

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse
www.catie.ca/fr/traitementsida

Table des matières

I AGENTS ANTI-VIH

- | | |
|---|----|
| A. Le cénicriviroc | 1 |
| B. Le GSK 1265744 passe à la prochaine étape | 4 |
| C. La simplification de la thérapie — prudence | 6 |
| D. Le Kaletra et le raltégravir — est-il possible de protéger les os en évitant l'usage de certains analogues nucléosidiques? | 8 |
| E. La monothérapie au darunavir-ritonavir — quel est son impact sur la graisse et les os? | 11 |
| F. La bithérapie à l'étravirine et au raltégravir | 12 |
| G. Le maraviroc et le raltégravir — prudence | 13 |

II INFLAMMATION

- | | |
|--|----|
| A. Un mot au sujet du VIH et de l'inflammation | 14 |
| B. L'importance de la CD14 soluble par rapport à l'inflammation | 15 |
| C. Le raltégravir chez les femmes et la réduction de la CD14 soluble | 17 |

III SOINS ET SOUTIEN

- | | |
|--|----|
| A. Les services par courriel destinés aux patients permettent d'économiser du temps et de l'argent et réduisent le nombre de consultations en clinique | 18 |
| B. Certaines femmes séropositives vivant au Canada répondent moins bien à la thérapie | 19 |

I AGENTS ANTI-VIH

A. Le cénicriviroc

Afin d'entrer dans une cellule pour l'infecter, le VIH doit avoir accès à certaines protéines (appelées récepteurs) présentes à la surface de la cellule. Le premier récepteur nécessaire au VIH s'appelle le récepteur CD4. Outre ce dernier, le virus a généralement besoin de l'un des deux corécepteurs suivants :

- CCR5
- CXCR4

La majorité des souches du VIH doivent cibler le corécepteur CCR5.

Le cénicriviroc est un médicament anti-VIH en voie de développement qui bloque l'accès au CCR5 et qui empêche ainsi le VIH d'infecter les cellules dotées de ce corécepteur. En plus de bloquer l'accès au CCR5, le cénicriviroc interagit avec une autre protéine appelée CCR2. Celle-ci joue un rôle important dans l'inflammation; en interférant avec cette protéine, le cénicriviroc aide à réduire l'inflammation.

Lors des tests réalisés chez des humains, l'administration en monothérapie de doses de cénicriviroc allant de 50 mg à 150 mg par jour réduisait considérablement la quantité de VIH dans le sang, soit de 1,6 à 1,8 log.

Puisque les concentrations sanguines du cénicriviroc (CVC) demeurent relativement élevées, il est possible de prendre ce médicament une seule fois par jour. Le médicament est dégradé par des enzymes du foie, spécifiquement la CYP3A4 et la CYP2C8. La première est particulièrement importante parce qu'elle dégrade de nombreux

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

médicaments dans le foie et le tractus intestinal, y compris les classes suivantes de médicaments anti-VIH :

- analogues non nucléosidiques (INNTI)
- inhibiteurs de la protéase (IP)

Le CVC a été éprouvé dans le cadre d'essais cliniques relativement petits dont les résultats étaient généralement favorables. À l'avenir, il est probable que le CVC sera associé au 3TC (lamivudine) dans une coformulation et testé en plusieurs combinaisons contre des traitements couramment utilisés, notamment les suivants :

- coformulation à doses fixes d'abacavir + 3TC (vendue sous le nom de Kivexa)
- coformulation à doses fixes de ténofovir + FTC (vendue sous le nom de Truvada)

Comparaison entre le CVC et l'éfavirenz

Lors d'une étude, 143 participants ont été affectés au hasard à trois groupes pour recevoir l'une des combinaisons suivantes :

- CVC 100 mg + Truvada + placebo
- CVC 200 mg + Truvada + placebo
- éfavirenz (Sustiva) + Truvada

Les participants prenaient tous les médicaments une seule fois par jour.

L'étude a duré 48 semaines, et le profil moyen des participants au début était le suivant :

- 94 % d'hommes, 6 % de femmes
- âge – 35 ans
- charge virale – 32 000 copies/ml (20 % des participants avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml)
- compte de CD4+ – 402 cellules/ml

Résultats

Les participants sont restés dans l'étude jusqu'à la fin dans les proportions suivantes :

- 71 % des participants sélectionnés pour recevoir du CVC 100 mg
- 73 % des participants sélectionnés pour recevoir du CVC 200 mg
- 28 % des participants sélectionnés pour recevoir de l'éfavirenz (Sustiva)

Ces résultats laissent soupçonner un taux élevé d'abandons prématurés, particulièrement parmi les participants recevant l'éfavirenz. Voici un aperçu des raisons ayant poussé certaines personnes à quitter prématurément l'étude :

Échec virologique confirmé :

- CVC 100 mg – 12 % des participants
- CVC 200 mg – 11 % des participants
- éfavirenz – 7 % des participants

Effets indésirables :

- CVC 100 mg – 0 % des participants
- CVC 200 mg – 2 % des participants
- éfavirenz – 21 % des participants

Ces chiffres portent à croire que l'éfavirenz provoque beaucoup plus d'effets secondaires gênants que le cénicriviroc.

Efficacité

Les participants avaient une charge virale de moins de 50 copies/ml dans le sang à la 24^e semaine dans les proportions suivantes :

- CVC 100 mg – 76 % des participants
- CVC 200 mg – 73 % des participants
- éfavirenz – 71 % des participants

Ce résultat laisse croire que le CVC équivaut plus ou moins à l'éfavirenz sur le plan de l'efficacité, mais une étude de plus grande envergure est nécessaire pour le prouver.

À la 48^e semaine, les proportions de participants ayant une charge virale sanguine inférieure à 50 copies/ml étaient les suivantes :

- CVC 100 mg – 68 % des participants
- CVC 200 mg – 64 % des participants
- éfavirenz – 50 % des participants

Analyse des échecs

On a décelé une résistance virale à la thérapie chez cinq participants recevant du CVC, dont trois à raison de 100 mg par jour et deux à raison de 200 mg par jour. L'analyse du VIH de ces participants a révélé que le virus était résistant aux analogues nucléosidiques figurant dans la combinaison et non au CVC.

Aucune résistance à l'éfavirenz n'a été décelée.

Changements dans les comptes de CD4+

En moyenne, les participants recevant du CVC ont connu un gain de 200 cellules CD4+ environ. Chez les participants recevant l'éfavirenz, le compte de CD4+ a augmenté de 150 cellules/ml.

Effets secondaires

En général, la majorité des effets secondaires étaient d'intensité légère ou modérée. Des effets secondaires ont été signalés par les participants dans les proportions suivantes :

- CVC 100 mg – 50 %
- CVC 200 mg – 44 %
- éfavirenz – 71 %

Les effets secondaires d'intensité modérée ou plus forte se répartissaient comme suit :

- CVC 100 mg – 9 %
- CVC 200 mg – 9 %
- éfavirenz – 36 %

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

- CVC 100 mg – 2 %
- CVC 200 mg – 2 %
- éfavirenz – 4 %

Aucune tendance évidente n'a été observée en ce qui concerne les effets secondaires éprouvés par les groupes recevant le CVC.

Dans le groupe éfavirenz, les effets secondaires courants incluaient les suivants :

- rêves bizarres
- difficulté à s'endormir
- éruptions cutanées
- nausées

Résultats de laboratoire anormaux

Dans l'ensemble, les résultats de laboratoire anormaux de nature grave n'étaient pas courants. On a quand même constaté une augmentation du taux de certains marqueurs sanguins dans les proportions suivantes :

La CPK (créatine phosphokinase; un taux élevé de cette enzyme semble indiquer la présence de lésions musculaires) :

- CVC 100 mg – 5 % des participants en avaient un taux élevé
- CVC 200 mg – 16 % des participants en avaient un taux élevé
- éfavirenz – 7 % des participants en avaient un taux élevé

Des taux élevés de l'enzyme du foie AST (aspartate aminotransférase) ont été détectés dans les proportions suivantes :

- CVC 100 mg – 2 %
- CVC 200 mg – 0 %
- éfavirenz – 0 %

Les taux de phosphore (phosphate), un minéral nécessaire au maintien de la santé osseuse, ont diminué dans les proportions suivantes :

- CVC 100 mg – 3 %
- CVC 200 mg – 4 %
- éfavirenz – 4 %

Les taux de la protéine fibrinogène (nécessaire à la coagulation sanguine) ont diminué dans les proportions suivantes :

- CVC 100 mg – 3 %
- CVC 200 mg – 4 %
- éfavirenz – 4 %

Changements dans les taux de lipides sanguins (cholestérol et triglycérides)

Dans l'ensemble, le taux de cholestérol total a augmenté chez les participants recevant l'éfavirenz, alors qu'il a chuté chez les personnes recevant le CVC. Les taux de bon cholestérol et de mauvais cholestérol étaient élevés chez les participants du groupe éfavirenz, comparativement aux groupes recevant le CVC. Une tendance semblable a été observée du côté des triglycérides.

