

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

Table des matières

I INFLAMMATION ET VIH

A. Explorer le VIH et l'inflammation	2
B. Inflammation : les artères contre les ganglions lymphatiques	5
C. Pitavastatine efficace pour réduire les taux de mauvais cholestérol et d'inflammation	7
D. Maladies liées à l'inflammation chez les personnes séropositives	7
E. Pourquoi l'intérêt renouvelé pour l'anticorps canakinumab?	9
F. Canakinumab : son effet sur la réduction de l'inflammation et la prévention des crises cardiaques dans l'étude Cantos	10

G. Potentiel anticancéreux du canakinumab	12
H. Enjeux à considérer en rapport avec le canakinumab	14
I. Canakinumab pour réduire l'inflammation liée au VIH	15
J. Potentiel d'Ixolaris	16
K. Essais cliniques canadiens pour explorer la réduction de l'inflammation liée au VIH	18
L. suPAR : un signe avertisseur précoce	18

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

I INFLAMMATION ET VIH

A. Explorer le VIH et l'inflammation

L'infection chronique au VIH est associée à un niveau d'inflammation relativement élevé, et une masse croissante de données probantes portent à croire que l'inflammation accroît le risque d'une variété de problèmes de santé. Avant d'explorer en profondeur les approches potentielles pour réduire l'inflammation, il est important de comprendre pourquoi l'inflammation se produit et persiste.

Évolution habituelle d'une infection virale

Dans le cas d'infections virales ordinaires comme le rhume ou la grippe, les cellules du système immunitaire attrapent le virus envahissant et l'amènent jusqu'aux ganglions lymphatiques avoisinants. Une fois dans les ganglions lymphatiques, qui hébergent de nombreuses autres cellules du système immunitaire, le virus capturé est présenté aux cellules afin qu'elles apprennent à le reconnaître comme une chose à attaquer. Une fois éduquées au sujet du virus, les cellules B et T présentes dans les ganglions s'activent et libèrent des signaux chimiques (cytokines) qui causent de l'inflammation et aident à mobiliser le système immunitaire. Les cellules B produisent des anticorps, alors que les cellules T peuvent attaquer directement le virus, ainsi que les cellules infectées par ce dernier. Les cellules B et T activées sont stimulées afin de se cloner puis sont envoyées par les ganglions vers le reste du corps pour combattre l'infection. À la longue, l'infection perd du terrain et le nombre de cellules infectées par le virus se met à diminuer. Une fois l'infection vaincue, les cellules du système immunitaire libèrent de nouveau des signaux chimiques qui calment l'inflammation et l'activation.

VIH et inflammation

Dans le cas du VIH, le virus provoque une infection virale chronique chez les humains. Lors des stades précoces de l'infection, l'activation du système immunitaire et l'inflammation qui l'accompagne ne semblent pas contrôler le virus. L'amorce d'un traitement antirétroviral (TAR) aide considérablement à réduire la quantité de virus, ainsi que l'activation et l'inflammation immunitaires. Il n'empêche que les taux d'activation et d'inflammation immunitaires

globaux demeurent plus élevés chez les personnes sous TAR que chez les personnes séronégatives.

Pourquoi l'activation et l'inflammation persistantes sont-elles importantes?

L'activation du système immunitaire et l'inflammation sont des réponses importantes que le système immunitaire emploie pour aider à maîtriser les infections et les tumeurs. Les chercheurs se préoccupent cependant de la possibilité que l'activation et l'inflammation immunitaires prolongées dégradent lentement les systèmes organiques majeurs du corps. La recherche porte à croire que l'inflammation persistante (et vraisemblablement l'activation immunitaire) jouent un rôle dans les affections médicales suivantes :

- maladies cardiovasculaires
- affections dégénératives du cerveau (telles les maladies d'Alzheimer et de Parkinson)
- diabète de type 2
- maladies inflammatoires du tractus digestif (telle la maladie de Crohn)
- arthrite
- psoriasis

Il est également possible que l'activation et l'inflammation immunitaires chroniques persistantes affaiblissent graduellement le système immunitaire et provoquent son vieillissement. Pour toutes ces raisons, des équipes de recherche d'Amérique du Nord et d'Europe occidentale sont en train d'étudier la problématique de l'inflammation et de l'activation immunitaires liées au VIH et de mener des essais cliniques dans l'espoir d'atténuer ces problèmes.

Pourquoi l'activation et l'inflammation immunitaires persistantes se produisent-elles en présence de l'infection chronique au VIH?

Il existe au moins plusieurs explications possibles de ce phénomène, dont les suivantes :

Le VIH dans les ganglions lymphatiques

Lorsqu'il est utilisé tel qu'il est prescrit, le TAR peut réduire la production de VIH dans le sang jusqu'à un niveau extrêmement faible (on qualifie couramment ce faible niveau de virus d'« indétectable »). Cependant, même si l'observance

du TAR est bonne, certains chercheurs ont trouvé que le VIH continuait à infecter des cellules du système immunitaire dans les ganglions et tissus lymphatiques. Cela se produit parce que le TAR ne réussit pas à pénétrer en quantité importante dans les ganglions et tissus lymphatiques, contrairement à ce qui se passe dans le sang.

Présence de bactéries nocives dans les intestins

De nombreux ganglions lymphatiques et de nombreuses petites grappes de tissus lymphatiques sont dispersés un peu partout dans les intestins. Le VIH s'accumule dans ces tissus parce qu'ils contiennent de nombreuses cellules immunitaires. Lorsque le VIH s'attaque aux cellules dans les tissus lymphatiques, il provoque de l'inflammation, ce qui a pour effet de nuire aux intestins et d'affaiblir cette barrière dans le ventre. Il est probable que cette inflammation joue aussi un rôle dans la malabsorption qui est caractéristique de l'infection au VIH non traitée. À cause de l'infection au VIH, certaines bactéries qui se trouvent naturellement dans les intestins en de faibles proportions peuvent se proliférer au fur et à mesure que l'équilibre des bactéries intestinales est altéré. Ces bactéries produisent des protéines qui peuvent déclencher et prolonger l'inflammation. Ces protéines peuvent à leur tour traverser la barrière intestinale affaiblie et être absorbées dans le sang et propagées partout dans le corps. Dans le langage scientifique, lorsqu'un grand nombre de protéines bactériennes traversent la barrière intestinale et sont absorbées dans le sang, on parle de translocation bactérienne. Selon les chercheurs, avec le temps, le TAR peut réduire énormément la traversée de la barrière intestinale et l'entrée des bactéries dans le sang. Toutefois, le TAR ne réduit pas les concentrations de ces protéines bactériennes jusqu'aux très faibles niveaux observés chez les personnes séronégatives en bonne santé.

Co-infection au CMV

Il existe une masse croissante de données de recherche suggérant que la co-infection au cytomégalovirus (CMV), un virus transmissible sexuellement courant de la famille des herpès, joue un rôle dans le vieillissement du système immunitaire et l'activation et l'inflammation immunitaires persistantes. Des chercheurs ont mené un essai clinique sur le médicament anti-CMV valganciclovir (Valgan) chez des personnes séropositives sous TAR. Le valganciclovir a réussi à réduire l'inflammation mais s'est révélé toxique pour la moelle osseuse. Il existe un médicament

anti-CMV plus récent et plus sûr appelé létermovir (Prevymis) qui est déjà approuvé aux États-Unis et le sera, espérons-le, au Canada à l'avenir. Les expériences de laboratoire sur des cellules infectées par le CMV portent à croire que le létermovir a le potentiel de réduire l'activation et l'inflammation immunitaires. Des chercheurs américains espèrent évaluer l'impact du létermovir sur l'activation et l'inflammation immunitaires chez des personnes séropositives co-infectées par le CMV.

Une question de temps

Il est difficile d'étudier les événements immunologiques qui se produisent très tôt (dans les 24 heures suivant l'infection) dans le cours de l'infection au VIH parce que la plupart des personnes touchées ne savent pas encore qu'elles sont infectées; rappelons que les symptômes ne se manifestent pas immédiatement et, si symptômes il y a, ils peuvent ressembler à ceux du rhume ou de la grippe. Pour surmonter cet obstacle, les chercheurs ont mené des expériences sur des singes infectés par un virus appelé VIS (virus de l'immunodéficience simienne), qui est étroitement apparenté au VIH. Les singes atteints du VIS finissent par présenter une maladie comparable au sida après une période de mois ou d'années, selon la virulence de la souche virale utilisée.

Ces expériences ont révélé que le virus se propageait relativement loin dans les 24 heures suivant l'infection par le VIS en se faisant transporter par les cellules immunitaires infectées jusqu'à la moelle osseuse et à la rate, deux organes majeurs du système immunitaire.

Les chercheurs ont trouvé que, dans les 72 heures suivant l'infection génitale, le VIS se propageait plus loin encore, atteignant le thymus (autre organe du système immunitaire), les amygdales et les cellules immunitaires se logeant dans le foie, les poumons et le cerveau.

Non seulement le VIS s'est propagé très vite après l'exposition, il a également déclenché rapidement l'activation et l'inflammation du système immunitaire chez les mêmes singes utilisés dans les expériences ci-dessus.

