l'étude étaient associés à une augmentation du poids corporel de 10 % ou plus :

- compte de CD4+ plus faible
- charge virale plus élevée
- indice de masse corporelle normal (IMC), contrairement au surpoids ou à l'obésité
- sexe féminin
- population noire

Prise de poids de 10 % ou plus : comparaison des différents médicaments

L'équipe a utilisé l'analogue non nucléosidique éfavirenz (Sustiva, Stocrin et ingrédient d'Atripla) à titre de référence afin de comparer l'impact des autres médicaments sur les prises de poids de 10 % ou plus. Elle a trouvé que le fait de commencer un régime comportant n'importe lequel des médicaments suivants était associé à un risque accru de connaître une prise de poids importante :

- bictégravir
- dolutégravir

- elvitégravir
- rilpivirine

Notons toutefois que la prise de l'atazanavir avec une faible dose de ritonavir (il s'agit de l'«atazanavir potentialisé») dans le cadre d'un régime n'était pas associée à une prise de poids importante.

En ce qui a trait aux analogues nucléosidiques, les chercheurs ont constaté que l'amorce d'un régime comportant TAF (habituellement en coformulation avec FTC) était associée à une augmentation significative du risque de connaître une prise de poids de 10 % ou plus. En revanche, les analogues nucléosidiques suivants n'étaient pas associés à un tel risque de prise de poids :

- TDF (habituellement en coformulation avec FTC)
- abacavir (habituellement en coformulation avec 3TC)

Questions métaboliques : de bonnes et de mauvaises nouvelles

De façon générale, l'équipe n'a pas constaté d'augmentation cliniquement significative de la glycémie à jeun ou de la tension artérielle au cours de l'étude. Et la prise de poids n'était pas associée à un risque accru de diabète de type 2. Notons cependant que les participants aux essais cliniques de phase III (qu'il s'agisse de traitements anti-VIH ou pas) ont tendance à être relativement en meilleure santé que la personne moyenne atteinte de la même affection dans la communauté. De plus, ces participants ont été suivis pendant deux ans environ. Voilà une nouvelle qui est à la fois bonne et mauvaise. La bonne nouvelle est que ce résultat signifie vraisemblablement que la prise de poids ne cause pas généralement de problèmes métaboliques à court terme (deux ans). La mauvaise nouvelle est la suivante : les études menées chez des personnes séronégatives ont généralement révélé que la prise de poids était associée à une gamme de problèmes de santé à long terme.

À souligner

Les études dont il est question ici n'avaient comme objectif principal d'évaluer la prise de poids. Elles visaient à déterminer l'efficacité et l'innocuité générale du TAR. Leurs résultats par rapport à la prise de poids s'accordent cependant avec ce que

nombre de médecins chevronnés observent dans leurs cliniques chez certains patients, ainsi qu'avec les rapports provenant d'autres études randomisées et par observation. Il est maintenant nécessaire de mener d'autres essais cliniques centrés sur le poids et les problèmes métaboliques et cardiovasculaires afin que l'on puisse suivre les patients sous TAR à long terme et trouver les moyens de les aider à perdre du poids de façon sûre si cela s'avère nécessaire. Bien que tous les régimes anti-VIH modernes soient généralement associés à un certain degré de prise de poids, la bonne nouvelle est que la plupart des personnes sous TAR ne deviennent pas obèses. À court terme (deux ans), la prise de poids était habituellement une question de quelques kilos dans ces études.

RÉFÉRENCES :

1. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, *et al.* Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; en voie d'impression.
2. Bares SH. Is modern antiretroviral therapy causing weight gain? *Clinical Infectious Diseases*. 2020; en voie d'impression.
3. Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends in Molecular Medicine*. 2019 Feb;25(2):136-148.
4. Havlir DV, Doherty MC. Global HIV treatment - Turning headwinds to tailwinds. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):873-874.

F. Pourquoi certaines personnes séropositives prennent-elles du poids?

Comme nous l'avons rapporté plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, l'amorce d'un traitement du VIH (TAR) est généralement associée à une prise de poids. Dans la section qui suit, nous proposons quelques explications.

