

Antiprotéases : médecins et patients entre espoir et expectative

Trois antiprotéases sont aujourd'hui disponibles en France dans le cadre d'ATU. L'arrivée de ces molécules suscite une vague d'espoir mesurée au sein des équipes hospitalières, compte tenu des incertitudes qui demeurent et des problèmes que posent ces médicaments. S'étonnant d'avoir parfois à convaincre leurs patients de les prendre, les cliniciens observent des effets souvent « spectaculaires » mais s'inquiètent du long terme.

A LA MI-MAI, 5 000 traitements par l'un des trois antirétroviraux antiprotéases actuellement disponibles avaient été prescrits en France : 2 200 pour le ritonavir (Norvir®), 1 500 pour l'indinavir (Crixivan®) et 1 300 pour le saquinavir (Invirase®). Ces trois molécules sont disponibles dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), depuis le 18 janvier dernier pour le saquinavir et depuis le 1^{er} avril pour les deux autres. Dans les trois cas, les critères d'accès sont l'impossibilité de poursuivre un traitement avec les médicaments antirétroviraux commercialisés et un nombre de CD4 inférieur à 100/mm³ pour le ritonavir et l'indinavir, à 200/mm³ pour le saquinavir. Cinq mille prescriptions en quelques semaines, cela témoigne de l'intérêt accordé à cette nouvelle famille d'antirétroviraux. Pour autant, ce n'est pas le raz-de-marée annoncé par certains (notamment par les associations) et redouté par d'autres (en particulier par les responsables budgétaires). Compte tenu du nombre de traitements disponibles annoncés par les laboratoires (4 500 en avril et 4 000 en mai pour le ritonavir ; 3 000 en avril et 3 000 en mai pour l'indinavir ; quantité illimitée pour le saquinavir), le nombre de prescriptions pouvait, sur le papier, être beaucoup plus conséquent. Le fait que l'Agence du médicament ait dans

un premier temps restreint l'accès aux ATU du ritonavir et de l'indinavir – les deux antiprotéases souvent considérées comme les plus intéressantes – aux personnes ayant moins de 100 CD4/mm³ a sans aucun doute constitué un facteur limitant. Toutefois, le respect de ce critère par la majorité des cliniciens prouve également que ceux-ci sont dans une attitude plutôt prudente vis-à-vis de ces molécules. Ainsi, on n'observe pas aujourd'hui les comportements qui ont pu prévaloir voilà un an vis-à-vis du 3TC (lamivudine, Epivir®), avec les problèmes que cela avait engendré pour la distribution compassionnelle de cet antirétroviral (1).

Si l'élargissement de l'accès aux ATU du ritonavir et de l'indinavir aux patients ayant moins de 200 CD4/mm³ est généralement considéré par les cliniciens comme une bonne décision de l'Agence du médicament (voir encadré), ceux-ci manifestent néanmoins une évidente circonspection. « Cela va nous laisser un peu plus de liberté, estime ainsi le P. Dominique Peyramond (hôpital de la Croix-Rousse, Lyon), mais, avec le peu de recul dont on dispose actuellement, je ne suis pas certain qu'il faille ouvrir largement les vannes. » L'extension à moins de 200 CD4/mm³ ne va pas concerner une foule de patients, prédit de son côté le D^r Sophie Matheron (hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris). Le critère ne sera pas spécifiquement les 200 CD4, mais dépendra plutôt des situations particulières. Après avoir prescrit les antiprotéases aux malades qui en avaient vite besoin, je pense que l'on doit entrer dans une seconde phase plus distanciée, en voyant à plus long terme et en calmant un peu le jeu. » Les dernières semaines qui viennent de s'écouler se caractérisent en effet par un recours général des cliniciens aux antiprotéases pour les personnes se situant à un stade avancé de l'infection. Dans ce cas, pas de tergiversation : la prescription, ou tout du moins la proposition de prescription d'un traitement comprenant une antiprotéase aux patients, est systématique, à Paris comme à Nancy, Toulouse, Bordeaux, Nice ou Lyon.

