

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

## Table des matières

### I TRANSPLANTATION D'ORGANES

A. Introduction	1
B. Avant, pendant et après la transplantation	2
C. Survol des médicaments immunosuppresseurs	5
D. Complications pouvant survenir à la suite d'une greffe	6
E. La transplantation du rein et le VIH — l'expérience américaine	8
F. Le sirolimus (rapamycine) — applications potentielles contre l'infection au VIH	10
G. Le sirolimus en monothérapie à la suite d'une greffe du foie	12
H. L'ajustement de la dose de tacrolimus en présence d'un traitement anti-VIH	13
I. La transplantation du foie chez les cancéreux atteints du VIH	15

### I TRANSPLANTATION D'ORGANES

#### A. Introduction

La grande accessibilité de la thérapie anti-VIH puissante, couramment appelée trithérapie ou multithérapie, a donné lieu à une augmentation spectaculaire de l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), surtout dans les pays à revenu élevé comme le Canada. Malgré cette bonne nouvelle, certaines personnes séropositives se trouvent aux prises avec des problèmes à long terme à mesure qu'elles vieillissent, tels que des lésions hépatiques et rénales causées par la co-infection à l'hépatite B ou C, le diabète et l'hypertension.

Des greffes d'organes ont été tentées chez des personnes atteintes du VIH à l'époque précédant l'avènement de la trithérapie. De façon générale, la survie des receveurs d'organes séropositifs semblait raccourcie à cette époque-là. Or, à l'heure actuelle, des médecins aux États-Unis et en Europe occidentale ont acquis de l'expérience et réussissent maintenant des greffes du foie et du rein chez des personnes vivant avec le VIH.

Jusqu'à récemment, les PVVIH du Canada étaient systématiquement exclues comme candidats à la transplantation d'organes. Aujourd'hui, cependant, leur admissibilité aux listes d'attente en vue d'une greffe est maintenant prise en considération en Colombie-Britannique, en Ontario et au Québec. Espérons que la transplantation d'organes se fera systématiquement dans un proche avenir lorsqu'elle sera nécessaire.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous abordons plusieurs questions liées à la transplantation d'organes dans le contexte de l'infection au VIH.

produit par



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

555, rue Richmond Ouest, bureau 505  
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada  
téléphone : 416.203.7122  
sans frais : 1.800.263.1638  
télécopieur : 416.203.8284  
site Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)  
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

## B. Avant, pendant et après la transplantation

Les organes vitaux comme le foie et le rein peuvent être endommagés par de nombreuses choses, dont les suivantes :

- infection chronique du foie (virus de l'hépatite B ou C)
- inflammation
- exposition à des substances nocives (consommation excessive d'alcool, etc.)
- toxicité des médicaments
- diabète
- tension artérielle supérieure à la normale

Au fur et à mesure que ces organes se détériorent, des déchets peuvent s'accumuler et circuler dans le sang, causant des complications et l'affaiblissement de l'état de santé global de la personne.

Les personnes qui veulent se renseigner sur les options en matière de transplantation doivent commencer par demander à leur médecin de les adresser à un centre de transplantation. Ces centres sont habituellement situés dans de grands hôpitaux régionaux.

### Évaluation

L'équipe de transplantation peut mettre plusieurs semaines à faire son évaluation parce que celle-ci nécessite la consultation de différents spécialistes. Dans le cas d'une greffe du foie, par exemple, on peut avoir à consulter tous les spécialistes suivants :

- chirurgien-transplantologue se spécialisant dans le foie
- spécialiste du foie (hépatologue)
- spécialiste des maladies infectieuses
- infirmiers
- travailleurs sociaux
- psychologues

Dans le cas d'une greffe rénale, un néphrologue (spécialiste des soins du rein) et un chirurgien se spécialisant dans le rein font partie de l'équipe.

Lors de l'évaluation, la santé générale du patient et celle de ses autres organes cruciaux (cœur, poumons, etc.) sont vérifiées, non seulement pour confirmer que la greffe est nécessaire, mais aussi pour s'assurer que le patient a une santé assez robuste pour subir la chirurgie et résister aux complications potentielles.

On effectue aussi une évaluation psychologique pour confirmer que l'état mental et émotionnel du

candidat à la greffe lui permettra de vivre avec un organe transplanté. De façon générale, les personnes qui consomment activement de la drogue ou de l'alcool sont exclues. Et on exige habituellement que les anciens toxicomanes ou alcooliques aient cessé de consommer depuis au moins six mois pour être admissibles, selon la substance et le programme de transplantation en question.

La stabilité du receveur sur le plan social est très importante à la suite d'une greffe d'organe parce que la réussite de celle-ci dépend d'un suivi intensif, d'une observance du traitement et d'une prise en charge de soi efficace.

Chaque centre de transplantation a ses propres critères en ce qui concerne le candidat idéal à la transplantation. Ces critères se ressemblent habituellement à l'intérieur de la même région. Comme il y a un manque d'organes qui conviennent à la transplantation, le nom des candidats acceptés est ajouté à une liste d'attente.

### D'où viennent les organes?

Souvent, les organes sont prélevés sur les victimes de blessures mortelles subies lors d'un accident ou d'un trauma crânien. Une fois prélevés, les organes vitaux sont placés dans une solution qui aide à les nourrir et à les conserver avant qu'ils soient emballés avec de la glace. Grâce à cette démarche, les organes se conservent pendant 12 à 20 heures, période durant laquelle la greffe doit être effectuée. Dans certains cas, un proche en santé peut faire don d'un organe ou d'un segment d'organe, pourvu qu'il soit compatible.

### La gestion juste des besoins

En matière de transplantation, la priorité est généralement donnée aux personnes gravement malades qui ont besoin d'un organe. Les centres médicaux tentent aussi de gérer les besoins et de déterminer quels patients de la liste d'attente sont susceptibles d'éprouver le moins de complications à la suite de la greffe, de sorte que les chances de survie de l'organe augmentent. Pour gérer équitablement les besoins d'un grand nombre de personnes malades, les centres de transplantation emploient souvent un système de notation. Pour les personnes en attente d'une greffe hépatique, on a recours au MELD (Model for End-stage Liver Disease – modèle d'insuffisance hépatique terminale). Le MELD consiste en une équation qui tient compte des valeurs de laboratoire suivantes :

- bilirubine
- créatinine
- temps de coagulation sanguine

Les scores MELD sont très utiles pour prévoir quels patients ont des chances de survivre au processus de transplantation.

### Trouver l'organe qui convient

La compatibilité entre le candidat et l'organe donné dépend de plusieurs facteurs, dont les suivants :

- correspondance entre le groupe sanguin (A, B, AB, etc.) du donneur et celui du receveur;
- similarité des marqueurs immunologiques (facteurs HLA) présents sur les cellules immunitaires du receveur et celles du donneur – plus le donneur et le receveur se ressemblent sur le plan immunologique, plus les chances de succès à long terme de la greffe augmentent;
- épreuve de compatibilité croisée – même si la compatibilité des groupes sanguins et des facteurs HLA est établie, il est toujours possible que le sang du receveur contienne des anticorps susceptibles de s'attaquer aux tissus du donneur. Le plus souvent, ces anticorps sont présents parce que le receveur a été exposé aux tissus d'une autre personne lors d'une transfusion sanguine. Pour confirmer la présence ou l'absence de ces anticorps, on prélève un petit échantillon de sang chez le receveur et on l'expose aux globules blancs du donneur pressenti. Si les globules blancs du donneur sont endommagés suite à cette exposition, on parle de compatibilité croisée positive. Dans un tel cas, il est fort probable que les tissus transplantés du donneur seraient violemment attaqués par le système immunitaire du receveur. Si les globules blancs du donneur ne subissent aucun dommage, on parle de compatibilité croisée négative, ce qui veut dire que l'organisme du receveur est moins susceptible de lancer une attaque agressive contre le nouvel organe.

### Chirurgie

La chirurgie relative à la transplantation d'organes est complexe et nécessite une anesthésie générale. L'extraction du foie endommagé est rendue délicate par la présence d'inflammation dans l'organe, et il y a un plus grand risque de complications, telles que des saignements. Les veines et les artères doivent être fermées, puis rattachées au nouvel organe. Pendant l'opération, les taux de plusieurs substances importantes, comme le glucose et le calcium, chutent à des niveaux très faibles, et la température du corps baisse. Ces changements sont stressants pour l'organisme, mais l'équipe de transplantation peut

les gérer efficacement. Une greffe hépatique dure habituellement de trois à quatre heures, alors qu'une greffe rénale peut prendre jusqu'à 12 heures.

