

À l'heure actuelle, plus de 1,400 Canadiens reçoivent du Kaletra par le biais de l'accès élargi. Abbott a affirmé qu'il continuerait d'offrir gratuitement le médicament à ces personnes jusqu'à ce que le coût du médicament soit pris en charge par les provinces et les territoires. L'approvisionnement d'un mois de Kaletra devrait coûter 600 \$ environ.

Conservation

Aucune réfrigération des capsules de Kaletra n'est nécessaire pourvu qu'elles soient conservées à une température n'excédant pas 25°C (77°F) et qu'elles soient utilisées dans les deux mois. La formulation liquide de Kaletra peut être conservée à température ambiante pendant deux mois. Si elle est réfrigérée, elle peut être conservée jusqu'à la date de péremption.

Effets Secondaires

Kaletra peut donner lieu aux effets secondaires suivants:

- diarrhées
- selles fréquentes
- faiblesse ou fatigue
- maux de tête
- nausées
- vomissements

Mise en garde

Des cas de pancréatite – une inflammation douloureuse du pancréas – ont été signalés chez des personnes utilisant Kaletra. Dans certains cas, cette complication s'est avérée mortelle. Selon le fabricant de Kaletra, une pancréatite devrait être soupçonnée en présence des symptômes ou des signes suivants:

- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales
- niveau élevé des enzymes amylase ou lipase dans le sang

Interactions médicamenteuses

Kaletra ne devrait pas être utilisé avec les substances suivantes:

- médicaments contre les maladies du cœur – Tambocor (flécaïnide), Rythmol (propafénone)
- antihistaminiques – Hismanal (astémizole), Seldane (terfénaire)
- dérivés de l'ergotamine – Ergonovine, Ergomar
- agents antipsychotiques – Orap (pimozide)
- sédatifs – Versed (midazolam), Halcion (triazolam)
- plantes médicinales – millepertuis
- agents hypolipidémiantes – Mevacor (lovastatine), Pravachol (pravastatine)

D'autres effets secondaires et interactions médicamenteuses seront énumérés dans un feuillet d'information sur Kaletra que CATIE publiera en avril 2001.

B. Des chercheurs canadiens tentent de guérir le système immunitaire

Situation

Sitôt entré dans l'organisme, le VIH se met à affaiblir la faculté du système immunitaire de combattre les microbes, notamment le VIH lui-même. De nombreuses recherches sur le sida visent à restaurer la capacité du système immunitaire à lutter contre le VIH.

Le recours à la multithérapie antirétrovirale fortement active permet habituellement d'accroître le nombre de cellules CD4+, de cellules CD8+ et d'autres cellules au fur et à mesure que la charge virale diminue. Ces changements se maintiennent chez les gens qui peuvent tolérer ces traitements tout en restant fidèles à leur programme de traitement. En plus d'augmenter le nombre de cellules immunitaires, la multithérapie semble améliorer la faculté de celles-ci de combattre les microbes responsables de complications graves chez les PVVIH/sida.

Malheureusement, de nombreuses équipes de recherche ont trouvé que la capacité du système immunitaire de lutter contre le VIH ne s'améliorait pas sous l'effet de la multithérapie. Face à l'incapacité de la thérapie de restaurer intégralement le système immunitaire, certains chercheurs ont proposé l'utilisation d'immunostimulants pour aider à «guérir l'immunité». Une explication possible de la restauration incomplète de l'immunité pourrait résider dans l'impact à long terme des traitements sur le système immunitaire. La multithérapie antirétrovirale possède une puissante activité anti-VIH, mais elle peut également perturber certaines des fonctions subtiles du système immunitaire. Cela peut être utile à court terme car certaines parties d'un système immunitaire infecté par le VIH deviennent hyperactives. Mais, à long terme, l'effet des médicaments sur les fonctions immunitaires risque d'être nuisible.

Afin de comprendre l'impact de la multithérapie sur le système immunitaire, il serait peut-être intéressant d'évaluer l'effet de chacune des catégories de médicaments anti-VIH séparément avant de les étudier ensemble. Par exemple, il est possible que les analogues nucléosidiques, ou nucléosides (AZT, 3TC, etc.), exercent un effet différent sur le système immunitaire que les inhibiteurs de la protéase (IP).

