

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

► **Les inhibiteurs d'entrée** représentent une nouvelle classe de médicaments anti-VIH prometteurs dont le T20 est le plus avancé

Le yo-yo de l'espoir et du désespoir, selon Éric

Diagnostiqué séropositif au VIH en 1987, Éric vit en Normandie mais se fait suivre, depuis 1991, en banlieue parisienne à l'hôpital Paul-Brousse de Villejuif. En échappement multiple, il a été admis dans le protocole de phase III du T20. Il témoigne des effets du nouveau traitement qu'il suit depuis deux mois.

Que s'est-il passé depuis ton test positif en 1987 ?

J'ai voulu me battre au niveau de ma région, la Normandie, mais il n'y avait pas grand-chose en place. J'ai répondu à un appel à volontaires en 1991 pour l'essai LYP 002 qui nécessitait de faire des dons de plasma, et depuis je réponds toujours présent pour des essais.

C'est ainsi que j'ai rencontré le Pr Vittecoq, qui était à l'origine de ce protocole. Depuis, j'ai arrêté l'essai LYP 002 parce que je suis entré en phase sida en 1994/95 et, de là, je suis passé à de gros traitements très lourds comme la chimiothérapie contre la maladie de Kaposi. J'ai vite connu l'échappement thérapeutique.

Quand as-tu pris pour la première fois la trithérapie classique, à savoir avec une antiprotéase ?

Après le Kaposi, en juin 1996. Je fais donc partie des premières personnes qui ont eu accès aux trithérapies.

Quelle était la combinaison des médicaments ?

J'ai eu d'abord une trithérapie au Crixivan puis au Norvir. J'ai même été en quadrithérapie. Comme je déclarais mon sida avec un Kaposi, j'ai eu également de la chimiothérapie dans un nouvel essai, puis des rayons. Tout cela m'a permis de venir à bout du Kaposi.

Tu es guéri de ce Kaposi, mais tu n'arrives pas à tirer un bénéfice durable des thérapies au niveau de la maîtrise du VIH : elles produisent leurs effets pendant quelques mois, la charge virale baisse, éventuellement les T4

"À chaque échec de traitement, j'ai continué à me battre malgré tout, pour mes amis, tous ceux qui ne sont plus là, et pour faire avancer la science, via les protocoles.

remontent, mais ça ne dure pas. C'est bien ça ?

Le bénéfice dure deux ou trois mois, et puis ça se casse la figure pour déboucher sur l'échappement thérapeutique. Antiprotéases après antiprotéases, nouvelles molécules après nouvelles molécules, ça remontait et puis ça redescendait ; il y avait une succession d'espoir et de désespoir à chaque fois. Aujourd'hui, avec ce nouveau protocole, ça a l'air de marcher pour le moment.

Tu as commencé la trithérapie en juin 1996 et, en juin 2001, tu débutes ton troisième mois de T20. Pendant cinq ans, tu as vécu ce phénomène de va-et-vient perpétuel entre traitements qui agissent quelques mois, dégradation virologique, dégradation médicale et attente d'une nouvelle molécule.

Oui, j'ai connu AZT, d4T, Viramune, Viracept, etc. Le passage de Videx comprimés à Videx gélules. Des changements perpétuels qui

n'étaient pas concluants au bout de deux mois.

La dégradation des T4 et le rebond de charge virale qui se reproduisaient régulièrement à chaque échec de traitement, c'est une chose, mais

as-tu connu de nouveaux problèmes de santé ou arrivais-tu à te maintenir à peu près ?

Des problèmes de santé, oui. Je suis notamment passé de 84 kg à 58 kg. J'ai décidé de continuer à me battre malgré tout.

Pour ton association régionale ?

Pour elle, mes amis, des copains, tous ceux qui ne sont plus là, pour ceux qui peuvent être touchés malheureusement à l'heure actuelle. Et aussi pour faire avancer la science à travers mon engagement dans des protocoles.

Voyons maintenant le présent ainsi que le passé récent. Ce fameux T20, dans le milieu des associations, on en parle déjà depuis au moins deux ans. Depuis quand le connais-tu ?