Dans la pratique, on observe des nuances parfois importantes sur la teneur des prescriptions, nuances qui semblent tenir autant aux pratiques antérieures de prescription des antirétroviraux qu'aux impressions préalables des cliniciens sur chacune des molécules disponibles et, enfin, aux premiers retours d'informations qu'ils peuvent percevoir auprès de leurs propres patients sous antiprotéases. L'attitude la plus fréquente est de proposer un traitement associant le ritonavir ou l'indinavir à un ou deux analogues nucléosidiques qui, dans la mesure du possible, n'ont pas encore été pris par le patient. Cette attitude n'est cependant pas systématique d'emblée : « Pour les malades ayant plus de 100 CD4, chez qui une nouvelle association d'analogues nucléosidiques a encore une chance d'efficacité, comme par exemple AZT + 3TC ou d4T + 3TC, je ne donne pas d'antiprotéases », déclare ainsi Sophie Matheron. D'autres proposent une stratégie en deux temps. Un médecin bordelais explique ainsi que, pour les patients ayant entre 100 et 50 CD4, il propose le saquinavir et, seulement en cas d'évolution du patient, l'indinavir. En revanche, il prescrit d'emblée l'indinavir aux malades ayant moins de 50 CD4.

Le choix paradoxal du saquinavir

D'autres, enfin, tel le P. Jill-Patrice Cassuto (hôpital de Cimiez, Nice), privilégient totalement le saquinavir : « Il présente une très bonne tolérance, et des résultats récents montrent un impact sur l'évolution clinique de l'infection avec cette molécule. En termes d'activité antirétrovirale stricte, il est présenté comme moins efficace que les deux autres. Toutefois, ne vaut-il pas mieux recourir à un médicament d'efficacité moyenne mais que le patient peut prendre pendant longtemps plutôt qu'un médicament réputé beaucoup plus efficace mais que beaucoup de malades ne peuvent plus supporter au bout d'une semaine ? » Le choix du saqui-

« Avec le peu de recul dont on dispose actuellement, je ne suis pas certain qu'il faille ouvrir largement les vannes. »

navir ne semble cependant pas le plus fréquent parmi les cliniciens, certains rejetant totalement la possibilité de le prescrire. Mais le raisonnement qui conduit d'autres à le retenir s'impose à tous les prescripteurs sous forme de nombreuses interrogations : la première se rapporte à l'incidence des résistances aux antiprotéases. Celles-ci apparaissent-elles rapidement, dans quelles proportions et avec quelles conséquences ? « Dans l'état actuel des informations disponibles, je ne suis pas assez rassuré quant à l'émergence des résistances à l'indinavir et au ritonavir, explique le clinicien de Bordeaux. Le saquinavir est réputé pour ne pas induire de résistance croisée avec les deux antiprotéases, contrairement à ces derniers. » Même son de cloche du côté de Sophie Matheron : « Pour le moment, je trouve que le risque d'émergence des résistances est tel que, chez les patients pour lesquels j'ai d'autres alternatives, je garde les antiprotéases en réserve. »

« Certains patients préfèrent attendre »

Liée au problème des résistances, la seconde grande interrogation des cliniciens concerne la durée des effets observés avec l'indinavir et le ritonavir. On sent poindre chez la plupart d'entre eux une inquiétude un peu sourde mais bien présente. Les plus anciennement impliqués dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH évoquent ainsi la crainte de revivre les années 1986-1987, avec l'arrivée de l'AZT (zidovudine, Rétrovir®). « Lorsqu'on est venu nous présenter, à l'époque, les résultats de la première étude évaluant l'AZT contre placebo, c'était quasi miraculeux, se souvient le D^r Thierry May (hôpital de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy). Pourtant, il suffisait de prolonger la pente des courbes de CD4 des patients sous AZT et de ceux sous placebo de quelques mois supplémentaires pour s'apercevoir que celles-ci finissaient par se rejoindre. Lorsqu'on regarde l'essai 247 d'Abbott, sur les CD4 et sur la charge virale, on pressent un peu le même phénomène d'échappement. J'espère me tromper, mais j'ai peur qu'on ait quelques désillusions. En fait, on ne sait pas très bien où l'on va à terme. C'est peut-être pour cela que nous émettons une certaine réserve à proposer trop rapidement les antiprotéases à tous les patients ; afin de ne pas prendre le risque d'être des apprentis sorciers et de nous retrouver avec des résistances problématiques pour l'avenir thérapeutique des patients. » « Il nous tarde de voir les résultats des essais au-delà de 24 semaines », s'ex-

clame le D^r Martine Obadia (hôpital Purpan, Toulouse).

