

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse  
[www.catie.ca/fr/traitementsida](http://www.catie.ca/fr/traitementsida)

## Table des matières

### I AGENTS ANTI-VIH

- |   |   |
|---|---|
| A. Elvitégravir contre raltégravir — résultats après deux ans | 1 |
| B. Dolutégravir contre raltégravir                            | 3 |
| C. Changer pour la rilpivirine                                | 5 |
| D. Tentatives de guérison                                     | 6 |

### II COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

- |  |    |
|--|----|
| A. Interleukine-6 et risque de cancer                                      | 7  |
| B. Faiblesse musculaire  | 9  |
| C. Australie : raltégravir et faiblesse musculaire — une complication rare | 9  |
| D. Retour de l'Aspirin pour l'infection au VIH                             | 11 |

## I AGENTS ANTI-VIH

### A. Elvitégravir contre raltégravir — résultats après deux ans

Le raltégravir appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'intégrase et se vend sous le nom de marque Isentress. On prend le raltégravir deux fois par jour avec ou sans aliments. Dans le cadre d'essais cliniques, le raltégravir s'avère une composante très efficace de différentes combinaisons de médicaments anti-VIH (couramment appelés multithérapies ou TAR) et peut généralement être utilisé sans danger.

L'elvitégravir est un inhibiteur de l'intégrase expérimental. On doit le prendre avec un autre médicament qui fait augmenter le taux d'elvitégravir dans le sang. On appelle ce genre de médicament un agent de potentialisation pharmacocinétique; le ritonavir (Norvir) et le nouveau médicament cobicistat en sont des exemples.

Le 27 août 2012, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé une nouvelle pilule qui contient les quatre médicaments suivants en combinaison (à noter que trois d'entre eux — elvitégravir, ténofovir et FTC — possèdent une activité anti-VIH) :

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

Cette combinaison de quatre médicaments dans une seule pilule, qui se prend une fois par jour, sera commercialisée sous le nom de marque Stribild et a été surnommée la Quad. On doit prendre la Quad avec un repas pour en maximiser l'absorption. Ce nouveau médicament a été

produit par



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

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, case 1104

Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada

téléphone : 416.203.7122

sans frais : 1.800.263.1638

télécopieur : 416.203.8284

site Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)

numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

éprouvé comme thérapie anti-VIH de première intention pour les personnes séropositives n'ayant jamais reçu de traitement. Les personnes ayant déjà reçu plusieurs combinaisons de médicaments anti-VIH — on les appelle des personnes déjà traitées — pourraient également bénéficier de l'elvitégravir. Pour cette raison, Gilead Sciences, fabricant de l'elvitégravir (et de la Quad), teste actuellement son médicament auprès de différentes populations, y compris des personnes déjà traitées.

Lors d'une étude, 145 chercheurs dans plusieurs pays ont recruté 712 volontaires séropositifs et les ont affectés au hasard à l'un des groupes suivants :

- elvitégravir + inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir + troisième médicament
- raltégravir + inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir + troisième médicament

Il s'agissait d'une étude à double insu contrôlée contre placebo, ce qui veut dire que ni les participants ni les chercheurs ne savaient qui recevait l'elvitégravir avant la fin de l'étude.

Au début de l'étude, une proportion égale de participants dans chaque groupe recevait le ritonavir en association avec les inhibiteurs de la protéase suivants :

- darunavir (Prezista) – 58 %
- lopinavir (dans le Kaletra) – 19 %
- atazanavir (Reyataz) – 17 %
- fosamprénavir (Telzir) – 4 %
- tipranavir (Aptivus) – 2 %

Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir les traitements suivants :

- régime à base d'elvitégravir – 354 personnes
- régime à base de raltégravir – 358 personnes

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

- 82 % d'hommes, 18 % de femmes
- âge – 45 ans
- compte de CD4+ – 220 cellules
- charge virale en VIH – 32 000 copies/ml
- co-infection au VHB – 4 %
- co-infection au VHC – 15 %

Chez environ 60 % des participants, le VIH était résistant à deux classes de médicaments ou plus.

Lorsqu'il était utilisé avec de l'atazanavir ou du lopinavir, l'elvitégravir se prenait à raison de 85 mg une fois par jour; dans les autres cas, l'elvitégravir était administré à raison de 150 mg une fois par jour.

On utilisait la dose standard du raltégravir, c'est-à-dire 400 mg deux fois par jour.

La durée prévue de l'étude était de deux ans environ (96 semaines). Nous en présentons maintenant les résultats.

## Résultats

La charge virale se situait sous le seuil des 50 copies/ml à la 48<sup>e</sup> semaine chez des proportions semblables de participants de chaque groupe, comme suit :

- régime à base d'elvitégravir – 59 %
- régime à base de raltégravir – 58 %

À la 96<sup>e</sup> semaine, les taux de suppression virologique (moins de 50 copies/ml) étaient les suivants :

- régime à base d'elvitégravir – 48 %
- régime à base de raltégravir – 45 %

Les comptes de CD4+ ont augmenté en moyenne de 200 cellules dans les deux années suivant le début de l'étude.