Comme les sections précédentes l'ont indiqué, certains facteurs de risque de prise de poids sont présents avant l'amorce du TAR et sont d'ordre immunologique (faible compte de CD4+) ou virologique (charge virale élevée). Les résultats obtenus à cet égard font écho à des études antérieures et soulignent un bienfait additionnel associé au fait de commencer le TAR longtemps avant que l'immunodéficience se produise.

Historique

Lorsqu'on examine l'histoire du traitement du VIH, on constate que la plupart des premiers essais cliniques pivots sur le TAR ont porté sur des hommes blancs vivant dans des pays à revenu élevé. Les études en question ont inscrit généralement un nombre insuffisant de femmes et de personnes de couleur pour permettre de faire des comparaisons statistiques pertinentes entre les sexes et les groupes ethnoraciaux en ce qui concerne le poids. De plus, la plupart sinon toutes ces études n'étaient pas conçues principalement pour évaluer les changements dans le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) en fonction du régime utilisé. Depuis quelques années, les essais cliniques de phase III incluent davantage de femmes et de personnes de couleur.

La bonne nouvelle

Il est important de souligner que la plupart des personnes qui ont suivi un TAR dans un essai clinique pivot ne sont pas devenues obèses. Cependant, à en juger par les résultats d'études récentes sur l'amorce du TAR où le poids a été évalué, les professionnels de la santé et les patients doivent devenir plus vigilants à l'égard du suivi du poids et apprendre à intervenir rapidement lorsqu'une prise de poids excessive se produit.

Choix de régime

En général, les régimes de traitement anti-VIH plus récents sont mieux tolérés et plus efficaces que les régimes plus anciens. Les médicaments plus récents, et plus particulièrement les inhibiteurs de l'intégrase, ont tendance à provoquer le moins d'interactions médicamenteuses. Il est donc très improbable que les médecins et les patients recommencent à utiliser les régimes plus anciens à cause du problème de la prise de poids.

Non seulement les médicaments plus anciens sont moins puissants, mais ils présentent aussi des inconvénients distincts. L'utilisation à long terme d'AZT a été associée à un risque accru de pertes musculaires et de changements anormaux dans la forme corporelle (syndrome de lipodystrophie). L'éfavirenz est associé à un risque accru d'effets neuropsychiatriques, dont les étourdissements, la dépression et la paranoïa, et ce, autant à court qu'à long terme. On associe également ce médicament à un risque accru de pensées suicidaires et de

tentatives de suicide. Malgré ces problèmes, certaines personnes qui ont commencé un traitement à base d'éfavirenz il y a plusieurs années semblent bien le tolérer.

Au lieu d'éviter l'usage d'inhibiteurs de l'intégrase (tels que le bictégravir, le dolutégravir, l'elvitégravir et le raltégravir) et d'analogues nucléotidiques comme TAF à cause des seules préoccupations concernant le risque de prise de poids, il pourrait être utile aux professionnels de la santé et aux patients de rester à l'affût des variations du poids qui se produisent avant et après avoir commencé ou changé de régime. Il leur serait peut-être utile aussi de discuter des facteurs susceptibles d'influencer la prise de poids, tels les suivants :

Activité physique

Est-ce que les personnes vivant avec le VIH font assez d'activité physique, y compris la marche et la montée d'escaliers? Sont-elles en état de commencer un programme d'exercices? Lisez l'article suivant dans *TraitementActualités* 234 pour en savoir plus sur les différentes sortes d'activité physique : L'exercice comme médecine

Problèmes de sommeil

Le repos et la qualité du sommeil sont parfois négligés comme aspects de la santé. Une grande étude par observation menée auprès de personnes séronégatives a révélé que les personnes qui éprouvaient des problèmes de sommeil avaient tendance à prendre du poids. Il pourrait donc être utile d'évaluer les problèmes de sommeil chez les personnes qui prennent du poids de façon inattendue.

