Effets indésirables : vers une meilleure surveillance ?

Comment repérer plus rapidement les effets indésirables (ou effets secondaires) des médicaments, afin d'améliorer la sécurité et la qualité de vie des personnes en traitement ? Tel était le thème autour duquel le groupe associatif TRT-5 a réuni autorités de santé, laboratoires pharmaceutiques et membres des associations, le 16 mars 2001. Bilan et propositions.

Illustration : Stéphane BLOT

Les lipodystrophies, ces prises de graisse au niveau du ventre ou de la nuque, ces amaigrissements du visage, des membres, des fesses n'avaient pas été mises en évidence au cours des essais de médicaments anti-VIH. Il aura fallu que les personnes séropositives en traitement, les associations et certains médecins s'alarment de ce problème pour qu'il soit enfin pris en compte. Plus récemment, à l'initiative d'Act Up-Paris soutenue par le TRT-5, les problèmes osseux relativement ignorés jusqu'ici ont commencé à être repérés (voir pp. 8, 9).

En effet, les essais portant sur les médicaments à l'étude, avant leur commercialisation, concernent un nombre restreint de patients, avec une durée limitée (rarement plus d'un an). Ils permettent surtout de repérer les effets indésirables fréquents, apparaissant à court terme.

Trop de travail pour les médecins

D'autres troubles peuvent se manifester lorsque le médicament, une fois commercialisé, est largement prescrit pour de longues durées, en association avec d'autres médicaments. Tout le travail de surveillance des effets indésirables repose alors sur le médecin traitant.

Lorsqu'un de ses patients rencontre un problème qui pourrait être lié au traitement, le médecin doit remplir une liasse de documents destiné aux autorités de santé. C'est long et fastidieux. Les médecins sont pressés, débordés : la plupart d'entre eux n'effectuent ce travail que lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable qui a mis en danger la vie du patient. En ce cas, le système fonctionne bien et les risques sévères liés aux médicaments sont rapidement repérés.

En revanche, faute de temps, les médecins déclarent rarement aux autorités de santé les troubles moins graves (même s'ils sont gênants pour les patients) ou les effets indésirables déjà connus (alors qu'ils devraient aussi les signaler, afin qu'on puisse en évaluer la fréquence).

Ainsi, il aura fallu longtemps pour que les sécheresses de la peau ou les ongles incarnés dus au Crixivan soient attribués à ce médicament, pour que certaines dépressions soient imputées au Sustiva, etc.

Les laboratoires devraient s'impliquer davantage

Une fois leurs médicaments commercialisés, les laboratoires pharmaceutiques se cantonnent fréquemment à un rôle passif face aux effets indésirables : quand un médecin téléphone pour faire part d'un problème, on lui envoie les papiers à remplir.

Il serait pourtant logique que les laboratoires s'intéressent de plus près aux troubles que provoquent leurs médicaments, qu'ils organisent des études spécifiques à ce sujet. Mais c'est rarement le cas : aussi, lors de la journée du 16 mars, l'industrie pharmaceutique a-t-elle été critiquée par plusieurs représentants des autorités de santé et des associations.

Impliquer les personnes en traitement

Remettre un questionnaire aux personnes en traitement pour qu'elles signalent elles-mêmes les troubles dont elles souffrent : tel est le projet lancé par le TRT-5, en collaboration avec l'Agence des produits de santé (AFSSaPS). Cette initiative permettrait de repérer plus rapidement les nouveaux effets indésirables afin qu'ils puissent être étudiés.

Cependant, ce projet tarde à aboutir à cause de réticences médicales ou institutionnelles. Espérons qu'elles seront rapidement dépassées !

Le groupe TRT-5

TRT-5 (Traitements et recherche thérapeutique, constitué à l'origine de cinq associations), regroupe actuellement des représentants d'Act Up-Paris, Action Traitements, AIDES, Arcat-sida, Nova Dona, Solidarité Enfants Sida, Sida Info Service. Internet : www.trt-5.org

Effets indésirables : améliorer la prise en charge

La journée sur les effets indésirables des médicaments organisée par le groupe associatif TRT-5 (voir p. 7) a permis de faire le point sur la prise en charge médicale de différents troubles. Le remboursement des soins par la Sécurité sociale a également été abordé. Tour d'horizon.

Problèmes osseux

Certaines personnes séropositives souffrent de problèmes osseux importants (ostéonécrose, ostéoporose). Ils seraient dus soit à l'infection par le VIH, soit aux traitements (sans que l'on sache quels médicaments en seraient responsables).
Les problèmes osseux peuvent, en dehors de la séropositivité, avoir de multiples causes : la consommation importante et régulière d'alcool ; les traitements prolongés par cortisone ; chez les femmes, la baisse de la quantité d'hormones dans le sang après la ménopause ; etc.

Ostéonécrose

L'ostéonécrose est la mort d'une partie d'un os (l'os est en effet, comme la peau, un tissu vivant). Ce problème serait dû à l'obstruction des petits vaisseaux sanguins qui irriguent l'os. L'ostéonécrose semble relativement rare chez les personnes séropositives (quelques dizaines de cas repérés en France actuellement).
Elle atteint généralement la tête du fémur (l'os de la cuisse qui s'articule avec le bassin), mais elle peut parfois concerner d'autres os (bras, vertèbre, main, etc.). Elle entraîne une douleur puis, si c'est la tête du fémur qui est atteinte, des difficultés à marcher. La radiographie « classique » ne permet généralement pas de repérer l'ostéonécrose, en tout cas lorsqu'elle débute. Des examens plus sophistiqués sont nécessaires (voir : Problèmes osseux : les examens utiles).
Le repos de l'articulation atteinte (pendant plusieurs semaines) apporte parfois une nette amélioration. Si cela ne suffit pas, il peut être nécessaire de poser une prothèse de hanche. Au cours de cette opération, le chirurgien remplace la tête du fémur par un dispositif de même forme, en matériaux artificiels (la même intervention est fréquemment effectuée chez des personnes séronégatives qui souffrent d'arthrose de la hanche ou qui se sont cassé le col du fémur). Après cette opération, on effectue une rééducation. Par la suite, on peut à nouveau marcher normalement (et même courir, faire du vélo, etc.). Et l'on n'éprouve plus de douleur.