Environ 19 % des participants de chaque groupe ont quitté prématurément l'étude pour au moins une des raisons suivantes :

- effets secondaires
- non-observance (ils ne respectaient pas les directives concernant la prise des médicaments)
- grossesse
- décès
- défaut de se présenter pour les visites à la clinique

## Effets secondaires et complications

Des effets secondaires et complications qualifiés de modérés à graves se sont produits chez 68 % des participants de chaque groupe. Voici une liste des effets secondaires en question et leur prévalence :

Diarrhée

- elvitégravir – 13 %
- raltégravir – 8 %

#### Nausée

- elvitégravir – moins de 1 %
- raltégravir – 0 %

#### Vomissements

- elvitégravir – moins de 1 %
- raltégravir – 0 %

#### Infection des sinus

- elvitégravir – 5 %
- raltégravir – 4 %

#### Infection de la poitrine

- elvitégravir – 5 %
- raltégravir – 4 %

#### Douleur au dos

- elvitégravir – 6 %
- raltégravir – 4 %

#### Dépression

- elvitégravir – 6 %
- raltégravir – 6 %

#### Pensées suicidaires

- elvitégravir – 1 %
- raltégravir – 1 %

#### Douleurs osseuses ou articulaires

- elvitégravir – 5 %
- raltégravir – 3 %

#### Éruptions cutanées

- elvitégravir – 0 %
- raltégravir – moins de 1 %

### Résumé

De façon générale, les deux inhibiteurs de l'intégrase étaient bien tolérés et donnaient lieu à des taux d'efficacité semblables auprès de cette population lourdement traitée.

#### RÉFÉRENCE :

Elion R, Molina J-M, Arribas-Lopez J-R, et al. Efficacy and safety results from a randomized, double-blind, active-controlled trial of elvitegravir (once daily) vs. raltegravir (twice daily) in treatment-experienced HIV-infected patients. In: Program and abstracts of the *XIX International AIDS Conference*, 22–27 July 2012, Washington, DC. Abstract TUAB 0105.

## B. Dolutégravir contre raltégravir

Le dolutégravir est un inhibiteur de l'intégrase expérimental. Lors d'une étude portant le nom de Spring, des chercheurs ont affecté au hasard 822 volontaires séropositifs qui n'avaient jamais

reçu de traitement combiné puissant contre le VIH (couramment appelé multithérapie ou TAR) à l'un des deux groupes suivants :

- dolutégravir 50 mg une fois par jour + deux analogues nucléosidiques
- raltégravir 400 mg deux fois par jour + deux analogues nucléosidiques

L'étude Spring est censée durer 96 semaines (à peu près deux ans). Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous résumons les résultats obtenus après un an.

### Détails de l'étude

Les participants avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- 86 % d'hommes, 14 % de femmes
- âge – 36 ans
- compte de CD4+ – 360 cellules
- charge virale – 35 000 copies/ml
- co-infection au VHB – 2 %
- co-infection au VHC – 10 %
- 60 % des participants prenaient du Truvada (ténofovir + FTC)
- 40 % des participants prenaient du Kivexa (abacavir + 3TC)

### Résultats

Après 48 semaines, les participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml dans les proportions suivantes :

- dolutégravir – 88 %
- raltégravir – 85 %

À cause d'un manque d'efficacité, les participants avaient une charge virale supérieure à 50 copies/ml à la 48<sup>e</sup> semaine dans les proportions suivantes :

- dolutégravir – 1 %
- raltégravir – 3 %

Aucune de ces différences n'est significative sur le plan statistique.

Les deux inhibiteurs de l'intégrase ont causé une baisse rapide de la charge virale dès le début du traitement. Après les quatre premières semaines de l'étude, la charge virale est passée sous le seuil des 50 copies/ml chez 70 % des volontaires recevant le dolutégravir et chez 65 % des personnes recevant le raltégravir.

Lorsque la réponse au traitement a été analysée en fonction de la charge virale d'avant l'étude

(niveau de base), les chercheurs ont obtenu les résultats suivants :

Pour une charge virale de base de 100 000 copies/ml ou moins, les participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml dans les proportions suivantes après un an de traitement :

- dolutégravir – 90 %
- raltégravir – 89 %

Pour une charge virale de base de plus de 100 000 copies/ml, les participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml dans les proportions suivantes après un an de traitement :

- dolutégravir – 82 %
- raltégravir – 75 %

Voici les résultats selon les analogues nucléosidiques utilisés au cours de l'étude :

Proportions de participants ayant une charge virale de moins de 50 copies/ml :

- Kivexa + dolutégravir – 86 %
- Kivexa + raltégravir – 87 %
- Truvada + dolutégravir – 89 %
- Truvada + raltégravir – 85 %

Les taux d'échec virologique (charge virale de plus de 50 copies/ml après 24 semaines de traitement) étaient les suivants :

- dolutégravir – 5 %
- raltégravir – 7 %

Dans plus de 80 % des cas d'échec virologique, la charge virale se situait entre 50 et 400 copies/ml.

### **Effets secondaires et complications**

Les effets secondaires courants suivants ont été signalés :

Nausée

- dolutégravir – 14 %
- raltégravir – 13 %

Maux de tête

- dolutégravir – 12 %
- raltégravir – 12 %

Écoulement nasal

- dolutégravir – 11 %
- raltégravir – 12 %

Diarrhée

- dolutégravir – 11 %
- raltégravir – 11 %

Étourdissements

- dolutégravir – 6 %
- raltégravir – 6 %

Infections de la poitrine

- dolutégravir – 6 %
- raltégravir – 6 %

Fièvre

- dolutégravir – 5 %
- raltégravir – 5 %

Fatigue

- dolutégravir – 5 %
- raltégravir – 4 %

Anxiété

- dolutégravir – 3 %
- raltégravir – 5 %

Dépression

- dolutégravir – 5 %
- raltégravir – 3 %

Des effets secondaires graves se sont produits dans les proportions suivantes :

- dolutégravir – 3 % (y compris maux de tête, étourdissements, « sensations bizarres », battements de cœur irréguliers)
- raltégravir – 5 % (y compris nausées, douleurs abdominales, éruptions cutanées, fatigue, taux élevés d'enzymes hépatiques et pancréatiques dans le sang)

Malgré ces résultats, seulement 2 % des participants de chaque groupe ont quitté l'étude à cause de ces symptômes ou d'autres.