Des chercheurs à Ottawa ont mené une étude de deux ans chez des PVVIH/sida qui utilisaient majoritairement deux médicaments seulement, à savoir les IP saquinavir et ritonavir. (Remarque : La prescription de cette combinaison constitue une pratique très inhabituelle et est considérée comme inappropriée. Rappelons cependant qu'il s'agissait dans ce cas d'un essai clinique rigoureusement planifié. Ne tentez pas cela chez vous.)

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 42 sujets qui n'avaient jamais été exposés aux IP et leur ont donné un minimum de 400 mg de ritonavir et de 400 mg de saquinavir, deux fois par jour. Les sujets dont la charge virale se situait au-dessus de 200 copies après 12 semaines ont été autorisés à ajouter les nucléosides d4T (Zerit) et 3TC (Epivir) à leur régime. Voici le profil des sujets au début de l'étude :

- numération CD4+ moyenne – 286 cellules
- numération CD8+ moyenne – 799 cellules
- charge virale moyenne – moins de 200 copies

Après deux ans de traitement, les sujets recevaient les traitements suivants dans les proportions indiquées :

- deux IP seulement – 66 %
- deux IP et deux nucléosides – 33 %

Quatre sujets avaient une charge virale au-dessus de 200 copies. Dans un cas, la montée de la charge virale était attribuable à une interruption temporaire du traitement. Chez les deux autres, les augmentations de charge virale ont été temporaires.

Mais sont-elles fonctionnelles?

On a beau avoir beaucoup de cellules CD4+ et CD8+, il reste à voir si elles fonctionnent. Les chercheurs ont effectué plusieurs analyses sanguines pour évaluer la réponse des cellules immunitaires au VIH.

Selon leurs résultats, seulement 5 % des sujets avaient des cellules T qui étaient capables de reconnaître et de s'attaquer au VIH au début de l'étude. À la fin de la deuxième année de l'étude, ce chiffre s'élevait à 50 %. Cela risque de sembler décevant, mais il faut se rappeler que le VIH met de nombreuses années à abîmer le système immunitaire, et il est probable que la restauration de ce dernier prenne beaucoup de temps aussi.

Les chercheurs estiment que la fonction immunitaire de ces patients s'est améliorée parce que la multithérapie avait réussi à supprimer leur charge virale. En effet, ils ont trouvé que toute

augmentation temporaire de la charge virale affaiblissait la faculté du système immunitaire de lutter contre les microbes (lors de simulations). L'existence d'un lien entre la charge virale et l'affaiblissement de la réponse immunitaire devrait être prise en considération par toute personne qui envisage un « congé thérapeutique » ou une « interruption stratégique du traitement » (ITS).

Qui répond le mieux à la multithérapie?

Les chercheurs ont évalué plusieurs facteurs en vue d'identifier les sujets les plus susceptibles de présenter une forte réponse immunologique au VIH sous l'effet de la multithérapie. Ces facteurs ont compris les suivants :

- numération CD4+
- charge virale
- âge
- utilisation antérieure de nucléosides

Les chercheurs n'ont relevé aucun lien entre ces facteurs et le développement d'une réponse anti-VIH.

Il est intéressant de constater que 66 % des participants à cette étude se sont fiés à une double association d'inhibiteurs de la protéase (sans nucléoside) pour supprimer la charge virale. Cela pourrait expliquer pourquoi la restauration immunitaire observée chez ces sujets a été plus remarquable que lors de plusieurs études antérieures. Ces autres recherches ont habituellement porté sur des combinaisons de médicaments anti-VIH qui incluaient des nucléosides. Il se peut que l'effet à long terme des nucléosides affaiblisse la réponse immunitaire chez certaines PVVIH/sida. Il sera important de continuer à étudier l'impact des médicaments anti-VIH sur le système immunitaire si on souhaite mettre au point des thérapies qui soient sécuritaires et efficaces à long terme. Plusieurs études sont en cours pour comparer des régimes comportant des nucléosides à des régimes qui n'en comportent pas. Les résultats préliminaires de ces études devraient être publiés l'année prochaine.