Inflammation

Comme nous l'avons mentionné plus tôt, le CVC peut interférer avec un corécepteur appelé CCR2. Celui-ci joue un rôle dans les maladies inflammatoires, y compris les maladies cardiovasculaires. Lors de la présente étude, le CVC a réduit le taux d'une protéine appelée CD14 soluble (qui s'écrit sCD14) qui se trouve dans le sang. La sCD14 est un nouveau marqueur d'inflammation dont un taux élevé serait lié à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de mortalité. Le changement dans le taux de sCD14

observé dans cette étude donne à penser que le CVC possède de l'activité anti-inflammatoire. Il reste toutefois que l'effet à long terme de ce changement n'est pas connu et devra être déterminé dans le cadre d'un essai clinique de plus longue durée. En revanche, notons que l'éfavirenz a fait augmenter le taux de sCD14.

Prochaine étape?

Selon les chercheurs responsables de cette étude, les combinaisons comportant du CVC se sont généralement révélées sécuritaires et bien tolérées. Pour la prochaine étape des essais cliniques de ce médicament — la phase III — on a choisi d'évaluer la dose quotidienne de 200 mg. Lors de l'étude de phase III, il est probable que la combinaison CVC + 3TC sera comparée au Truvada; tous les participants recevront ces médicaments dans le cadre d'une thérapie combinée puissante contre le VIH.

Le cénicriviroc est développé par la compagnie pharmaceutique Tobira Therapeutics de San Francisco.

RÉFÉRENCE :

1. Feinberg J, Thompson M, Cade J, et al. Final week 48 analysis of cenicriviroc compared to efavirenz in combination with emtricitabine/tenofovir in treatment-naïve HIV-1-infected adults with CCR5-tropic virus (study 652-2-202). In: Program and abstracts of the *14th European AIDS Conference*, 16-19 October 2013, Brussels, Belgium. Abstract PS4/1.

B. Le GSK 1265744 passe à la prochaine étape

Le GSK 1265744 ('744) est un médicament anti-VIH qui bloque l'activité d'une enzyme dont les cellules infectées par le VIH ont besoin. L'enzyme en question s'appelle l'intégrase, et les médicaments comme le '744 portent le nom d'inhibiteurs de l'intégrase. Plusieurs inhibiteurs de l'intégrase ont été homologués par les autorités de réglementation, y compris les suivants :

- raltégravir (vendu sous le nom d'Isentress)
- elvitégravir (composant d'une coformulation à doses fixes appelée Stribild)
- dolutégravir (Tivicay)

Le '744 est développé par la compagnie GlaxoSmithKline (GSK). La formulation orale du médicament se prend une fois par jour, et une concentration relativement élevée du médicament demeure dans le sang jusqu'à deux jours. Il en existe aussi une formulation à longue durée d'action conçue pour être injectée dans un muscle ou sous la peau. Dans ces cas, des concentrations élevées de '744 demeurent dans le sang pendant 21 à 50 jours.

Les essais cliniques sur le '744 se poursuivent et ont les objectifs suivants :

- évaluer l'efficacité des formulations orales du médicament
- déterminer l'effet de la combinaison orale de '744 et du médicament anti-VIH rilpivirine (Edurant et dans le Complera) à titre de traitement d'entretien chez les personnes dont la charge virale est inférieure à 50 copies/ml
- éprouver les formulations injectables du '744 et de la rilpivirine

Si le '744 se révèle efficace lors de plusieurs essais cliniques futurs, on pourra envisager une posologie intermittente, comme une fois par mois peut-être, dans le cadre d'un régime thérapeutique. Le '744 aura également du potentiel en tant que traitement préventif pour les personnes séronégatives, afin de les protéger contre l'infection par le VIH. On appelle un tel usage d'un médicament la PPrE (prophylaxie pré-exposition).

L'étude Latte — évaluation de différentes doses de '744

Lors d'une étude appelée Latte, les chercheurs ont réparti les participants au hasard pour recevoir différentes doses de '744 (10 mg, 30 mg ou 60 mg/jour) en combinaison avec deux analogues nucléosidiques pendant 24 semaines. À la fin de cette période, les participants ont arrêté les analogues nucléosidiques et les ont remplacés par la rilpivirine à raison de 25 mg par jour. Ils font maintenant l'objet d'un suivi qui durera jusqu'à 18 mois.

À des fins de comparaison, les chercheurs ont donné le médicament éfavirenz (Sustiva et dans l'Atripla) et deux analogues nucléosidiques à un autre groupe de participants dès le début de l'étude. On avait recours aux combinaisons

d'analogues nucléosidiques suivantes durant l'étude Latte :

- combinaison à doses fixes d'abacavir + 3TC (Kivexa)
- combinaison à doses fixes de ténofovir + FTC (Truvada)

Le profil moyen des 243 participants était le suivant :

- sexe – 95 % des participants étaient des hommes. Ce grand déséquilibre sexuel était attribuable au fait que les chercheurs n'avaient pas encore étudié l'interaction entre le '744 et la pilule anticonceptionnelle hormonale et n'ont pas voulu recruter de nombreuses femmes. Soulignons que les essais cliniques exigent souvent que les femmes en âge de procréer utilisent deux genres de contraception puisque les agences de réglementation se préoccupent de la possibilité de toxicité médicamenteuse pour le fœtus;
- charge virale – 20 000 copies/ml (entre 12 % et 20 % des participants avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml);
- répartition des analogues nucléosidiques – 60 % recevaient du Truvada et 40 % du Kivexa
- virus de l'hépatite C (VHC) – 4 % étaient co-infectés par ce virus.

Résultats

Dans l'ensemble, les participants ont abandonné prématurément l'étude dans les proportions suivantes :

- '744 (toutes les doses) – 12 %
- éfavirenz – 26 %

Les participants ont quitté l'étude à cause d'effets secondaires et de complications dans les proportions suivantes :

- '744 (toutes les doses) – 2 %
- éfavirenz – 11 %

Succès virologique

L'objectif de la thérapie antirétrovirale est de maintenir la charge virale la plus faible possible dans le sang, ce qui signifie habituellement sous la barre des 50 ou 40 copies/ml, selon le test de la charge virale utilisé. Lors de la présente étude, les proportions de participants ayant une charge

virale inférieure à 50 copies/ml à la 24^e semaine étaient les suivantes :

- '744 (toutes les doses) – 87 %
- éfavirenz – 74 %

Changements dans le compte de CD4+

À la 8^e semaine de l'étude, on a constaté les gains de cellules CD4 suivants :

- '744 (toutes les doses) – gain de 123 cellules CD4+/ml
- éfavirenz – gain de 59 cellules CD4+/ml

Cette différence est attribuable au fait que le '744 et les autres inhibiteurs de l'intégrase ont tendance à déclencher une baisse relativement rapide de la charge virale en VIH et une augmentation comparativement rapide du compte de CD4+. À la 24^e semaine, cependant, la situation était plus équilibrée, les résultats étant les suivants :

- '744 (toutes les doses) – gain de 186 cellules CD4+/ml
- éfavirenz – gain de 159 cellules CD4+/ml

Effets secondaires

Les effets secondaires neuropsychiatriques (aucun détail n'a été publié) étaient plus fréquents chez les participants recevant l'éfavirenz que dans les groupes recevant le '744. En revanche, les participants recevant le '744 ont signalé davantage de maux de tête (21 %) que les participants recevant l'éfavirenz (11 %). La majorité des maux de tête étaient d'intensité légère à modérée.

Moins de 10 % des participants recevant le '744 ont éprouvé des nausées, de la fatigue ou de la difficulté à s'endormir.

La dose orale de '744 qui sera utilisée lors des études futures sera de 30 mg par jour.

Nous parlerons davantage de ce composé dans le prochain numéro de *TraitementSida*.

RÉFÉRENCE :

1. Margolis D, Bhatti L, Smith G, et al. Once daily oral GSK1265744 (GSK744) as part of combination therapy in HIV in antiretroviral naïve adults: 24-week safety and efficacy results from the Latte study (LAI116482). In: Program and abstracts of the *14th European AIDS Conference*, 16-19 October 2013, Brussels, Belgium. Abstract PS7/1.

C. La simplification de la thérapie — prudence

Depuis l'avènement des combinaisons de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelée TAR ou multithérapie), les médecins et patients souhaitent que les médicaments figurant dans les régimes thérapeutiques soient plus sécuritaires et moins nombreux. Les raisons sont nombreuses, mais la principale raison réside peut-être dans le désir de réduire le potentiel d'effets secondaires à long terme.

On estime que certains effets secondaires à long terme sont attribuables à l'exposition aux analogues nucléosidiques. Les préoccupations concernant les analogues nucléosidiques ont surgi, du moins en partie, lors de plusieurs expériences réalisées au cours de différentes périodes, comme suit :

- Au tout début, le traitement du VIH était fondé sur les analogues nucléosidiques, et plus particulièrement sur l'AZT (zidovudine, Retrovir); ce dernier était administré à très forte dose dans les années 1980 et nuisait à la moelle osseuse.
- Au début des années 1990, on signalait que d'autres analogues nucléosidiques, soit les médicaments dits « d » — ddC (zalcitabine, Hivid), ddI (didanosine, Videx) et d4T (stavudine, Zerit) —, pouvaient nuire aux nerfs des mains, des pieds et des jambes. On appelle ce genre de toxicité la neuropathie périphérique; ce problème peut persister pendant des années s'il n'est pas détecté dès les stades précoces et si l'usage des médicaments « d » n'est pas abandonné.
- Vers la fin des années 1990, un autre problème est apparu, soit le syndrome de lipodystrophie lié au VIH. La caractéristique la plus troublante de ce syndrome est la perte de graisse sous-cutanée (la couche de graisse située juste en dessous de la peau). Ce problème altérait de façon angoissante l'apparence du visage de certaines personnes. Il s'est écoulé plusieurs années après l'apparition du syndrome avant que les chercheurs déterminent que l'exposition à l'analogue nucléosidique d4T, et dans une moindre mesure à l'AZT, était la principale cause de perte de graisse sous-cutanée.