Le fait que le VIS, un virus étroitement apparenté au VIH, ait causé l'inflammation et l'activation immunitaires si tôt dans le cours de l'infection porte à croire que ce sont des conséquences qu'il

pourrait être difficile de supprimer complètement, car elles semblent être des caractéristiques importantes de l'infection virale au VIS et au VIH.

Tentatives échouées

Ces résultats se rapportant au VIS et au VIH ont poussé des chercheurs à explorer des pistes thérapeutiques qui pourraient être utilisées pour réduire l'activation et l'inflammation immunitaires qui persistent malgré l'utilisation du TAR. Les premières tentatives de réduire l'inflammation et l'activation immunitaire liées au VIH ont consisté en l'usage de médicaments anti-inflammatoires simples. Cependant, des études bien conçues ont permis de constater que ces médicaments n'avaient pas d'impact important sur le problème de l'inflammation. Les médicaments en question incluaient les suivants :

- aspirine (ce médicament demeure utile pour la réduction du risque de caillots sanguins excessifs)
- sévélamer (Renegel)
- mésalamine (Mesasal)

L'antibiotique rifaximine (Zaxine) est très mal absorbé. Cette propriété le rend utile pour le traitement des infections intestinales parce que l'antibiotique s'accumule dans ces organes. Dans une tentative de réduire l'inflammation associée aux bactéries intestinales chez des personnes séropositives, des chercheurs ont mené un essai clinique sur ce médicament. Malheureusement, la rifaximine n'a pas réduit l'activation et l'inflammation immunitaires de façon significative. Des essais cliniques sont toutefois prévus ou en cours pour déterminer si les bactéries bénéfiques (probiotiques) peuvent être utiles à cet égard.

Nouvelles approches : Étude Reprieve

Les statines sont une famille de médicaments utilisés pour normaliser les taux de cholestérol dans le sang. Voici deux exemples de statines couramment utilisées :

- rosuvastatine (Crestor)
- atorvastatine (Lipitor)

Lors d'essais cliniques sur Crestor menés auprès de personnes vivant avec le VIH, on a trouvé que ce médicament aidait à normaliser les taux

de cholestérol dans le sang et peut-être même à réduire l'inflammation, selon certaines mesures. Cependant, les essais cliniques sur la rosuvastatine chez les personnes séropositives n'ont pas été conçus pour évaluer son impact sur les crises cardiaques et les AVC.

La pitavastatine est une statine plus récente qui fait l'objet d'un essai clinique énorme (Reprieve) se déroulant auprès de personnes séropositives au Canada, aux États-Unis et dans d'autres pays. (Pour en savoir plus sur l'étude Reprieve, consultez la prochaine section.)

Autres approches

Des essais cliniques sont en cours aux États-Unis sur des anticorps conçus pour capturer ou émousser les effets des signaux chimiques qui déclenchent l'inflammation. Les cibles de ces essais cliniques incluent les signaux chimiques, ou cytokines, suivants :

- IL-1b (interleukine-1bêta)
- IL-6 (interleukine-6)

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous examinerons quelques stratégies émergentes que les chercheurs explorent dans le cadre de leurs efforts pour réduire l'inflammation et l'activation immunitaires liées au VIH.

Entre-temps

Jusqu'à ce que les essais cliniques sur les agents anti-inflammatoires plus récents (dont certains sont décrits dans ce numéro de *TraitementActualités*) soient terminés et que les résultats soient analysés, il y a de nombreuses mesures que les personnes séropositives sous TAR peuvent prendre pour rester en bonne santé, dont les suivantes :

- obtenir des conseils et du soutien d'un médecin, d'une infirmière ou d'un pharmacien pour arrêter de fumer
- adopter un programme d'activité physique régulier approuvé par un médecin (cela peut être aussi simple que des marches rapides)
- obtenir des conseils d'un diététiste agréé afin d'apporter des modifications utiles à son alimentation, telles que la consommation de plus de fruits et de légumes colorés, le choix de grains entiers (riches en fibres) au lieu

de grains raffinés, la consommation d'une poignée de noix d'arbres deux ou trois par semaine et l'absorption de suffisamment de protéines

- obtenir de l'aide pour faire face à l'anxiété ou à la dépression
- obtenir de l'aide pour faire face aux dépendances
- dépistage régulier des infections transmissibles sexuellement, et leur traitement si nécessaire

RÉFÉRENCES :

1. Dimopoulos Y, Moysi E, Petrovas C. The lymph node in HIV pathogenesis. *Current HIV/AIDS Reports*. 2017; *in press*.
2. Barouch DH, Ghneim K, Bosche WJ, et al. Rapid inflammasome activation following mucosal SIV infection of rhesus monkeys. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):656-67.
3. Boritz EA, Darko S, Swazek L, et al. Multiple origins of virus persistence during natural control of HIV infection. *Cell*. 2016 Aug 11;166(4):1004-1015.
4. Castellano P, Prevedel L, Eugenin EA. HIV-infected macrophages and microglia that survive acute infection become viral reservoirs by a mechanism involving Bim. *Scientific Reports*. 2017 Oct 9;7(1):12866.
5. Hunt PW, Lee SA, Siedner MJ. Immunologic biomarkers, morbidity and mortality in treated HIV infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2016 Oct 1;214 Suppl 2:S44-50.
6. Schechter ME, Andrade BB, He T, et al. Inflammatory monocytes expressing tissue factor drive SIV and HIV coagulopathy. *Science Translational Medicine*. 2017 Aug 30; 9(405). pii: eaam5441.
7. Lorenzo-Redondo R, Fryer HR, Bedford T, et al. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature*. 2016 Feb 4;530(7588):51-56.
8. Estes JD, Kityo C, Ssali F, et al. Defining total-body AIDS-virus burden with implications for curative strategies. *Nature Medicine*. 2017 Nov;23(11):1271-1276.
9. Deleage C, Schuetz A, Alvord WG, et al. Impact of early cART in the gut during acute HIV infection. *JCI Insight*. 2016 Jul 7;1(10). pii: e87065.
10. Somsouk M, Estes JD, Deleage C, et al. Gut epithelial barrier and systemic inflammation during chronic HIV infection. *AIDS*. 2015 Jan 2;29(1):43-51.
11. Booiman T, Wit FW, Girigorie AF, et al. Terminal differentiation of T cells is strongly associated with CMV infection and increased in HIV-positive individuals on ART and lifestyle matched controls. *PLoS One*. 2017 Aug 14;12(8):e0183357.
12. Cobos Jiménez V, Wit FW, Joerink M, Maurer I, et al. T-cell activation independently associates with immune senescence in HIV-infected recipients of long-term antiretroviral treatment. *Journal of Infectious Diseases*. 2016 Jul 15;214(2): 216-25.
13. Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB, et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS*. 2015 Feb 20;29(4):463-71.
14. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Erlandson KM, et al. Suboptimal adherence to combination antiretroviral therapy is associated with higher levels of inflammation despite HIV suppression. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Dec 15;63(12):1661-1667.
15. Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clinical and Experimental Immunology*. 2017 Jan;187(1):44-52.
16. Mamik MK, Power C. Inflammasomes in neurological diseases: emerging pathogenic and therapeutic concepts. *Brain*. 2017 Sep 1;140(9):2273-2285.
17. Festa L, Gutoskey CJ, Graziano A, et al. Induction of interleukin-1 β by human immunodeficiency virus-1 viral proteins leads to increased levels of neuronal ferritin heavy chain, synaptic injury, and deficits in flexible attention. *Journal of Neuroscience*. 2015 Jul 22;35(29):10550-61.
18. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2009 Apr 15;199(8):1177-85.
19. Tawakol A, Ishai A, Li D, et al. Association of arterial and lymph node inflammation with distinct inflammatory pathways in human immunodeficiency virus infection. *JAMA Cardiology*. 2017 Feb 1;2(2):163-171.

B. Inflammation : les artères contre les ganglions lymphatiques

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, l'infection chronique au VIH est associée à des taux excessifs d'inflammation et d'activation du système immunitaire. Ce problème est partiellement réduit lorsque les personnes séropositives commencent un traitement antirétroviral (TAR) et qu'elles atteignent et maintiennent une très faible quantité de virus dans leur sang (on dit alors que le virus est « indétectable »). Cependant, les chercheurs sont préoccupés par la possibilité que l'inflammation persistante puisse causer des problèmes de santé à long terme chez les utilisateurs du TAR.