### **Résultats des tests de laboratoire**

Aucun changement significatif ne s'est produit en ce qui concerne le taux de créatinine. Moins de 5 % des participants de chaque groupe avaient des taux élevés d'enzymes hépatiques ou autres, ce qui laissait soupçonner la présence de lésions persistantes dans les organes.

Les changements dans les taux de lipides sanguins — cholestérol et triglycérides — étaient généralement minimes au cours de cette étude.

## Accent sur les reins

Ni le dolutégravir ni le raltégravir ne semblaient nuire à la fonction rénale.

## Résumé

Au bout d'un an, les régimes fondés sur le dolutégravir ou le raltégravir semblaient avoir une efficacité et un profil d'innocuité égaux comme traitement de première intention pour les personnes vivant avec le VIH.

## RÉFÉRENCE :

Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, et al. Once-daily dolutegravir (DTG: S/GSK 1349572) is non-inferior to raltegravir in antiretroviral naïve adults. 48-week results from Spring-2 (ING113086). In: Program and abstracts of the XIX International AIDS Conference, 22–27 July 2012, Washington, DC. Abstract THLB04.

## C. Changer pour la rilpivirine

La rilpivirine (Edurant) est un médicament anti-VIH appartenant à la classe des analogues non nucléosidiques. Elle est généralement mieux tolérée que son « cousin » chimique l'éfavirenz (Sustiva et dans l'Atripla). La rilpivirine est associée aux médicaments suivants dans une seule pilule que l'on vend sous le nom de Complera :

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

Des médecins aux États-Unis ont mené une étude du nom de Spirit. Lors de cette dernière, des volontaires séropositifs qui recevaient déjà une combinaison fondée sur un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir (Norvir) ont été affectés au hasard à l'un des groupes suivants :

- poursuite du traitement actuel
- substitution du Complera au traitement actuel

Six mois après le début du traitement, une analyse statistique a révélé que le Complera était plus au moins équivalent aux régimes potentialisés par le ritonavir sur le plan de l'efficacité.

## Détails de l'étude

Des chercheurs aux États-Unis et dans quelques autres pays ont affecté au hasard 476 patients sous multithérapie à l'un des groupes suivants dans un rapport de 2 à 1 :

- Complera
- poursuite du traitement actuel

Les participants avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- 88 % d'hommes, 12 % de femmes
- âge – 43 ans
- durée de la multithérapie – trois ans
- compte de CD4+ – 580 cellules
- charge virale – 50 copies/ml

Les médicaments suivants étaient couramment utilisés au début de l'étude :

- Truvada (ténofovir + FTC)
- Kivexa (abacavir + 3TC)
- atazanavir (Reyataz)
- lopinavir (dans le Kaletra)
- darunavir (Prezista)

## Résultats – après 24 semaines

À la 24<sup>e</sup> semaine, les participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml dans les proportions suivantes :

- Complera – 94 %
- régime à base d'inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir – 90 %

Changements dans les comptes de CD4+ :

- Complera – augmentation de 20 cellules CD4+
- régime à base d'inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir – augmentation de 32 cellules CD4+

Comme ces différences de charge virale et de compte de CD4+ n'étaient pas significatives du point de vue statistique, l'analyse de l'étude Spirit a révélé que la substitution du Complera permettait d'obtenir une efficacité plus ou moins équivalente à celle du maintien d'un régime potentialisé par le ritonavir. Dans le langage technique de la statistique, on parle dans un tel cas de « non-infériorité ».

## Mutations

Lorsqu'il est exposé à des concentrations insuffisantes d'analogues non nucléosidiques comme la névirapine (Viramune), l'éfavirenz et la delavirdine (Rescriptor), le VIH peut subir un changement ou une mutation appelée K103N dans son matériel génétique. Cette mutation permet au VIH de se dérober aux effets des analogues non nucléosidiques, y compris la rilpivirine. Toutefois, dans le cadre de la présente étude, sur les 17 participants (5 %) présentant cette mutation qui

recevaient la rilpivirine, tous ont réussi à maintenir la suppression de leur charge virale.

### Complications et effets secondaires

Des effets indésirables graves ou potentiellement mortels se sont produits dans les proportions suivantes :

- Complera – 5 %
- régime à base d'IP potentialisé par le ritonavir – 7 %

Malheureusement, les chercheurs n'ont pas fourni de liste détaillée des effets indésirables spécifiques en question.

Pour ce qui est des tests de laboratoire, des changements graves ou potentiellement mortels se sont produits dans les proportions suivantes :

- Complera – 6 %
- régime à base d'IP potentialisé par le ritonavir – 11 %

Les taux des protéines suivantes étaient élevés dans le sang :

- enzymes – créatine kinase et AST
- produit de déchets – bilirubine

### Changements dans les taux de lipides

De façon générale, les participants qui ont changé leur traitement pour le Complera ont bénéficié d'une baisse significative des substances adipeuses suivantes dans leur sang :

- cholestérol total
- cholestérol LDL (le « mauvais »)
- triglycérides

Ces changements sont significatifs du point de vue statistique.