Les mauvaises nouvelles du passé ont entaché la réputation de tous les analogues nucléosidiques, même si, de nos jours, les médicaments de cette classe qui sont recommandés par les lignes directrices des pays à revenu élevé pour

le traitement initial du VIH sont plus faciles à tolérer et **ne** causent **pas** de dommage aux nerfs, à la moelle osseuse ou aux cellules adipeuses. Les analogues nucléosidiques en question sont les suivants :

- Kivexa – combinaison à doses fixes de deux analogues nucléosidiques : abacavir + 3TC
- Truvada – combinaison à doses fixes de deux analogues nucléosidiques : ténofovir + FTC

Kivexa et Truvada

De façon générale, les essais cliniques randomisés d'envergure ont permis de constater que le Kivexa et le Truvada étaient sans danger et efficaces pour la plupart des patients lorsqu'utilisés dans le cadre d'une thérapie antirétrovirale (TAR). Il peut toutefois y avoir des exceptions à ces résultats généraux dont nous parlerons ensuite.

Accent sur l'abacavir

L'abacavir, l'un des médicaments faisant partie du Kivexa, peut causer une réaction d'hypersensibilité. Il existe cependant un simple test sanguin qui permet de prévoir la probabilité d'une telle réaction avec un degré de certitude relativement élevé. En ayant recours à ce test **avant** que le traitement commence, les médecins peuvent déterminer quels patients sont à risque de faire une réaction d'hypersensibilité et éviter ainsi de prescrire l'abacavir aux personnes vulnérables.

Dans certains cas, l'abacavir peut aussi causer une augmentation modérée des taux de cholestérol.

Lors d'une grande étude par observation menée il y a plusieurs années, on a laissé croire que l'usage d'abacavir était associé à une augmentation temporaire du risque de crise cardiaque. Rappelons que les limitations inhérentes aux études par observation excluent la possibilité de prouver les liens de cause à effet. Autrement dit, une étude par observation ne pourrait jamais prouver que l'abacavir cause une augmentation temporaire du risque de crise cardiaque. Lors d'une autre grande étude par observation, soit la Base de données hospitalières françaises, on a évalué le risque de crise cardiaque chez des participants recevant l'abacavir. Après avoir tenu compte de l'usage de cocaïne (stimulant puissant pouvant causer tout seul une crise cardiaque), l'exposition à l'abacavir n'a pas été associée à un risque accru de crise cardiaque. De plus, après avoir examiné les essais cliniques randomisés sur l'abacavir, la Food and

Drug Administration (FDA) des États-Unis a conclu qu'il n'y avait pas de risque de cet ordre. Enfin, notons que les essais cliniques récents sur le Kivexa et le nouvel inhibiteur de l'intégrase dolutégravir (Tivicay) se sont déroulés auprès de plusieurs milliers de personnes séropositives, et aucune crise cardiaque n'a été signalée.

L'abacavir offre quelques avantages : on peut le prendre une seule fois par jour, il ne nuit pas aux cellules osseuses et il pénètre dans le cerveau. Cette dernière propriété est importante car les cellules infectées par le VIH peuvent se loger dans le cerveau, mais tous les médicaments anti-VIH ne réussissent pas à pénétrer ou à rester dans cet organe.

Accent sur le ténofovir

Des essais cliniques d'envergure ont révélé que le ténofovir, comme l'abacavir, est généralement sûr et efficace. Dans certains cas, cependant, ce médicament qui est métabolisé par les reins risque de causer des dommages à ces organes. Les dommages se réparent généralement lorsque le patient cesse de prendre le ténofovir. Son usage a également été associé à l'amincissement des os chez certains patients.

Le ténofovir a lui aussi ses avantages : on peut le prendre une seule fois par jour, il réduit les taux de cholestérol dans certains cas et pénètre bien dans les reins. (Signalons que la recherche indique que les reins abondent en cellules infectées par le VIH.)

Stratégies non recommandées

Malgré les bienfaits des analogues nucléosidiques, certains patients et médecins préfèrent éviter complètement cette classe de médicaments, même si les risques d'effets secondaires sont relativement faibles. Certains autres médecins et patients souhaitent utiliser des régimes simplifiés et choisissent d'exclure les analogues nucléosidiques (ou d'autres classes de médicaments). Notons toutefois que ces stratégies ne sont pas recommandées à l'heure actuelle comme traitement de routine par les principales lignes directrices d'Amérique du Nord. De plus, il faut souligner que certains régimes sans analogue nucléosidique risquent de ne pas réussir à supprimer la réplication du VIH dans le cerveau.

Des études de relativement petite envergure ont été réalisées pour évaluer la simplification de la thérapie, et certaines ont révélé des bienfaits. Il reste que les essais cliniques de ce genre comportent les problèmes suivants :

- faible nombre de participants
- sélection probable de participants très motivés susceptibles de faire preuve d'une excellente observance thérapeutique
- présence d'autres facteurs empêchant l'extrapolation des résultats à l'utilisation quotidienne en clinique et, le plus important, l'approbation par les autorités de réglementation

Il reste que, dans certaines situations — à cause de la toxicité prolongée ou de l'intolérance à certains médicaments — les médecins se voient obligés de confectionner des régimes inusités, dont certains n'incluent pas d'analogue nucléosidique.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous présentons aux lecteurs les résultats de quelques essais cliniques sur la simplification de la thérapie qui faciliteront peut-être les discussions entre les patients et les médecins qui s'y intéressent. Dans notre prochain numéro de *TraitementSida*, nous rendrons compte d'un essai clinique d'envergure sur la simplification de la thérapie.

Ressources

La monothérapie par inhibiteur de la protéase suffit-elle à supprimer le VIH dans le cerveau? [<http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2012-11-01/monotherapie-inhibiteur-protase-suffit-elle-supprimer-vih-cerveau>]

RÉFÉRENCES :

1. Yarchoan R, Klecker RW, Weinhold KJ, et al. Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet*. 1986 Mar 15;1(8481):575-80.
2. Jackson GG, Paul DA, Falk LA, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) antigenemia (p24) in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the effect of treatment with zidovudine (AZT). *Annals of Internal Medicine*. 1988 Feb;108(2):175-80.
3. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *New England Journal of Medicine*. 1987 Jul 23;317(4):192-7.

4. Dainiak N, Worthington M, Riordan MA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) inhibits proliferation in vitro of human haematopoietic progenitor cells. *British Journal of Haematology*. 1988 Jul;69(3):299-304.
5. LeLacheur SF, Simon GL. Exacerbation of dideoxycytidine-induced neuropathy with dideoxyinosine. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1991;4(5):538-9.
6. Yarchoan R, Pluda JM, Thomas RV, et al. Long-term toxicity/activity profile of 2',3'-dideoxyinosine in AIDS or AIDS-related complex. *Lancet*. 1990 Sep 1;336(8714):526-9.
7. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet*. 1999 Sep 25;354(9184):1112-5.
8. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS*. 1999 Sep 10;13(13):1659-67.
9. Madge S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, et al. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1999 Apr 16;13(6):735-7.
10. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA*. 2002 Jul 10;288(2):207-15.
11. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012 Dec 1;61(4):441-7.
12. Wohl DA, Arnozy G, Fichtenbaum CJ, et al. Comparison of cardiovascular disease risk markers in HIV-infected patients receiving abacavir and tenofovir: the nucleoside inflammation, coagulation and endothelial function (NICE) study. *Antiviral Therapy*. 2014; *in press*.
13. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008 Apr 26;371(9622):1417-26.
14. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *Journal of Infectious Diseases*. 2010 Feb 1;201(3):318-30.
15. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Annals of Internal Medicine*. 2010 Jul 26;170(14):1228-38.
16. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Oct;24(10):1519-27.
17. Dauchy FA, Lawson-Ayayi S, de La Faille R, et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney International*. 2011 Aug;80(3):302-9.

18. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS*. 2010 Apr 24;24(7):1064-6.
19. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *New England Journal of Medicine*. 2001 Jun 28;344(26):1979-84.

D. Le Kaletra et le raltégravir — est-il possible de protéger les os en évitant l'usage de certains analogues nucléosidiques?

Les résultats de plusieurs essais cliniques indiquent que l'introduction d'une combinaison de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelée TAR ou multithérapie) fait diminuer la densité minérale des os, habituellement de 2 % à 6 %, puis celle-ci se stabilise par la suite. Les raisons de cette baisse initiale ne sont pas claires.

Certaines études laissent croire que l'exposition au médicament anti-VIH ténofovir (Viread et dans le Truvada, l'Atripla, le Complera et le Stribild) pourrait être associée à la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) chez certaines personnes. Il est toutefois important de souligner que la majorité des personnes séropositives traitées par ténofovir lors des essais cliniques prospectifs n'ont pas connu de baisse de la DMO et n'ont pas subi de fractures subséquentes.