Santé émotionnelle et mentale

Existe-t-il des facteurs dans la vie d'une personne qui ont un impact sur sa façon de répondre aux événements stressants? Notons à titre d'exemple que, sous l'effet du stress, certaines personnes mangent davantage d'aliments riches en matières grasses et en glucides comme une source de réconfort. Lorsqu'elle se répète souvent, la consommation excessive de glucides et de matières grasses peut causer la prise de poids au fil du temps. Pour sa part, la dépression peut avoir un impact sur l'appétit, de sorte que certaines personnes prennent du poids alors que d'autres en perdent. La personne qui prend du poids souffre-t-elle de dépression et/ou d'anxiété?

Affections métaboliques, hormones et arthrite

Plusieurs affections médicales et phases de la vie sont associées à la prise de poids, dont les suivantes :

- diabète
- problèmes liés à la glande thyroïde et à ses hormones
- post-ménopause
- arthrite

Alimentation

Tout le monde ne suit pas nécessairement un régime alimentaire qui se conforme aux lignes directrices diététiques. Si l'accès subventionné à un counseling nutritionnel est offert (c'est parfois le cas dans les grands hôpitaux et cliniques), la consultation d'un diététiste agréé pourrait porter ses fruits. Les diététistes agréés peuvent évaluer la qualité et la quantité des repas et, si nécessaire, offrir des conseils utiles sur les modifications alimentaires saines.

Consommation de substances

L'alcool contient des calories. Les excès d'alcool sont-ils un problème pour la personne? Notons que la consommation excessive d'alcool peut suggérer la présence de problèmes de santé mentale et émotionnelle non résolus.

Les professionnels de la santé, y compris les pharmaciens, peuvent passer en revue les médicaments non liés au VIH que prennent leurs patients afin d'en évaluer l'impact éventuel sur le poids.

Accent sur le traitement du VIH et la prise de poids

Quel rôle le TAR pourrait-il jouer dans la prise de poids excessive chez certaines personnes? Nous ne pouvons offrir aucune réponse définitive à l'heure actuelle, mais certains chercheurs ont avancé des théories se rapportant aux questions et aux médicaments suivants :

Inhibiteurs de l'intégrase

Selon une théorie, le dolutégravir (et possiblement le bictégravir et d'autres inhibiteurs de l'intégrase) interagit avec un récepteur appelé MC4R (récepteur de la mélanocortine 4). Ce récepteur se trouve sur des cellules cérébrales et joue un rôle dans le maintien de l'équilibre énergétique. Le MC4R peut avoir un impact sur l'appétit

et le poids. Il est possible que les inhibiteurs de l'intégrase interagissent avec le MC4R d'une manière qui stimule l'appétit et provoque une prise de poids. Notons cependant qu'aucune recherche sur le MC4R et les personnes séropositives n'a été entreprise. S'ils en faisaient, il est probable que les chercheurs commenceraient par des expériences sur des cellules, le VIH, les inhibiteurs de l'intégrase et cette hormone. S'ils découvraient un signe que les inhibiteurs de l'intégrase avaient un impact sur le MC4R, la prochaine étape pourrait consister à effectuer des expériences sur des singes infectés par le VIS (virus de l'immunodéficience simienne). Étroitement apparenté au VIH, ce virus cause une maladie semblable au sida chez les singes vulnérables.

Setmelanotide

Des études menées auprès de personnes séronégatives ont permis de constater que certains médicaments expérimentaux qui interfèrent avec le MC4R pouvaient causer une diminution de l'appétit et une perte de poids.

L'un des médicaments candidats qui interfèrent avec le MC4R s'appelle la setmelanotide. Celle-ci a fait l'objet d'essais cliniques pivots menés auprès de personnes dont l'obésité était liée à des gènes particuliers. Des réductions significatives de l'appétit et du poids se sont produites durant les essais en question. Les résultats préliminaires portent à croire que ce médicament est généralement sans danger, mais un assombrissement de la peau et des cheveux peut se produire. La FDA examine actuellement une demande d'approbation de la setmelanotide soumise par la compagnie Rhythm Pharmaceuticals, et l'on peut espérer que ce médicament sera approuvé en 2020. Il reste que la setmelanotide doit être testée contre les cas généraux de surpoids et d'obésité. La FDA a accordé la désignation de médicament orphelin à la setmelanotide. Cette désignation est donnée à des médicaments qui sont utilisés auprès d'un marché relativement restreint. Les médicaments qui portent cette désignation coûtent habituellement très cher, mais le prix de la setmelanotide n'a pas encore été rendu public.