Des chercheurs à San Francisco ont mené une étude intensive sur l'inflammation dans les artères et les ganglions lymphatiques avoisinants de 74 hommes, dont un certain nombre étaient séropositifs et sous TAR. Les chercheurs ont trouvé que l'inflammation dans les artères des personnes séropositives « augmentait modestement » et était liée à la présence de davantage de protéines associées à l'inflammation, telles que l'IL-6 (interleukine-6) et la CRP (protéine C-réactive). De plus, chez les

personnes séropositives, le taux d'inflammation dans les ganglions lymphatiques était généralement plus élevé que dans les artères. Ce résultat a amené les chercheurs à conclure qu'« il n'existe pas de lien étroit » entre l'inflammation dans les artères et celle dans les ganglions lymphatiques. Cette étude a également révélé que les facteurs qui causaient l'inflammation dans les artères étaient quelque peu différents des facteurs à l'origine de l'inflammation dans les ganglions lymphatiques. Selon les chercheurs, il est possible que les traitements qui réduisent l'« activité pathogène » du VIH ne réduisent pas l'inflammation dans les artères ou ses conséquences, notamment les crises cardiaques et AVC.

Un mot au sujet des techniques de balayage (*scans*)

Lors de la présente étude, l'équipe de recherche a utilisé une technique appelée FDG TEP/CT. Aux fins de ce genre d'examen, une faible quantité de sucre radioactif (FDG) est administrée à la personne par perfusion intraveineuse. Les chercheurs attendent ensuite que le sucre soit absorbé par des tissus actifs, soit les ganglions lymphatiques et les artères où l'inflammation a lieu dans le cas qui nous concerne. Le scan TEP (tomographie par émission de positrons) détecte le matériel radioactif et son emplacement, alors que le scan CT (tomodensitométrie) aide à créer des images détaillées des tissus où le FDG s'est concentré. Le FDG se concentre habituellement dans les cellules/tissus où se trouve un taux élevé d'inflammation.

Détails de l'étude

Les participants avaient un profil semblable lors de leur admission à l'étude (sans égard à l'infection au VIH); ils étaient dans la jeune cinquantaine et les proportions de personnes séropositives et séronégatives présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires étaient semblables. Certains participants séropositifs suivaient un TAR et avaient une charge virale indétectable.

Résultats

L'inflammation dans les ganglions lymphatiques était plus prononcée parmi les participants séropositifs. Chez ces derniers, l'inflammation ganglionnaire était la plus élevée chez les personnes sous TAR dont la charge virale n'était pas

indétectable. Chez un sous-groupe de participants, les chercheurs ont été en mesure d'évaluer l'état de la rate (organe majeur du système immunitaire) et ont trouvé que la quantité d'inflammation dans cet organe était semblable à celle dans les ganglions lymphatiques.

Liens avec l'inflammation dans les ganglions lymphatiques

Parmi les personnes séropositives, les taux élevés d'inflammation dans les ganglions lymphatiques étaient associés aux résultats suivants des tests sanguins :

- charge virale élevée
- nombre plus élevé de cellules CD8+
- rapport CD4/CD8 plus faible

Les chercheurs n'ont pas découvert de lien entre ces trois facteurs et l'inflammation dans les artères.

Liens avec l'inflammation dans les artères

On a découvert un lien entre les taux d'IL-6 et de CRP dans le sang et la présence d'inflammation dans les artères. (Notons que les taux élevés d'IL-6 étaient également associés à la présence d'inflammation dans les ganglions lymphatiques.) Les chercheurs ont également constaté un lien entre l'inflammation dans les artères et un groupe de cellules immunitaires appelées monocytes (lorsque ces cellules atteignent leur maturité, on les appelle macrophages).

Signification des résultats

Selon les chercheurs, il est probable que les facteurs qui causent l'activation et l'inflammation immunitaires dans les artères sont différents de ceux dans les ganglions lymphatiques. Ces résultats sont étayés par une étude menée aux États-Unis.

Si l'on tient compte des résultats des deux études, il est très probable que le TAR tout seul est insuffisant pour réduire considérablement l'inflammation dans les artères.

Certains des chercheurs affiliés à cette étude sont maintenant en train d'explorer l'impact de l'anticorps canakinumab sur l'inflammation artérielle chez les personnes ayant le VIH. Nous

rendons compte de leurs résultats plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*.

RÉFÉRENCE :

Tawakol A, Ishai A, Li D, et al. Association of arterial and lymph node inflammation with distinct inflammatory pathways in human immunodeficiency virus infection. *JAMA Cardiology*. 2017 Feb 1;2(2):163-171.

C. Pitavastatine efficace pour réduire les taux de mauvais cholestérol et d'inflammation

La pitavastatine est approuvée aux États-Unis pour normaliser les taux de cholestérol, mais pas encore au Canada. Un essai clinique sur la pitavastatine est en cours au Canada et dans d'autres pays. Cette étude porte le nom de Reprieve.

La pitavastatine est une statine puissante. Un essai clinique qui a duré un an a révélé qu'elle pouvait normaliser les taux de cholestérol chez les personnes séropositives. Dénommée Intrepid, l'étude en question a comparé les effets de 4 mg/jour de pitavastatine contre une statine plus ancienne appelée pravastatine (40 mg/jour) chez 252 participants séropositifs. Les chercheurs ont trouvé que les taux de « mauvais » cholestérol (LDL-C) ont diminué d'environ 31 % chez les patients utilisant la pitavastatine, contre 21 % chez les utilisateurs de la pravastatine. La pitavastatine a réussi à réduire significativement les mesures suivantes de l'inflammation :

- taux de LDL-C oxydé (qui peut augmenter l'inflammation dans les artères)
- une protéine appelée CD14 soluble (certaines études ont trouvé que les taux élevés de CD14s étaient associés à l'inflammation et à l'activation immunitaires liées au VIH)
- une enzyme appelée Lp-PLA2 (qui est associée à l'inflammation chez les personnes séronégatives; les personnes séropositives peuvent également avoir un taux élevé de cette enzyme qui est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires, autant chez les personnes séronégatives que chez les personnes séropositives)

Considérées ensemble, ces réductions des taux de protéines associées à l'inflammation et la baisse du mauvais cholestérol portent fortement à croire que

l'usage à long terme de la pitavastatine réduirait potentiellement le risque de crise cardiaque et d'AVC.

Chose importante, aucun des médicaments n'a augmenté le risque de diabète de type 2.

En général, les deux médicaments ont été bien tolérés. Les effets secondaires courants ont été les suivants durant l'étude :

- diarrhées (chez 10 % des utilisateurs de la pitavastatine)
- infection des voies respiratoires supérieures (chez 10 % des utilisateurs de la pravastatine)

Les résultats de l'étude Intrepid constituent un appui solide à la continuation de l'essai clinique Reprieve pour évaluer l'impact de la pitavastatine sur la réduction des risques de crise cardiaque, d'AVC et de mortalité liée aux complications cardiovasculaires. Vous trouverez plus d'information sur l'étude Reprieve plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*.

RÉFÉRENCES :

1. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, et al. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12-week and 52-week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial. *Lancet HIV*. 2017 Jul;4(7):e284-e294.
2. Toribio M, Fitch KV, Sanchez L, et al. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS*. 2017 Mar 27;31(6):797-806.

D. Maladies liées à l'inflammation chez les personnes séropositives

L'infection chronique au VIH est associée à une augmentation des taux d'inflammation. Les chercheurs soupçonnent cette inflammation d'augmenter le risque de problèmes de santé à long terme. Pour explorer cette idée, au lieu de lancer un nouvel essai clinique coûteux, des chercheurs européens et américains ont analysé à nouveau les données de deux études d'envergure bien conçues sur la cytokine IL-2 (interleukine-2) menées auprès de personnes vivant avec le VIH. Les chercheurs ont tenté spécifiquement d'évaluer l'impact de l'inflammation chronique sur plusieurs événements cliniques majeurs, dont la crise cardiaque, l'AVC, le cancer, d'autres complications

graves et le risque de mortalité. Il s'agissait dans les deux cas d'études randomisées; les participants ont reçu soit l'IL-2 et un traitement anti-VIH (TAR), soit le TAR seulement. Les chercheurs qui ont analysé à nouveau les données se sont concentrés sur les participants qui ont continué d'utiliser le TAR tout seul (aucune IL-2). Ils ont trouvé que certains des participants qui continuaient de prendre le TAR et qui avaient un taux plus élevé d'inflammation couraient un risque accru de complications sérieuses. La présence d'un taux élevé du signal chimique IL-6 (interleukine-6) dans le sang des participants au fil du temps a été associée à un risque accru de problèmes graves liés à l'inflammation. Selon les chercheurs, un traitement anti-inflammatoire puissant qui réussirait à supprimer l'inflammation chronique liée au VIH « pourrait avoir un impact considérable sur la santé des personnes ayant le VIH ».

Détails de l'étude

Les chercheurs ont passé en revue les données des deux études suivantes :

- SMART : une étude comparant l'impact du TAR continu à celui du TAR interrompu; tous les participants avaient au moins 300 cellules CD4+/mm³ lors de leur admission à l'étude.
- ESPRIT : une étude comparant l'IL-2 + le TAR contre le TAR seul; tous les participants avaient au moins 300 cellules CD4+/mm³ lors de leur admission à l'étude.