Environ huit mois. J'ai alors demandé au Pr Vittecoq, à Paul-Brousse, si je pouvais entrer dans ce nouveau protocole, même en étant en échappement thérapeutique... Si je répondais aux

brève5

► **Chardon Marie, la suite**

Dans notre précédent numéro, nous indiquions dans une brève que les extraits de chardon Marie, utilisés en phytothérapie comme agent protecteur du foie, semblaient inhiber puissamment les cytochromes P450 dans les conditions de laboratoire. Cette action sur le cytochrome, a première vue du même type que celle du ritonavir (Norvir) et du nelfinavir (Viracept), semble de nature à provoquer des interactions médicamenteuses préoccupantes. Au congrès de Buenos Aires, Steve Piscitelli a présenté des travaux qu'il a effectués au NIH (National Institute of Health, l'Institut national de la santé). Ils démentent cette première hypothèse puisqu'il n'a pas trouvé d'interaction entre l'indinavir (Crixivan) et le chardon Marie dans des cellules de foie. C'est relativement rassurant pour les personnes qui prennent des antiprotéases et du chardon Marie. Mais il pourrait y avoir interaction avec d'autres antiviraux passant par le foie comme l'abacavir (Ziagen) et les non-nucléosidiques.

brève6

► L'impact de TRT5 sur les essais cliniques

Jeanine Barbot, sociologue collaborant avec le CNRS et l'Inserm, a consacré sa thèse à la mobilisation des associations de lutte contre le sida sur la recherche médicale, en travaillant notamment sur TRT5, un groupe réunissant des représentants des associations Aides, Actions Traitements, Act up Paris, Arcat Sida, Nova Dona, Sida Info Service et Sol en Si.

Dans une interview accordée au journal *Les Échos* en juin, elle souligne le rôle de TRT5 : « Ce groupe a pesé à la fois sur l'accélération de la mise à disposition des nouvelles molécules et sur les modalités de leur enregistrement. Au fil des rencontres avec l'ANRS ou les industriels de la pharmacie, les militants associatifs vont apprendre à actionner les leviers capables de peser sur l'organisation des essais. Ils vont ouvrir ces "boîtes noires" que constituent pour les profanes les protocoles, et décrypter les énoncés hyperspécialisés, apprenant à distinguer les contraintes imposées aux malades qui tiennent à des raisons d'ordre méthodologique de celles qui sont liées à des questions d'organisation ou de financement. Sur ce point, les négociations avec les associations ne rendront pas les essais "moins scientifiques" mais redéfiniront la palette des points de vue pris en compte dans leur organisation.

critères. À la suite de plusieurs analyses, j'ai pu commencer le T20 il y a deux mois.

Tu as pu être inclus directement ou, comme pour plusieurs personnes que nous connaissons, il t'a fallu plusieurs bilans ? Ces volontaires avaient des analyses qui les excluaient. Ils ont fait d'autres bilans quelque temps plus tard et, pour certains, les résultats avaient changé, ce qui leur a permis de rejoindre l'essai.

J'ai pu entrer directement au bout de deux prises de sang, avec deux évaluations et des pré-évaluations. Il s'est avéré que je pouvais entrer dans ce protocole, sans passer par le placebo.

Normalement, ceux qui entrent dans les critères sont répartis par tirage au sort soit sur placebo de T20, avec un traitement optimisé pendant deux mois puis T20 à partir du troisième, soit en traitement optimisé plus T20 directement.

Oui, en effet. Cependant, il y a des gens qui, au dernier moment, ne signent pas le protocole ou même ne le continuent pas. Car c'est un protocole qui a beaucoup de contraintes, des effets secondaires... Lorsqu'on lit la liste, c'est un peu le repoussoir !

Quels étaient tes niveaux de charge virale et de T4 quand tu as commencé ?

360 000 copies de charge virale, et les T4 étaient à 30.

On te fait des déterminations de T4 et de charge virale régulièrement ?

Tous les quinze jours ou toutes les semaines suivant les phases de l'essai...

Peux-tu nous résumer l'évolution de ces deux marqueurs ?

Les T4 sont passés, à un moment donné, à une centaine, puis à 120 et à 180. La charge virale est passée de 360 000 à 7 500, puis à 22 000 jusqu'au mois dernier.

Et ton dernier bilan, tu en as connaissance ?

Je connais les chiffres de la charge virale, qui a eu tendance à remonter. Mais, au niveau des analyses, c'est comme les globules blancs neutrophiles et les T4, ça a tendance à changer. J'ai 187 CD4 et une charge virale à 22 500.

Pratiquement, tu récupères un énorme sac une fois par mois. Nous l'avons mesuré : il fait 55 cm de long, 40 cm de large, 30 cm de haut, et il est absolument « bourré » comme un œuf.