Les observations suivantes vont à l'encontre de la théorie voulant que l'interaction entre les inhibiteurs de l'intégrase et le MC4R soit la seule cause de la prise de poids éprouvée par certaines

personnes séropositives qui utilisent cette classe de médicaments :

- Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, des études ont révélé que certaines personnes séropositives semblaient prendre du poids même avant d'avoir commencé à suivre un TAR.
- Des cas de prise de poids ont été signalés en lien avec diverses classes de TAR, mais l'association semble être la plus forte avec les médicaments anti-VIH plus récents comme le bictégravir et TAF.

Microorganismes intestinaux

Les scientifiques utilisent le terme *microbiome* pour décrire la population de bactéries, de champignons et de virus qui vivent dans le corps humain. Il existe dans les intestins des personnes séropositives des déséquilibres dans les populations de bactéries et de virus qui s'y trouvent naturellement. L'amorce du TAR et la prise continue du traitement ne corrigent ces déséquilibres que partiellement, et des essais cliniques sont en cours pour tester des suppléments de bactéries intestinales bénéfiques. Ces essais cliniques pourraient évaluer les changements de poids éventuels.

Inflammation

L'infection au VIH est associée à des niveaux excessifs d'inflammation et d'activation du système immunitaire. L'amorce du TAR et l'atteinte et le maintien d'une charge virale indétectable aident à réduire l'inflammation et l'activation immunitaire excessives associées au VIH, mais sans pour autant les éliminer. Des études menées auprès de personnes séronégatives portent à croire que l'inflammation chronique peut contribuer à la prise de poids excessive. Il est donc possible que l'inflammation et l'activation immunitaire chroniques causées par le VIH contribuent à la prise de poids chez certaines personnes séropositives.

Autres raisons

Il pourrait y avoir d'autres raisons, pour le moment inconnues, pour lesquelles le TAR est associé à une prise de poids substantielle chez certaines personnes. Un point important à souligner réside dans le fait que les personnes séronégatives prennent généralement du poids aussi, sans que les raisons soient claires. Les facteurs provoquant la prise de poids chez les personnes séronégatives jouent vraisemblablement un rôle chez les personnes

séropositives aussi. Selon nombre de chercheurs, les gens mangeraient généralement davantage de nos jours, y compris plus d'aliments hautement transformés, et feraient moins d'activité physique qu'il y a quelques décennies dans certains cas. Lors de l'étude italienne dont nous avons rendu compte plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, on a trouvé que près de 50 % des 2 600 participants séropositifs ne faisaient aucune activité physique quotidienne ou encore une quantité minimale seulement. Cela révèle que le manque d'activité physique est un problème important chez certaines personnes. D'autres chercheurs soupçonnent que des contaminants environnementaux contribuent au risque de prise de poids. Quoi qu'il en soit, il reste à faire beaucoup de recherche sur la prise de poids en général et sur la prise de poids dans le contexte du TAR en particulier. Cette recherche prendra du temps.

À l'avenir

La médecin Sara Bares du Nebraska Medical Center a examiné l'analyse des essais cliniques randomisés menés par Gilead Sciences. Elle a soulevé les questions suivantes auxquelles la recherche future devra répondre :