Les chercheurs se sont intéressés en particulier aux résultats suivants :

- crise cardiaque, AVC, hospitalisation pour subir une chirurgie/intervention cardiovasculaire
- lésions hépatiques graves (cirrhose)
- dysfonction rénale grave (insuffisance rénale en phase terminale)
- cancers non liés au VIH
- autres événements graves ou potentiellement mortels

Selon les chercheurs, leur réanalyse a porté spécifiquement sur les données recueillies auprès de 3 568 patients dont le profil moyen avait été le suivant au début des études initiales :

- 77 % d'hommes, 23 % de femmes
- âge : 42 ans
- compte de CD4+ : 547 cellules/mm³
- nadir du compte de CD4+ : 210 cellules/mm³
- durée du TAR avant l'admission aux études initiales : cinq ans

Résultats

En tout, 252 participants avaient reçu au moins un des diagnostics suivants :

- complications liées au sida
- maladie cardiovasculaire grave (crise cardiaque, AV ou hospitalisation pour une chirurgie/intervention cardiovasculaire)
- cancer non lié au sida

En général, les complications d'ordre cardiovasculaire étaient plus fréquentes que les complications liées au sida.

Un total de 339 participants ont éprouvé les signes/symptômes d'une complication potentiellement mortelle; les complications de ce genre sont parfois décrites comme des événements de « grade 4 » par les chercheurs. Les événements de grade 4 en question n'étaient pas liés aux problèmes mentionnés ci-dessus. Chez la moitié des 339 personnes, les événements de grade 4 étaient associés à l'inflammation chronique. Les exemples d'inflammation chronique observés incluaient les suivants :

- inflammation gastro-intestinale
- lésions hépatiques graves
- insuffisance rénale aiguë
- inflammation aiguë du pancréas

En ce qui concerne les problèmes de santé non liés à l'inflammation chronique, les chercheurs ont donné les exemples suivants :

- dépression
- douleur au dos
- hernie de l'aîne
- tentative de suicide

Événements de grade 4 et réduction de la survie

Dans l'ensemble, les personnes qui ont vécu un événement de grade 4 couraient un risque de mortalité plus élevé. Plus le nombre d'événements était élevé, plus le risque de mortalité augmentait. Dans cette étude, les personnes vivant avec un diagnostic de cancer non lié au VIH couraient un risque de mortalité très élevé.

Selon les chercheurs, les personnes qui ont commencé les études avec des taux élevés de protéines associées à l'inflammation (IL-6, D-dimère) dans leur sang étaient plus susceptibles de mourir lorsque des complications survenaient.

Compte tenu de nombreux facteurs, les chercheurs ont constaté que les personnes qui vivaient des événements de grade 4 étaient plus susceptibles de présenter les caractéristiques suivantes :

- ascendance africaine
- prise de médicaments pour normaliser la tension artérielle
- co-infection par un virus causant l'hépatite

Il faut souligner que cela ne veut pas dire que la prise de médicaments pour l'hypertension ait causé des événements de grade 4. Cela laisse plutôt penser que les personnes recevant de tels médicaments étaient probablement en très mauvaise santé et plus sujettes aux complications graves.

Pourquoi les événements de grade 4 se sont-ils produits?

Les chercheurs se doutent fortement que les événements de grade 4 recensés dans cette étude ont probablement été causés par l'interaction de plusieurs facteurs, dont les suivants :

- infection au VIH sous-jacente
- co-infection par un virus causant l'hépatite
- âge (certaines personnes plus âgées avaient une santé plus faible)
- hypertension

Les chercheurs ne disposaient pas de données sur les antécédents des participants en ce qui concerne la consommation de tabac, d'alcool et d'autres substances.

Les chercheurs ont souligné que l'augmentation des taux d'IL-6 et de D-dimère s'était produite plusieurs années avant la survenue des complications potentiellement mortelles. Cela porte fortement à croire que l'inflammation chronique joue un rôle dans les complications potentiellement mortelles évaluées dans cette étude.

Il est à noter que les chercheurs ne disposaient pas d'informations détaillées sur la santé générale des participants dans le passé lointain. Cela aurait pu avoir un impact sur l'interprétation des données. Par exemple, il est possible que les événements de grade 4 que vivaient certaines personnes constituaient des problèmes récurrents, et non de nouveaux problèmes. Il est également possible que certains événements de grade 4 aient été des hospitalisations prévues pour des interventions ou des affections qui ne mettaient pas la vie des patients en danger.

Quoi qu'il en soit, cette réanalyse a révélé une tendance claire : au fil du temps, l'inflammation élevée est liée à un risque accru de certaines complications chez les personnes séropositives et ce, même si elles suivent un TAR.

RÉFÉRENCE :

Hart BB, Nordell AD, Okulicz JF, et al. Inflammation-related morbidity and mortality among HIV-positive adults: How extensive is it? *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2018; *in press*.

E. Pourquoi l'intérêt renouvelé pour l'anticorps canakinumab?

Le canakinumab est un anticorps qui a été conçu pour bloquer un récepteur de l'interleukine-1bêta (signal chimique ou cytokine dont l'abréviation est IL-1b) qui se trouve sur la surface des cellules. Ce récepteur et l'IL-1b ont été associés à des maladies inflammatoires. Lorsque le canakinumab se lie au récepteur et y bloque l'accès, l'IL-1b ne peut plus se servir du récepteur. Lors d'expériences de laboratoire sur des cellules et d'essais cliniques chez des humains, le canakinumab peut freiner ou réduire énormément les réactions inflammatoires et leurs conséquences.

Bien que le canakinumab ait été créé initialement pour le traitement d'affections médicales rares, des recherches récentes portent fortement à croire que

cet anticorps pourrait jouer un rôle important dans au moins deux affections médicales courantes, soit la crise cardiaque et le cancer du poumon. Comme le canakinumab s'est montré prometteur contre ces affections, certains chercheurs commencent à s'enthousiasmer pour son potentiel comme traitement des complications liées à l'inflammation. Puisque l'infection chronique au VIH est associée à l'inflammation, les chercheurs mènent un essai clinique sur le canakinumab chez des personnes séropositives afin d'en évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme.

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous examinons en profondeur des études sur le canakinumab menées chez des personnes séronégatives afin de mieux comprendre son potentiel pour les personnes vivant avec le VIH.

F. Canakinumab : son effet sur la réduction de l'inflammation et la prévention des crises cardiaques dans l'étude Cantos

Dans le cadre de l'étude Cantos, un essai randomisé à double insu et contrôlé contre placebo, les chercheurs ont donné un placebo ou différentes doses du canakinumab (vendu sous le nom d'Ilaris) tous les trois mois à 10 061 participants séronégatifs. Avant de s'inscrire à l'étude, les participants avaient subi une crise cardiaque et avaient un taux élevé de protéine C-réactive dans leur sang (indice d'inflammation). De nombreux participants étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs.

L'essai clinique a duré à peu près quatre ans. Les participants traités par canakinumab ont connu une réduction considérable du taux de protéine C-réactive. Cependant, le canakinumab n'a pas réduit les taux de mauvais cholestérol (LDL-C) ou de triglycérides dans le sang. Il n'empêche que les personnes qui recevaient ce médicament à raison de 150 mg tous les trois mois étaient moins susceptibles de faire une crise cardiaque que les personnes qui recevaient le placebo selon le même calendrier. Le canakinumab a réduit de façon considérable les taux d'inflammation. Il a cependant été associé à un risque plus élevé d'infections mortelles que le placebo. Le canakinumab a également réduit le risque de cancer du poumon.

L'étude Cantos est très importante parce qu'elle fut la première à prouver que la réduction de l'inflammation était associée à une diminution modeste du risque de crise cardiaque et de cancer du poumon. Les résultats de cette étude inciteront sans doute d'autres chercheurs à s'intéresser à l'inflammation, à ses effets sur les maladies cardiovasculaires et le cancer du poumon et aux façons de réduire l'inflammation en ciblant le récepteur de l'IL-1b.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont réparti les participants en quatre groupes pour recevoir un des traitements suivants par injection sous-cutanée (sous la peau) tous les trois mois :

- canakinumab : 50 mg
- canakinumab : 150 mg
- canakinumab : 300 mg
- placebo

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

- âge : 61 ans
- 74 % d'hommes, 26 % de femmes
- fumeurs ou anciens fumeurs : 71 %
- 67 % des participants avaient subi antérieurement des interventions/chirurgies pour améliorer le flux sanguin vers le cœur
- la plupart (au moins 80 %) prenaient des médicaments sur ordonnance pour normaliser leur tension artérielle, réduire leur taux de mauvais cholestérol et prévenir la formation de caillots sanguins
- tous les participants avaient au minimum un taux modestement élevé d'inflammation indiqué par un taux de protéine C-réactive (CRP) d'environ 4,20 mg/l (les chercheurs avaient recours au test de mesure de la CRP de haute sensibilité : hs-CRP)

La plupart des participants sont restés dans l'étude pendant 3,7 ans.

Résultats : changements dans l'inflammation

Comparativement aux participants du groupe placebo, les personnes qui recevaient le

canakinumab ont vu leur taux de hs-CRP diminuer dans les proportions suivantes :

- canakinumab 50 mg : 26 %
- canakinumab 150 mg : 37 %
- canakinumab 300 mg : 41 %

Toutes ces différences entre le canakinumab et le placebo sont significatives du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuables au seul hasard.