### Après la transplantation

Des complications peuvent suivre la transplantation chez le receveur pour quelques raisons. Soulignons d'abord que l'extraction et la transplantation d'organes vitaux demandent des chirurgies lourdes. De plus, la personne qui souffre d'une insuffisance organique risque d'être en mauvaise santé et doit aussi prendre des immunosuppresseurs. Certaines complications sont légères et d'autres, plus graves; certaines durent peu de temps, alors que d'autres sont plus chroniques.

Selon l'aboutissement de la chirurgie, le receveur reste habituellement une semaine à l'hôpital après l'opération. Durant cette période, l'équipe de transplantation suit de très près son état et effectue des tests pour s'assurer que le nouvel organe fonctionne bien et qu'il n'y a pas de complications sérieuses. Notons qu'un séjour plus long à l'hôpital est parfois nécessaire.

Après la chirurgie, les reins risquent d'être surchargés temporairement à cause des lésions causées par l'opération et la toxicité des médicaments immunosuppresseurs, notamment celle de la cyclosporine (Neoral, Sandimmune). Il peut donc s'avérer nécessaire d'effectuer temporairement une filtration mécanique (dialyse) du sang chez certains receveurs.

Comme c'est le cas de toute chirurgie, il y a un risque d'hémorragie. De plus, le nouvel organe peut contenir des cellules immunitaires du donneur qui, une fois entrées dans le sang du receveur, risquent de s'attaquer à ses globules rouges. Cela peut causer un manque de globules rouges chez le receveur, et une transfusion sanguine peut s'avérer nécessaire.

Il peut aussi se produire des complications qui n'ont pas de rapport avec des infections, comme la dépression et des crises de nature épileptique.

De nombreux receveurs d'organes se sentent mieux tout de suite après la greffe. Cependant, malgré l'amélioration de son énergie, de sa vivacité d'esprit et possiblement de son humeur, plusieurs mois peuvent s'écouler avant que le receveur récupère sa force habituelle.

### Infections

Les infections sont courantes à la suite d'une greffe d'organe. La plupart d'entre elles sont traitées

rapidement et efficacement. Dans le premier mois suivant la greffe, des infections risquent de se produire dans les endroits suivants :

- abdomen
- organes génitaux et les tubes dans lesquels coule l'urine
- poumons

D'autres infections peuvent se produire après le premier mois, mais la prise de médicaments appelés antimicrobiens (antibiotiques, antifongiques et antiviraux) permet de les prévenir ou de les traiter. Les antimicrobiens d'usage courant comprennent les suivants :

- azithromycine (Zithromax) – aide à prévenir l'infection par la bactérie MAC (complexe *Mycobacterium avium*)
- Bactrim/Septtra (triméthoprime-sulfaméthoxazole) – aide à prévenir les pneumonies courantes, notamment la PPC (pneumonie à *Pneumocystis*), auxquelles les PVVIH sont vulnérables
- fluconazole (Diflucan) – aide à prévenir certaines infections fongiques
- valgancyclovir (Valcyte) – aide à prévenir ou à traiter les infections virales, notamment celles causées par le CMV (cytomégalovirus)

### Rejet

Même si la compatibilité du donneur et du receveur est établie par les tests effectués avant la greffe, le système immunitaire du receveur s'attaquera au nouvel organe s'il ne prend pas de médicaments immunosuppresseurs. Lorsque des attaques de ce genre ont lieu, on parle de rejet. Le rejet de l'organe demeure une possibilité malgré la prise d'immunosuppresseurs, car l'équipe de transplantation doit s'efforcer de supprimer suffisamment le système immunitaire pour assurer la survie de l'organe greffé sans toutefois l'affaiblir au point où le risque d'infections graves ou d'autres complications augmente.

Les signes de rejet comprennent la fièvre et de la douleur à l'endroit où le nouvel organe a été implanté. On doit souligner, toutefois, que le rejet ne provoque pas toujours de symptômes, du moins au début. Voilà une autre raison pour laquelle un suivi fréquent et régulier, y compris des analyses de sang, est essentiel à la suite de la greffe.

Il peut être nécessaire d'effectuer un tomodensitogramme ou même une biopsie du foie ou du rein pour confirmer le rejet d'un organe greffé. Lorsqu'un rejet est soupçonné,

l'équipe de transplantation peut intensifier temporairement l'immunosuppression, souvent à l'aide de la méthylprednisone.

### La vie après la greffe

Après la transplantation, beaucoup de personnes reprennent les activités qu'elles aimaient avant de tomber malades et d'avoir besoin d'une greffe. L'équipe de transplantation offre des conseils aux patients pour les aider à rester en santé lorsqu'ils sont prêts à quitter l'hôpital. En voici quelques exemples :

- Respectez tous vos rendez-vous avec l'équipe de transplantation. Au début, il pourrait vous sembler que vos consultations avec différents spécialistes et vos prises de sang sont fréquentes, mais si vous vous portez bien après six mois, vous trouverez que l'équipe de transplantation n'a plus besoin de vous voir aussi souvent.
- Si vous croyez vivre un épisode de rejet, communiquez avec votre équipe de transplantation sans tarder.
- Faites-vous conseiller par un diététiste agréé afin de vous assurer une alimentation nutritive, et demandez à votre équipe de transplantation de vous recommander des exercices convenables.
- Évitez le tabac, l'alcool et les drogues.
- Consultez toujours vos médecins au sujet des médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre. Cela est très important parce que de nombreux médicaments risquent d'interagir avec vos immunosuppresseurs et de compromettre ainsi votre santé.
- Si vous avez l'intention de prendre des suppléments (y compris des remèdes à base de plantes), parlez-en toujours avec votre équipe de transplantation. Les plantes médicinales sont problématiques parce qu'elles interagissent parfois avec beaucoup de médicaments, y compris ceux administrés aux greffés d'organes et aux PVVIH.
- Prenez tous vos médicaments en suivant à la lettre les ordonnances. Si vous trouvez cela difficile, parlez-en à votre infirmier ou pharmacien dès que possible.
- Continuez de pratiquer le sécurisexe afin de vous exposer le moins possible aux microbes.

### RÉFÉRENCES :

1. Trullas JC, Cofan F, Tuset M, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney International*. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print].
2. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Chapter 276. Transplantation in the Treatment of Renal Failure. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson

JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.

3. Finberg R, Fingerth J. Chapter 126. Infections in Transplant Recipients. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.

4. Dienstag JL, Chung RT. Chapter 304. Liver Transplantation. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.

## C. Survol des médicaments immunosuppresseurs

Chaque centre de transplantation a son propre protocole qui spécifie la combinaison de médicaments immunosuppresseurs qui sera donnée aux receveurs d'organes. Souvent, il faut prendre un ou plusieurs de ces médicaments, tous les jours dans certains cas, pour s'assurer que le système immunitaire est suffisamment affaibli pour que sa capacité à détruire l'organe greffé soit minimisée. Quoique nécessaires à la survie de l'organe greffé, les immunosuppresseurs ont souvent des effets secondaires. Les centres de transplantation essaient de trouver le juste milieu entre le besoin d'immunosuppression et la prévention d'effets indésirables. Il faut souligner que ces médicaments ne provoquent pas d'effets secondaires chez tout le monde. La dose administrée de chaque immunosuppresseur varie d'une personne à l'autre. L'équipe de transplantation prélève des échantillons de sang pour mesurer la concentration sanguine des médicaments et faire des ajustements s'il le faut. Ce genre de suivi médical rigoureux est nécessaire, et plus particulièrement pour les PVVIH, parce que plusieurs médicaments utilisés contre l'infection au VIH interagissent avec les immunosuppresseurs administrés aux greffés et vice versa.

Nous allons maintenant parler de certains des immunosuppresseurs les plus couramment utilisés et de leurs effets secondaires possibles. Pour en savoir plus sur les moyens de minimiser les effets secondaires, interrogez votre équipe de transplantation et votre pharmacien.

### Corticostéroïdes

On les appelle communément stéroïdes. La méthylprednisone est le médicament le plus souvent utilisé chez les greffés d'organes, surtout dans la période suivant immédiatement la chirurgie, et pour traiter les épisodes de rejet (où

le système immunitaire commence à s'attaquer à l'organe donné). On donne d'abord des doses élevées de ces médicaments, qui seront ensuite réduites graduellement au cours de quelques semaines ou mois. Les stéroïdes sont utilisés pour des périodes plus longues dans certains cas. Chez certaines personnes, ces médicaments provoquent une prise de poids ou une augmentation de la tension artérielle ou du taux de cholestérol sanguin. La méthylprednisone peut aussi causer des sautes d'humeur et, à long terme, l'amincissement et la fragilisation des os.