- « Que devons-nous faire pour les patients qui connaissent une prise de poids grave à la suite de l'amorce du TAR? »
- « Pendant combien de temps la prise pondérale persiste-t-elle? »
- « Est-ce qu'un changement de régime peut corriger ou atténuer partiellement la prise de poids? Si oui, quel régime faudrait-il choisir? »
- « Est-il nécessaire d'ajuster à la fois la colonne vertébrale et l'agent "ancré"? » Le terme *ancré* (de l'anglais *anchor*) désigne habituellement le médicament le plus puissant d'un régime. Les analogues nucléosidiques (INTI) qui figurent habituellement dans un régime sont surnommés la *colonne vertébrale* (de l'anglais *backbone*) par les médecins et chercheurs.
- « L'ajustement de la voie d'administration pourra-t-il modifier le profil d'effets secondaires (p. ex., les traitements injectables à action prolongée seront-ils associés à des prises de poids semblables)? »

Ces questions pourront aider à orienter les recherches futures sur la prise de poids chez les personnes séropositives.

RÉFÉRENCES :

1. Bares SH. Is modern antiretroviral therapy causing weight gain? *Clinical Infectious Diseases*. 2020; *en voie d'impression*.
2. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, *et al.* Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; *en voie d'impression*.
3. Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends in Molecular Medicine*. 2019 Feb; 25(2):136-148.
4. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, *et al.* Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: An inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. *Cell Metabolism*. 2019 Jul 2;30(1):67-77.e3.
5. Moubarac JC, Batal M, Louzada ML, *et al.* Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite*. 2017 Jan 1;108:512-520.
6. Gimeno-Ferrer F, Albuquerque D, García Banacloy A, *et al.* Genetic screening for MC4R gene identifies three novel mutations associated with severe familiar obesity in a cohort of Spanish individuals. *Gene*. 2019 Jul 1;704:74-79.
7. Lucas N, Legrand R, Bôle-Feysot C, *et al.* Immunoglobulin G modulation of the melanocortin 4 receptor signaling in obesity and eating disorders. *Translational Psychiatry*. 2019 Feb 12;9(1):87
8. Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, *et al.* MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nature Medicine*. 2018 May;24(5):551-555.
9. Kappel BA, Federici M. Gut microbiome and cardiometabolic risk. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2020; *en voie d'impression*.
10. Moyle G. Toxicity of antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues: is mitochondrial toxicity the only mechanism? *Drug Safety*. 2000 Dec;23(6):467-481.
11. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, *et al.* A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipotrophy. *AIDS*. 2006 Oct 24;20(16):2043-2050.
12. Lapadula G, Bernasconi DP, Bai F, *et al.* Switching from efavirenz to rilpivirine improves sleep quality and self-perceived cognition but has no impact on neurocognitive performances. *AIDS*. 2020 Jan 1;34(1):53-61.
13. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, *et al.* Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005 Apr 15;38(5):560-565.
14. Arenas-Pinto A, Grund B, Sharma S, *et al.* Risk of suicidal behavior with use of efavirenz: Results from the Strategic Timing of Antiretroviral Treatment Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Jul 18;67(3):420-429.
15. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, *et al.* Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Annals of Internal Medicine*. 2014 Jul 1;161(1):1-10.
16. Ma Q, Vaida F, Wong J, *et al.* Long-term efavirenz use is associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected patients. *Journal of NeuroVirology*. 2016 Apr;22(2):170-178.
17. Kapoor E, Collazo-Clavell ML, Faubion SS. Weight gain in women at midlife: A concise review of the pathophysiology and strategies for management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017 Oct;92(10):1552-1558.

G. La prise de poids associée à des médicaments non liés au VIH

À mesure que les chercheurs avancent dans leur étude de la prise de poids chez les personnes séropositives, il est important de tenir compte de l'existence de médicaments non liés au VIH qui sont susceptibles de causer la prise de poids. Notons que plusieurs des études récentes où l'on a signalé des cas de prise de poids chez des personnes séropositives n'ont pas fourni de données sur les autres médicaments que les participants prenaient, médicaments qui auraient pu provoquer aussi la prise de poids.

En Belgique, des médecins qui étudient le diabète ont décortiqué la littérature scientifique pour déterminer le potentiel qu'avaient certains médicaments (et affections médicales) de causer la prise de poids chez les personnes séronégatives. Il est probable que les résultats obtenus auprès de cette population s'appliquent également aux personnes séropositives. Rappelons qu'il vaut toujours mieux discuter de tous ses médicaments avec un médecin et un pharmacien afin qu'ils puissent déterminer les catégories de médicaments utilisées et leur *potentiel* de causer la prise de poids.