Parmi les utilisateurs du canakinumab, les taux de hs-CRP ont chuté dans les trois mois suivant l'administration du médicament et sont restés faibles pour toute la durée de l'étude.

Des tendances semblables ont été observées avec un autre signal chimique de l'inflammation appelé IL-6 (interleukine-6) chez les personnes traitées par canakinumab et non par placebo.

Aucune baisse significative du taux de cholestérol ne s'est produite chez les utilisateurs du canakinumab.

Événements cardiovasculaires

Les chercheurs ont trouvé que les taux de crise cardiaque étaient généralement plus élevés parmi les participants du groupe placebo que parmi les personnes traitées par canakinumab. L'analyse des données a révélé que la dose du canakinumab de 150 mg était associée à une réduction considérable des événements suivants :

- crise cardiaque non mortelle
- AVC non mortel
- décès attribuable à d'autres complications cardiovasculaires

Dans l'ensemble, les chercheurs ont trouvé que la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires graves a baissé de 15 % à 17 % chez les personnes traitées par les doses du canakinumab de 150 mg et de 300 mg (par rapport au placebo).

Selon un éditorial publié dans le *New England Journal of Medicine* par le cardiologue Robert Harrington M.D. de l'Université Stanford, lorsque les résultats ont été analysés plus en profondeur, il s'est avéré que « l'effet global modeste [du canakinumab] se reflétait totalement dans l'incidence réduite des [crises cardiaques] ».

Les doses de 50 mg et de 300 mg n'ont pas donné lieu à des différences statistiquement significatives dans ces résultats comparativement au placebo.

Effets indésirables

Le terme *effets indésirables* est utilisé pour décrire une variété d'incidents malheureux qui peuvent se produire dans le cadre d'un essai clinique. Seulement quelques-uns de ces événements sont causés par le médicament à l'étude. Comme il est question ici d'une étude contrôlée contre placebo, les chercheurs ont une bonne idée des effets secondaires attribuables au canakinumab. Les deux principaux effets indésirables ont été les suivants :

Neutropénie

- taux de neutrophiles inférieur à la normale dans le sang (les neutrophiles sont des cellules importantes qui aident à maîtriser les infections)

Infections

Lorsque les chercheurs ont analysé les données des trois groupes de participants traités par diverses doses du canakinumab, ils ont constaté un nombre considérablement plus élevé de décès attribuables aux complications d'infections chez eux que chez les participants du groupe placebo. Les raisons de cette différence ne sont pas claires, mais les auteurs de l'étude n'ont pas fait de lien entre ces décès et les taux de neutrophiles inférieurs à la normale. Selon les chercheurs, « les patients qui ont succombé à des infections avaient tendance à être plus âgés et étaient plus susceptibles d'avoir le diabète que les patients qui ne sont pas morts d'infections ».

Affections liées à l'inflammation

Le récepteur de l'IL-1b contribue à déclencher de nombreuses affections inflammatoires dans le corps. En bloquant l'accès à ce récepteur, le canakinumab réussit à réduire considérablement les taux d'inflammation.

Un bienfait

Selon les chercheurs, les participants à l'étude Cantos qui ont reçu le canakinumab ont bénéficié d'une réduction de l'intensité de certaines affections inflammatoires préexistantes comme l'arthrite, la goutte et l'ostéoarthrite.

Dans la section suivante de *TraitementActualités*, nous examinons l'impact du canakinumab sur le cancer.

RÉFÉRENCE :

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131.

G. Potentiel anticancéreux du canakinumab

Le canakinumab est un anticorps qui est utilisé pour traiter des affections inflammatoires rares. Il agit en bloquant l'accès au récepteur du signal chimique interleukine 1b (IL-1b). L'IL-1b se lie à ce récepteur qui est présent sur la surface de nombreuses cellules. Lorsque la liaison avec le récepteur a lieu, une réaction est déclenchée; si la réaction se prolonge, elle provoque l'inflammation. La recherche porte de plus en plus à croire que l'inflammation joue un rôle dans l'apparition, la croissance et peut-être même la propagation du cancer à l'intérieur du corps.

Lors d'une étude appelée Cantos, des chercheurs ont examiné la capacité du canakinumab à réduire l'inflammation associée à de graves maladies cardiovasculaires et au cancer. Leur raisonnement résidait dans le fait que « les patients atteints d'athérosclérose sont fréquemment des fumeurs, ce qui est un facteur de risque de cancer ». Pour cette étude, les chercheurs ont recruté plus de 10 000 participants séronégatifs courant un risque élevé d'événements cardiovasculaires majeurs (crise cardiaque, AVC). Environ 67 % des participants avaient déjà subi des interventions/chirurgies cardiovasculaires, près de 71 % étaient des fumeurs actuels ou anciens et au moins 80 % d'entre eux prenaient des médicaments pour réduire leur tension artérielle, leurs taux de lipides et la formation de caillots, entre autres. Tous les participants avaient des taux élevés d'inflammation. Ils ont été répartis au hasard pour recevoir une de plusieurs doses du canakinumab (50, 150 ou 300 mg) ou un placebo par injection sous-cutanée une fois tous les trois mois.

Après une période moyenne de 3,7 ans dans l'étude, les participants recevant le canakinumab ont bénéficié d'une réduction significative de l'inflammation et du nombre de crises

cardiaques, comparativement aux participants du groupe placebo. De plus, dans l'ensemble, les chercheurs ont constaté moins de cas de cancer (principalement du poumon) parmi les utilisateurs du canakinumab que dans le groupe placebo. La seule baisse significative des nouveaux cas de cancer s'est produite dans le groupe de participants recevant la dose de 300 mg du canakinumab. Les chercheurs ont constaté que les décès dus aux complications d'infections étaient plus fréquents parmi les utilisateurs du canakinumab, mais ces décès ont plus ou moins été contrebalancés par les décès attribuables aux suites du cancer du poumon.

L'étude Cantos a surtout été conçue pour évaluer les bienfaits cardiovasculaires du canakinumab. Quoique prometteurs, les résultats concernant l'effet anticancéreux de ce dernier devraient être considérés comme préliminaires. Des essais cliniques conçus spécifiquement pour explorer le potentiel anticancéreux du canakinumab sont maintenant nécessaires, surtout dans le domaine du cancer du poumon.

Détails de l'étude

Pour connaître tous les détails au sujet de l'étude Cantos, veuillez consulter la section précédente.

Résultats : Qui a fait l'objet d'un diagnostic de cancer?

Pendant l'étude, les personnes présentant les caractéristiques suivantes étaient plus susceptibles de recevoir un diagnostic de cancer :

- personnes plus âgées
- fumeurs actuels

Inflammation et cancer

Des études précédentes avaient permis de constater un lien entre l'inflammation et le cancer. Spécifiquement, la présence d'un taux élevé du signal chimique IL-6 (interleukine-6) et de la protéine C-réactive de haute sensibilité (hs-CRP) dans le sang a été associée à l'inflammation élevée. Les participants qui ont commencé l'étude Cantos avec des taux de marqueurs inflammatoires (IL-6, hs-CRP) supérieurs à la moyenne étaient plus susceptibles de présenter subséquemment un cancer. Par exemple, les personnes qui avaient un taux élevé de hs-CRP (6,0 mg/litre contre

4,2 mg/litre) étaient plus sujettes au cancer. Une tendance semblable a été observée en ce qui concerne l'IL-6 : les personnes qui ont commencé l'étude avec un taux relativement élevé d'IL-6 (3,2 ng/litre contre 2.6 ng/litre) étaient plus susceptibles de faire un cancer.

Ces différences entre les risques de cancer associés aux taux moyens ou élevés de hs-CRP et d'IL-6 sont significatives du point de vue statistique.

Inflammation et canakinumab

Les participants traités par canakinumab ont connu des baisses importantes de leurs taux de hs-CRP (baisse de 26 % à 41 %) et d'IL-6 (baisse de 25 % à 43%), par rapport aux personnes recevant le placebo. Ces différences entre le canakinumab et le placebo sont significatives du point de vue statistique.

Survie et cancer

Dans l'ensemble, les participants des groupes canakinumab étaient moins susceptibles de mourir de complications liées au cancer. La plus importante différence entre les taux de mortalité a été constatée dans le groupe recevant la dose de 300 mg du canakinumab, comparativement au groupe placebo. Cette différence est principalement attribuable à la réduction du nombre de décès dus aux complications du cancer du poumon parmi les utilisateurs du canakinumab.

Voici la répartition des cancers et des décès attribuables aux cancers :

Placebo

- 26 % de tous les cancers étaient des cancers du poumon
- 47 % de tous les décès liés au cancer étaient attribuables au cancer du poumon

Canakinumab

- 16 % de tous les cancers étaient des cancers du poumon
- 34 % de tous les décès liés au cancer étaient attribuables au cancer du poumon

Les chercheurs ont trouvé que l'effet exercé par le canakinumab sur le cancer du poumon était « légèrement plus fort chez les fumeurs actuels que chez les anciens fumeurs ». Cette différence était

plus remarquable chez les personnes traitées par la dose de 300 mg du canakinumab.