### Cyclosporine (Neoral, Sandimmune)

Ce médicament appartient à la classe des inhibiteurs de la calcineurine. La cyclosporine réussit très bien à supprimer le système immunitaire et est parfois utilisée avec de la méthylprednisone et un autre médicament appelé CellCept (myophénolate mofétil). La cyclosporine peut toutefois causer certains effets secondaires, dont les suivants :

- rougeur du visage – elle se résorbe quelques heures après la prise du médicament;
- pousse de poils sur le visage, les bras et le corps (notons que la cyclosporine n'est pas un remède contre la calvitie);
- tremblements légers de la main – effet secondaire courant durant les premiers mois, mais qui tend à s'atténuer au fil du temps ou grâce à la réduction de la dose;
- enflure des gencives et sensibilité de la bouche à la chaleur et au froid – une bonne hygiène buccale (se brosser les dents et passer la soie dentaire tous les jours, consulter régulièrement son dentiste) est importante pour protéger la santé de sa bouche;
- tension artérielle supérieure à la normale (hypertension) – votre équipe de transplantation vous prescrira des médicaments pour réduire votre tension artérielle. Les conseils d'un diététiste agréé sont importants aussi, car ils peuvent vous aider à éviter les excès de sel. Rappelons que le sel peut augmenter la tension artérielle et nuire à la santé des reins;
- prédiabète et diabète – la cyclosporine peut augmenter le risque de diabète. Des analyses sanguines régulières seront effectuées pour mesurer votre glycémie pendant que vous prenez ce médicament. Si vous avez un proche parent (mère, père, frère, sœur) qui a le diabète, avisez-en votre équipe de transplantation. Les signes/symptômes possibles du diabète comprennent une augmentation de la faim ou de la soif, des mictions fréquentes et une vision

trouble. Si vous éprouvez un de ces symptômes, communiquez tout de suite avec votre équipe de transplantation;

- changements dans la santé des reins – des analyses de sang et d'urine régulières sont importantes pour suivre votre état de santé général et celui de vos reins. Certains patients sous cyclosporine souffrent d'une dysfonction rénale (néphrotoxicité). Si cela se produit, votre équipe de transplantation pourra réduire votre dose de cyclosporine ou remplacer celle-ci par un autre médicament.

### **Tacrolimus (Prograf)**

Ce médicament appartient aussi à la classe des inhibiteurs de la calcineurine que l'on prescrit aux greffés d'organes. Il peut causer des maux de tête et des effets secondaires qui ressemblent à ceux de la cyclosporine. Cependant, le tacrolimus ne cause pas d'enflure des gencives ou de pilosité anormale.

### **Mycophénolate (CellCept, Myfortic)**

Puissant agent immunosuppresseur, ce médicament affaiblit la capacité des cellules T de répondre à la stimulation causée par les tissus greffés. Il peut causer des maux de tête et des effets gastro-intestinaux — diarrhée et nausée, etc. — qui sont d'ordinaire légers. La fatigue est aussi un problème chez certaines personnes.

### **Sirolimus (rapamycin, Rapamune)**

L'action de ce médicament consiste à bloquer la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères). Les inhibiteurs de mTOR intéressent particulièrement les centres de transplantation qui soignent des PVVIH parce que ces médicaments semblent posséder une modeste activité anti-VIH. L'évérolimus (Certican, Zortress) appartient à cette classe de médicaments aussi. Les inhibiteurs de mTOR sont aussi efficaces que la cyclosporine, mais sont susceptibles de provoquer des effets secondaires différents, tels que le ralentissement de la guérison des plaies et une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang. Nous présentons d'autres informations sur le sirolimus plus tard dans ce numéro de *TraitementSida*.

### **Traitement par les anticorps**

Il existe certains anticorps (protéines) que l'on peut administrer par perfusion aux receveurs d'organes pour supprimer le système immunitaire. Certains traitements fondés sur les anticorps, comme la thymoglobuline, s'attaquent aux cellules T de l'organisme. D'autres thérapies sont mieux ciblées et visent des récepteurs ou molécules particuliers

présents à la surface des cellules. Le basiliximab (Simulect) et le daclizumab (Zenapax) sont des exemples de ce genre d'anticorps spécifiques (anticorps monoclonaux). Ces deux anticorps ne semblent pas provoquer d'effets secondaires chez de nombreuses personnes, peut-être parce qu'on s'en sert pour des périodes courtes seulement.

### **RÉFÉRENCES :**

1. Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):51-64.
2. Trullas JC, Cofan F, Tuset M, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney International*. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print].
3. Dell-Olio D, Kelly DA. Immunosuppressants: what's new? *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2010 Oct;15(5):594-600.
4. Campistol JM. Long-term maintenance therapy with calcineurin inhibitors: an update. *Transplantation Proceedings*. 2010 Nov;42(9 Suppl):S21-4.
5. Dandel M, Lehmkuhl HB, Knosalla C, et al. Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation. *Transplant Immunology*. 2010 Jul;23(3):93-103.
6. Gaber AO, Monaco AP, Russell JA, et al. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): 25 years and new frontiers in solid organ transplantation and haematology. *Drugs*. 2010 Apr 16;70(6):691-732.
7. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Chapter 276. Transplantation in the Treatment of Renal Failure. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.
8. Finberg R, Fingerth J. Chapter 126. Infections in Transplant Recipients. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.
9. Dienstag JL, Chung RT. Chapter 304. Liver Transplantation. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.

## **D. Complications pouvant survenir à la suite d'une transplantation**

Si, à long terme, les médicaments immunosuppresseurs réussissent à minimiser les attaques lancées par le système immunitaire contre les tissus greffés, plusieurs problèmes de santé peuvent se produire à cause de l'affaiblissement de l'immunité. Pour plusieurs raisons, il est difficile de déterminer clairement les causes spécifiques de certains de ces problèmes à long terme.

### Problèmes préexistants

Les personnes qui reçoivent une greffe du foie ou du rein présentent souvent des facteurs de risque traditionnels de maladies cardiovasculaires avant que la greffe soit effectuée. Parmi ces facteurs de risque, mentionnons les mauvaises habitudes alimentaires, le tabagisme, la consommation de drogues ou d'alcool, le surplus de poids, le manque d'activité physique, etc. Certains ne parviennent pas à éliminer toutes ces mauvaises habitudes à la suite de la transplantation.

Les immunosuppresseurs sont susceptibles d'amplifier certains des effets des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants. Comme on donne souvent aux receveurs d'organes une combinaison de médicaments immunosuppresseurs, il peut être difficile de faire le lien entre chaque effet indésirable et un médicament particulier.

### Complications cardiovasculaires

Compte tenu des points déjà soulevés, notons que la survenue de maladies cardiovasculaires précoces — y compris l'hypertension et les taux de lipides sanguins anormaux — est une complication courante à la suite d'une greffe d'organe.

### Diabète

Selon l'étude, entre 5 % et 20 % des receveurs d'organes développeraient un diabète de type 2 dans l'année suivant la chirurgie. Le tacrolimus (Prograf) réduit la production d'insuline (hormone nécessaire à la régulation de la glycémie) dans le corps et semble comporter un risque de diabète plus élevé que celui de la cyclosporine (Neoral, Sandimmune). La prise du sirolimus (rapamycin, Rapamune) semble aussi augmenter le risque de cette complication.

### Cancer

De façon générale, le vieillissement des personnes séronégatives déclenche l'affaiblissement graduel de leur système immunitaire et, ainsi, l'augmentation de leurs risques de cancer. À mesure que les receveurs d'organes vieillissent, leurs risques de cancer augmentent aussi à cause des immunosuppresseurs qu'ils doivent prendre en continu. Des chercheurs d'Australie et de Nouvelle-Zélande qui suivent les taux de mortalité de receveurs d'organes séronégatifs ont fait des observations intéressantes. Même si le nombre de décès attribuables aux crises cardiaques ou aux AVC a diminué — sans doute grâce à la prévention —, la mortalité due aux infections et aux cancers a augmenté. En effet, dans l'ensemble, les personnes

séronégatives qui font l'objet d'une greffe d'organe sont de trois à cinq fois plus susceptibles de développer un cancer.