À souligner

Nous résumons ci-dessous les résultats obtenus par les médecins belges en ce qui concerne les médicaments associés à la prise de poids. Cela ne veut pas dire qu'un médicament particulier figurant dans cette liste causera une prise de poids chez chaque personne qui le prend. La présence d'un médicament dans cette liste veut toutefois dire que le *risque* de prise de poids augmente généralement. Chez certaines personnes, la prise de poids se produit sur une longue période et consiste en quelques kilos seulement.

En ce qui concerne plusieurs des études examinées par les médecins belges où l'on a fait une association

entre la prise de poids et un médicament ou une classe de médicaments spécifique, il n'est pas clair si les chercheurs en question ont pris en considération la quantité d'activité physique quotidienne. Il est donc important de ne pas considérer la liste suivante comme une source définitive, mais elle pourrait tout de même servir à stimuler une discussion entre les médecins et leurs patients.

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, il existe plusieurs facteurs associés à la prise de poids qui n'ont rien à voir avec les médicaments. Il est important de prendre ces facteurs en considération chaque fois qu'une prise de poids a lieu.

Agents antidiabétiques

L'insuline, la sulfonylurée et les glitazones

Médicaments pour traiter une tension artérielle supérieure à la normale (hypertension)

Certains bêta-bloquants (les résultats peuvent varier d'une personne à l'autre; autrement dit, certaines personnes prennent du poids après avoir commencé un traitement par bêta-bloquants, alors que d'autres n'en prennent pas).

À propos des problèmes de santé mentale et du poids

Les médicaments utilisés pour traiter les troubles de la santé mentale s'appellent des médicaments psychotropes. En général, l'obésité est plus courante chez les personnes souffrant de troubles de la santé mentale que chez les personnes n'ayant pas de tel diagnostic. Selon les médecins belges, les facteurs suivants jouent vraisemblablement un rôle dans la prise de poids observée chez les personnes atteintes de troubles de la santé mentale : « une mauvaise alimentation, l'activité physique insuffisante, une prévalence élevée du tabagisme ou [de la consommation] d'autres substances accompagnent de nombreuses maladies psychiatriques ».

Les médecins soulignent également que de nombreux troubles de la santé mentale touchent une partie du cerveau appelée hypothalamus, ainsi que l'hypophyse et les surrénales (il s'agit de l'axe HHS). Ces trois parties du corps produisent des hormones qui peuvent avoir un effet sur la faim, l'appétit et le poids. Les troubles de la santé mentale peuvent stimuler excessivement ces parties du corps, de sorte que les taux de l'hormone cortisol deviennent chroniquement élevés. À leur

tour, les taux élevés de cette hormone peuvent provoquer une accumulation de graisse dans les parties profondes du ventre (graisse viscérale). Ce genre de graisse produit des hormones qui causent de l'inflammation et contribuent à l'accumulation continue de graisse viscérale, ce qui provoque un cercle vicieux. Les médecins ont en effet constaté que l'obésité pouvait contribuer à la dépression dans certains cas, et la dépression à l'obésité.

Il est important de noter qu'il est parfois difficile pour les médecins d'évaluer l'effet précis qu'exercent les psychotropes sur la prise de poids. Comme l'ont affirmé les médecins belges, « parce que le trouble psychiatrique sous-jacent peut lui-même être caractérisé par des changements d'appétit et d'activité physique ». Les médecins ont ajouté que « la prise de poids durant le premier mois du traitement est un prédicteur fort de la prise de poids à long terme. Ainsi, le poids devrait être surveillé avant et peu après le début de la prise de médicaments psychotropes, et une augmentation de 5 % du poids de base à la fin du premier mois devrait inciter les chercheurs à reconsidérer les options thérapeutiques ou à introduire des stratégies de contrôle du poids ».