Lipodystrophie

Nous avons hâte de connaître les résultats d'une analyse plus poussée de ces données, notamment en ce qui concerne le lien entre des régimes spécifiques et le risque d'effets secondaires tels que :

- diabète
- maladie cardiovasculaire
- affaiblissement des os
- perte de graisses
- dépôts de graisses

L'analyse préliminaire des résultats porte à croire que les sujets recevant des nucléosides étaient plus susceptibles de perdre de la graisse au niveau du visage et des fesses que les sujets qui n'en recevaient pas. (JB Angel, communiqué personnel, 2001)

Découvertes importantes

Les congés thérapeutiques, ou interruptions stratégiques du traitement, sont accueillis à bras ouverts par certaines PVVIH/sida qui en ont marre des effets secondaires de la multithérapie ou qui ne veulent plus gober une poignée de pilules chaque jour. Rappelons toutefois que les congés thérapeutiques risquent de réexposer le système immunitaire au VIH après une longue période de suppression virale.

L'un des messages importants à découler de cette étude est le suivant : le rétablissement du système immunitaire prend du temps et le type de thérapie utilisé semble revêtir une importance. Nous savons aussi qu'une suppression prolongée de la charge virale procure des bienfaits. Tout congé thérapeutique doit donc être planifié soigneusement et en fonction de plusieurs facteurs. Il est donc probable que la mise au point de médicaments moins toxiques et plus efficaces soit plus souhaitable comme moyen de maîtriser l'infection au VIH.

RÉFÉRENCES

1. Tovo P-A. Highly active antiretroviral therapy inhibits cytokine production in HIV-uninfected subjects. *AIDS* 2000;14(6):743-744.
2. Rinaldo CR, Huang X-L, Fan Z, et al. Anti-human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) CD8+ T-lymphocyte reactivity during combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with advanced immunodeficiency. *Journal of Virology* 2000;74(9):4127-4138.
3. Stranford SA, Ong JC, Martinez-Mariño B, et al. Reduction in CD8+ cell noncytotoxic anti-HIV activity in individuals receiving highly active antiretroviral therapy during primary infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001;98(2):597-602.
4. Angel JB, Parato KG, Kumar A, et al. Progressive human immunodeficiency virus-specific immune recovery with prolonged viral suppression. *Journal of Infectious Diseases* 2001;183:546-554.

II AGENTS ANTI-INFECTIEUX

A. Le millepertuis s'avère inutile contre l'hépatite C

Situation et résumé

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une plante médicinale utilisée pour le traitement des états de dépression légers ou modérés. L'hypericine est un composé qui se trouve dans la tige et les pétales des fleurs de millepertuis. Des équipes de recherche au Canada, aux États-Unis, en Israël et en Europe ont mené des expériences de laboratoire sur l'hypericine et d'autres composés extraits du millepertuis au cours de la dernière décennie. Dans le cadre de ces expériences, l'hypericine a fait preuve d'une activité antivirale contre l'herpès, le sida et des maladies ressemblant à l'hépatite chez des animaux. Encouragés par ces résultats, des chercheurs à New York ont décidé de mener une étude pour évaluer l'activité antivirale de l'hypericine chez des personnes atteintes d'hépatite C (VHC). Selon cette équipe, un traitement oral à l'hypericine pendant deux mois n'a eu aucune activité décelable contre l'hépatite C. Cependant, la substance aurait causé des effets secondaires temporaires « considérables ».

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 19 adultes (4 femmes, 15 hommes) infectés par le VHC qui avaient tous des niveaux élevés des éléments suivants dans le sang :

- virus de l'hépatite C
- enzymes hépatiques (signe possible de dommages au foie)

Aucun des sujets n'était enceinte, n'utilisait de substances intoxicantes ou n'avait d'infection au VIH. Douze sujets ont reçu de l'hypericine à faible dose, à savoir 0,05 mg par kg de poids corporel par jour pendant deux mois. Les sept autres ont reçu le composé à raison de 0,1 mg par kg de poids corporel par jour pendant deux mois, c'est-à-dire à forte dose. Comme l'hypericine peut accroître la sensibilité au soleil, les sujets ont été encouragés à porter un chapeau, des gants et de l'écran solaire à l'extérieur.

Résultats – effets secondaires

Sept des 12 sujets qui ont reçu de l'hypericine à faible dose et tous les sujets qui en ont reçu à forte dose ont présenté des effets secondaires, notamment une