En ce qui concerne les cancers relativement courants — côlon, sein, poumon, prostate — chez les personnes séronégatives n'ayant pas reçu de greffe, les taux n'augmentent que légèrement chez les greffés d'organes. Mais il y d'autres cancers, notamment ceux de la peau et du système immunitaire, qui ont tendance à se déclarer chez les receveurs d'organes. Les études sur l'usage d'agents immunosuppresseurs par les PVVIH n'ont pas duré assez longtemps pour permettre aux chercheurs de tirer des conclusions certaines par rapport à leurs effets.

Chez les personnes séronégatives, l'exposition à la cyclosporine a été associée à une augmentation du risque de cancer, contrairement à la mycophénolate (CellCept). Quant aux études ayant évalué l'exposition aux inhibiteurs de mTOR, à savoir le sirolimus et l'évérolimus (Certican, Zortress), elles laissent croire que ces médicaments semblent être associés à un moindre risque de cancer, du moins pour le moment.

Les équipes de transplantation mènent des essais cliniques sur différentes doses et combinaisons d'immunosuppresseurs afin de déterminer lesquelles sont les plus efficaces et les plus sécuritaires à long terme.

### RÉFÉRENCES :

1. Alberú J. Clinical insights for cancer outcomes in renal transplant patients. *Transplantation proceedings*. 2010 Nov; 42(9 Suppl):S36-40.
2. Geissler EK. Can immunosuppressive strategies be used to reduce cancer risk in renal transplant patients? *Transplantation Proceedings*. 2010 Nov;42(9 Suppl):S32-5.
3. Rama I, Grinyó JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nature Reviews Nephrology*. 2010 Sep;6(9):511-9.
4. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver International*. 2010 Oct;30(9):1247-58.
5. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Chapter 276. Transplantation in the Treatment of Renal Failure. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.
6. Finberg R, Fingerth J. Chapter 126. Infections in Transplant Recipients. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.

7. Dienstag JL, Chung RT. Chapter 304. Liver Transplantation. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.

## E. La transplantation du rein et le VIH — l'expérience américaine

Des chercheurs œuvrant dans des centres de transplantation un peu partout aux États-Unis ont effectué des greffes rénales chez des personnes séropositives, puis les ont suivies pendant trois ans. Au bout de cette période, le taux de survie était d'environ 88 %. Ce taux est relativement élevé, et aucune augmentation du nombre de maladies liées au sida n'a été rapportée. Toutefois, on a constaté un nombre de rejets – le système immunitaire du receveur s'attaque au nouvel organe – plus élevé qu'escompté.

### Détails de l'étude

Entre 2003 et 2009, des chercheurs affiliés à 19 cliniques ont recruté 150 PVVIH pour subir une greffe du rein. Pour être admissibles à la transplantation, les participants devaient répondre aux critères suivants :

- besoin réel d'une greffe rénale
- compte de CD4+ de 200 ou plus
- charge virale en VIH de 75 copies/ml ou moins sous l'effet d'une trithérapie commencée au moins 16 semaines avant la greffe

Certains centres de transplantation imposaient des critères additionnels aux participants qui souhaitaient se faire greffer un rein. Les participants qui avaient eu une des infections potentiellement mortelles suivantes dans le passé ont été exclus de l'étude :

- LMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive)
- crypto (cryptosporidiose)
- lymphome du cerveau ou de la moelle épinière
- sarcome de Kaposi touchant les organes internes

Au début de l'étude, le profil de base des participants était le suivant :

- 78 % d'hommes, 22 % de femmes
- causes courantes de lésions rénales – hypertension, infection au VIH, diabète

- compte de CD4+ – 524 cellules
- co-infection par le VHC – 19 %
- co-infection par le VHB – 3 %

### Résultats

La première semaine suivant la greffe, les participants recevaient une combinaison de deux médicaments ou plus dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur intensif :

- mycophénolate (CellCept) – 87 % des participants
- tacrolimus (Prograf) – 66 %
- basiliximab (Simulect) ou daclizumab (Zenapax) – 51 %
- anticorps anti-cellule-T – 32 %
- cyclosporine (Neoral, Sandimmune) – 22 %

### Survie

La transplantation est une chirurgie lourde qui se pratique souvent chez des personnes très malades; ainsi, il y a toujours un risque de complications sérieuses, et la survie ne peut être garantie à tous. Il n'est donc pas surprenant que certains receveurs d'organes séropositifs soient morts dans le cadre de cette étude. Voici les taux de survie post-transplantation :

- après un an – 95 % vivaient encore
- après trois ans – 88 % vivaient encore

Selon les chercheurs, ces taux de survie se situaient « généralement entre ceux des greffés [séronégatifs] du rein âgés [65 ans et plus] et ceux de l'ensemble des greffés du rein, sur une période semblable. »

### Causes de décès

Onze personnes sont mortes des causes suivantes :

- complications cardiovasculaires – trois personnes
- empoisonnement du sang dû à des infections sérieuses – deux personnes
- infections pulmonaires – deux personnes
- cancer du rein (dans les reins originaux du receveur) – deux personnes
- cause(s) indéterminée(s) – deux personnes

Les chercheurs ont souligné que les organes greffés fonctionnaient encore lors de la mort de huit personnes sur 11.

### Greffons

On appelle greffons les organes et les tissus transplantés. Chez 13 personnes, les greffons sont morts, surtout à cause des attaques continues



lancées par le système immunitaire contre le nouveau rein. L'analyse de plusieurs facteurs a permis de croire que les facteurs suivants ont joué un rôle dans la mort des greffons :

- nécessité de traiter le receveur pour un épisode de rejet
- utilisation d'anticorps anti-cellule-T lors de l'immunosuppression initiale suivant la greffe

Notons que les greffons avaient plus de chances de survivre s'ils provenaient de donneurs vivants.

### Rejet

Les centres de transplantation font de leur mieux pour trouver des donneurs et des receveurs qui se ressemblent sur le plan immunologique. Il n'empêche que le système immunitaire est toujours susceptible de s'attaquer au nouvel organe, en l'occurrence le rein. Lorsqu'une attaque de ce genre se produit, on parle de rejet.

Un rejet qui se produit dans les trois mois suivant la greffe est un rejet aigu (bien que certains cas de rejet aigu se produisent plus tard). Trente-trois pour cent (33 %) des receveurs ont vécu des épisodes de rejet.

Un seul épisode de rejet n'entraîne pas habituellement la perte de l'organe transplanté. Cependant, en l'absence d'immunosuppresseurs efficaces, le rejet aigu peut se reproduire et se transformer en rejet chronique.

Des cas de rejet se sont produits dans les proportions suivantes :

- dans l'année suivant la greffe – 31 %
- dans les trois ans suivant la greffe – 41 %

Ces taux de rejet ont laissé les chercheurs perplexes, car ils sont plus élevés que les taux observés chez les personnes séronégatives âgées.

Compte tenu de plusieurs facteurs, les seuls événements statistiquement significatifs associés à un risque accru de rejet étaient les suivants :

- greffon rénal provenant d'un donneur décédé
- prise de cyclosporine

### Retard de fonctionnement du greffon

Même si le nouveau rein est bien transplanté et relié à des vaisseaux sanguins, il risque de ne pas commencer tout de suite à fonctionner; on parle alors de retard de fonctionnement du greffon. Ce

problème s'est produit durant la première semaine suivant la greffe chez 15 % des personnes ayant reçu l'organe d'un donneur vivant et chez 46 % des personnes ayant reçu l'organe d'un donneur mort. Dans les cas de retard de fonctionnement du greffon, le recours temporaire à la dialyse s'est avéré nécessaire.

### Maladies liées au VIH et tests de laboratoire

À la suite de la greffe, quelques personnes ont présenté des maladies liées au VIH à cause des médicaments immunosuppresseurs, comme suit :

- sarcome de Kaposi (KS) de la peau – deux personnes
- infections à levures de la gorge – une personne
- PPC (pneumonie à *Pneumocystis*) – une personne
- crypto (cryptosporidiose) – une personne

Les chercheurs ont constaté que les changements dans le nombre de cellules CD4+ étaient « significativement plus importants chez les patients ayant reçu un traitement précoce par [anticorps anti-cellule-T], comparativement aux personnes n'ayant pas reçu un tel traitement ». Dans l'ensemble, trois ans après la greffe, on n'a remarqué aucune différence cliniquement significative entre ces deux groupes. De plus, les comptes de CD4+ avaient chuté d'environ 50 cellules trois ans après la greffe, sans égard à l'exposition aux anticorps anti-cellule-T.