Ces interrogations, voire ces doutes, ne parviennent cependant pas à masquer un vent, sinon d'enthousiasme, du moins d'espoir qui parcourt l'ensemble des cliniciens. Les formules ne manquent pas pour le qualifier : « C'est quand même la première fois qu'on a l'impression d'avoir fait un progrès encore jamais atteint », explique Martine Obadia. « Les antiprotéases constituent un acquis scientifique incontestable et sont aujourd'hui des molécules incontournables », considère pour sa part le D^r Pascale Leclerc (centre hospitalier régional La Tronche, Grenoble). Pour l'heure, et en attendant, les cliniciens ne peuvent que rapporter les effets observés en direct sur leurs patients. « Les résultats sur la charge virale et sur les CD4 sont assez impressionnants ; on n'avait jamais vu de tels effets auprès de patients à un stade avancé de l'infection », confie une clinicienne de l'hôpital Saint-Louis à Paris. « J'ai vu des remontées de CD4 très spectaculaires, que je n'avais jamais observées auparavant, confirme Sophie Matheron. Des patients sont passés de 20 à 120-140 CD4. » Du coup, la relation aux malades n'est plus tout à fait la même. « Il est plus agréable de recevoir un patient en lui disant : « J'ai quelque chose de nouveau à vous proposer », ajoute une autre clinicienne. Toutefois, je ne suis pas certaine que les patients aient perçu les antiprotéases comme un progrès autant que nous, les médecins. »

Aussi étonnant que cela puisse paraître, le D^r Pierre-Marie Girard (hôpital Rothschild, Paris) confirme qu'il a « besoin de convaincre un peu les patients que l'arrivée de ces molécules constitue un événement important pour la thérapeutique antirétrovirale et qu'il est important pour eux de les prendre ». De fait, tous les médecins

interrogés n'ont pas véritablement ressenti une pression de personnes infectées par le VIH pour obtenir les antiprotéases. « Ils sont tous interrogatifs, ils nous demandent des explications, explique Jill-Patrice Cassuto, mais ils comprennent très bien, si on le leur explique, que, compte tenu de leur nombre de CD4, les antiprotéases ne sont pas pour eux pour le moment. » « Cela fait partie de notre rôle de médecin que de donner ce genre d'explications, ajoute Martine Obadia, et les gens sont parfaitement capables de les entendre. Il y a un rapport de confiance entre eux et nous. »

Ce qui peut surprendre, c'est que même parmi les patients qui relèvent des indications actuelles des antiprotéases, la proposition de traitement n'est pas systématiquement acceptée. « Je leur parle de ces molécules et, comme toujours, la décision, on la prend ensemble, raconte Dominique Peyramond. Mais certains préfèrent attendre. » C'est le cas d'environ un quart des personnes suivies par Pascale Leclerc : « Ces traitements imposent trop de médicaments à prendre. Alors, ils préfèrent privilégier leur qualité de vie et attendre d'aller plus mal pour les commencer. » « Beaucoup de patients sont réticents à l'idée de prendre autant de comprimés, confirme Pierre-Marie Girard. Par ailleurs, les effets secondaires font peur, notamment les problèmes d'intolérance digestive (diarrhées, nausées, vomissements), qui sont très mal vécus. » « Les patients se parlent beaucoup dans le service, explique de son côté le D^r Sophie Fegueux (hôpital de Saint-Germain-en-Laye), et tout ce qu'ils entendent sur les effets secondaires les refroidit un peu. Comme nous, d'ailleurs. » Les problèmes digestifs, rencontrés essentiellement avec le ritonavir, sont devenus une préoccupation majeure des patients et des médecins. Des anecdotes

Une rallonge de 150 millions de francs

LORS d'une rencontre avec des responsables des associations Act Up-Paris, Aides et Arcat-sida, le secrétaire d'Etat à la Santé, Hervé Gaymard, a annoncé qu'une somme de 150 millions de francs venait d'être débloquée par ses services pour payer les antirétroviraux. Cette rallonge budgétaire sera répartie entre les centres prescripteurs en fonction de leur activité hospitalière. On précise à la Direction des hôpitaux que « cela devrait leur donner une marge de manœuvre acceptable pour passer l'été sans trop souffrir ».

De nombreuses pharmacies s'inquiètent en effet de l'inflation des dépenses engendrée par la généralisation des bithérapies antirétrovirales et l'arrivée des

antiprotéases, qui, à l'exception du saquinavir, sont délivrées dans le cadre d'ATU payantes, dépenses non prévues dans l'enveloppe sida pour 1996(1). Cela oblige les pharmacies à faire dans l'immédiat des avances de fonds pour payer les antirétroviraux. Les 150 millions annoncés par Hervé Gaymard devraient pallier les premières urgences. La Direction des hôpitaux annonce qu'en novembre prochain elle procédera à un ajustement de l'enveloppe sida en fonction des dépenses de médicaments des centres hospitaliers.

(1) Voir le Journal du sida n° 80-81, décembre 95-janvier 96, pages 16-17.