De plus, le changement dans le rapport entre le cholestérol total et le cholestérol HDL (le « bon ») était généralement favorable parmi les participants recevant le Complera. En théorie, ces changements devraient réduire le risque de crise cardiaque à l'avenir pour les personnes concernées.

### Changements dans la santé rénale

Les reins filtrent le sang. Ils évacuent les déchets dans l'urine et remettent des nutriments et d'autres substances vitales dans le sang.

Un moyen relativement simple d'évaluer la santé des reins consiste à effectuer des analyses d'urine et

de sang et à s'en servir pour estimer la vitesse à laquelle les reins réussissent à filtrer les déchets. Il s'agit du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe). Un rein en santé devrait avoir un DFGe de plus de 90. Lors de la présente étude, le DFGe a baissé très légèrement, passant de 109 à 105 chez les participants sous Complera et demeurant stable à 109 parmi le groupe qui continuait de suivre un régime potentialisé par le ritonavir.

### Résumé

La substitution du Complera à un régime à base d'IP potentialisé par le ritonavir a donné lieu à une efficacité plus ou moins égale. De plus, des changements favorables sur le plan du cholestérol et d'autres lipides ont été observés chez les participants recevant le Complera.

### RÉFÉRENCE :

Palella F, Tebas P, Gazzard B, et al. Spirit study: Switching to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF single tablet regimen from a ritonavir-boosted protease inhibitor and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors maintains HIV suppression and improves serum lipids in HIV-1 infected subjects at week 24. In: Program and abstracts of the *14th International Workshop on Co-morbidities and Adverse Drug Reactions in HIV*, 19–21 July, 2012, Washington DC. Abstract 018.

### D. Tentatives de guérison

Il y a plusieurs années, des chercheurs de Berlin ont annoncé qu'ils avaient réussi à guérir une personne séropositive. Pour le faire, il avait fallu des cycles intensifs de chimiothérapie et de radiothérapie, ainsi que des greffes de cellules souches prélevées chez un donneur présentant une mutation rare qui le protégeait contre l'infection par le VIH. À la suite de ces interventions, Timothy Brown (le patient en question) est resté très faible pendant plusieurs années et demeure aujourd'hui quelque peu handicapé, mais il est guéri de l'infection au VIH. D'autres chercheurs ont répété le protocole employé par les médecins de Berlin, mais, jusqu'à présent, personne d'autre n'a été guéri et plusieurs patients sont morts.

Pour des renseignements contextuels concernant les expériences en question, veuillez consulter les ressources suivantes de CATIE :

<http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2010-12-21/indices-guerison-avenir-greffes-cellules-souches-chez-les-pvvh>

<http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2011-09-27/therapie-genique-vih-resultats-dune-experience-recente>

Des chercheurs du Dana-Farber Cancer Institute et de l'Université Harvard à Boston ont collaboré à une autre expérience visant à reproduire le succès des chercheurs berlinois. Cette équipe tente toutefois de le faire sans exposer leurs patients à une chimiothérapie et à une radiothérapie exténuantes et très dangereuses et sans avoir recours à des greffes de cellules souches prélevées chez des donneurs manifestant une résistance puissante contre l'infection par le VIH. Les donneurs de ce genre sont porteurs d'une mutation rare qui fait en sorte qu'un corécepteur nécessaire au VIH est absent. Les chercheurs appellent cette mutation « delta-32 ».

### Cancer

L'équipe de recherche a recruté deux patients séropositifs qui prenaient une combinaison de médicaments anti-VIH puissants (couramment appelée multithérapie ou TAR). Ils étaient atteints d'un cancer étendu (lymphome) de leur système immunitaire auquel ils avaient peu de chances de survivre. Malgré un traitement initial par chimiothérapie, les cancers étaient revenus.

On a traité les hommes à l'aide d'une chimiothérapie de faible dose (pas de radiothérapie) et de greffes de cellules souches. Les cellules souches en question n'étaient pas dotées d'une capacité rehaussée de résister à l'infection par le VIH. En d'autres mots, elles n'avaient pas la mutation delta-32 que l'équipe berlinoise avait utilisée lors de son expérience. Les patients de Boston ont également reçu des immunosuppresseurs — médicaments que l'on donne aux greffés d'organes pour affaiblir partiellement leur système immunitaire — pour permettre aux cellules souches greffées de survivre aux attaques du système immunitaire hôte. Les médicaments immunosuppresseurs en question incluait les suivants :

- prednisone
- sirolimus
- tacrolimus

### Résultats

Il s'est écoulé près de quatre ans depuis la première greffe de cellules souches, et les hommes sont encore en vie. De plus, il n'y a pas de VIH détectable dans leurs échantillons de sang ou dans les cellules immunitaires présentes dans le sang, et les taux d'anticorps anti-VIH ont baissé considérablement.

Il est important de souligner que les hommes suivent toujours une multithérapie.

Les chercheurs n'ont pas encore été en mesure d'extraire et d'analyser des petits échantillons de ganglions ou de tissus lymphatiques parce que les hommes sont encore relativement faibles — autant sur le plan physique qu'immunologique — à cause de toutes les interventions médicales qu'ils ont subies. Il est donc possible que le VIH soit encore présent dans les ganglions ou tissus lymphatiques éloignés, malgré son absence dans le sang. Le seul moyen de confirmer la guérison de ces hommes consisterait à arrêter leur multithérapie et à effectuer des interventions invasives pour extraire et analyser des échantillons de tissus situés dans les régions profondes de leur corps.