Ostéoporose

L'ostéoporose entraîne une perte de solidité de l'os. Lorsqu'elle débute, elle ne provoque pas de symptôme. En revanche, une ostéoporose sévère peut être responsable de fractures survenant à l'occasion de chocs minimes, voire spontanément (tassements vertébraux, etc.). La radiographie « classique » ne détecte que les ostéoporoses relativement importan-

Les femmes, oubliées de la recherche

Il semblerait que les femmes puissent parfois souffrir d'effets indésirables plus sévères ou plus fréquents que les hommes. Différentes hypothèses sont évoquées pour expliquer ce phénomène : un poids moyen moins élevé (le taux de médicament dans le sang serait alors plus important, si la dose prescrite est la même que pour les hommes) ; pour certains médicaments, des différences d'élimination par le foie ou des interactions avec les hormones féminines. Des études seraient nécessaires. On pourrait par exemple, dans les essais de nouveaux médicaments, observer de manière précise ce qui se passe chez les femmes (tolérance, taux sanguins de médicaments, etc.), afin de savoir si des problèmes particuliers se posent, si des adaptations de doses sont nécessaires. Malheureusement, c'est l'inverse qui se produit : les études spécifiques sont fort rares et, plus généralement, il n'y a que très peu de femmes dans les essais. Cette situation est dénoncée depuis plusieurs années par des associations et par des médecins, lors des conférences scientifiques internationales. Elle a une nouvelle fois été évoquée lors de la journée organisée par le TRT-5.
Aux Etats-Unis, deux projets destinés à étudier les spécificités de l'infection par le VIH et des traitements chez les femmes pourraient voir le jour prochainement, au sein de grandes institutions de recherche (NIH et ACTG). Et en France ?

Illustration : Stéphane BLOT

L'ostéoporose rend les os fragiles.

tes (voir : Problèmes osseux : les examens utiles).
Il semblerait que l'ostéoporose soit relativement fréquente chez les personnes séropositives, mais cela demande à être confirmé. Des mesures préventives peuvent être conseillées : surveiller sa consommation d'alcool et éviter de fumer (alcool et tabac diminuent la formation de l'os) ; pratiquer régulièrement une activité physique (même modérée, comme la marche) ; mesurer le calcium dans le sang et les urines une fois par an. Si nécessaire, on prendra du calcium en comprimés (avec éventuellement de la vitamine D), en surveillant le taux sanguin car l'excès de calcium peut parfois entraîner des perturbations du rythme cardiaque ou des calculs rénaux.
Une immobilisation prolongée (comme un séjour de plusieurs semaines à l'hôpital) peut nettement aggraver l'ostéoporose. Pour éviter cela, le médecin peut prescrire de la calcitonine. C'est une hormone qui agit sur l'os. Elle est administrée en injections sous-cutanées. La calcitonine est habituellement bien tolérée. Cependant, elle provoque parfois des troubles digestifs (nausées, douleurs au ventre, diarrhées) ou des « bouffées de chaleur » au niveau du visage ou des membres, lors des premières injections. Ces effets indésirables diminuent ou disparaissent généralement ensuite.
En cas de fracture liée à l'ostéoporose, le médecin peut également prescrire de la calcitonine ou bien des médicament en comprimés (famille des biphosphonates). Parmi ceux-ci, Fosamax est désormais remboursé pour les personnes séropositives. Précision importante : Fosamax se prend à jeun, avec un grand verre d'eau, en étant debout ou assis, sans se coucher dans la demi-heure qui suit.

Pauvres mitochondries !

L'atteinte possible des mitochondries, composants essentiels des cellules, par les médicaments de la famille des nucléosides (Rétrovir, Videx, etc.) a fait l'objet d'un exposé. On peut se reporter à *Remaides* n° 38, pp. 31 à 33 et, pour la situation des femmes séropositives enceintes, aux pp. 32 à 34 de ce numéro 40.

Visage amaigri (lipoatrophie)

Pour compenser la perte de graisse du visage, liée aux traitements anti-VIH, certaines personnes recourent à des injections dans les joues (voir *Remaides* n° 38, pp. 8 à 10 et n° 39, p. 7).
A la demande du TRT-5, le ministère de la Santé va réunir un groupe d'experts pour mieux évaluer les produits utilisés et envisager leur remboursement. Indépendamment de cette réflexion, quelques caisses de Sécurité sociale ont accepté des demandes d'aide exceptionnelle pour des personnes en situation financière difficile.

Vitamines, compléments alimentaires, etc.

Toujours pas question de remboursement, malgré les demandes associatives. Seule exception : Maxepa, un médicament qui peut faire baisser les triglycérides (graisses du sang). Les laboratoires qui le produisent ont enfin lancé une étude chez les personnes séropositives. Si les résultats sont concluants, ce médicament pourra être remboursé.
Par ailleurs, Bernard Kouchner, ministre délégué à la Santé, s'est engagé à écrire aux Douanes : les produits commandés aux clubs d'achats américains pour personnes séropositives ne devraient plus être saisis à la frontière…

Problèmes osseux : les examens utiles

• L'ostéodensitométrie permet de détecter les problèmes osseux (ostéoporose, ostéonécrose, etc.) de manière bien plus précise que la radiographie « classique ». