



Hormone de croissance

L'hormone de croissance est synthétisée dans l'hypophyse. Comme son nom l'indique, elle a un rôle majeur dans la croissance de l'enfant et de l'adolescent. Pendant longtemps, on a cru que l'hormone de croissance n'était utile que chez les enfants en période de croissance, et qu'elle n'avait aucun rôle chez l'adulte.

Nous savons maintenant que cette hormone a un rôle important dans le maintien de la santé chez l'adulte. Mais l'importance de l'hormone de croissance est apparue à la communauté médicale en 1990 : en effet, une étude a montré qu'elle avait une action sur l'augmentation de la masse maigre, la diminution de la masse grasse, l'augmentation de l'épaisseur cutanée et de la masse osseuse, avec donc un intérêt dans la lutte contre le vieillissement.

Le Dr Edward Chein (Etats Unis) pense que l'hormone de croissance est la seule hormone capable de corriger tous les paramètres altérés par le processus du vieillissement, contrairement à la mélatonine et la DHEA qui ne peuvent que ralentir ce processus. Pour lui, cette hormone peut augmenter la capacité respiratoire, diminuer la masse grasse, augmenter la masse maigre (muscles), améliorer la fonction cardiaque et rénale, accroître la densité osseuse et stimuler le système immunitaire. Elle diminuerait également le cholestérol total et le LDL cholestérol. Toutefois, les effets indésirables de l'hormone de croissance sont réels : syndrome du canal carpien, diabète, rétention hydrique. L'utilisation de l'hormone de croissance dans des protocoles anti-vieillesse est extrêmement controversée. Ses effets indésirables ainsi que son coût très élevé n'y sont pas étrangers...

Source : Que sais-je N°3463 (Christophe De Jaegger, "Techniques de lutte contre le vieillissement")

PHARMACOVIGILANCE

déclaration. Toute cette procédure est soumise au strict secret médical et une déclaration ne doit avoir aucune incidence sur la relation avec votre médecin traitant (si vous ne passez pas par elle ou lui pour faire l'auto-déclaration). Aucune information nominative ne quitte le circuit hôpital, médecin, CRPV.

Sur le formulaire vous trouvez aussi toutes les informations utiles pour savoir comment bien le remplir. Bien sûr, le personnel de santé (ainsi que les écouteurs de la ligne Info Traitements 0143670000 lundi au vendredi 15.00 à 18.00 heures) sont à votre disposition pour vous informer ou vous aider dans votre démarche.

Six mois jusqu'au début 2003 pour remplir une déclaration

Il est prévu que ce projet pilote dure six mois. Il est important pour nous tous qu'il soit un succès. Faites en un usage immodéré. Mais attention aux abus : double-déclarations, affirmations exagérées.... Par contre il vous est possible de déclarer un effet indésirable que vous attribuez à un médicament antirétroviral qui est survenu dans le passé si vous vous rappelez de toutes les informations nécessaires (p.ex. tous les médicaments que vous avez pris au même moment) pour remplir le formulaire.

Lisez bien les explications fournies car chaque déclaration doit pouvoir être validée pour qu'elle soit prise en compte dans la base nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps. Une surveillance est exercée au niveau de l'Afssaps pour voir dans quelle mesure les

déclarations qui sont faites par les patients se retrouvent in fine dans cette fameuse base. Les informations de cette base de données contribuent à améliorer l'information sur l'utilisation des anti-rétroviraux, la survenue d'effets indésirables peu fréquents, une meilleure information sur l'incidence des effets indésirables déjà répertoriés,... etc.

Après la fin du projet vers le mois de mars 2003, le service de pharmacovigilance de l'Afssaps va rédiger un rapport sur le déroulement et les enseignements de cette expérience. C'est sur la base de ce rapport que les responsables politiques du ministère de la Santé décideront de la suite à donner.

InfoTraitements vous tiendra informé le moment venu.

QUATRIÈME

► Un essai récent confirme l'intérêt de Serostim® dans l'amaigrissement lié au VIH, ouvrant la voie à son homologation en France et en Europe.

Hormone de croissance : Plus d'obstacles...?

par Marek Korzec
At.benevoles@wanadoo.fr

Serostim® a été le premier médicament à visée métabolique à bénéficier de la procédure accélérée d'homologation aux Etats Unis en 1996. Dans au moins neuf pays du monde, ce produit est utilisé dans l'indication de la cachexie liée au VIH, rebelle à tous les autres traitements. Les tentatives d'homologation de Serostim® en Europe se sont jusqu'à présent soldées par un échec. L'ATU française espérée pour août 2001 a été différée par l'Afssaps qui d'autre part avait rejeté toutes les demandes d'ATU nominatives qui lui avaient été présentées, prétextant un manque de données concernant l'intérêt du produit à l'ère des multithérapies efficaces.

Au cours de la session des "Late breakers" de Barcelone en juillet dernier, ont été présentés les résultats de l'essai international de phase IV (9037), confirmant comme attendu l'efficacité et la sécurité de Serostim®. Il s'agit d'un essai

international multicentrique, en double aveugle contre placebo. Il fait suite à l'étude de Schambellan et Mulligan ayant abouti à l'enregistrement du produit par la FDA et vise à valider ces résultats à l'heure des HAART. Les 757 patients inclus dans l'essai, présentant soit un index de masse corporelle inférieur à 20, soit une perte de poids (non intentionnelle) supérieure à 10%, ont été

randomisés en trois bras pour un traitement de douze semaines : 6mg de Serostim® tous les jours (groupe 1), 6mg, tous les deux jours (groupe 2), ou placebo (groupe 3). Dans un second temps, tous les patients inclus ont bénéficié de 6 mg de Serostim® par jour pendant la phase ouverte de l'essai.

Le but de cet essai était d'étudier les modifications de performance physique, de composition

corporelle, et de la qualité de vie. Les 555 patients évaluable recevaient tous un traitement antirétroviral, dont 88% étaient traités par HAART.

Les résultats de cette étude ont permis de constater :

- Une augmentation de la performance physique significative dans le groupe 1, non significative dans le groupe 2, en comparaison au groupe placebo (3) qui voyait ses performances décliner (voir figure 1).

- Une augmentation de la masse maigre de 5,21 kg dans le groupe 1, de 3,33 kg dans le groupe 2, et de 0,64 kg dans le bras placebo. La différence entre le groupe 1 et 2 était significative (voir figure 2).

- Une augmentation de la masse corporelle de 2,91 kg dans le groupe 1 (différence de 2,2 kg avec le groupe placebo), de 2,22 kg dans le groupe 2 (différence de 1,5 kg avec le groupe placebo).

- La masse grasse corporelle a décré de 1,41 kg dans le groupe 1, de 1,23 kg dans le groupe 2. Cette baisse était essentiellement due au déstockage de la graisse tronculaire (voir figure 3).

- Le score de satisfaction des patients mesuré par des questionnaires de qualité de vie était significativement dose-dépendant.

- Le traitement par Serostim® n'a pas eu d'impact sur la charge virale.

- Parmi les 111 patients (14,7%) ayant arrêté le traitement par Serostim®, 37% de ces arrêts étaient relatifs à des effets secondaires (dont 23% dans le groupe 1).

- La majorité des effets secondaires étaient dus à une rétention hydrique. On a également noté la survenue d'un diabète chez un patient participant à l'essai.

En fait, ces travaux n'ont fait que confirmer des résultats déjà présentés aux conférences précédentes. Lors de la conférence de Durban en 2000, Jordan, Nebiolo et Wall avaient montré des données concernant

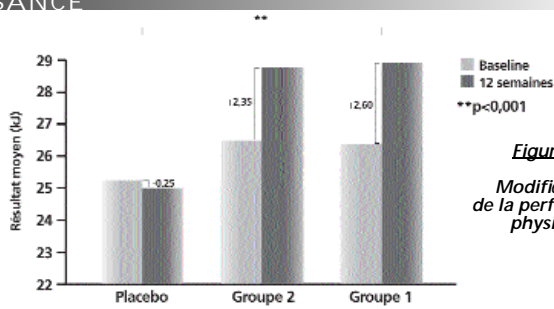


Figure 1: Modification de la performance physique

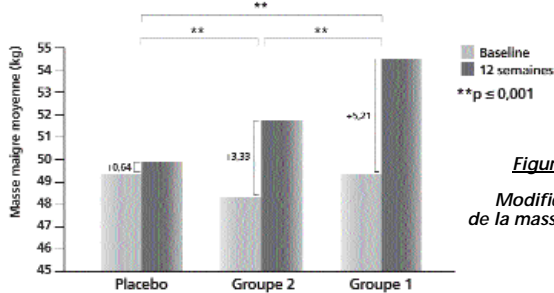


Figure 2: Modification de la masse maigre

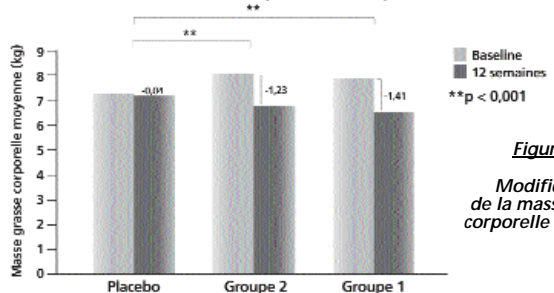


Figure 3: Modification de la masse grasse corporelle moyenne

47 patients traités entre 1996 et 1997, et provenant de la base de données relatives à l'utilisation de Serostim® chez les patients séropositifs souffrant de cachexie, et traités par multithérapies (Serono AIDS Investigator Database Survey). Les résultats obtenus étaient dans la même lignée que ceux présentés à Barcelone cette année.

Douloureuses homologations de Serostim®.

Plusieurs grands labos fabriquent de l'hormone de croissance recombinante (rhGH), mais seul Serono s'est intéressé à ses applications à la pathologie VIH en réalisant les essais nécessaires à son homologation dans l'indication de la cachexie du VIH.

Les activistes du SIDA ont joué un rôle crucial dans le développement et l'accès au Serostim. Après que le laboratoire ait essuyé les premiers échecs, le porte-parole de Serono a reconnu que, sans leur support, l'homologation «aurait été

difficile». Act Up a reçu des remerciements particuliers de la compagnie, et la FDA souligne l'importance de leur rôle.

En effet, un groupe de militants d'Act Up, (avec parmi eux Jeff Getty, célèbre pour avoir tenté une greffe de moelle osseuse de babouin pour lutter contre son sida) créditait le Serostim® de leur avoir sauvé la vie. Ces "act-upiens", après avoir obtenu de la part de Serono une division par deux du prix de Serostim®, ont mis tout le poids de leur activisme dans la bataille pour l'accès des séropositifs à ce produit d'intérêt manifeste. Grâce à eux des milliers de séropos ont pu bénéficier de l'hormone de croissance dans le monde.

En Europe après un échec en 1996, Serostim vient d'obtenir le label de "médicament orphelin" et Serono espérait l'homologation européenne pour la fin 2001. En vain. Là encore la démarche était soutenue par les activistes de l'ECAB*. En France, nous devons beaucoup aux efforts du Dr. Melchior, qui déjà en 1993

De nombreuses études...

Des études plus "fines" existent, nous citons ici celle de P.Nemeček sous la forme de rapport des cas au suivi individualisé.

Les retombées socio-économiques résultant de l'utilisation de l'hormone de croissance sont mal connues. Elles pourraient s'avérer non-négligeables en regard du

racourcissement des durées d'hospitalisation, du recours aux soins médicaux, des économies d'aide à la vie quotidienne résultant du handicap, voire du retour à l'emploi pour certains.

Une étude présentée par D'Alessandro et Moscardini (ThPeB5094) à la XIII^{ème} Conférence Internationale sur le SIDA en 2000 nous laisse entrevoir l'impact de l'emploi de Serostim® sur la durée d'hospitalisation

dans le centre de moyen et long séjour de Newark, New Jersey. 30 patients admis dans l'établissement, tous nécessitant une assistance à la vie quotidienne et présentant une cachexie, ont été divisés en groupes A et B. Le groupe A a reçu trois mois de traitement par Serostim®, 6mg/jour, le groupe B servant de témoin n'a pas reçu ce traitement. La durée moyenne de séjour dans l'établissement des patients du groupe A était de 8,6 mois, celle du groupe B de 13,5 mois...A mettre en perspective avec le coût journalier d'une hospitalisation.

* ECAB : European Committee Advisory Board (Instance associative européenne)

** Dexa Scan : Examen radiographique spécialisé mettant en évidence les masses graisseuses et musculaires.

Mes tripes à l'air... Mouillez vous...!

Décidément, le sida n'a pas fini de déranger aux alentours. Après des malades qui se rebiffent, haranguent médecins, fabricants, pouvoirs publics, battent le pavé pour faire plier la loi du commerce, voilà que la justice est appelée à la rescousse.

Le sida arrive dans les tribunaux.

Mais avait-il jamais cessé d'interroger sur la justice et la loi de notre société ?

Exemple : l'usage thérapeutique du cannabis. Un séropositif sous multithérapie, trop zélé dans sa culture illégale pour lutter contre perte d'appétit, nausées et vomissements vient d'en faire les frais. Dix mois avec sursis.

Pour être franc, je fais partie des ignorants qui ont du mal à marier les deux mots thérapie et cannabis. Tout ça c'est de la drogue et la drogue, ça tue. Alors qu'on ne vienne pas me parler

d'usage thérapeutique. Et puis moi mon brave monsieur, je ne fume pas ! Faut savoir rester digne face à l'adversité. Circulez !

Justement, je me mets à circuler et je découvre que le monde est vaste. Le Canada a osé prendre des mesures beaucoup plus novatrices.

Je me souviens que depuis le début de l'épidémie, les américains ne cessent

d'abreuver l'Internet de milliers de dépêches sur le sujet. Même nos amis suisses se mettent à cultiver la plante maudite.

Vous me direz, ça n'est pas une raison en soi.

Justement. A quand un véritable essai sur les effets du cannabis dans l'atténuation des douleurs des neuropathies ? A quand un essai permettant de quantifier véritablement les effets de la plante sur les phénomènes de nausées ou de perturbation du sommeil ?

On le sent bien, le sujet est passionnel car il est porteur de fantasmes et d'ignorance. Faut-il pour autant l'esquiver ? Faut-il éviter

d'oser regarder la place des drogues dans notre société ?

Nos élus s'honoreraient en faisant montre de courage et d'audace.

Qu'ils se prononcent !

Eric DELIENS

HORMONE DE CROISSANCE

soulignait l'intérêt de l'hormone de croissance dans la dénutrition du sida.

L'ATU française de Serostim® attendue pour août 2001 a été refusée par l'Afssaps ainsi que toutes les demandes d'ATU nominatives soumises à l'agence depuis. Saisie par le groupe inter-associatif TRT-5, une première fois l'Afssaps a demandé "la compréhension des associations" devant les difficultés d'octroi d'un produit dont certaines données sont manquantes. (!)

Les tenants ?

Le coût actuel de trois mois de traitement par Serostim®, produit dont la fabrication est aussi coûteuse que les procédures de validation des lots avant leur commercialisation, est à notre connaissance de 25000\$.

En face, la sensibilité des grands essais, indispensables à l'enregistrement, est trop faible pour mettre en lumière le bénéfice

individuel pour un patient donné. La "louche" est trop grande pour y discerner le visage décharné d'un séropositif. D'autre part les difficultés d'objectivation du bénéfice ont conduit Serono à équiper les centres d'inclusions de DEXA scans** coûteux afin d'évaluer les modifications de la composition corporelle, et à utiliser les questionnaires de qualité de vie pour authentifier le bénéfice au quotidien pour les patients.

Qui traiter

Le traitement par Serostim® s'adresse à une sous-population restreinte de personnes vivant avec le VIH et présentant une cachexie. Une des façons de détecter les patients pouvant en retirer le plein bénéfice est l'épuisement des autres interventions : nutritionnelles, par des anabolisants ou stimulants de l'appétit. A l'inverse, les personnes n'appartenant pas à

cette population cible ne pourraient en retirer qu'un bénéfice restreint, limité à un déstockage des graisses.

Des lignes de conduites présidant à l'octroi et au remboursement de Serostim® avaient été élaborées notamment par des compagnies d'assurances américaines, établissements peu suspects d'une dérive philanthropique. Parmi les auteurs ayant écrit sur le sujet nous citerons Polsky par exemple. Ces travaux pourraient inspirer l'élaboration d'un cadre français permettant un accès au produit. Ce cadre pourrait résulter également d'une collaboration avec des acteurs associatifs, le TRT-5 notamment. En attendant, au vu des résultats présentés à Barcelone, l'octroi des ATU nominatives par l'Afssaps, auxquelles plus rien ne semble s'opposer, nous apparaît comme une nécessité.

Exemples parlants...

* Abstract of P. Nemecek, L. Sackuvich, P. Zakovich, J. Stoeffler, Comprehensive Immunology Center of Kansas

Des études (Sutteman; Ott; Kotler; Mulligan) ont clarifié l'importance clinique de la "body cell mass" et de l'utilisation de rhGH (Serostim®) chez des patients présentant une cachexie liée au VIH. Malgré les études cliniques de phase III démontrant l'efficacité de rhGH pour améliorer le poids et la performance physique, les compagnies d'assurance et les médecins hésitent à y avoir recours croyant que dorénavant les patients nécessiteront un traitement continu, à vie.

Un abstract* a présenté les données concernant six patients, au stade sida, ayant retiré un bénéfice clinique du traitement par Serostim® et ayant conservé ce bénéfice, après l'arrêt de l'administration du produit. En voici trois...

Patient 1

C'est un homme de 41 ans ayant perdu 16kg de son poids de 81kg suite au sida et une colite à CMV (cytomégalovirus). Le patient était seulement capable de monter les escaliers de sa maison au prix d'une grande fatigue. Il était incapable d'accomplir des tâches simples telles que faire son lit ou préparer ses repas. Il avait commencé un traitement par Serostim®, 6mg/jour, en même temps qu'un traitement antirétroviral et une correction d'hypogonadisme. Le patient expérimenta une rapide amélioration de ses paramètres physiques et de ses capacités à accomplir des tâches quotidiennes. Une raideur mineure aux genoux avait rapidement cédé après la réduction de la dose à 6mg tous les deux jours. Le traitement par Serostim® a été arrêté au terme de 6 mois. A présent ce patient a récupéré la quasi-totalité de son poids, et s'avère pleinement capable d'accomplir les tâches quotidiennes

Patient 2

C'est un homme de 31 ans, présentant un sida avancé avec un poids de 63kg. Au cours de l'infection à VIH son poids a décliné à 56kg, il était inapte au travail à cause de sa fatigue persistante. La correction de son hypogonadisme et l'instauration d'un traitement antirétroviral ont permis un gain de poids à 59kg. Malgré cela le patient éprouvait une importante fatigue et était inapte à un retour à l'emploi. Le traitement par Serostim® avait alors été instauré à 6mg/jour et au terme de plusieurs semaines réduit à 6mg/jour cinq fois par semaine à cause d'un gonflement des yeux. Durant les deux mois suivants, le patient a développé un syndrome du canal carpien modéré qui céda rapidement suite à la réduction de la dose à 6mg/jour trois fois par semaine. A l'arrêt du traitement, le patient décrivait sa forme physique comme "excellente" et était pleinement capable de subvenir à ses besoins. Depuis le patient a repris le travail à temps complet et des activités récréatives.

Patient 3

C'est un homme de 32 ans en sida évolué au poids de 68kg. Suite à l'infection à VIH, son poids avait décliné à 61kg et il a été placé en incapacité permanente au travail due à la fatigue persistante. Deux mois après l'instauration d'un traitement par Serostim®, le patient se plaint de raideur des articulations, cédant rapidement suite à la réduction de la dose à 6mg/jour trois fois par semaine. Plusieurs tentatives d'arrêt de traitement ont résulté en l'apparition de fatigue intense cédant après la réinitiation du traitement. Au terme de 9 mois de traitement, une insuffisance surrénale a été diagnostiquée. Celle-ci corrigée, le traitement par Serostim® a pu être rapidement arrêté sans récurrence de fatigue. Depuis l'arrêt de Serostim®, le patient est retourné à une vie active à temps complet.

nger
la •