La charge virale demeurait supprimée chez la plupart des participants; chez 48 personnes, elle est redevenue détectable, mais une seule fois ou deux dans la majorité des cas. Une seule personne avait une charge virale détectable trois ans après sa greffe.

### Infections sérieuses

Sur les 150 receveurs d'organes, près de 40 % ont vécu 140 épisodes d'infection pour lesquels il a fallu les hospitaliser. Les infections en question appartenaient aux catégories suivantes :

- bactériennes – 69 % des cas
- fongiques – 9 % des cas
- virales – 6 % des cas
- parasitaires – 1 % des cas

Dans les autres cas, les chercheurs n'ont pas réussi à déterminer avec certitude la cause ou les causes de l'infection.

Les parties du corps les plus touchées par des infections sérieuses comprenaient les suivantes :

- appareil génito-urinaire
- poumons et gorge
- sang

La majorité des infections sérieuses se sont produites dans les six mois suivant la transplantation.

Les infections étaient plus courantes chez les personnes co-infectées par le virus de l'hépatite C.

### Cancers

Neuf cancers ont été signalés :

- SK – deux cas
- cancer du rein – deux cas
- cancer de la bouche – deux cas
- carcinome à cellules squameuses de la peau – un cas
- carcinome basocellulaire de la peau – un cas
- cancer de la thyroïde – un cas

### Résumé

L'équipe responsable de cette étude de relativement grande envergure a affirmé que ses résultats favorables étaient influencés par les facteurs suivants :

- sélection rigoureuse des participants
- adhésion aux protocoles de prise en charge clinique
- coordination étroite d'équipes de soins réunissant chirurgiens, néphrologues, coordinateurs d'infirmiers, pharmacologistes, travailleurs sociaux, experts du VIH et médecins de soins primaires

Selon l'équipe, son plus grand défi consistait à supprimer suffisamment le système immunitaire pour assurer la survie du greffon sans causer de toxicité. Ce défi est né de ce que les chercheurs appelaient l'interaction « complexe » entre les immunosuppresseurs et certains médicaments anti-VIH, soit les inhibiteurs de la protéase. À l'avenir, cette équipe de transplantation mènera peut-être des expériences sur des médicaments anti-VIH relativement récents comme l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (Isentress), parce que ce dernier pose un très faible risque d'interactions médicamenteuses.

Même si l'on peut substituer le tacrolimus à la cyclosporine pour maintenir l'immunosuppression et réduire le risque de rejet, l'équipe fait valoir que

la cyclosporine possède une activité modeste contre le VIH et le VHC et pourrait donc être utile dans les cas de co-infection.

### Rejet

Les chercheurs se préoccupaient des « taux de rejet étonnamment plus élevés chez les receveurs d'un rein séropositifs, comparativement aux personnes n'ayant pas l'infection au VIH ».

Environ 50 % des épisodes de rejet se sont produits malgré la prise de corticostéroïdes. Une telle résistance aux propriétés immunosuppressives des stéroïdes est une caractéristique d'un rejet agressif. De plus, des rejets de ce genre se sont souvent produits malgré la présence d'un compte de CD4+ faible, situation courante à la suite d'une greffe. Les chercheurs ne peuvent préciser les causes des rejets agressifs observés, mais plusieurs études sont en cours pour explorer l'origine possible de ce problème.

À l'avenir, il est probable que les PVVIH qui auront besoin d'une greffe d'organe seront très malades et auront un compte de CD4+ plus faible et une charge virale plus élevée que les participants à la présente étude. Espérons que les protocoles de transplantation évolueront de sorte à les inclure.

### RÉFÉRENCE :

Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *New England Journal of Medicine*. 2010 Nov 18;363(21):2004-14.

### F. Le sirolimus (rapamycine) — applications potentielles contre l'infection au VIH

À l'heure actuelle, le sirolimus (rapamycine, Rapamune) est utilisé comme médicament immunosuppresseur auprès des patients ayant reçu une greffe d'organe. Cependant, des recherches menées depuis plusieurs années laissent croire que le sirolimus possède aussi des propriétés qui méritent d'être étudiées chez des personnes vivant avec le VIH.

#### À propos du sirolimus

Le sirolimus exerce son effet immunosuppresseur en inhibant une protéine appelée mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères). Cette action sert à désactiver les cellules immunitaires, de sorte qu'elles sont incapables de répondre adéquatement au signal chimique interleukine-2 (IL-2). Les cellules T exposées au sirolimus ne peuvent pas

s'activer et mettre au point leurs capacités anti-infectieuses.

### Co-récepteurs

Outre le récepteur CD4, le VIH a besoin de s'attacher à l'un de deux co-récepteurs pour entrer dans une cellule et l'infecter. On appelle ces co-récepteurs le CCR5 et le CXCR4. Certaines souches du VIH préfèrent cibler le CD4 et le CCR5, alors que d'autres préfèrent le CD4 et le CXCR4. Il existe d'autres souches encore qui peuvent utiliser le CD4 et *soit* le CCR5, *soit* le CXCR4.

### Dans le laboratoire

Des expériences de laboratoire sur des cellules ont permis de découvrir une conséquence inattendue du blocage du signal IL-2 causé par le sirolimus, à savoir que les cellules T et d'autres cellules immunitaires sont incapables d'exprimer (ou de présenter) un grand nombre de co-récepteurs CCR5 à leur surface. On a même observé cet effet en présence de très faibles concentrations de sirolimus, c'est-à-dire des concentrations plus faibles que celles utilisées aux fins d'immunosuppression chez les greffés d'organes. De plus, le sirolimus semble contribuer modestement à protéger les cellules contre des souches du VIH qui ciblent le CXCR4; le mécanisme précis de cet effet du sirolimus n'est pas clair.

D'autres études de laboratoire ont permis de constater que le sirolimus affaiblissait la capacité de répllication des cellules infectées par le VIH.

### Études sur des singes

Des expériences menées sur quelques singes en bonne santé ont révélé que le sirolimus réduisait grandement l'expression de co-récepteurs CCR5 sur les cellules du système immunitaire et du vagin. Cette action vaginale laisse croire qu'on aurait intérêt à créer une crème ou un gel de sirolimus afin d'évaluer son potentiel pour la prévention de la transmission sexuelle du VIS (virus de l'immunodéficience simienne) chez les singes.

### VIH

Des études de faible envergure sur le sirolimus ont été menées auprès de personnes vivant avec le VIH. Lors de ces études, le médicament était utilisé à des fins d'immunosuppression à la suite d'une greffe d'organe. Selon des experts ayant évalué ces études, le sirolimus semblait rehausser les effets antiviraux de la trithérapie sur le VIH, mais aucune augmentation du compte de CD4+ n'a été

constatée. Une de ces études fait l'objet d'un compte rendu détaillé dans la section G de ce numéro de *TraitementSida*.

### Considérations futures

Le sirolimus est prescrit à raison de 2 à 5 mg par jour aux personnes ayant reçu une greffe rénale. À ces doses, le sirolimus atteint des concentrations allant de 4 à 19 nM dans le sang. Lors d'expériences de laboratoire sur des cellules exposées au VIH, une concentration de sirolimus d'à peine 1 nM a réduit considérablement la production de VIH par les cellules infectées. Les souches du VIH utilisées lors de ces expériences ciblaient de préférence le co-récepteur le CCR5. Ainsi, on aurait peut-être intérêt à tester une dose de sirolimus plus faible que celle utilisée après une greffe d'organe dans le cadre d'une étude pilote menée chez des PVVIH. D'autres études sont nécessaires pour déterminer s'il est possible de renforcer l'activité anti-VIH du sirolimus en l'associant à d'autres médicaments comme le maraviroc (Celsentri); rappelons que celui-ci peut masquer le CCR5 et protéger les cellules contre l'infection par le VIH.

Il reste à résoudre une question très importante : de quelle façon le sirolimus interagit-il avec les médicaments utilisés contre l'infection au VIH? Les équipes de transplantation ont souvent trouvé qu'il fallait ajuster la dose d'immunosuppresseurs comme la cyclosporine, le sirolimus et le tacrolimus lorsque ces médicaments étaient donnés à des personnes séropositives recevant des inhibiteurs de la protéase.