Cette expérience menée à Boston et les autres expériences semblables se déroulant aux États-Unis et en Europe occidentale devraient être perçues comme des travaux en cours. On en suivra les progrès de près. Entre-temps, on peut souligner que le cancer d'au moins les deux hommes inscrits à l'étude de Boston a été guéri.

Les expériences ayant recours aux greffes de cellules souches, à la chimiothérapie et à l'usage subséquent de médicaments immunosuppresseurs sont dangereuses. Elles ne seront pas tentées à grande échelle parce que ce genre d'intervention est associé à un taux de mortalité de près de 15 % parmi les patients séronégatifs atteints de cancer. Personne ne connaît avec certitude le taux de mortalité chez les personnes séropositives, mais il serait sans doute aussi élevé, sinon plus.

### RÉFÉRENCE :

Henrich TJ, Sciaranghella G, Li JZ, et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV-1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in two HIV-positive individuals. In: Program and abstracts of the *XIX International AIDS Conference*, 22–27 July 2012, Washington, DC. Abstract THAA0101.

## II COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

### A. Interleukine-6 et risque de cancer

Dans certaines situations, comme lors des stades très précoces d'une infection (infection aiguë), le système immunitaire produit des signaux chimiques, ou cytokines, pour aider l'organisme à se battre contre l'infection. L'interleukine-6 (IL-6) est l'une des cytokines en question. Durant la phase aiguë d'une infection, des quantités relativement importantes d'IL-6 sont produites et font équipe

avec d'autres cytokines pour activer les cellules T, accroître le nombre de cellules B productrices d'anticorps et stimuler la sécrétion d'hormones. Ce genre de réponse est très utile contre les infections aiguës. Toutefois, la production prolongée de quantités relativement élevées d'IL-6 peut affaiblir le système immunitaire à long terme. Cette faiblesse peut se produire parce que les quantités excessives d'IL-6 peuvent causer la mort prématurée des cellules immunitaires, accroître la vulnérabilité du foie aux dommages et augmenter les risques de maladies cardiovasculaires. Aussi, lors de certaines études menées chez des humains, on a constaté un lien entre un taux élevé d'IL-6 et un risque accru de tumeurs.

La présence de taux d'IL-6 chroniquement élevés pourrait également jouer un rôle dans l'affaiblissement du système immunitaire des personnes séropositives. Pour étudier cette possibilité, des chercheurs affiliés à l'Insight Research Network — réseau qui met en contact les médecins et les chercheurs d'Amérique du Nord, d'Europe occidentale et d'Australie — ont examiné les informations dans leur base de données. Ils se sont concentrés sur 5 000 personnes séropositives qui avaient été suivies pendant plusieurs années dans le cadre d'essais cliniques; à part leur multithérapie, les participants n'avaient pas reçu d'autre traitement. L'évaluation des taux de plusieurs protéines associées à l'inflammation — IL-6, D-dimer et protéine C-réactive — a permis d'associer un taux élevé d'IL-6 à une augmentation de 40 % du risque de cancer.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont examiné des données recueillies auprès de 5 023 personnes séropositives. Tous les participants avaient été affectés au hasard aux groupes témoins de plusieurs essais cliniques — Esprit, Silcaat et Smart — et, à part une multithérapie, n'avaient pas fait l'objet d'interventions additionnelles comme l'interleukine-2 ou des interruptions de traitement structurées.

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

- 80 % d'hommes, 20 % de femmes
- âge – 40 ans
- compte de CD4+ – 400 cellules
- charge virale – indétectable

Les participants ont été suivis pendant sept années.

---

### Résultats

Une analyse statistique a révélé que les participants ayant un taux élevé d'IL-6 dans le sang couraient le risque le plus élevé de cancer. Ce lien entre l'IL-6 et le risque de cancer s'est maintenu tout au long de l'étude et était associé à tous les cancers étudiés.

Au total, 172 cancers se sont déclarés durant l'étude sur l'IL-6, dont 101 causés par des infections virales comme les suivantes :

- VEB – virus Epstein-Barr; lié à l'apparition d'un lymphome
- VHB – virus de l'hépatite B; peut causer le cancer du foie
- VHC – virus de l'hépatite C; peut causer le cancer du foie
- VPH – virus du papillome humain; peut causer de nombreux cancers, comme ceux de l'anus, du col utérin, de la bouche, de la gorge, du pénis, de la vulve et du vagin

Les cancers les plus courants étaient les suivants :

- cancers liés aux infections : cancer anal et lymphome
- cancers non liés aux infections : cancer du poumon, du côlon et de la prostate

L'équipe de recherche soupçonne le vieillissement d'alimenter l'augmentation du taux d'IL-6 et du risque de cancer observé au cours de son étude.

Il est à noter que la présente analyse était fondée sur l'étude d'échantillons de sang conservés qui avaient été recueillis à d'autres fins. Pour cette raison, les résultats ne sont pas définitifs. Il reste que le nombre relativement élevé de participants et la longue période de suivi laissent croire que les résultats sont importants et intrigants. Pour en découvrir plus sur le rôle de l'IL-6 et le risque de cancer en présence du VIH, la prochaine étape consistera à planifier et à mener une étude conçue différemment afin de confirmer les résultats de l'analyse effectuée par l'équipe du réseau Insight. Si l'existence d'un lien entre l'IL-6 et un risque accru de cancer était confirmée, on pourrait mener des essais cliniques sur des traitements visant à réduire les taux d'IL-6 comme moyen de réduire le risque élevé de cancer associé à l'infection au VIH.



## RÉFÉRENCES :

1. Lee JK, Bettencourt R, Brenner D, et al. Association between serum interleukin-6 concentrations and mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *PLoS One*. 2012; 7(4):e34218.
2. Borges AH, Silverberg MJ, Wentworth D, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. In: Program and abstracts of the *14th International Workshop on Co-morbidities and Adverse Drug Reactions in HIV*, 19 – 21 July, 2012, Washington DC. Abstract 002.

## B. Faiblesse musculaire

Le raltégravir (Isentress) est un élément très efficace et généralement sûr de nombreux traitements combinés puissants utilisés contre l'infection au VIH. On a signalé des cas rares de rhabdomyolyse liée au raltégravir; il s'agit de la dégradation de tissus musculaires causant la faiblesse.

Les muscles sont des tissus très actifs qui ont besoin de beaucoup d'oxygène. Ils contiennent une protéine appelée myoglobine qui capture de l'oxygène dans le sang et qui transporte ce gaz vers les parties des muscles qui brûlent du carburant afin de libérer de l'énergie. Lorsque les muscles sont endommagés, ils libèrent de la myoglobine dans le sang. En grande quantité, cette protéine et les produits dérivant de sa dégradation peuvent causer la dysfonction rénale.

La rhabdomyolyse peut se produire dans les circonstances suivantes :

- alcoolisme
- accidents graves causant la compression des tissus (lésions par écrasement)
- exposition à des stimulants comme l'amphétamine et la méthamphétamine, la cocaïne, l'ecstasy et les excès de caféine
- troubles musculaires héréditaires
- coup de chaleur
- lésions musculaires causées par l'obstruction des veines en raison des caillots sanguins
- taux de phosphore inférieur à la normale dans le sang
- crises de nature épileptique
- exercice très intensif et exténuant
- frissons
- plusieurs médicaments ont été associés à la rhabdomyolyse, mais une classe en particulier : les statines (famille de médicaments utilisés pour le traitement des taux de cholestérol élevés)

Il arrive que la rhabdomyolyse ne cause pas de symptômes dans un premier temps, mais les signes suivants peuvent apparaître plus tard :

- urine foncée
- production réduite d'urine
- fatigue
- raideurs ou douleurs musculaires
- sensibilité musculaire
- douleurs articulaires
- crises de nature épileptique

## Tests de laboratoire

Les tests de sang peuvent révéler un taux anormal d'une enzyme appelée créatine kinase, ainsi que du produit de déchets créatinine.

## Traitement

Dans certains cas, les infirmiers administrent une solution saline par voie intraveineuse pour hydrater le corps. Pour traiter la rhabdomyolyse, on ajoute souvent beaucoup de bicarbonate à cette solution afin d'accroître la production d'urine et d'accélérer l'élimination de la myoglobine.

Dans les cas très graves de rhabdomyolyse, la dialyse (filtration artificielle du sang) peut être nécessaire pour enlever temporairement la myoglobine et d'autres protéines.

Certaines personnes recouvrent rapidement leur énergie après avoir été traitées pour la rhabdomyolyse, alors que d'autres continuent de souffrir de fatigue et de douleurs musculaires pendant plusieurs mois après le traitement.

## RÉFÉRENCE :

Parekh R, Care DA, Tainter CR. Rhabdomyolysis: advances in diagnosis and treatment. *Emergency Medicine Practice*. 2012 Mar;14(3):1-15.

## C. Australie : raltégravir et faiblesse musculaire — une complication rare

Des chercheurs au St. Vincent's Hospital et au Kirby Institute for Infection and Immunity in Society de Sydney, en Australie, ont mené une enquête sur des cas éventuels de faiblesse musculaire (rhabdomyolyse) associée à l'utilisation du raltégravir (Isentress). Même si l'équipe en question a déterminé que cette complication était rare chez les patients sous raltégravir, elle met en garde contre la possibilité qu'elle se produise chez des personnes séropositives recevant d'autres inhibiteurs de l'intégrase comme l'élvitgravir et

le dolutégravir. Un suivi à long terme de ces personnes pourrait donc s'avérer nécessaire.

### Conception de l'étude

Les chercheurs de Sydney ont comparé des données portant sur la santé de 159 patients utilisant le raltégravir à celles recueillies auprès de 159 personnes séropositives semblables qui ne prenaient pas ce médicament.

Les patients sous raltégravir inscrits à cette étude avaient le profil moyen suivant :

- 97 % d'hommes, 3 % de femmes
- âge – 50 ans
- compte de CD4+ – 552 cellules
- charge virale – 92 % avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml
- durée de l'usage de raltégravir – 28 mois
- 25 % prenaient des médicaments appelés statines pour réduire leurs taux de lipides
- 1 % avait des antécédents familiaux de maladies musculaires
- 41 % avaient déjà fait de l'exercice exigeant

### Résultats

On a constaté les résultats suivants en ce qui concerne les muscles :

Toxicité musculaire

- 37 % des participants sous raltégravir
- 19 % des participants du groupe témoin

Douleur musculaire

- 19 % des participants sous raltégravir
- 3 % des participants du groupe témoin

Ces différences sont significatives sur le plan statistique.