Oui, et il pèse 15 kg. Il contient tout le matériel nécessaire à un mois d'injections de T20.

Il faut rappeler que les injections se font deux fois par jour...

Et toutes les douze heures. Le liquide n'étant pas prêt à l'injection, il faut le reconstituer. Donc, non seulement on a la poudre dans un flacon en verre, mais on a aussi le liquide dans une autre petite bouteille, le tout en soixante exemplaires.

Tu ne gères plus cet aspect matériel (voyage, récupération du sac, etc.) comme au début...

Au début, on m'a donné mon ordonnance spécialisée. Je suis allé à la pharmacie centrale de l'hôpital. J'en suis reparti avec un sac de sport contenant le matériel nécessaire. Il pesait 15 kg et n'était pas équipé de roulettes. Quand il faut ensuite reprendre le métro et rejoindre la gare Saint-Lazare pour

diquer pour les personnes séropositives à Vert-sur-Mer, où je réside, à côté de Caen, j'ai négocié avec la CPAM du Calvados et nous sommes parvenus à un accord. J'ai une notification pour des transports en VSL pour venir à Paris. Ça m'évite de prendre le métro, avec la fatigue... et le risque de se faire piquer le sac. En plus, ces produits doivent être bien gardés au frais entre 2 et 8 degrés. On a donc des pains de glace dans ce sac de sport, et, effectivement, c'est sportif ! Quand on rentre à la maison, il faut bien mettre les petites fioles de poudre dans le frigo. Les seringues et l'eau stérilisée n'ont pas besoin d'être au froid, mais il faut les ranger dans un endroit propre. C'est très important de garder la poudre de T20 au frais, sinon elle serait périmée et juste bonne à être jetée. On mettrait ainsi plusieurs milliers de francs à la poubelle.

Donc, une ambulance t'emmène de ton village jusqu'à l'hôpital et tu repars avec. Et sur place ? Tu ne fais évidemment pas un aller-retour direct, ça serait trop fatigant ; tu as des possibilités d'hébergement ?

Oui, à Paris ou en banlieue, chez des amis ou dans la famille. De plus, je suis suivi psychologiquement à Paris.

Pour revenir aux aspects techniques de l'utilisation de ce médicament, comment t'es-tu

"C'est très important de garder la poudre de T20 au frais, sinon elle serait périmée et juste bonne à être jetée. On mettrait ainsi plusieurs milliers de francs à la poubelle.

repartir en Normandie avec toute cette charge, c'est très pénible. J'ai fait bouger les choses.

Qu'as-tu fais ?

En tant que responsable et président de l'Association juri-

adapté à la nécessité de l'injecter par voie sous-cutanée toutes les douze heures. As-tu eu des effets secondaires ?

Ça peut être la diarrhée, mais surtout des problèmes de dermatologie. J'ai fait du prurit. Donc, je

fais de la puvathérapie (séances de rayons ultraviolets) en dermato trois fois par semaine.

Est-ce que tu as développé ces prurits dès les premières injections ?

Non, ça avait déjà commencé avec d'autres molécules, avec les antiprotéases, que ce soit le Kaletra, le Crixivan, etc. Et aujourd'hui encore avec le T20.

Tu ne faisais pas de puvathérapie avant le T20 ?

Si, si, j'en fais depuis 1996.

Ces petites réactions cutanées que tu as eues, sont-elles résolues ?

Elles sont toujours présentes, mais elles se guérissent, à condition que je continue la puvathérapie.

As-tu besoin d'une infirmière pour les injections ?

Non. C'est vrai qu'on nous éduque avec une vidéocassette mais, moi, je me faisais des piqûres sous-cutanées depuis au moins dix ans. J'ai fait des phlébites qui nécessitaient des injections d'héparine et de calci-parine dans le ventre en sous-cutanées toutes les douze heures. Je savais donc déjà me piquer.

Tu as visionné cette cassette de démonstration. Est-ce qu'elle est assez pédagogique pour les personnes qui ne se sont jamais fait d'injections sous-cutanées ?

Je pense qu'elle est bien faite. En revanche, les produits qu'on nous donne pour faire les injections, style compresses alcoolisées prêtes à l'emploi, ne sont pas très fiables, et j'ai donc eu une éruption, j'ai fait une allergie cutanée.

Un dermato a-t-il confirmé que ces produits étaient bien responsables de l'éruption cutanée ?

Tout à fait. Il a donc fallu changer, mettre des compresses stériles vraiment standardisées, comme à l'hôpital, de l'alcool modifié à 70%, et ne pas avoir peur de bien nettoyer la peau avant et après l'injection.

Concernant le traitement lui-même, peux-tu nous indiquer quelles molécules antirétrovirales classiques tu prends en plus du T20 ?

Matin et soir, je prends du Kaletra et du Zérit, et un Videx le matin. Du Zélitrex pour prévenir les crises d'herpès et d'autres produits pour faire face à la

c'est ton essai thérapeutique.» En fait, il faut se battre pour que cet essai soit ouvert à tout le monde. Que le TRT5 se batte aussi, avec les associations départementales et régionales, pour que tout le monde puisse y avoir accès et qu'on ne commence pas par ce protocole frileux. Ce produit était prometteur depuis deux ans aux

"Je suis parti en vacances, j'ai grossi de 4 kg en deux mois et j'ai un très bon appétit. Au travail et dans ma famille, ils sont stupéfaits.

gratouille, aux courbatures, aux problèmes de mycoses aux pieds, aux jambes, dont le Moscantin, le dérivé de morphine.

Comme tu as débuté le T20 sans avoir une nouvelle molécule qui l'accompagne, on peut avoir peur que le virus s'accoutume assez vite au T20 et finisse par y résister. Ce serait d'autant plus dommage que tu as eu de bons résultats avec une remontée des CD4 et une réduction de la charge virale. Penses-tu demander à ton médecin d'ajouter au traitement une nouvelle molécule en ATU ?

Oui, pour compléter la trithérapie que je reçois, qui deviendra une pentathérapie.

Cela faisait des années que tu n'avais pas près de 200 T4 et tu te sens bien mieux physiquement. Concrètement, qu'est-ce que cela change dans ta vie depuis deux mois ?

Le changement, c'est déjà au niveau du travail. Je reprenais mon travail tant bien que mal avec des problèmes, des soubresauts, des arrêts, des mi-temps thérapeutiques, des arrêts de longues maladies. Je suis parti en vacances, j'ai grossi de 4 kg en deux mois et j'ai un très bon appétit. Au travail et dans ma famille, ils sont stupéfaits. Ils n'arrivent pas à comprendre, ils me disent : « C'est ton protocole,

États-Unis et en Australie, et aujourd'hui il faut ouvrir une ATU la plus large possible en France et des équivalents en Europe.

Tout à fait. Il est prévu de faire non pas exactement une ATU, mais un essai compassionnel. Et les associations du TRT5 luttent depuis un moment déjà pour obtenir l'avancement de la date où cet accès au T20 va enfin se concrétiser.

Je me bats pour ça et je m'associe au TRT5 en tant que malade et volontaire du protocole T20.

Est-ce que tu te sens serein pour l'avenir ?

Je jouis de l'instant, j'espère que ça va et que c'est en train de marcher. Si ça devait échouer au bout de quelques mois ou au bout d'un an ou plus (parce qu'on reste dans l'essai au minimum 96 semaines), eh bien, je remonterais au créneau. Je repartirais dans un nouveau combat parce qu'il faut se battre, pour les autres, pour nos amis qui sont partis, pour nos copains qui ont disparu et pour nos familles. On n'a pas le droit de baisser les bras.

Propos recueillis par Serge Le Coz

brève7

► Densité osseuse chez les patients sous nelfinavir ou indinavir

Aux troubles maintenant bien connus du métabolisme lipidique apparaissant sous multithérapie, peuvent s'ajouter des problèmes de minéralisation osseuse. Selon certaines études, qui ne font pas l'unanimité, ces troubles osseux seraient plutôt liés à l'usage des antiprotéases. Une équipe australienne a essayé d'aller plus loin, en suivant l'évolution de la densité osseuse chez 183 personnes traitées par une multithérapie incluant du nelfinavir (Viracept) ou de l'indinavir (Crixivan).

Les auteurs concluent qu'ils n'ont trouvé aucune preuve d'une déperdition accélérée de la matière osseuse chez les patients recevant du nelfinavir ou de l'indinavir. Au contraire, ils ont même constaté que les patients sous indinavir finissent par voir leur densité osseuse augmenter, et cela de façon significative. Voilà des résultats originaux qui demandent à être approfondis.