Inflammation et cancer

Selon les chercheurs, il n'y avait pas de différence significative entre le taux de cancer du poumon chez les participants traités par canakinumab ou par placebo qui avaient un taux de hs-CRP supérieur à 1,8 mg/litre au troisième mois de l'étude. Un effet semblable a été observé chez les participants dont le taux d'IL-6 était supérieur à 1,64 ng/litre au troisième mois de l'étude. Ces résultats portent à croire que certains participants dont l'inflammation n'a pas baissé significativement sous l'effet du canakinumab n'ont pas bénéficié de son effet anticancéreux. Il est donc possible qu'il existe un sous-groupe de personnes qui ne répondent pas totalement au canakinumab. Cette question devra être étudiée davantage.

Effets indésirables

Le terme *effets indésirables* est utilisé pour décrire une variété d'événements malheureux qui peuvent se produire dans le cadre d'un essai clinique. Seulement quelques-uns de ces événements sont causés par le médicament à l'étude. Comme Cantos était une étude contrôlée contre placebo, les chercheurs avaient une bonne idée des effets secondaires attribuables au canakinumab. Les principaux effets indésirables ont été les suivants :

Neutropénie

- taux de neutrophiles inférieur à la normale dans le sang (les neutrophiles sont des cellules importantes qui aident à maîtriser les infections)

Infections

Lorsque les chercheurs ont analysé les données des trois groupes de participants traités par diverses doses du canakinumab, ils ont constaté un nombre considérablement plus élevé de décès attribuables aux complications d'infections chez eux que chez les participants du groupe placebo. Les raisons de cette différence ne sont pas claires, mais les auteurs de l'étude n'ont pas fait de lien entre ces décès et les taux de neutrophiles inférieurs à la normale. Selon les chercheurs, « les patients qui ont succombé à des infections avaient tendance à être plus âgés et étaient plus susceptibles d'avoir le diabète que les patients qui ne sont pas morts d'infections ».

RÉFÉRENCE :

Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1833-1842.

H. Enjeux à considérer en rapport avec le canakinumab

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, lors d'une étude portant le nom de Cantos, l'anticorps canakinumab a fait preuve de bienfaits modestes quant à la réduction du risque de crise cardiaque et de cancer du poumon chez les personnes courant des risques élevés à l'égard de ces deux affections médicales. Le canakinumab a réduit significativement l'inflammation, mais n'a pas eu d'effet sur les taux de lipides (cholestérol et triglycérides).

Il est à noter que le nombre de décès attribuables aux infections a été plus élevé dans l'étude Cantos parmi les personnes traitées par canakinumab que chez les personnes ayant reçu le placebo. Ces décès ont été contrebalancés dans une large mesure par la baisse de la mortalité due au cancer (principalement du poumon) parmi les utilisateurs du canakinumab.

Des recherches récentes laissent croire qu'il existe un lien entre l'inflammation et certaines affections médicales, notamment les crises cardiaques et des cancers particuliers. L'étude Cantos a prouvé l'existence d'un lien entre l'inflammation et le risque de crise cardiaque. Cette étude porte fortement à croire que l'inflammation est liée au risque de cancer du poumon aussi. Bien que ces résultats soient très importants, l'usage éventuel du canakinumab soulève encore des enjeux qui doivent être résolus, tels les suivants :

Crise cardiaque

Il faut d'autres recherches pour mieux comprendre l'impact du canakinumab sur le risque de crise cardiaque, surtout pour déterminer spécifiquement les genres de crises cardiaques qu'il peut prévenir.

Cancer

Le canakinumab a réduit le risque de cancer du poumon. Dans l'étude Cantos, la dose de 300 mg (comparativement aux doses de 50 mg et de 150 mg) a été associée à la réduction la plus importante

du risque de cancer. Des chercheurs non affiliés à l'étude Cantos ont souligné que l'objectif principal de celle-ci a été d'évaluer l'impact du canakinumab sur les maladies cardiovasculaires; il ne s'agissait pas d'une étude conçue principalement pour étudier le risque de cancer. Pour cette raison, il est important que les résultats se rapportant au cancer soient considérés comme prometteurs mais préliminaires. Il n'est pas clair si le canakinumab sera efficace chez tous les patients atteints de cancer du poumon ou seulement chez les patients ayant des antécédents tabagiques qui souffrent également de maladies cardiovasculaires. Rappelons qu'un grand pourcentage des participants à l'étude Cantos (plus de 70 %) fumaient ou avaient fumé dans le passé.

Infections

Le canakinumab a été associé à un risque accru d'infections, dont certaines se sont avérées mortelles. Les chercheurs ont besoin de découvrir les raisons de ces infections. Ce point est important parce qu'il va éclairer les calculs futurs du rapport risques/avantages du médicament.

Questions de coûts

Le canakinumab est approuvé au Canada, aux États-Unis et dans d'autres pays à revenu élevé pour le traitement d'affections inflammatoires rares. Utilisé de façon mensuelle, son coût annuel estimé s'élève à environ 200 000 \$ US par personne. Même s'il était administré une seule fois aux trois mois, le coût annuel atteindrait à peu près 67 000 \$ US par personne. Au mieux, ce coût serait déraisonnable si l'on voulait utiliser le canakinumab pour traiter des affections relativement courantes comme les maladies cardiovasculaires. Soulignons que le canakinumab a réduit le risque de crise cardiaque non mortelle de seulement 16 %, ce qui est très modeste. Si l'on souhaite utiliser le canakinumab à plus grande échelle pour prévenir les crises cardiaques, il faudra une réduction énorme de son prix.

Canakinumab : pas le seul jeu en ville

Aux États-Unis, des chercheurs ont mené une étude de six mois sur le médicament anticancéreux méthotrexate administré à faible dose. Les résultats de cette étude devraient être connus en 2018. Si le méthotrexate à faible dose réussit à réduire l'inflammation de façon sécuritaire chez les personnes ayant le VIH, on pourra s'attendre à voir

des essais cliniques plus grands et de plus longue durée sur ce médicament.

Plusieurs essais cliniques sont en cours aux États-Unis et au Canada pour étudier des traitements qui réduisent l'inflammation et qui ont d'autres effets bénéfiques chez les personnes suivant un traitement anti-VIH.

L'étude Cantos a souligné l'importance clinique de bloquer l'accès au récepteur de l'IL-1 bêta parce que cette dernière est associée à l'inflammation et, selon les données récentes, aux maladies cardiovasculaires et sans doute au cancer du poumon aussi. Outre le canakinumab, il est probable que la mise au point d'autres médicaments est envisagée pour réduire l'inflammation puisque les maladies cardiovasculaires sont relativement courantes, autant chez les personnes séropositives que séronégatives.

RÉFÉRENCES :

1. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131.
2. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1833-1842.
3. Harrington RA. Targeting Inflammation in Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 21; 377(12):1197-1198.
4. Jenkins BJ. Potential efficacy of interleukin-1 β inhibition in lung cancer. *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1813-1814.

I. Canakinumab pour réduire l'inflammation liée au VIH

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, l'infection chronique au VIH est associée à l'inflammation. L'amorce d'un traitement anti-VIH (TAR) et l'atteinte et le maintien d'une charge virale indétectable aident à réduire partiellement mais non à éliminer l'inflammation excessive. Les chercheurs croient que l'inflammation liée au VIH peut augmenter graduellement le risque de complications à long terme pour la santé.

Lors d'une étude pilote, des chercheurs de San Francisco ont testé l'effet d'une seule injection

sous-cutanée de 150 mg du canakinumab chez des personnes séropositives sous TAR. Ils ont trouvé que le médicament réduisait significativement l'inflammation et ne nuisait pas, du moins à court terme. Une étude de plus grande envergure et de plus longue durée sur le canakinumab est en cours chez cette population.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont inscrit 10 participants (neuf hommes, une femme) qui avaient entre 55 et 65 ans. Les participants avaient le profil moyen suivant au moment de leur admission à l'étude :

- fumeurs actuels : 20 %
- tension artérielle supérieure à la normale : 90 %
- taux de cholestérol anormaux : 80 %
- antécédents de crise cardiaque et/ou d'AVC : 30 %
- antécédents de crise cardiaque chez les parents, frères ou sœurs : 40 %
- prise de médicaments pour réduire les taux de cholestérol : 80 %
- compte de CD4+ : 638 cellules/mm³
- nadir du compte de CD4+ : 238 cellules/mm³
- charge virale : moins de 50 copies/ml chez tous les participants
- antécédents de co-infection à l'hépatite C : 20 %

Tous les participants ont reçu une seule injection sous-cutanée du canakinumab de 150 mg et ont ensuite fait l'objet d'un suivi rigoureux consistant en évaluations cliniques et en tests de laboratoire.

Résultats : innocuité

Le médicament a été bien toléré par les participants.