### Accent sur les problèmes musculaires

On a constaté une faiblesse musculaire dans le tronc de six participants recevant du raltégravir. Les six personnes en question avaient les caractéristiques fondamentales suivantes :

- âge – 36 ans
- la plupart utilisaient le raltégravir depuis trois ans environ
- deux avaient un taux élevé de l'enzyme créatine kinase dans leur sang
- un seul des six participants prenait une statine

Les médecins ont effectué plusieurs interventions, y compris l'extraction d'échantillons minuscules de muscles (biopsies) à des fins d'analyse. Se fondant sur les résultats de ces analyses et d'autres

tests, ils ont apporté les modifications suivantes au régime de deux participants :

- remplacement du raltégravir par le ritonavir-darunavir (Prezista) dans un cas et par le maraviroc (Celsentri) dans l'autre

La force musculaire des deux participants s'est améliorée par la suite.

Compte tenu de plusieurs facteurs, l'analyse statistique a révélé que l'exposition au raltégravir était associée à un risque accru de faiblesse et de douleur musculaires.

À noter cependant que ni la durée de l'utilisation du raltégravir ni sa concentration dans le sang n'étaient associées à l'augmentation du risque de faiblesse musculaire.

Bien que les médecins fondent parfois un diagnostic de rhabdomyolyse sur la présence d'un taux élevé de créatine kinase, cette étude a permis de constater qu'un taux élevé de créatine kinase était étroitement lié à la « pratique récente d'exercices exigeants », plutôt qu'à l'exposition au raltégravir, a fait valoir l'équipe de recherche.

La présente étude constitue un premier pas important vers l'élucidation de l'association possible entre le raltégravir et la faiblesse musculaire. Il reste que la conception de cette étude et d'autres problèmes ont contribué à compromettre la force des conclusions tirées. Expliquons :

- Il ne semble pas exister un consensus international concernant la définition de la toxicité musculaire.
- Comme il ne s'agissait pas d'une étude randomisée, il est possible que l'interprétation des résultats ait été faussée par d'autres facteurs inconnus.
- Étant donné le type d'étude en question, il n'était pas possible de tirer des conclusions fermes quant à l'impact éventuel du raltégravir sur la faiblesse musculaire.
- Le nombre de personnes atteintes de faiblesse musculaire était relativement faible.

Malgré ces bémols, les chercheurs ont jeté les assises nécessaires pour mener une étude de plus grande envergure et de plus longue durée sur l'impact possible des inhibiteurs de l'intégrase sur la faiblesse musculaire. Voilà une piste de recherche importante car d'autres inhibiteurs de l'intégrase seront disponibles à l'avenir, et il faudra que leur capacité potentielle de déclencher la faiblesse

musculaire soit évaluée. Les résultats préliminaires d'essais en cours sur deux autres inhibiteurs de l'intégrase laissent penser que le taux de créatine kinase augmente anormalement chez environ 5 % des personnes traitées, ce qui laisse soupçonner la dégradation des muscles.

#### RÉFÉRENCE :

Lee FJ, Amin J, Bloch M, et al. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. In: Program and abstracts of the *14th International Workshop on Co-morbidities and Adverse Drug Reactions in HIV*, 19–21 July, 2012, Washington DC. Abstract 015.

## D. Retour de l'Aspirin pour l'infection au VIH

Depuis le début des années 90, les chercheurs savent que l'infection au VIH est associée à la présence d'inflammation excessive. Certains chercheurs soupçonnent l'inflammation liée au VIH d'affaiblir le corps en général et le système immunitaire en particulier. L'Aspirin est un médicament qui peut réduire partiellement l'inflammation. Des expériences de laboratoire sur des composés anti-inflammatoires (dont l'Aspirin), des cellules et le VIH ont permis de constater que ces médicaments réduisent partiellement l'inflammation et, dans certains cas, la production de VIH par les cellules infectées.

Une étude pilote sur l'Aspirin a été menée au début des années 90 à New York, mais on n'a pas découvert de bienfaits substantiels pour les personnes séropositives. À noter qu'à l'époque en question, les combinaisons de médicaments anti-VIH puissants (couramment appelées multithérapies ou TAR) n'existaient pas encore.

Depuis ce temps-là, l'Aspirin continue de faire l'objet d'essais cliniques menés auprès de personnes séronégatives. Lors des études en question, la prise quotidienne de l'Aspirin se montre généralement utile pour réduire modestement le risque de plusieurs cancers.

L'Aspirin aide à empêcher la formation de caillots sanguins, lesquels peuvent obstruer les vaisseaux sanguins et causer une crise cardiaque. Toutefois, comme ce médicament est également susceptible d'accroître le risque de saignements dans l'estomac, les intestins et le cerveau, tout traitement par Aspirin devrait se dérouler sous la supervision d'un médecin.

## VIH et maladies cardiovasculaires

De nombreuses études ont permis de constater que les personnes séropositives courent des risques accrus de maladies cardiovasculaires. Il est probable que cette difficulté est causée par l'inflammation déclenchée par l'infection chronique au VIH. Les chercheurs ont déterminé que les singes infectés par le virus de l'immunodéficience simienne (SIV), qui est très semblable au VIH, courent aussi des risques plus élevés de maladies cardiovasculaires.

### Plaquettes

Les plaquettes sont de petites cellules présentes dans le sang qui aident à déclencher la formation de caillots sanguins. Lorsque les plaquettes s'activent, elles libèrent des protéines qui causent rapidement la formation de caillots. Lorsqu'une coupure ou une blessure se produit, ces caillots aident à prévenir la perte de sang et la mort. Toutefois, en présence de l'infection au VIH, les plaquettes semblent être sujettes à l'activation et à la formation excessive de caillots.