Il se pourrait bien que le sirolimus soit utilisé dans le cadre d'expériences futures conçues pour évaluer son effet sur la prévention et le traitement du VIS chez les singes. On aurait aussi intérêt à évaluer son activité anti-VIH chez des PVVIH, et plus particulièrement celles ayant reçu une greffe d'organe. Idéalement, ce potentiel du sirolimus serait exploré dans le cadre d'études rigoureusement conçues où les participants seraient suivis de très près.

### RÉFÉRENCES :

1. Donia M, McCubrey JA, Bendtzen K, et al. Potential use of rapamycin in HIV infection. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010 Dec;70(6):784-93.
2. Heredia A, Latinovic O, Gallo RC, et al. Reduction of CCR5 with low-dose rapamycin enhances the antiviral activity of vicriviroc against both sensitive and drug-resistant HIV-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2008 Dec 23;105(51):20476-81.

3. Gilliam BL, Heredia A, Devico A, et al. Rapamycin reduces CCR5 mRNA levels in macaques: potential applications in HIV-1 prevention and treatment. *AIDS*. 2007 Oct 1;21(15):2108-10.

## G. Le sirolimus en monothérapie à la suite d'une greffe du foie

Le sirolimus (rapamycine, Rapamune) est un médicament immunosuppresseur qui possède aussi une activité modeste contre certaines tumeurs et le VIH. Contrairement à beaucoup d'autres médicaments utilisés pour supprimer le système immunitaire, le sirolimus ne cause pas de dommages aux reins et n'augmente pas le risque de diabète. Des chercheurs italiens ont mené une étude pilote où le sirolimus était le seul traitement immunosuppresseur donné à des personnes séropositives ayant reçu une greffe d'organe. Leurs résultats sont prometteurs, mais doivent être confirmés par un essai clinique rigoureux.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 14 participants (12 hommes, 2 femmes), dont dix co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C. Ils avaient en moyenne un compte de CD4+ de 275 cellules et une charge virale inférieure à 50 copies/ml, et se trouvaient sur la liste d'attente pour une greffe du foie depuis huit mois en moyenne. La moitié des participants avaient un cancer du foie. Selon le système de notation MELD, en l'absence de greffe hépatique, le risque de mourir dans les trois mois s'élevait à 20 % pour ces participants. La trithérapie a été interrompue juste avant la greffe puis recommencée deux semaines plus tard.

### Résultats

Tout de suite après la greffe, on a prescrit un traitement immunosuppresseur à base de cyclosporine ou de tacrolimus (Prograf), en association avec de la prednisone.

Dans six cas, les chercheurs ont remplacé la cyclosporine par le sirolimus, en moyenne 67 jours après la greffe, à cause d'une dysfonction rénale (cinq cas) ou de l'apparition de lésions cutanées (un cas) du sarcome de Kaposi (SK).

Dans tous les cas, l'état des participants recevant du sirolimus s'améliorait à mesure que leur fonction rénale revenait à la normale et que leurs lésions du SK se résorbaient. De plus, après la disparition de celles-ci, les techniciens ne pouvaient

plus détecter le virus responsable du SK (HHV8; virus de l'herpès humain 8) dans le sang du participant en question.

Un rejet aigu léger s'est produit chez une personne recevant le sirolimus, mais le problème s'est résolu grâce à l'ajout, pendant dix jours, de l'immunosuppresseur méthylprednisone. Par contraste, notons que trois cas de rejet aigu se sont produits chez les personnes qui continuaient de prendre la cyclosporine ou le tacrolimus.

À la suite de la greffe, l'infection au virus de l'hépatite C (VHC) s'est réactivée chez sept personnes recevant la cyclosporine ou le tacrolimus. Chez deux autres personnes porteuses du VHC qui recevaient le sirolimus, cette infection s'est résorbée.

### Survie

Quatre personnes sont mortes — deux sous cyclosporine ou tacrolimus et deux sous sirolimus. Dans ces cas-ci, la mort s'est produite des suites d'infections fongiques et bactériennes graves. Chez les personnes ayant reçu de la cyclosporine ou du tacrolimus, les décès étaient attribuables à une insuffisance cardiaque et à une infection bactérienne grave. Après 50 mois d'observation, les taux de survie des participants sous sirolimus ou tacrolimus/cyclosporine étaient semblables, soit 68 % environ.

### Effets secondaires

Le sirolimus peut causer des effets secondaires, notamment une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang qui, à la longue, peut accroître le risque de maladies cardiovasculaires. Dans tous les cas, ce problème a été réglé grâce à la prise d'hypolipémiants (médicaments qui réduisent les taux de lipides).

On doit faire preuve de prudence pour bien interpréter les résultats de cette étude. Puisqu'il ne s'agit pas d'un essai clinique randomisé, l'étude comporte un risque non intentionnel de facteurs confusionnels et d'interprétations faussées. Les chercheurs ne peuvent donc affirmer avec certitude que le sirolimus a procuré des bienfaits additionnels aux participants.

### RÉFÉRENCES :

1. Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, et al. First report on a series of HIV patients undergoing rapamycin monotherapy after liver transplantation. *Transplantation*. 2010 Mar 27;89(6):733-8.

---

2. Baccarani U, Adani GL, Tavio M, et al. mTOR immunosuppression in HIV-positive liver transplant recipients. *Transplantation*. 2010 Nov 15;90(9):1039-40.

---

## H. L'ajustement de la dose de tacrolimus en présence d'un traitement anti-VIH

Plusieurs médicaments donnés à la suite d'une greffe d'organe interagissent avec les médicaments utilisés pour le traitement de l'infection au VIH, et plus particulièrement les inhibiteurs de la protéase. À cause de ces interactions, les médicaments donnés aux greffés peuvent atteindre des concentrations dangereuses dans le corps, ce qui peut intensifier leurs effets immunosuppresseurs et augmenter les risques d'effets secondaires comme des lésions rénales ou le diabète. Les traitements donnés aux receveurs d'organes séropositifs devraient s'améliorer à mesure que les chercheurs acquièrent de l'expérience auprès de cette population.

Des médecins à Bonn et à Francfort, en Allemagne, ont récemment étudié plusieurs cas d'interactions médicamenteuses survenues depuis une décennie chez des receveurs d'organes séropositifs ou des PVVIH qui suivaient une thérapie immunosuppressive pour d'autres raisons. Bien que l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir (Isentress) ait peu figuré dans les expériences de l'équipe allemande, ses données laissent penser que ce médicament a un faible potentiel d'interaction avec les immunosuppresseurs. Nous résumons dans cette section quelques rapports de cas signés par les médecins allemands, ainsi qu'un rapport provenant de New York.

### Cas 1

En 2008, un homme de 45 ans, co-infecté par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB), a fait l'objet d'une greffe du foie à cause d'une grave insuffisance hépatique. Avant sa chirurgie, son compte de CD4+ était de 175 cellules et sa charge virale était inférieure à 50 copies/ml.

À la suite de la greffe, le patient a reçu une combinaison complexe de médicaments anti-VIH qui incluait les produits suivants :

- saquinavir (Invirase) – 1 000 mg deux fois par jour
- lopinavir-ritonavir (Kaletra) – 400-100 mg deux fois par jour
- dose additionnelle de ritonavir (Norvir) – 100 mg deux fois par jour

- 3TC (lamivudine) – 150 mg deux fois par jour
- ténofovir (Viread) – 245 mg une fois par jour

Pour protéger le nouveau foie contre le système immunitaire, on a prescrit les immunosuppresseurs suivants :

- mycophénolate (CellCept) – 500 mg deux fois par jour
- corticostéroïdes – 4 mg une fois par jour
- tacrolimus (Prograf) – 0,5 mg une fois tous les 9 à 21 jours, selon sa concentration dans le sang

Les médecins ont vérifié très régulièrement les concentrations de médicaments dans le sang du patient. Ils ont trouvé des taux anormalement élevés de tacrolimus et de lopinavir et un taux étonnamment faible de saquinavir.

Les médecins ont réduit la dose de tacrolimus à 0,02 mg, une fois par jour, puis l'ont augmentée graduellement jusqu'à 0,06 mg, une fois par jour. Cette deuxième dose représente à peu près 1 % de la dose prescrite normalement à la suite d'une greffe d'organe. Cette dose a donné lieu à un taux sanguin de tacrolimus de 6,6 ng/ml. Après cette importante réduction de la dose de tacrolimus, les concentrations sanguines des inhibiteurs de protéase se sont normalisées.