Les chercheurs ont constaté une baisse significative des taux de neutrophiles (cellules nécessaires pour combattre les infections) dans le sang lors des mesures effectuées deux et trois semaines après l'injection. À ces moments-là, les taux de neutrophiles avaient baissé de 30 %. Cependant, à la quatrième semaine suivant l'injection du canakinumab, les taux de neutrophiles ont commencé à rentrer dans la fourchette de valeurs normale.

Une personne a fait un zona (herpès zoster) pendant l'étude. Il n'est pas clair si cet événement était attribuable au canakinumab parce qu'il n'y avait pas eu de changements dans le compte de CD4+ ou la charge virale avant l'épisode de zona. Ce dernier s'est résorbé subséquemment sans complications.

Aucun des participants n'a connu de changement significatif dans son compte de CD4+ ou son rapport CD4/CD8. Pendant la première semaine de l'étude, les comptes de cellules CD8+ ont baissé en moyenne de 17 % chez les participants, mais cette situation s'est normalisée la semaine suivante.

La charge virale n'a augmenté au-dessus de la barre des 200 copies/ml chez aucun participant au cours de l'étude.

Changements dans l'inflammation

Lorsque des affections inflammatoires comme l'infection au VIH sont présentes, on constate des taux élevés des signaux chimiques IL-6 (interleukine-6) et hs-CRP (protéine C-réactive de haute sensibilité).

Durant la présente étude, une seule dose du canakinumab a réussi à réduire graduellement et significativement les taux d'IL-6 dans le sang, soit de 24 % dès la quatrième semaine de l'étude et d'un total de 30 % à la huitième semaine.

Le médicament a également réduit les taux de hs-CRP de 61 % à la huitième semaine de l'étude.

Les chercheurs n'ont détecté aucun changement significatif dans la proportion de cellules T activées dans le sang. Ils ont toutefois constaté une réduction significative du nombre d'un sous-groupe de cellules appelées monocytes. Le sous-groupe de monocytes en question avaient le corécepteur CCR5 du VIH à leur surface.

Les participants ont subi des examens de balayage FDG TEP/CT. Aux fins de ce genre d'examen, une faible quantité de sucre radioactif (FDG-glucose) est administrée à la personne par perfusion intraveineuse. Les chercheurs attendent ensuite que le sucre soit absorbé par des tissus actifs, soit les ganglions lymphatiques et les artères où l'inflammation a lieu dans le cas qui nous concerne. Le scan TEP (tomographie par émission de positrons) détecte le matériel radioactif et son emplacement, alors que le scan

CT (tomodensitométrie) aide à créer des images détaillées des tissus où le FDG s'est concentré. Les chercheurs ont trouvé que le canakinumab causait une baisse significative de l'inflammation, soit de 10 % dans les artères et de 11 % dans la moelle osseuse, comparativement aux taux mesurés avant l'étude.

Prochaine étape?

Une étude randomisée et contrôlée contre placebo de plus grande envergure (100 personnes) et de plus longue durée est en cours. Dans le cadre de celle-ci, le canakinumab est administré en deux doses différentes à des personnes sous TAR. Les participants ont été répartis au hasard dans un rapport de 2 à 1, de sorte que 67 % d'entre eux reçoivent le canakinumab. Cette étude fournira d'autres données sur l'innocuité à court et à moyen terme du canakinumab chez les personnes séropositives.

RÉFÉRENCES :

1. Hsue P, Deeks SG, Ishai AE, et al. IL-1 β inhibition significantly reduces atherosclerotic inflammation in treated HIV in treated HIV. In: *Program and abstracts of the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Seattle, Washington, 13-17 February 2016. Abstract 126.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131.
3. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Nov 13. pii: S0140-6736(17)32814-3.

J. Potentiel d'Ixolaris

Le VIS (virus de l'immunodéficience simienne) est étroitement apparenté au VIH. Chez certains singes, l'infection au VIS cause un syndrome semblable au sida. Les chercheurs ont parfois recours à des singes infectés par le VIS afin de mener des expériences préliminaires sur des antiviraux et des vaccins potentiels.

Lors d'expériences sur des singes infectés par le VIS, des chercheurs des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis et de l'Université de Pittsburgh, en Pennsylvanie, ont trouvé que les cellules infectées par le VIS produisaient une protéine appelée facteur tissulaire (FT). Cette

protéine joue un rôle important qui consiste à aider le sang à former des caillots. En présence d'affections médicales caractérisées par un taux d'inflammation élevé, tels certains cancers et l'infection au VIH (et au VIS), le risque de caillots sanguins augmente. Ces derniers peuvent bloquer des vaisseaux sanguins vitaux et provoquer des crises cardiaques et AVC.

Singes

Le traitement du VIH, également appelé TAR, est également efficace chez les singes infectés par le VIS parce que les deux virus sont tellement semblables. Lors d'expériences sur des singes infectés par le VIS, le TAR a réduit énormément la quantité de virus dans le sang des animaux. Toutefois, un groupe de cellules immunitaires appelées monocytes ont continué de produire des quantités excessives de FT. À leur tour, les taux élevés de FT ont semblé provoquer l'inflammation en augmentant la quantité des signaux chimiques suivants :

- TNF-alpha (facteur de nécrose tumorale alpha)
- IL-1b (interleukine-1bêta)
- IL-6 (interleukine-6)

Ixolaris

La salive des tiques qui transmettent la maladie de Lyme contient des protéines qui interagissent avec le système immunitaire humain. Ixolaris figure parmi ces protéines.

Lors d'expériences de laboratoire sur des cellules immunitaires extraites de singes infectés par le VIS et d'humains infectés par le VIH, Ixolaris a réduit les effets inflammatoires du FT.

Lors d'une autre expérience, des chercheurs ont infecté huit singes par le VIS et ont donné de l'Ixolaris à cinq d'entre eux le même jour que l'infection. Les animaux traités par Ixolaris ont présenté subséquemment moins d'inflammation et d'activation immunitaires dans leurs cellules CD4+ et CD8+. De plus, il y avait moins de FT dans les monocytes des singes traités par Ixolaris que chez les animaux non traités. Qui plus est, les singes traités par Ixolaris avaient un taux réduit d'une autre protéine appelée D-dimère; notons que les quantités élevées de celle-ci sont associées à l'inflammation et à la formation excessive de

caillots sanguins. Ces résultats obtenus auprès des singes sont intéressants, mais il est possible qu'Ixolaris ait d'autres bienfaits aussi.

Lors des expériences décrites ci-dessus, les singes ont été infectés par une souche agressive du VIS qui cause rapidement l'apparition du syndrome analogue au sida chez ces animaux, soit en aussi peu que 100 jours après l'infection. Le sida s'est en effet déclaré en moins de 100 jours chez un des trois singes infectés par le VIS qui n'a pas reçu d'Ixolaris. En revanche, aucun des singes traités par Ixolaris n'a subi de dommages importants à son système immunitaire au cours de cette période.

Prochaines étapes

Ces expériences sur des singes ont fourni des données préliminaires sur le potentiel d'Ixolaris. Comme ces études ont porté sur peu de sujets et n'étaient pas randomisées ou contrôlées contre placebo, leurs résultats ne sont pas définitifs. Une prochaine étape pourrait consister à tester Ixolaris chez un grand nombre de singes infectés par le VIS et à effectuer des analyses immunologiques plus complexes et plus sophistiquées. Si de telles études confirmaient les résultats préliminaires obtenus avec Ixolaris, les chercheurs devraient procéder ensuite à la mise au point d'une version purifiée d'Ixolaris dans des conditions stériles. Une telle mesure constituerait une exigence minimale avant de faire des expériences chez des êtres humains.

La protéine Ixolaris a un potentiel très prometteur, mais il s'écoulera encore plusieurs années avant que les expériences chez les humains puissent commencer. Il n'empêche que les expériences sur les singes ont aidé les chercheurs à mieux comprendre l'ampleur de l'importance de l'activation et de l'inflammation immunologiques en ce qui concerne les changements complexes causés par le VIS et le VIH.

RÉFÉRENCE :

Schechter ME, Andrade BB, He T, et al. Inflammatory monocytes expressing tissue factor drive SIV and HIV coagulopathy. *Science Translational Medicine*. 2017 Aug 30; 9(405). pii: eaam5441.

K. Essais cliniques canadiens pour explorer l'inflammation liée au VIH

Plusieurs essais cliniques sont en cours pour étudier des traitements qui peuvent aider à réduire l'inflammation et qui procurent d'autres bienfaits aux personnes séropositives sous traitement antirétroviral (TAR). Voici quelques études ayant lieu au Canada :

Reprise

La pitavastatine est approuvée aux États-Unis mais pas au Canada pour la prise en charge des taux de cholestérol anormaux. Les résultats de plusieurs petits essais cliniques donnent à penser que la pitavastatine aide non seulement à normaliser les taux de cholestérol mais aussi à réduire quelques mesures de l'inflammation. De plus, la pitavastatine n'augmente pas le risque de diabète de type 2, contrairement à quelques autres statines.

L'objectif principal de l'étude Reprise consiste à déterminer si l'usage de pitavastatine peut réduire la mortalité liée aux crises cardiaques, aux AVC et aux autres complications des maladies cardiovasculaires.