L'étude Progress — résumé

Des chercheurs dans plusieurs pays ont mené une étude pilote du nom de Progress pour comparer les effets des deux régimes suivants :

- lopinavir-ritonavir (Kaletra) + Truvada (combinaison à doses fixes de ténofovir + FTC)
- lopinavir-ritonavir + raltégravir (vendu sous le nom d'Isentress)

Lorsqu'il a été introduit en 1996, le médicament ritonavir (vendu sous le nom de Norvir) était utilisé à très forte dose dans le cadre des traitements antirétroviraux. Le médicament provoquait cependant de nombreux effets secondaires lorsque les doses élevées étaient utilisées. De nos jours, le ritonavir est généralement utilisé en faible dose pour accroître la concentration sanguine d'un deuxième médicament, habituellement un inhibiteur de la protéase. Utilisé de cette manière,

le ritonavir n'exerce pas d'activité anti-VIH, mais agit simplement comme agent de potentialisation. Le médicament potentialisé par le ritonavir acquiert alors une puissante activité contre le VIH.

Dans tous les cas figurant dans cette étude, le Kaletra et le raltégravir se prenaient deux fois par jour et le Truvada, une fois par jour.

Les chercheurs ont recruté 209 volontaires qui n'avaient **jamais** été traités et les ont suivis jusqu'à deux ans.

En moyenne, les participants avaient 40 ans environ et étaient majoritairement des hommes (85 % d'hommes, 15 % de femmes).

La charge virale se situait à moins de 40 copies/ml à la 96^e semaine chez des proportions semblables de participants (71 %) recevant les deux régimes, selon l'analyse « éclair » effectuée par la Food and Drug Administration.

Les échecs virologiques éprouvés par les participants se répartissaient comme suit :

- Kaletra + Truvada – cinq cas; on a décelé du VIH résistant aux médicaments chez une personne
- Kaletra + raltégravir – huit cas; on a décelé du VIH résistant aux médicaments chez trois personnes

Les participants ont connu un gain de 300 cellules CD4+/ml avant la fin de l'étude.

Effets secondaires

En général, les effets secondaires signalés par les patients étaient semblables dans les deux groupes. Selon les chercheurs, l'effet secondaire le plus courant « d'intensité modérée au minimum était la diarrhée », se produisant dans les proportions suivantes :

- Kaletra + Truvada – 16 % des participants
- Kaletra + raltégravir – 8 % des participants

Les chercheurs ont également signalé que les proportions suivantes de participants ont quitté prématurément l'étude à cause d'effets secondaires :

- Kaletra + Truvada – 4 % des participants
- Kaletra + raltégravir – 5 % des participants

Dans l'ensemble, deux participants recevant chaque régime (donc quatre au total) ont quitté prématurément l'étude à cause de la diarrhée. Ainsi, on peut dire qu'environ 2 % des participants de chaque groupe ont abandonné l'étude à cause de la diarrhée.

Les participants ont pris des médicaments anti-diarrhéiques dans les proportions suivantes :

- Kaletra + Truvada – 29 %
- Kaletra + raltégravir – 27 %

On observe couramment une élévation des taux de lipides sanguins (cholestérol et triglycérides) lorsque les inhibiteurs de la protéase sont utilisés. Les taux de cholestérol total étaient gravement élevés dans les proportions suivantes :

- Kaletra + Truvada – 14 %
- Kaletra + raltégravir – 17 %

Les taux de triglycérides étaient gravement élevés dans les proportions suivantes :

- Kaletra + Truvada – 5 %
- Kaletra + raltégravir – 10 %

Changements globaux dans la densité osseuse et fractures

Parmi les participants pour lesquels on disposait de mesures de la densité osseuse, les chercheurs ont constaté que l'épaisseur des os était généralement semblable au début de l'étude. Toutefois, à la 96^e semaine, la DMO moyenne avait changé comme suit :

- Kaletra + Truvada – baisse de 2,5 %
- Kaletra + raltégravir – augmentation de 0,7 %

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

Quatre fractures se sont produites durant l'étude, comme suit :

- Kaletra + Truvada – une fracture du pied, du bras et du poignet
- Kaletra + raltégravir – une fracture de la main

Puisque cette étude n'a pas été conçue pour évaluer l'importance statistique des fractures, nous ne pouvons tirer de conclusions fermes quant à leur répartition ou à l'existence d'un lien éventuel avec les régimes utilisés dans cette étude pilote.

Il est possible que la répartition des fractures soit attribuable au hasard seulement.

Les chercheurs ont également évalué ce qu'ils ont qualifié de « perte cliniquement significative de densité minérale osseuse ». Il s'agissait de cas où les participants ont perdu 5 % ou plus de leur DMO avant la 96^e semaine de l'étude. Dans l'ensemble, 12 % (19 des 160 participants) ont connu une baisse importante de leur DMO durant l'étude, comme suit :

- Kaletra + ténofovir – 16 des 82 (20 %) participants ayant subi des radiographies osseuses au début et à la fin de l'étude
- Kaletra + raltégravir – 3 des 78 (4 %) participants ayant subi des radiographies osseuses au début et à la fin de l'étude

Un lien statistique a été constaté entre les facteurs suivants et une baisse de la DMO :

- âge de 40 ans ou plus
- race blanche
- compte de CD4+ de moins de 200 cellules/ml au moment de commencer la TAR

Protéines osseuses

Même si les os semblent durs et rigides, ils ne sont pas morts. Le tissu osseux est dynamique — chez les adultes, de petits fragments d'os sont continuellement dégradés et remplacés. Les chercheurs appellent ce processus de dégradation et de renforcement des os le « renouvellement osseux ». Il y a des protéines présentes dans le sang et l'urine qui constituent des marqueurs mesurables du renouvellement osseux. Dans l'étude Progress, les chercheurs ont évalué les marqueurs suivants à différents moments de l'étude :

- CTx (télopeptide C-terminal du collagène de type I)
- OC (ostéocalcine)
- PINP (propeptide N-terminal du procollagène de type I)
- BSAP (phosphatase alcaline sérique spécifique aux os)

Les marqueurs moyens du renouvellement osseux ont augmenté chez tous les participants, atteignant leur apogée à la 48^e semaine de l'étude.

Des changements précoces dans certains marqueurs du renouvellement osseux ont été liés à une perte significative de DMO (au moins 5 %)

à la 96^e semaine, spécifiquement le changement suivant à la semaine 4 :

- taux élevé de CTx

Les changements dans les marqueurs suivants à la semaine 4 semblaient conférer une protection contre les pertes de densité osseuse importantes :

- taux élevés d'OC et de PINP

Les résultats se rapportant aux marqueurs du renouvellement osseux sont intrigants et méritent d'être étudiés davantage lors d'essais cliniques sur d'autres médicaments.

L'étude Progress et les sous-analyses s'y rattachant offrent des signaux importants des changements qui se produisent dans les os lorsque la TAR est introduite. Des études devraient être menées pour déterminer si ces changements ont lieu sous l'effet d'autres régimes couramment utilisés aussi. Les résultats de l'étude Progress portent à croire que le remplacement du Truvada par le raltégravir favorise de très légères augmentations de la DMO, plutôt que des pertes osseuses importantes.

Il est important de retenir les points suivants :

1. La « colonne vertébrale » de cette étude était le médicament Kaletra. Le Kaletra est couramment utilisé dans les pays à revenu élevé depuis la majeure partie de la dernière décennie, autant pour le traitement initial du VIH que chez des patients déjà traités. Cependant, comme d'autres options de traitement ont vu le jour depuis dix ans, le Kaletra n'occupe plus la position dominante qu'il avait autrefois. Ainsi, même si l'étude Progress a produit des résultats très intéressants, il est peu probable que les médecins soient enclins à changer le régime d'un grand nombre de patients en faveur d'une combinaison à base de Kaletra (et de raltégravir) à la lumière des données de cette étude.
2. Le raltégravir coûte plus cher que le Truvada. Il est peu probable que les listes de médicaments assurés qui subventionnent le coût du traitement du VIH soient disposées ou financièrement capables de soutenir le remplacement à long terme du Truvada par le raltégravir pour la majorité des patients.
3. Les résultats de l'étude Progress en ce qui a trait à la densité minérale osseuse des patients sous raltégravir ont trouvé un certain écho

dans une étude australienne. Des chercheurs de ce pays ont mené une étude pilote auprès de 37 patients présentant une faible DMO qui ont substitué le raltégravir au ténofovir dans leur régime. Les participants ont été suivis pendant 48 semaines. À la suite du changement, les chercheurs ont constaté que la DMO a diminué de 2,5 % et de 3 % dans la hanche et la colonne vertébrale, respectivement. Les taux des marqueurs de renouvellement osseux étaient réduits à la 24^e et à la 48^e semaine suivant le changement. Il faut toutefois souligner que cette étude australienne était de faible envergure et de courte durée et n'était pas randomisée. Compte tenu de ces limitations, les résultats ne pourraient que suggérer la survenue d'un phénomène quelconque et ne sont pas concluants. Il reste que, pour certains patients séropositifs, le raltégravir est associé à une augmentation modeste de la DMO lorsqu'il remplace le ténofovir.

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude Progress et de celle menée en Australie sont fascinants, mais doivent être confirmés par des études randomisées de plus grande envergure.

Gilead Sciences, fabricant du ténofovir, met actuellement à l'épreuve une nouvelle formulation de ténofovir appelée TAF. À la lumière des résultats provisoires des essais cliniques, la compagnie laisse entendre que le TAF serait moins nocif pour les os et les reins que le ténofovir original.