### Cas 2

En 2004, voyant que son état de santé se détériorait à cause d'une insuffisance hépatique, un homme de 34 ans, co-infecté par le virus de l'hépatite C (VHC), s'est fait greffer un nouveau foie. Il suivait une thérapie anti-VIH comprenant des doses standards des médicaments suivants :

- AZT (Retrovir, zidovudine)
- abacavir (Ziagen)
- ténofovir (Viread)

Il a également reçu un traitement contre le VHC qui a réussi à le guérir de cette infection. À la suite de sa greffe, pendant qu'il prenait l'immunosuppresseur cyclosporine (Neoral, Sandimmune), le patient a vécu deux épisodes de rejet. Ses médecins ont alors ajouté de fortes doses de prednisone à sa combinaison, ce qui leur a permis de supprimer son système immunitaire et d'empêcher le rejet définitif de son foie greffé. Il n'empêche que les médecins ont remplacé la cyclosporine par le tacrolimus, 3 mg par jour, à la suite du deuxième épisode de rejet, qui s'est produit 17 mois après la greffe,

Les taux d'enzymes hépatiques du patient ont augmenté subséquemment, laissant soupçonner la présence d'inflammation et de lésions au foie. Les médecins ont ensuite remplacé l'AZT par les inhibiteurs de la protéase fosamprénavir (Lexiva, Telzir) et ritonavir, à des doses de 700 mg et de 100 mg respectivement, en deux prises quotidiennes. Ce changement a provoqué une hausse vertigineuse du taux de tacrolimus dans le sang du patient. Ses médecins ont donc réduit la dose de ce médicament à 0,08 mg, une fois par jour. Les doses de la médication du patient sont restées stables par la suite. À l'heure actuelle, ses enzymes hépatiques ne sont que légèrement élevées, son compte de CD4+ se situe à 319 cellules, et sa charge virale est inférieure à 50 copies/ml.

### Cas 3

Un homme de 44 ans, co-infecté par le VIH et le VHC, a reçu une greffe du foie en 2002. À ce moment-là, sa thérapie anti-VIH comportait les médicaments suivants :

- saquinavir – 1 000 mg, deux fois par jour
- lopinavir-ritonavir – 400-100 mg, deux fois par jour
- 3TC – 150 mg, deux fois par jour

L'immunosuppression a été accomplie à l'aide des trois médicaments suivants :

- cyclosporine
- mycophénolate
- prednisone

Plusieurs années plus tard, le patient se trouvait aux prises avec une dysfonction rénale, attribuable vraisemblablement à la toxicité de la cyclosporine. Ses médecins ont donc remplacé cette dernière par le tacrolimus à raison de 0,02 mg, deux fois par jour. De plus, le saquinavir et le lopinavir ont été remplacés par le darunavir (Prezista) à raison de 600 mg, deux fois par jour. Sa dose de tacrolimus a été fixée à 0,01 mg le matin et à 0,02 mg le soir.

Deux ans plus tard, les concentrations sanguines de ses médicaments se situaient encore dans la zone escomptée, son compte de CD4+ était de 739 cellules et sa charge virale était inférieure à 50 copies/ml.

### Cas 4

Un homme de 60 ans, co-infecté par le VIH et le VHB, a développé un cancer du foie. Au moment de son diagnostic, en 2007, il ne suivait pas de trithérapie. Il a reçu une greffe du foie et s'est fait

prescrire la combinaison suivante de médicaments anti-VIH aux doses standards :

- AZT, 3TC et ténofovir

La dose de tacrolimus a été fixée à 1 mg, deux fois par jour. La mycophénolate et des corticostéroïdes ont été utilisés à titre d'immunosuppresseurs d'appoint.

Deux ans et demi plus tard, les reins du patient se sont mis à mal fonctionner, ce qui a porté ses médecins à soupçonner la toxicité du ténofovir. Celui-ci a été remplacé par le raltégravir (Isentress) à raison de 400 mg, deux fois par jour. Ses taux de raltégravir et de tacrolimus se trouvaient dans les zones escomptées.

### Cas 5

Un homme de 45 ans souffrant de la maladie de Crohn (inflammation de l'appareil digestif) a reçu un traitement à long terme par corticostéroïdes. Les os du patient se sont beaucoup amincis par la suite (effet secondaire connu des corticostéroïdes). Ses médecins ont remplacé le stéroïde par le tacrolimus à raison de 2 mg, deux fois par jour. Pour son traitement anti-VIH, on avait recours aux doses standards de raltégravir et de ténofovir + FTC (Truvada). Cette combinaison n'a pas eu d'impact sur le taux sanguin de tacrolimus, et vice versa.

### Atazanavir

Dans un rapport différent, des médecins du New York–Presbyterian Hospital ont récemment rendu compte de leur expérience en matière d'interactions médicamenteuses. Les médecins en question suivaient un homme de 53 ans co-infecté par le VIH et le VHB dont les reins étaient gravement endommagés à cause d'un diabète et d'une tension artérielle supérieure à la normale. Le compte de CD4+ du patient se situait à 451 cellules, et sa charge virale était inférieure à 50 copies/ml. Il prenait les médicaments suivants :

- atazanavir (Reyataz) 400 mg + Kivexa (abacavir + 3TC)

Les médecins ont suspendu la trithérapie du patient le jour de la greffe, puis l'ont recommencée 48 heures plus tard. Il a reçu dans un premier temps les immunosuppresseurs suivants :

- anticorps anti-cellule-T
- méthylprednisone – 500 mg
- mycophénolate – 2 g par jour
- tacrolimus – 0,5 mg par jour

À l'aide d'analyses sanguines très régulières, les médecins ont observé des changements inhabituels dans le taux de tacrolimus du patient. Le taux augmentait après la prise d'une dose, mais diminuait six heures plus tard, passant sous le niveau nécessaire pour être efficace. Heureusement, la prise d'anticorps anti-cellule-T a causé une immunosuppression temporaire qui a permis d'éviter le rejet de l'organe tout en donnant aux médecins le temps d'effectuer quelques expériences avec diverses doses de tacrolimus.

Ces expériences ont amené les médecins à conclure que la meilleure dose de tacrolimus était de 1,5 mg, toutes les 12 heures. Selon l'équipe de transplantation, un tel ajustement de la dose de tacrolimus sort de l'ordinaire car, dans ses expériences auprès d'autres PVVIH recevant des inhibiteurs de la protéase comme le darunavir + ritonavir, la dose de tacrolimus ne pouvait être fixée qu'à 0,5 mg, deux fois par semaine, pour accomplir une immunosuppression suffisante. Après son expérience auprès de ce patient particulier, l'hôpital a modifié son protocole et mène dorénavant des expériences *avant* d'effectuer des greffes chez des PVVIH; le protocole consiste maintenant à prescrire de faibles doses de tacrolimus et à mesurer par la suite les concentrations sanguines du médicament. Ce changement n'a donné lieu qu'à des modifications post-transplantation mineures.

Trois mois après la greffe, la charge virale du patient demeure sous le seuil des 50 copies/ml, son compte de CD4+ se situe à 279 cellules, et son état général est stable.

Tous ces rapports publiés depuis une décennie permettent de souligner la complexité des interactions médicamenteuses pouvant se produire lorsque des immunosuppresseurs et des inhibiteurs de la protéase sont utilisés en même temps. Même si le raltégravir figurait peu dans les expériences menées par les médecins allemands, leur rapport laisse croire que ce médicament n'interagit pas avec les immunosuppresseurs d'usage courant.

#### RÉFÉRENCES :

1. Bickel M, Anadol E, Vogel M, Hofmann WP, et al. Daily dosing of tacrolimus in patients treated with HIV-1 therapy containing a ritonavir-boosted protease inhibitor or raltegravir. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010 May;65(5):999-1004.
2. Tsapepas DS, Webber AB, Aull MJ, et al. Managing the atazanavir-tacrolimus drug interaction in a renal transplant recipient. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011 Jan 15;68(2):138-42.

## I. La transplantation du foie chez les cancéreux atteints du VIH

La co-infection par le virus de l'hépatite B ou C peut causer la dégradation rapide du foie chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). En effet, ces deux virus de l'hépatite risquent à la longue de causer l'insuffisance hépatique, le cancer du foie et la mort. Plusieurs études ont permis de constater que, dans les pays à revenu élevé, environ 25 % des décès de PVVIH par causes hépatiques étaient attribuables aux suites d'un cancer du foie. Pour certaines personnes séronégatives atteintes d'un cancer du foie, une greffe hépatique peut leur sauver la vie.