Des chercheurs de New York ont récemment mené une étude de faible envergure et de relativement courte durée sur une faible dose d'Aspirin (81 mg). Le médicament était administré pendant une semaine afin que l'on puisse évaluer son impact sur plusieurs mesures de l'inflammation, de la coagulation sanguine et de l'activation immunitaire. Après une semaine, les chercheurs ont constaté que l'Aspirin donnait des résultats bénéfiques lors des expériences de laboratoire effectuées. Une étude plus longue et de plus grande envergure est maintenant nécessaire pour confirmer et étoffer ces résultats.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 25 participants séropositifs qui suivaient une multithérapie stable et 44 personnes en bonne santé pour le groupe témoin. Les participants séropositifs avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- 76 % d'hommes, 24 % de femmes
- âge – 50 ans
- compte de CD4+ – 630 cellules
- fumeurs actifs – 56 %
- co-infection au VHB – 8 %
- co-infection au VHC – 24 %
- antécédents familiaux de crise cardiaque – 16 %

Des échantillons de sang ont été prélevés avant et après l'étude.

## Résultats

Avant la prise de l'Aspirin, les tests de laboratoire révélaient que les participants séropositifs avaient des plaquettes hyper-réactives. Un tel état accroît considérablement la capacité des plaquettes à déclencher le processus de coagulation.

Une semaine d'exposition à une faible dose d'Aspirin a réduit considérablement l'hyperréactivité des plaquettes. De plus, l'Aspirin semblait réduire l'activation des cellules T CD4+ et CD8+. De plus, lors d'expériences simulées menées après une semaine, les globules blancs extraits des personnes recevant de l'Aspirin s'attaquaient mieux aux germes.

On a constaté une tendance statistique générale à la baisse en ce qui concerne les taux de protéines sanguines associées à l'inflammation, telles les suivantes :

- protéine C-réactive
- interleukine-6
- D-dimer

Aucun effet secondaire n'a été signalé, mais cette étude avait recours à une faible dose d'Aspirin et n'a duré qu'une semaine. Il n'empêche que cette étude jette les assises nécessaires pour mener une étude de plus longue durée et de plus grande envergure pour confirmer ces résultats et évaluer l'impact de cette dose d'Aspirin et d'autres encore sur le risque de crise cardiaque. Une telle étude devrait également recruter davantage de femmes séropositives.

## RÉFÉRENCES :

1. Macilwain C. Aspirin on trial as HIV treatment. *Nature*. 1993 Jul 29;364(6436):369.
2. Anonymous. New AIDS drug leaps over the counter. *Science*. 1993 Jul 23;261(5120):422-3.
3. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science*. 1994 Aug 12;265(5174):956-9.
4. Armenian HK, Hoover DR, Rubb S, et al. Risk factors for non-Hodgkin's lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *American Journal of Epidemiology*. 1996 Feb 15;143(4):374-9.
5. Pereira CF, Paridaen JT, Rutten K, et al. Aspirin-like molecules that inhibit human immunodeficiency virus 1 replication. *Antiviral Research*. 2003 May;58(3):253-63.
6. Tornero C, Ventura A, Mafe M. Aspirin is indicated for primary prevention of cardiovascular events in HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010 Aug;54(5):560.
7. Hileman CO, Carman TL, Gripshover BM, et al. Salsalate is poorly tolerated and fails to improve endothelial function in virologically suppressed HIV-infected adults. *AIDS*. 2010 Jul 31;24(12):1958-61.

8. O'Brien M, Nardi MA, Montenont E, et al. Increased platelet activity and immune activation in HIV-positive subjects on antiretroviral therapy is attenuated with low-dose aspirin. In: Program and abstracts of the *XIX International AIDS Conference*, 22-27 July 2012, Washington, DC. Abstract THAB0202.

### 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 (Le Réseau canadien d'info-traitements sida) fournit, de bonne foi, 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 ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos clients à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos clients à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

Nous ne pouvons garantir l'exactitude ou l'intégralité des renseignements publiés ou diffusés par CATIE, ni de ceux auxquels CATIE permet l'accès. Toute personne mettant en application ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE, ni l'Agence de la santé publique du Canada, ni le ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, 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, sont celles des auteurs et ne reflètent pas les politiques ou les opinions de CATIE ou les points de vue de l'Agence de la santé publique du Canada ou du ministère de la Santé et des Soins de longue durée ontarien.

L'information sur l'usage plus sécuritaire de drogues par injection est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation de l'hépatite C et du VIH. Cette information n'a pas pour but d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de substances illicites.

### 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

<i>Auteur</i>	<b>Sean Hosein</b>
<i>Révision</i>	<b>RonniLyn Pustil</b>
<i>Traduction</i>	<b>Alain Boutilier</b>

© CATIE, vol. 24, n°7  
septembre/octobre 2012

ISSN 1181-7194 (imprimé)  
ISSN 1927-8926 (en ligne)  
Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE  
ATI-60201F  
(also available in English, ATI-60201E)

### Que fait CATIE ?

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

### Les publications de CATIE

**TraitementSida**—une publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements VIH/sida. Abonnez-vous à TraitementSida 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.

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

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

*Également dans la série de guides pratiques :*

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

### Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques à l'intention des PVVIH.

### 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.

### pre \* fix

Un livret qui traite de la réduction des méfaits à l'intention des utilisateurs de la drogue séropositifs.

### Communiquez avec nous

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

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