Les chercheurs souhaitent recruter des volontaires ayant le profil de base suivant :

- personne séropositive âgée de 40 à 75 ans
- sous traitement antirétroviral (TAR) depuis au moins 6 mois avant de s'inscrire à l'étude
- aucun antécédent de maladie cardiovasculaire (y compris crise cardiaque et AVC)
- prise actuelle d'aucune statine
- risque faible à modéré de maladie cardiaque
- non enceinte et aucune intention de le devenir

Pour en savoir plus sur l'étude Reprise et la possibilité d'y participer, nos lecteurs peuvent contacter les centres canadiens de l'étude en visitant ce lien : <http://www.hivnet.ubc.ca/fr/clinical-trials/ctn-293-reprise-trial/>

CTNPT 028

Cette étude se déroulant à l'Université McGill de Montréal est en train d'évaluer l'impact d'extraits de marijuana sur l'inflammation chez les personnes vivant avec le VIH : <http://www.hivnet.ubc.ca/clinical-trials/ctnpt-028-cannabinoids-hiv-infected-individuals-effective-art-safety-tolerability-effect-immune-function/>

CTNPT 022B (Proov It 2)

Cette étude se déroulant à Toronto porte sur l'usage de bactéries bénéfiques (probiotiques) que les chercheurs espèrent voir réduire l'inflammation intestinale et peut-être aussi l'inflammation générale chez les personnes séropositives : <http://www.hivnet.ubc.ca/fr/clinical-trials/ctnpt022b/>

Des essais cliniques se poursuivent également aux États-Unis dans le but de réduire l'inflammation chez les personnes ayant le VIH, notamment une étude utilisant l'anticancéreux méthotrexate à faible dose et une autre utilisant l'anticorps canakinumab (dont nous avons rendu compte plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*). D'autres études sont sans doute planifiées puisque les chercheurs ont des idées différentes concernant les moyens de supprimer l'inflammation et l'activation immunitaires excessives liées au VIH.

L. suPAR : un signe avertisseur précoce

Un élément important de la recherche sur l'inflammation liée au VIH consiste à déterminer les meilleurs moyens de surveiller l'inflammation. Des chercheurs de Copenhague, au Danemark, ont étudié les taux d'une protéine qui est libérée dans le sang des humains. Dénommée suPAR (récepteur soluble de l'activateur du plasminogène de l'urokinase), cette protéine est libérée durant les périodes d'inflammation chronique. Lors d'une étude menée auprès de plus de 900 personnes séropositives, les chercheurs ont trouvé que la présence d'un taux élevé de suPAR au début de l'étude était associée à un risque accru de problèmes de santé graves subséquents et à une réduction de la survie. D'autres recherches sur le suPAR chez des personnes atteintes du VIH se poursuivent au Danemark et aux États-Unis.

À propos du suPAR

Avant de parler du suPAR, il est important d'expliquer son précurseur, l'uPAR (récepteur de l'activateur du plasminogène de l'urokinase). L'uPAR est une protéine qui se trouve

principalement sur les cellules activées du système immunitaire, y compris les suivantes :

- cellules T
- neutrophiles
- macrophages

Lorsque l'inflammation se produit, ces cellules libèrent de l'uPAR dans la circulation, où elle se fait donner le nom d'uPAR soluble ou suPAR. De nombreuses études ont trouvé un lien entre un taux élevé de suPAR et plusieurs problèmes de santé où l'inflammation et l'endommagement des systèmes organiques majeurs se produisent chez les personnes séronégatives. Chez les personnes séropositives, des études ont permis de constater que les taux les plus élevés de suPAR s'observent dans les cas de sida et sont associés à une réduction de la survie.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont collaboré avec les responsables de la base de données observationnelles sur le VIH du Danemark. Ils ont analysé des échantillons de sang prélevés en 2007 (début de l'étude) et ont suivi les participants jusqu'en mai 2015 afin d'évaluer les complications subséquentes.

Neuf cent quarante-sept personnes (947) ont pris part à l'étude. Ils avaient le profil moyen suivant lors de leur admission :

- âge : 45 ans
- 73 % d'hommes, 27 % de femmes
- 46 % étaient des hommes gais ou bisexuels
- taux de suPAR : 2,65 ng/ml

Les participants sont restés dans l'étude pour une période moyenne de sept ans.

Résultats : nouveaux problèmes de santé

Un total de 270 diagnostics de complications non liées au VIH ont été posés après le début de l'étude. Les diagnostics figuraient dans les catégories suivantes :

- maladie cardiovasculaire : 68 cas
- cancer : 66 cas
- maladie pulmonaire chronique : 56 cas
- diabète : 34 cas

- maladie rénale chronique : 23 cas
- maladie hépatique chronique : 23 cas

Les analyses statistiques ont révélé que les participants dont le taux de suPAR était élevé au début de l'étude étaient significativement plus susceptibles de présenter ces affections (à l'exception du diabète).

suPAR et survie

Au cours de l'étude, 121 (13 %) participants sont morts. Ces personnes avaient un taux de suPAR considérablement plus élevé au début de l'étude (4,09 ng/ml) que les survivants (2,56 ng/ml).

Selon les chercheurs, chaque augmentation de 1 ng/ml du taux de suPAR correspondait à une augmentation de 23 % du risque de mortalité. Les chercheurs ont réparti les participants en quatre groupes ou « quartiles » en fonction de leur taux de suPAR (les premiers 25 %, ou premier quartile, avaient les taux de suPAR les plus faibles, alors que les derniers 25 %, ou quatrième quartile, avaient les taux les plus élevés). Les chercheurs ont constaté que le risque de mortalité était six fois plus élevé chez les personnes du quatrième quartile, comparativement au premier.

Points à retenir

1. Facteurs de risque additionnels

Cette étude prospective a révélé une relation entre les taux de suPAR élevés et une augmentation des risques de plusieurs complications et de mortalité n'ayant aucun lien avec l'infection au VIH. Lorsque les chercheurs ont tenu compte des facteurs qui déclenchent l'inflammation, notamment le tabagisme et l'usage de drogues, la relation entre les taux de suPAR élevés et ces événements malheureux s'est avérée encore valide.

2. Populations

Lorsque les chercheurs ont réparti les participants en fonction de leur taux de suPAR et de la manière dont ils avaient contracté le VIH, l'équipe a trouvé que la valeur prédictive du taux de suPAR quant à la probabilité d'événements malheureux futurs était « la plus forte chez les personnes ne présentant aucun autre facteur de risque d'inflammation potentiel comme l'injection de drogues et le tabagisme ».

Rôle du suPAR

Comme les chercheurs n'ont pas effectué de contrôles d'autres protéines associées à l'inflammation (interleukine-6, CD14, CD163) ou d'analyses de laboratoire sur les cellules et le suPAR, il n'est pas clair si celui-ci est simplement un marqueur du risque d'événements malheureux futurs ou encore s'il joue directement un rôle dans le déclenchement de l'inflammation.

Prochaine étape pour le suPAR?

Aux États-Unis, des chercheurs affiliés à l'ACTG (AIDS Clinical Trials Group) ont mené une étude sur le suPAR dont les résultats seront publiés en 2018, et d'autres études sur le suPAR se poursuivent aussi dans ce pays.

Au Danemark, des chercheurs continuent d'étudier le suPAR chez des personnes séropositives qui commencent le TAR et qui atteignent une charge virale indétectable. Les chercheurs danois sont en train de comparer les taux de suPAR de ces personnes à ceux de personnes séronégatives.

Le suPAR a beaucoup de potentiel à titre d'outil de surveillance de la santé, et un taux élevé de cette protéine indique que des problèmes futurs sont probables.

Remerciement

Nous tenons à remercier Jesper Eugen-Olsen, Ph. D., de l'Université de Copenhague, pour notre discussion utile, son assistance à la recherche et l'expertise prêtée à la révision de cet article.

RÉFÉRENCES :

Kirkegaard-Klitbo DM, Langkilde A, Mejer N, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a predictor of incident non-AIDS comorbidity and all-cause aortality in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2017 Oct 17;216(7):819-823.

Desmedt S, Desmedt V, Delanghe JR, et al. The intriguing role of soluble urokinase receptor in inflammatory diseases. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2017 Mar;54(2):117-133.

Rasmussen LJ, Knudsen A, Katzenstein TL, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is a novel, independent predictive marker of myocardial infarction in HIV-1-infected patients: a nested case-control study. *HIV Medicine*. 2016 May;17(5):350-7.

Déni de responsabilité

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

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

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

La permission de reproduire

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

Crédits

Auteur
Révision
Traduction

Sean Hosein
RonniLyn Pustil
Alain Boutilier

© CATIE, vol. 29, n° 5
décembre 2017

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-60253F

(also available in English, ATI-60253E)

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

TraitementActualités

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

Nouvelles CATIE

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

Actualités infobépatiteC

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

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

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

Magazine Vision positive

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

Feuillets d'information

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

Communiquez avec nous

Par courrier : info@catie.ca

Via le Web : www.catie.ca

Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : www.facebook.com/CATIEInfo;

www.twitter.com/CATIEInfo

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