Selon les chercheurs, les troubles de la santé mentale et les traitements connexes semblaient causer des prises de poids plus importantes chez les femmes que chez les hommes.

Antidépresseurs

Même si les antidépresseurs sont surtout prescrits pour le traitement de la dépression, les médecins s'en servent parfois pour traiter l'anxiété ou la dépression accompagnée de symptômes d'anxiété.

Les antidépresseurs tricycliques sont des médicaments plus anciens qui sont peu utilisés de nos jours pour le traitement de première ou de deuxième intention de l'anxiété ou de la dépression. Notons cependant que les médicaments tricycliques causent généralement une certaine prise de poids.

D'autres classes de médicaments qui agissent surtout sur la sérotonine et/ou la norépinéphrine peuvent causer une perte de poids temporaire ou encore un effet neutre sur le poids. Il s'agit des médicaments appelés ISRS (dont le citalopram, la fluoxétine et la sertraline) et IRSN (dont la venlafaxine et la duloxétine).

Il semble que la paroxétine soit l'ISRS qui risque le plus de causer la prise de poids.

Le bupropion peut réduire l'appétit et causer ainsi la perte de poids. Lors d'essais cliniques, la combinaison de naltrexone et de bupropion s'est avérée utile pour réduire le poids chez des personnes souffrant d'obésité.

L'antidépresseur plus ancien, mirtazapine, est associé à la prise de poids.

La vortioxétine (Trintrellix), un antidépresseur plus récent et couramment utilisé, n'a pas été analysée par les médecins belges. Les analyses d'essais cliniques de ce médicament qu'ont effectuées d'autres chercheurs portent cependant à croire que son effet sur le poids est minime.

Le lithium est associé à la prise de poids chez certaines personnes.

Antipsychotiques

En plus de traiter la psychose, les antipsychotiques de deuxième génération sont parfois prescrits pour la prise en charge de troubles non psychotiques comme les suivants : le trouble bipolaire, le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité et la démence chez les personnes âgées. Cette classe de médicaments inclut les agents suivants : la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. Selon les médecins belges, ces quatre médicaments sont les plus susceptibles de causer la prise de poids.

Les médecins ont également affirmé que d'autres antipsychotiques de deuxième génération, dont l'aripiprazole, l'amisulpride et la ziprasidone, « sont neutres par rapport au poids ou n'induisent qu'une prise pondérale minime ». Selon les médecins, les médicaments plus récents comme l'asénapine, l'ilopéridone, la lurasidone et la palipéridone « semblent également avoir moins d'effets secondaires métaboliques » que les médicaments plus anciens.

Anticonvulsivants

Cette catégorie de médicaments est surtout utilisée pour traiter les crises épileptiques, mais certains anticonvulsivants ont déjà été utilisés pour traiter les douleurs nerveuses.

Certains anticonvulsivants peuvent causer la prise de poids, tels que le valproate et la carbamazépine. D'autres anticonvulsivants, dont la prégabaline et la gabapentine, sont parfois utilisés pour traiter la douleur causée par les lésions nerveuses et peuvent également causer la prise de poids.

D'autres anticonvulsivants, dont la lamotrigine, le lévétiracétam et la phénytoïne, ont tendance à avoir un effet neutre sur le poids.

Certains autres anticonvulsivants, dont le felbamate, le topiramate et le zonisamide, peuvent causer la perte de poids.

RÉFÉRENCES :

1. Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017 Nov;40(11):1165-1174.
 2. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ*. 2018 May 23; 361:k1951.
 3. Heymisfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *New England Journal of Medicine*. 2017 Apr 13;376(15):1492.
 4. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, *et al*. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *Journal of Psychopharmacology*. 2016 Mar;30(3):242-252.
-

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
Révision
Traduction

Sean Hosein
RonniLyn Pustil
Alain Boutilier

© CATIE, vol. 32, n° 1
janvier 2020

ISSN 2369-9183

Le présent document a été produit grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada. Les opinions exprimées ne représentent pas nécessairement celles 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), 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

Via le Web : 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
www.twitter.com/CATIEInfo

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