Des chercheurs en France ont mené une étude pour évaluer les risques et les bienfaits de la transplantation du foie chez les PVVIH souffrant d'un cancer hépatique et co-infectés par l'hépatite B (VHB) ou C (VHC). Leurs résultats indiquent un taux de succès élevé.

### Détails de l'étude

Entre 2003 et avril 2008, 147 patients (124 hommes et 23 femmes) ont été envoyés en consultation à l'Hôpital Paul Brousse de Villejuif, à cause d'un cancer du foie. Le diagnostic dans ces cas était fondé sur les résultats d'un tomodensitogramme ou d'une biopsie.

On a convoqué des réunions auprès d'une grande équipe de spécialistes pour passer en revue les résultats d'évaluations médicales et prendre des décisions quant à l'admissibilité des patients à une greffe du foie. Les spécialistes en question étaient les suivants :

- chirurgiens spécialistes du foie
- hépatologues
- virologistes
- oncologues
- radiologues

Les personnes qui n'ont pas été incluses sur la liste d'attente en vue d'une greffe présentaient les complications suivantes :

- hémorragies spontanées des vaisseaux sanguins près de la ou les tumeur(s)
- présence de tumeurs à l'extérieur du foie
- antécédents d'autres cancers au cours des cinq dernières années

Les évaluations ont révélé que, sur les 147 patients, 86 avaient de graves lésions au foie. Spécifiquement, ces 86 personnes, dont 21 étaient

séropositives, étaient atteintes d'une cirrhose hépatique, ce qui veut dire que les tissus sains de leur foie avaient été remplacés par du tissu cicatriciel inutile.

Les chirurgiens ont transplanté des greffons ou des segments de foie. À la suite des greffes, l'immunosuppression a été accomplie grâce à une combinaison de médicaments à base de cyclosporine ou de tacrolimus. Tous les patients ont reçu des corticostéroïdes, qui ont ensuite été abandonnés graduellement entre trois et six mois après la transplantation. Les patients ont fait l'objet d'un suivi médical exhaustif et d'échographies hépatiques.

Le profil de base des 21 participants séropositifs figurant sur la liste d'attente en vue d'une greffe hépatique était le suivant :

- 85 % d'hommes, 15 % de femmes
- âge – 48 ans
- co-infection par le VHB – 9 %
- co-infection par le VHC – 80 %
- co-infection par le VHB et le VHC – 9 %

Selon un système de notation appelé MELD (modèle d'insuffisance hépatique terminale) qui sert bien à la prévision de la survie, la plupart des patients séropositifs sur la liste d'attente présentaient un faible risque de mourir dans les trois prochains mois.

### Résultats — sur la liste d'attente

Pendant qu'ils attendaient leur greffe, 61 % des patients séropositifs ont subi une chimioembolisation transartérielle ou TACE. Lors de cette intervention, le médecin, s'orientant à l'aide d'une radiographie ou d'une autre numérisation, utilise un mince tube flexible pour pénétrer dans l'artère qui irrigue de sang neuf le foie, ainsi que toute tumeur qui pourrait s'y trouver. Une chimiothérapie à faible dose est ensuite administrée par le tube pour arroser et endommager la tumeur. Lorsque la chimiothérapie est terminée, les petits vaisseaux sanguins qui approvisionnent en sang la tumeur sont bloqués. Ces deux actions aident à ralentir la croissance des tumeurs et peuvent prolonger la survie des personnes sur la liste d'attente.

### AFP

L'évaluation de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) est un élément important des soins donnés aux personnes souffrant d'un cancer du foie. L'AFP n'a pas de fonction connue chez les adultes en santé. Cependant, le taux d'AFP augmente dans certaines situations, comme en présence d'un cancer du

testicule, d'un cancer du foie ou de tumeurs ayant atteint le foie à partir d'autres régions du corps.

### Quitter la liste d'attente

Les chercheurs ont observé la tendance suivante : les patients séropositifs étaient plus susceptibles de quitter la liste d'attente avant de subir une greffe du foie. Leur départ survenait habituellement dans les six mois suivant leur inclusion sur la liste. Il est probable que ce taux d'abandon plus élevé était attribuable à la dégradation de l'état de santé des personnes concernées, car les dossiers médicaux indiquaient que le taux d'AFP augmentait plus rapidement chez les patients séropositifs, ce qui laisse soupçonner l'extension du cancer à l'intérieur du foie et l'apparition de complications. Toutes les personnes, séropositives ou séronégatives, qui ont quitté prématurément la liste d'attente sont mortes subséquemment. Notons qu'aucune des personnes séropositives ayant quitté la liste d'attente n'avait un compte de CD4+ inférieur à 100 cellules.

### Transplantation

Seize personnes séropositives et 58 personnes séronégatives sur la liste d'attente ont fini par subir une greffe. Dans les deux mois suivant la chirurgie, les trois personnes suivantes sont mortes :

- une personne séronégative et une personne séropositive des suites d'une artère éclatée menant au foie
- une personne séronégative des suites d'insuffisances organiques multiples

### Taux de survie globaux

Après un an

- personnes séropositives – 81 %
- personnes séronégatives – 74 %

Le cancer du foie est revenu chez 31 % des patients séropositifs ayant reçu une greffe, comparativement à 15 % des personnes séronégatives. Cette différence n'est pas significative sur le plan statistique, sans doute parce que le nombre de personnes utilisées à des fins de comparaison était relativement faible. Quatre PVVIH dont le cancer est revenu sont mortes. De plus, dans les cas où le cancer revenait, les PVVIH semblaient mourir deux fois plus vite que les personnes séronégatives. Selon les chercheurs, chez les patients sur la liste d'attente, une augmentation du taux d'AFP de plus de 15 g/uL par mois permettait de prévoir avec beaucoup d'exactitude la récurrence du cancer du foie à la suite de la greffe.



---

Les chercheurs français ont souligné que leur étude soulevait plusieurs questions importantes :

- Le contrôle régulier du taux d'AFP des patients sur les listes d'attente est très utile pour prévoir (1) la survie avant la greffe et (2) le risque de récurrence du cancer du foie après la greffe.
- Étant donné qu'aucun des patients séropositifs sur la liste d'attente n'a quitté celle-ci à cause d'un faible compte de CD4+, un traitement contre le cancer du foie pourrait aider les PVVIH sur les listes d'attente à survivre jusqu'à ce qu'un organe soit disponible.

Cette étude a été menée auprès d'un faible nombre de patients séropositifs qui ont fait l'objet d'un suivi relativement court à la suite de leur greffe. Il faut donc interpréter ces résultats avec prudence. Il n'empêche que cette étude a fourni des données précieuses qui pourraient sauver la vie d'autres PVVIH qui attendent une greffe du foie.

#### RÉFÉRENCES :

1. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: The ONCOVIH study. *International Journal of Cancer*. 2011 Jan 4. [Epub ahead of print].
  2. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer*. 2011 Mar 1;117(5):1089-96.
  3. Vibert E, Duclos-Vallée JC, Ghigna MR, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2011 Feb;53(2):475-82.
-

### 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 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/sida 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 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 santé publique du Canada — ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles — n'assume 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 vues de l'Agence de santé publique du Canada.

### La reproduction de ce document

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué 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, appelez CATIE au 1.800.263.1638.*

### Crédits

*Auteur*  
*Révision*  
*Traduction*

Sean Hosein  
RonniLyn Pustil  
Alain Boutilier

© CATIE, vol. 23, n°2  
mars 2011

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE  
ATI-60191F  
(also available in English, ATI-60191E)

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

### Les publications de CATIE

**TraitementSida**—une publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements VIH/sida (8 numéros par an). Abonnez-vous à *TraitementSida* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne. Pour vous abonner cliquez [www.catie.ca/mailing.nsf/Subscribef](http://www.catie.ca/mailing.nsf/Subscribef) ou contactez CATIE à 1-800-263-1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

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

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

*Également dans la série de guides pratiques :*

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

**Vision positive**—Santé holistique, informations et perspectives à l'intention des PVVIH/sida.

**Feuillets d'information et suppléments alimentaires** 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.

**pré\*fix**—Un guide sur la réduction des méfaits à l'intention des consommateurs de drogues séropositifs.

### Communiquez avec nous

par courrier électronique : [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca)  
via le Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)  
par téléphone : 416.203.7122  
(sans frais) 1.800.263.1638  
par télécopieur : 416.203.8284  
par la poste : 555, rue Richmond Ouest,  
bureau 505  
Toronto (Ontario) M5V 3B1  
Canada