RÉFÉRENCES :

1. Reynes J, Trinh R, Pulido F, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013 Feb;29(2):256-65.
2. Brown TT, Fredrick L, Warren D, et al. Changes in bone turnover markers and association with decreased total bone mineral density in treatment-naïve subjects taking lopinavir-ritonavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine. In: Program and abstracts of the *14th European AIDS Conference*, 16-19 October 2013, Brussels, Belgium. Abstract PS7/5.
3. Gilead Sciences. Gilead announces full 24-week phase 2 results for once-daily single tablet HIV regimen containing novel prodrug tenofovir alafenamide (TAF). Press release. 5 March 2013. Available at: <http://www.gilead.com/news/press-releases/2013/3/gilead-announces-full-24week-phase-2-results-for-oncedaily-single-tablet-hiv-regimen-containing-novel-prodrug-tenofovir-alafenamide-taf>

4. Bloch M, Tong W, Hoy J, et al. Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks. *HIV Medicine*. 2014; *in press*.

E. La monothérapie au darunavir-ritonavir — quel est son impact sur la graisse et les os?

Le Darunavir est un puissant inhibiteur de la protéase. Lors d'un essai précédent appelé Monet, les résultats ont indiqué que passer d'une trithérapie standard (TAR) à une monothérapie au darunavir-ritonavir est pratiquement aussi efficace que la TAR.

L'étude Monarch

Lors d'une sous-étude d'une étude dénommée Monarch, des chercheurs italiens ont recruté 30 participants séropositifs prenant une combinaison de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelée TAR ou multithérapie) qui avaient une faible charge virale (moins de 40 copies/ml). Après avoir choisi les participants au hasard, les chercheurs ont remplacé leur régime de médicaments actuel par l'une des combinaisons suivantes :

- darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg (tous les médicaments une fois par jour)
- darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg + Truvada (combinaison de ténofovir et de FTC à doses fixes)

Lors de la sous-étude, les chercheurs ont réalisé de nombreux tests sanguins et radiographies de faible dose pour déterminer si des changements s'étaient produits dans la densité osseuse ou la distribution de la graisse corporelle.

Résultats

L'étude a duré 48 semaines. À la fin de cette période, la quantité de graisse située dans les profondeurs de l'abdomen (on parle de graisse viscérale) n'avait pas changé de façon significative comparativement au début de l'étude (taux de base). Cependant, tous les participants ont bénéficié d'une amélioration de leur sensibilité à l'insuline, une hormone qui aide à réguler le taux de sucre sanguin (glycémie).

Chez les participants qui n'ont reçu que le darunavir-ritonavir en monothérapie, on a constaté de faibles augmentations de la densité minérale osseuse de l'ordre de 1 % à 2 %. Toutefois, il est possible que ce changement soit attribuable au fait que davantage de participants du groupe darunavir-ritonavir recevaient un traitement comportant du ténofovir (dans le Truvada) avant le début de l'étude.

Les taux d'adiposité des membres — marqueur de substitution permettant d'évaluer la quantité de graisse dans le visage (les chercheurs préfèrent ne pas faire de radiographie du visage, car les rayons peuvent nuire au cerveau) — sont restés stables chez tous les participants au cours de l'étude.

Parmi les participants à la sous-étude, il n'y avait aucune mention de changements au niveau de la charge virale, sans doute parce qu'il n'y en avait pas.

Mise en contexte

On peut considérer l'étude Monarch comme une étude pilote bien conçue. Ses résultats sont pertinents et pourront être utilisés pour concevoir une étude de plus grande envergure et de plus longue durée.

RÉFÉRENCE :

1. Guaraldi G, Zona S, Cossarizza A, et al. Switching to darunavir/ritonavir monotherapy vs. triple-therapy on body fat redistribution and bone mass in HIV-infected adults: the Monarch randomized controlled trial. *International Journal of STD and AIDS*. 2014 Mar;25(3):207-12.

F. La bithérapie à l'étravirine et au raltégravir

Des chercheurs de Barcelone, en Espagne, ont rendu compte des résultats d'une étude pilote pour laquelle on a sélectionné des volontaires suivant une thérapie antirétrovirale ou TAR. Une fois inscrits à l'étude, les participants ont accepté de faire remplacer leur régime actuel par la combinaison suivante de deux médicaments seulement :

- étravirine (Intelence) 200 mg toutes les 12 heures et raltégravir (Isentress) 400 mg toutes les 12 heures

Avant d'être admis à l'étude, tous les participants avaient une charge virale de moins de 50 copies/ml depuis au moins six mois.

Selon les chercheurs, en général, les participants « étaient [dans la mi-cinquantaine]... vivaient avec l'infection au VIH depuis longtemps, avaient reçu de nombreux traitements et avaient surtout choisi de changer pour la bithérapie à cause de problèmes de tolérance et de toxicité [sous l'effet de leurs traitements antérieurs] ».

Résultats

Les chercheurs ont rendu compte des résultats obtenus auprès de 25 participants (52 % d'hommes, 48 % de femmes) après un minimum de 48 semaines d'observation. À la fin de cette période, 84 % (21 sur 25 participants) avaient toujours une charge virale sous la barre des 50 copies/ml.

Au début de l'étude, les comptes de CD4+ se situaient près de 400 cellules; à la 48^e semaine, ils avaient augmenté jusqu'à 500 cellules/ml environ.

Les 21 participants qui ont atteint la 48^e semaine avec une faible charge virale (moins de 50 copies/ml) ont tous choisi de continuer à prendre le régime à l'étude; dans certains cas, ce traitement s'est poursuivi pendant 194 semaines sans aucun problème.

On a constaté des améliorations faibles mais favorables des taux de cholestérol HDL, de glucose (sucre) et de triglycérides dans le sang des participants à la 48^e semaine.

Effets indésirables

Selon les chercheurs, deux participants ont quitté l'étude après huit semaines à cause d'une « intolérance gastro-intestinale ».

Aucun cas d'éruption cutanée n'a été signalé parmi les participants qui sont restés dans l'étude.

Un décès a été déploré à cause d'une infection bactérienne accablante qui n'était pas attribuable aux médicaments figurant dans l'étude.

Observance thérapeutique

Les techniciens ont mesuré les taux d'étravirine et de raltégravir dans des échantillons de sang et les ont qualifiés d'« adéquats », même dans les cas où un échec thérapeutique s'était produit.

Vue d'ensemble

Quoiqu'intéressants et porteurs d'espoir, ces résultats ne sont pas définitifs. Il n'empêche que cette étude pourra servir de guide et orienter la conception d'un essai clinique plus rigoureux pour explorer les effets de la bithérapie associant l'étravirine et le raltégravir.

RÉFÉRENCE :

1. Monteiro P, Perez I, Laguno M, et al. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014 Mar;69(3):742-8.

G. Le maraviroc et le raltégravir — prudence

Des chercheurs en France ont mené une étude exploratoire auprès de 44 participants séropositifs. Âgés en moyenne de 55 ans, les participants suivaient une thérapie antirétrovirale (TAR) depuis 15 ans et avaient tous une charge virale inférieure à 50 copies/ml depuis cinq ans.

Tous les participants avaient pris de la graisse corporelle. (lipohypertrophie). Lors de leur admission à l'étude, leur régime de traitement en cours a été remplacé par le suivant :

- raltégravir (vendu sous le nom d'Isentress) 400 mg deux fois par jour
- maraviroc (vendu sous le nom de Celsentri) 300 mg deux fois par jour

Fin prématurée

On avait prévu une durée de 48 semaines pour cette étude dénommée « Roc 'n Ral ». Toutefois, un panel de médecins indépendant chargé de veiller à la sécurité des participants a recommandé de terminer prématurément l'étude. Selon les chercheurs, cette recommandation était attribuable à un « taux excessif d'échecs thérapeutiques ».

Résultats

Au total, sept participants sur les 44 recrutés (l'objectif du recrutement était de 90) ont éprouvé les problèmes suivants :

- échec virologique (charge virale se maintenant au-dessus de 50-copie/ml log) – cinq cas
- effets indésirables – un cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB). Cela s'est produit parce que ni le raltégravir ni le maraviroc n'agit contre le VHB, alors que le régime précédent du participant comportait du 3TC (lamivudine), un médicament possédant de l'activité contre le VIH et le VHB. On a également signalé un cas d'éruption cutanée et un cas de diarrhée.

Un examen plus approfondi

Dans deux des cinq cas d'échec virologique, l'analyse des échantillons de sang indiquait que les taux de raltégravir et de maraviroc étaient très faibles. Il est donc probable que les deux participants en question ne prenaient pas fidèlement leurs médicaments. De plus, chez ces participants, le VIH n'était résistant à aucun des deux médicaments, ce qui porte sérieusement à croire que les participants ne prenaient pas les médicaments.

Chez les trois autres participants, le VIH est devenu résistant à au moins l'un des médicaments à l'étude.

Les cinq participants ayant subi un échec virologique ont quitté l'étude et repris leur régime précédent, ce qui a de nouveau fait chuter leur charge virale sous la barre des 50 copies/ml.

Vingt-deux autres participants avaient une charge virale supprimée à la fin de l'étude. Ceux-ci ont choisi de poursuivre leur traitement par raltégravir et maraviroc.

Autres données

Les évaluations des échantillons de sang ont permis de constater que les taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de triglycérides ont diminué au cours de l'étude chez la majorité des participants.

Chez un sous-groupe de 24 hommes pour lesquels on disposait de radiographies de faible dose (appelées DEXA), prises avant et à la 24^e semaine

de l'étude, la densité minérale osseuse a augmenté de 1 % environ. Si l'étude s'était poursuivie encore un an, la DMO aurait augmenté de 2 %, ont laissé entendre les chercheurs.

Aucun changement significatif ne s'est produit en ce qui concerne la distribution de la graisse corporelle.

Vue d'ensemble

Lors de cette étude exploratoire, la combinaison de maraviroc et de raltégravir a réussi à maintenir la suppression du VIH chez 79 % des participants. Soulignons cependant que 100 % des participants avaient une charge virale supprimée sous l'effet de la TAR avant de s'inscrire à l'étude.

Selon l'équipe de recherche, la combinaison de maraviroc et de raltégravir en tant que bithérapie « manque de vigueur virologique... alors une évaluation poussée à plus grande échelle ne peut être recommandée ».

RÉFÉRENCE :

1. Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; in press.

II INFLAMMATION

A. Un mot au sujet du VIH et de l'inflammation

Il est normal que l'organisme réponde à une infection virale en déclenchant de l'inflammation dans le système immunitaire. Chez les personnes touchées, l'inflammation se manifeste sous forme de fièvre, de frissons, de maux de gorge, d'enflure des ganglions, de fatigue, etc. Il se passe plein de choses à l'intérieur du corps alors que cet équivalent immunologique d'une « alerte rouge » s'enclenche. Les cellules du système immunitaire sont mobilisées, activées et envoyées aux sites de l'infection. Les ganglions lymphatiques se gonflent à mesure que les microbes envahissants sont capturés et analysés. En réponse, le système immunitaire fabrique des cellules dotées de

fonctions différentes — certaines s'attaquent directement au virus et aux cellules infectées par le virus, d'autres aident à coordonner l'attaque et d'autres encore tentent d'amplifier la réponse immunitaire contre le virus.

À court terme, ces tactiques sont habituellement utiles contre les virus à l'origine de maladies comme le rhume ou la grippe. Toutefois, l'inflammation et l'activation continues et prolongées du système immunitaire risquent de nuire à des organes et systèmes importants du corps.

Chez les personnes séronégatives, l'inflammation est liée à l'accroissement des risques de maladies cardiovasculaires, de diabète de type 2, de maladies pulmonaires et d'autres. Il est donc très probable que l'inflammation chronique décelée chez les personnes séropositives joue aussi un rôle dans l'apparition de ces autres affections et comorbidités.

Réduire l'inflammation

La prise d'une combinaison de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelée TAR ou multithérapie) est un élément important de toute stratégie visant à réduire l'inflammation liée au VIH. Les personnes qui réussissent à suivre fidèlement une TAR devraient connaître une maîtrise virologique du VIH; autrement dit, la production de nouveaux virus devrait rester la plus faible possible. Lorsque cela arrive, les mesures régulières de la charge virale se situent en dessous du seuil de quantification fiable, soit 50, 40 ou 20 copies/ml, selon le test de la charge virale utilisé.

La TAR ne peut toutefois éliminer intégralement l'inflammation liée au VIH, car les cellules infectées par ce dernier continuent de fabriquer de petites quantités de virus dans les profondeurs de l'organisme, c'est-à-dire dans les ganglions et tissus lymphatiques, le cerveau et la moelle osseuse et, occasionnellement, le tractus génital.

Il est probable que cette production continue de VIH, particulièrement dans les ganglions et tissus lymphatiques, provoque la dysfonction immunitaire, l'inflammation et l'activation prolongée des cellules immunitaires. Des mesures additionnelles sont alors nécessaires pour supprimer davantage l'inflammation. Ces mesures différeront évidemment d'une personne

séropositive à l'autre, mais comporteront généralement les suivantes :

- arrêt du tabagisme
- traitement des co-infections comme l'hépatite B et l'hépatite C
- dépistage régulier et, si nécessaire, traitement des infections transmissibles sexuellement
- maintien d'un poids santé

Des essais cliniques conçus pour trouver des moyens de supprimer davantage l'inflammation liée au VIH sont envisagés ou en cours. Nous en rendrons compte dans des numéros futurs de *TraitementSida* ou de *Nouvelles CATIE*.

RÉFÉRENCES :

1. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*. 2013 Oct 17;39(4):633-45.
2. Erlandson KM, O'Riordan M, Labbato D, et al. Relationships between inflammation, immune activation and bone health among HIV-infected adults on stable antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014 Mar 1;65(3):290-8.
3. Eckard AR, Jiang Y, Debanne SM, et al. Effect of 24 weeks of statin therapy on systemic and vascular inflammation in HIV-infected subjects receiving antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*. 2014; *in press*.
4. Kuri-Cervantes L, de Oca GS, Avila-Ríos S, et al. Activation of NK cells is associated with HIV-1 disease progression. *Journal of Leukocyte Biology*. 2014; *in press*.
5. Dillon SM, Lee EJ, Kotter CV, et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Mucosal Immunology*. 2014; *in press*.
6. Westhorpe CL, Maisa A, Spelman T, et al. Associations between surface markers on blood monocytes and carotid atherosclerosis in HIV-positive individuals. *Immunology and Cell Biology*. 2014 Feb;92(2):133-8.
7. Ng B, Macpherson P, Haddad T, et al. Heart failure in HIV infection: focus on the role of atherosclerosis. *Current Opinion in Cardiology*. 2014 Mar;29(2):174-9.

B. L'importance de la CD14 soluble par rapport à l'inflammation

La recherche porte à croire que l'organisme est muni d'un capteur appelé CD14 soluble, s'écrivant sCD14, qui lui permet de détecter les bactéries envahissantes. Le taux de cette protéine est élevé chez les personnes séronégatives souffrant de graves infections bactériennes. La recherche laisse croire que la sCD14 est libérée par un groupe de cellules appelées monocytes.

Il s'agit de cellules du système immunitaire qui jouent de nombreux rôles pour aider à détecter et à combattre les infections.

Depuis les années 1990, les chercheurs observent que le taux de sCD14 est plus élevé que la normale chez les personnes séropositives, y compris celles aux prises avec une grave infection bactérienne.

L'intérêt pour la sCD14 resurgit depuis quelques années à mesure que les chercheurs poursuivent leur étude de l'inflammation liée au VIH et de son effet sur le système immunitaire et la survie. Voici un résumé de quelques résultats de recherche se rapportant à la sCD14 et au VIH :

- Les traitements combinés comportant l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (Isentress) peuvent réduire modestement le taux de sCD14 dans le sang, particulièrement chez les femmes vivant avec le VIH. Il faut souligner, toutefois, que le taux de sCD14 demeure relativement élevé même chez les patients prenant le raltégravir, comparativement aux personnes séronégatives en bonne santé;
- Un taux élevé de sCD14 dans le sang est associé à un risque accru de mortalité parmi les personnes vivant avec le VIH;
- Lors d'une étude, les femmes séropositives présentant un taux élevé de sCD14 couraient des risques accrus de maladies cardiovasculaires.

Désaccord concernant l'inflammation persistante

Certains chercheurs sont d'avis que l'élévation du taux de sCD14 dans le sang est causée par des bactéries. Cette hypothèse a du sens vu que les premiers travaux visant à comprendre la sCD14 chez les personnes séronégatives ont trouvé un lien entre cette protéine et les infections bactériennes.

Les intestins jouent un rôle important dans la santé des humains. Non seulement ils absorbent la nourriture, mais ils sont également entourés de tissus et ganglions lymphatiques qui interceptent tous les microbes qui y entrent. Il se peut aussi que ces composants du système contiennent des cellules CD4+. Lorsque l'infection par le VIH a lieu, le système immunitaire entourant les intestins perd un grand nombre de ses cellules CD4+. Par conséquent, certains chercheurs soutiennent que les intestins s'affaiblissent sur le plan immunologique et sont moins en mesure de

se défendre contre les microbes. Lorsqu'affaiblis, les intestins risquent de permettre à davantage de microbes de les traverser et d'entrer dans l'organisme. Il est également possible que les intestins et les ganglions et tissus lymphatiques avoisinants produisent davantage de signaux chimiques qui favorisent l'inflammation.

Les chercheurs appellent cette fuite de bactéries des intestins vers le sang la « translocation bactérienne ». Des essais cliniques sont prévus ou en cours pour éprouver des suppléments de bactéries favorables aux intestins (probiotiques) dans une tentative de réduire l'inflammation liée au VIH.

Au-delà des bactéries

Des chercheurs de San Francisco ont réalisé des expériences élégantes et sophistiquées dans le but de comprendre pourquoi les monocytes produisaient de la sCD14 chez des personnes séropositives qui n'avaient même pas d'infection bactérienne. Ils ont prélevé des échantillons de sang auprès de personnes séropositives et séronégatives dans le cadre de cette étude.

Les chercheurs ont découvert que les monocytes des personnes séropositives semblaient être activés à cause de l'exposition à de l'interféron-alpha et non à des bactéries ou à des protéines bactériennes. De plus, l'activation des monocytes observée au cours de leurs expériences a donné lieu à la libération de sCD14. L'activation des monocytes dans ces expériences était causée par l'exposition au VIH.

D'autres chercheurs à Londres ont constaté que l'activation persistante d'un autre groupe de cellules, soit les cellules tueuses naturelles (NK), qui aident à lutter contre les cellules infectées par le VIH et les cancers, se produisait chez les personnes ayant le VIH. Dans ce cas, l'activation n'était pas causée par des infections bactériennes.

Retour aux ganglions lymphatiques

Toutes ces études sur la sCD14 ont ceci en commun qu'elles ont recherché la présence de cette protéine dans le sang. Or la majorité du VIH (et des cellules CD4+ de l'organisme) ne se trouvent pas dans le sang, mais dans les ganglions lymphatiques, les organes lymphoïdes (comme la rate et le thymus) et les tissus lymphatiques situés près des intestins, de la bouche, du nez, de l'anus et du rectum.

Récemment, des chercheurs aux États-Unis ont constaté que les cellules infectées par le VIH continuaient de produire du VIH dans les ganglions lymphatiques chez des patients sous TAR qui suivaient très fidèlement leur traitement et qui avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml dans le sang.

Cette découverte inspirera sans doute de nombreuses recherches explorant l'impact du VIH et de l'inflammation qui y est associée. Ces recherches pourraient fournir d'autres indices sur les moyens de réduire l'inflammation liée au VIH et le taux de sCD14.

RÉFÉRENCES :

1. Lien E, Aukrust P, Sundan A, et al. Elevated levels of serum-soluble CD14 in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: correlation to disease progression and clinical events. *Blood*. 1998 Sep 15;92(6):2084-92.
2. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, et al. Rosuvastatin treatment reduces markers of monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Feb;58(4):588-95.
3. Dunham RM, Vujkovic-Cvijin I, Yukl SA, et al. Discordance between peripheral and colonic markers of inflammation during suppressive ART. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014 Feb 1;65(2):133-41.
4. Alcaide ML, Parmigiani A, Pallikkuth S, et al. Immune activation in HIV-infected aging women on antiretrovirals—implications for age-associated comorbidities: a cross-sectional pilot study. *PLoS One*. 2013 May 28;8(5):e63804.
5. Naranbhai V, Samsunder N, Sandler NG, et al. Neither microbial translocation nor TLR responsiveness are likely explanations for preexisting immune activation in women who subsequently acquired HIV in CAPRISA 004. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013 Jul 1;63(3):294-8.
6. Gregson JN, Steel A, Bower M, et al. Elevated plasma lipopolysaccharide is not sufficient to drive natural killer cell activation in HIV-1-infected individuals. *AIDS*. 2009 Jan 2;23(1):29-34.
7. Méndez-Lagares G, Romero-Sánchez MC, Ruiz-Mateos E, et al. Long-term suppressive combined antiretroviral treatment does not normalize the serum level of soluble CD14. *Journal of Infectious Diseases*. 2013 Apr 15;207(8):1221-5.
8. Lichtfuss GF, Cheng WJ, Farsakoglu Y, et al. Virologically suppressed HIV patients show activation of NK cells and persistent innate immune activation. *Journal of Immunology*. 2012 Aug 1;189(3):1491-9.
9. Rempel H, Sun B, Calosing C, et al. Interferon-alpha drives monocyte gene expression in chronic unsuppressed HIV-1 infection. *AIDS*. 2010 Jun 19;24(10):1415-23.
10. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2014 Feb 11;111(6):2307-12.

C. Le raltégravir chez les femmes et la réduction de la CD14 soluble

Des chercheurs étudient l'impact du raltégravir (vendu sous le nom d'Isentress) dans le cadre de thérapies antirétrovirales prescrites aux femmes séropositives. Lors d'une étude canado-américaine, les chercheurs ont recruté des femmes recevant une combinaison de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelée TAR ou multithérapie) et ont remplacé l'inhibiteur de la protéase ou l'analogue non nucléosidique de leur régime par le raltégravir (rappelons que ce médicament est un inhibiteur de l'intégrase). Avant la modification du régime, toutes les femmes avaient une charge virale sanguine sous la barre des 50 copies/ml.

On a recruté 36 femmes âgées de 43 ans en moyenne pour l'étude; la majorité d'entre elles faisaient de l'obésité et avaient un compte de CD4+ de 560 cellules environ.

Durant cette étude de 48 semaines, la moitié des femmes ont changé immédiatement de régime, tandis que l'autre moitié a reporté le changement jusqu'à la 24^e semaine.

Dans l'ensemble, après 24 semaines, le taux de sCD14 a baissé considérablement chez les femmes, soit de 21 % chez les femmes ayant changé immédiatement de régime. Chez les femmes qui ont reporté le changement de régime, le taux de sCD14 a chuté de 10 %.

Évaluation de l'inflammation

Il existe de nombreux marqueurs sanguins que les médecins peuvent mesurer pour essayer d'évaluer l'inflammation, dont les suivants :

- protéine C-réactive de haute sensibilité (qui s'écrit hsCRP)
- interleukine-6 (IL-6)
- facteur de nécrose tumorale (TNF)
- D-dimère
- CD163 soluble (sCD163)
- CD14 soluble (sCD14)

Plusieurs de ces protéines, et d'autres, sont à l'étude dans des laboratoires de recherche, et les tests de mesure ne sont pas toujours disponibles dans les laboratoires locaux utilisés de façon routinière par les cliniques. On ne connaît pas la protéine ou le groupe de protéines idéal qu'il

faudrait mesurer pour évaluer l'inflammation chez les personnes séropositives.

Retour au raltégravir

L'étude sur le raltégravir chez les femmes que nous venons de mentionner est importante parce qu'elle parle d'une mesure de l'inflammation, la sCD14, et comment elle a baissé sous l'effet du traitement comportant du raltégravir. Des études devront être menées à l'avenir pour confirmer l'effet de ce médicament chez les femmes séropositives.

Lors d'une autre étude, on a constaté que les régimes de traitement ayant recours à d'autres classes de médicaments anti-VIH, tels les inhibiteurs de protéase et les analogues non nucléosidiques, ne causaient pas de réduction significative du taux de sCD14 à long terme.

Les chercheurs ne savent pas avec certitude pourquoi le raltégravir était associé à une réduction du taux de sCD14, mais il est possible que la baisse soit attribuable à son effet généralement neutre sur le cholestérol ou, éventuellement, à sa puissante activité anti-VIH.

Le raltégravir appartient à la classe de médicaments appelés inhibiteurs de l'intégrase. Les autres membres homologues de cette classe sont les suivants :

- elvitégravir (dans Stribild)
- dolutégravir (dans Tivicay)

Des essais cliniques sur ces deux autres inhibiteurs de l'intégrase se poursuivent auprès de femmes séropositives. Espérons qu'ils révéleront aussi des baisses du taux de sCD14.

RÉFÉRENCES :

1. Lake J, McComsey G, Hulgan T, et al. Switch to raltegravir decreases soluble CD14 in virologically suppressed overweight women: the Women, Integrase and Fat Accumulation Trial. *HIV Medicine*. 2014; *in press*.
2. Gupta SK, Mi D, Moe SM, et al. Effects of switching from efavirenz to raltegravir on endothelial function, bone mineral metabolism, inflammation, and renal function: a randomized, controlled trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013 Nov 1;64(3):279-83.
3. Asmuth DM, Ma ZM, Mann S, et al. Gastrointestinal-associated lymphoid tissue immune reconstitution in a randomized clinical trial of raltegravir versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimens. *AIDS*. 2012 Aug 24;26(13):1625-34.

III SOINS ET SOUTIEN

A. Les services par courriel destinés aux patients permettent d'économiser du temps et de l'argent et réduisent le nombre de consultations en clinique

De nombreuses personnes séropositives qui prennent une combinaison de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelée TAR ou multithérapie) et qui n'ont pas d'autre maladie sont généralement en bonne santé. Il est donc possible qu'elles aient besoin de consulter moins fréquemment leur médecin. Des médecins œuvrant dans une clinique importante de Brighton, au Royaume-Uni, ont constaté que le nombre de patients séropositifs soignés dans leur clinique augmentait de 5 % à 7 % par année depuis dix ans. Toutefois, les besoins en personnel de la clinique n'ont pas augmenté proportionnellement à la croissance de sa population de patients.

De façon générale, les patients de cette clinique correspondent au profil suivant :

- 88 % suivent une TAR
- 95 % des patients suivant une TAR ont une charge virale de moins de 50 copies/ml
- 68 % se font livrer leurs médicaments à domicile

À la clinique hospitalière de l'Université de Brighton et Sussex, la norme de soins nécessite qu'un spécialiste du VIH voie les patients séropositifs médicalement stables tous les quatre mois. Deux semaines avant chaque visite à la clinique, les patients se rendent à un laboratoire pour se faire prélever des échantillons de sang qui seront analysés.

En 2008, la clinique de Brighton a établi un service par courriel à l'intention des patients correspondant au profil suivant :

- le patient est suivi par un médecin de la clinique depuis plus d'un an
- le patient a une charge virale supprimée stable (au moins deux résultats consécutifs inférieurs à 40 copies/ml) ou plus de 350 cellules CD4+
- le patient n'a aucun autre problème de santé
- le patient a accès à l'Internet
- le patient a un médecin de famille

On faisait connaître le service aux patients potentiels et on leur demandait de signer un formulaire de consentement avant de s'y inscrire. En vertu du nouveau système, les consultations de routine auprès d'un spécialiste du VIH ont été limitées à une seule par année.

Au début, sur les milliers de patients suivis à la clinique, 33 % (674) se sont abonnés au service par courriel et ont réduit la fréquence de leurs visites à la clinique. Leur profil moyen était le suivant :

- 91 % d'hommes, 9 % de femmes
- 88 % étaient de race blanche
- 83 % étaient des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH)
- plage d'âge de 21 à 81 ans, avec une médiane de 47 ans
- infection au VIH stable dans tous les cas; 93 % des participants sous TAR, dont 97 % ayant une charge virale inférieure à 40 copies/ml
- diagnostic de VIH remontant à 11 ans

Trente-trois participants ont cependant fini par se désabonner du service par courriel pour les raisons suivantes :

- ils préféraient consulter tous les six mois – 10 patients
- les visites plus fréquentes chez le médecin leur manquaient – 7 patients
- déménagement – 2 patients
- problèmes liés à la livraison à domicile des médicaments – 2 patients
- problèmes d'ordinateur – 2 patients
- autres raisons non spécifiées – 10 patients

Arrêts temporaires

À l'heure actuelle, 117 patients ont cessé temporairement d'utiliser le nouveau système parce qu'ils ont besoin de soins médicaux plus intensifs pour les raisons suivantes :

- problèmes médicaux (y compris la co-infection au VHC) – 60 patients
- inscription à des études de recherche – 26 patients
- ont décidé de commencer ou de changer de TAR – 26 patients
- autres raisons – 5 patients

Satisfaction

Dans l'ensemble, 90 % des participants ont qualifié le service de « bon » ou « excellent ».

Les participants apprécient particulièrement les aspects suivants du service :

- visites moins fréquentes à la clinique hospitalière
- accès aux résultats des tests sanguins par courriel
- possibilité d'aller au laboratoire de bonne heure (7 h 30) et de ne pas interrompre leurs heures de travail

Quatre-vingt-seize pour cent (96 %) des participants recommanderaient le service à un ami séropositif.

Voici quelques commentaires laissés par les patients :

- « le service est excellent pour les gens occupés »
- « le service est fabuleux, il devrait exister partout au pays »
- « ... une approche moderne, centrée sur le patient, de la prise en charge d'une maladie chronique que d'autres services devraient copier »

Les chercheurs de Brighton ont trouvé un moyen d'économiser de l'argent sans compromettre la satisfaction des patients. Peut-être un service semblable se révélerait-il utile à d'autres cliniques desservant les personnes vivant avec le VIH ou d'autres problèmes de santé.

RÉFÉRENCE :

1. Whetham J, Hendrikx C, Fisher M. Four years' experience of an email clinic in an outpatient HIV setting. In: Program and abstracts of the 14th European AIDS Conference, 16-19 October 2013, Brussels, Belgium. Abstract PS8/6.

B. Certaines femmes séropositives vivant au Canada répondent moins bien à la thérapie

Les combinaisons de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelées TAR ou multithérapie) peuvent améliorer et maintenir la santé des personnes qui s'en servent. Au Canada et dans les pays semblables, les chercheurs ont constaté que les bienfaits de la TAR sont tellement importants que les taux d'infections et de mortalité liées au sida ont considérablement diminué depuis 1996. En effet, les chercheurs prévoient

que les jeunes adultes infectés aujourd'hui qui sont diagnostiqués *et* traités rapidement peuvent s'attendre à survivre plusieurs décennies, *pourvu* qu'ils s'impliquent dans leurs soins et traitements et qu'ils n'aient pas de comorbidité (dépression non traitée ou mal maîtrisée, schizophrénie, dépendances ou co-infections).

Accent sur les femmes

Bien que le nombre de maladies et de décès attribuables au sida ait énormément diminué, d'autres tendances troublantes persistent. Par exemple, au cours de la dernière décennie, des milliers de nouvelles infections par le VIH se sont produites au Canada, et les femmes constituent maintenant 25 % de la population vivant avec cette infection. À titre de comparaison, rappelons que les femmes ne représentaient que 12 % des cas de VIH durant les deux premières décennies de l'épidémie au Canada.

Portrait de trois provinces — résumé

Des chercheurs dans trois provinces — Colombie-Britannique, Ontario et Québec — ont récemment analysé des données de santé recueillies auprès de 5 442 personnes séropositives depuis l'an 2000. Les chercheurs ont découvert que les femmes commençaient généralement la TAR dès un âge plus jeune que les hommes et étaient plus susceptibles de dévoiler qu'elles s'injectaient des drogues. Toutefois, peu importe leurs antécédents de consommation de drogues injectables, les femmes figurant dans cette étude étaient moins susceptibles que les hommes d'obtenir une charge virale en VIH de moins de 50 copies/ml. De plus, même si elles réussissaient à faire baisser leur charge virale sous la barre des 50 copies, les femmes étaient plus susceptibles de connaître une telle maîtrise virologique de façon temporaire, car leur charge virale finissait par dépasser de nouveau les 1 000 copies/ml.

Réduire la quantité de VIH dans le sang (charge virale) jusqu'au niveau le plus faible possible et le maintenir ainsi est l'objectif principal de la TAR. Une telle réduction de la production de VIH permet au système immunitaire de se réparer partiellement et favorise habituellement une amélioration de la santé générale des patients.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont analysé les données de santé recueillies auprès de 5 442 personnes séropositives dont la répartition selon le sexe était la suivante :

- hommes – 4 322
- femmes – 1 120

Les renseignements des participants ont été ajoutés à la base de données lorsqu'ils ont commencé la TAR. Cette base de données particulière s'appelle la CANOC, et elle recueille de l'information auprès de cliniques importantes en Colombie-Britannique, en Ontario et au Québec.

Les chercheurs travaillant avec la base de données CANOC ont recherché des différences entre la réponse à la TAR chez les hommes et les femmes.

Résultats

En général, avant de commencer la TAR, les femmes avaient tendance à être plus jeunes (36 ans) que les hommes (41 ans) et avaient une charge virale plus faible (40 000 copies/ml chez les femmes contre 79 000 chez les hommes). De plus, davantage de femmes (44 %) que d'hommes (29 %) affirmaient avoir utilisé des drogues injectables. Les femmes étaient plus susceptibles d'être co-infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) que les hommes.

Consommation de drogues ou pas

Qu'elles aient dévoilé ou pas des antécédents de consommation de drogues injectables, les femmes étaient susceptibles de répondre moins favorablement à la TAR que les hommes. Autrement dit, leur charge virale était moins susceptible de passer sous le seuil de détection de 50 copies/ml.

De plus, les femmes qui réussissaient à faire supprimer leur charge virale sous la barre des 50 copies étaient plus susceptibles que les hommes de voir celle-ci remonter au-dessus des 1 000 copies/ml.

Malgré ces observations, les chercheurs n'ont pas réussi à détecter aucune différence entre la survie des hommes et celle des femmes.

Raisons des différences

Les chercheurs ont fondé leur étude sur les dossiers médicaux sauvegardés dans la base de données CANOC. Comme les dossiers de ce genre sont relativement incomplets, ils ne peuvent donner de raison précise pour les différences observées. On peut néanmoins avancer quelques explications possibles :

1. Cette étude portait sur un nombre relativement élevé de femmes ayant des antécédents d'utilisation de drogues injectables. Cela est probablement attribuable au recrutement de nombreuses femmes en Colombie-Britannique, province où les taux d'utilisation de drogues parmi les personnes séropositives sont généralement plus élevés qu'ailleurs au Canada.
2. L'étude CANOC a des limitations — les données ont été recueillies et analysées dans trois provinces. De plus, les données collectées en Colombie-Britannique incluaient toutes les personnes séropositives recevant un traitement dans cette province, alors que les données des autres provinces ont été recueillies dans des cliniques sélectionnées.
3. Aucune information concernant l'observance thérapeutique de la TAR n'a été fournie.
4. Certains dossiers médicaux étaient peut-être incomplets, surtout en ce qui concerne les éventuels antécédents de consommation de drogues injectables des patients.
5. Les dossiers médicaux ne reflétaient pas tous les décès survenus parmi les participants.

Mise en perspective

Malgré ses limitations, cette étude révèle clairement que certaines femmes séropositives recevant des soins ne connaissent pas les meilleurs résultats possibles de la TAR. Il est probable que de nombreux facteurs influençaient la santé des femmes séropositives figurant dans cette étude, y compris la violence conjugale, la priorisation des soins des autres membres de la famille, l'isolement social et ses conséquences (anxiété et dépression). Quelles que soient les raisons sous-jacentes des différences entre les sexes observées dans cette analyse, les résultats ont découvert un enjeu troublant. Il faut que d'autres études soient menées au niveau clinique dans au moins les trois provinces ayant contribué à cette étude afin d'évaluer les raisons pour la réponse virologique

moins favorable obtenue par les femmes. De telles études pourraient servir de point de départ à une stratégie visant à améliorer la santé des femmes séropositives du Canada.

RÉFÉRENCE :

1. Cescon A, Patterson S, Chan K, et al. Gender differences in clinical outcomes among HIV-positive individuals on antiretroviral therapy in Canada: a multisite cohort study. *PLoS One*. 2013 Dec 31;8(12):e83649.

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

Auteur Sean Hosein
Révision RonniLyn Pustil
Traduction Alain Boutilier

© CATIE, vol. 26, n°2
février 2014

ISSN 1181-7194 (imprimé)
ISSN 1927-8926 (en ligne)
Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-60215F
(also available in English, ATI-60215E)

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

Que fait CATIE ?

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

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

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet (www.catie.ca), 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

TraitementSida

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 *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.

Nouvelles CATIE

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

Actualités infobépatiteC

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

Un guide pratique du traitement antirétroviral

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

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

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

Magazine Vision positive

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

Feuillets d'information

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

Communiquez avec nous

Par courrier : info@catie.ca
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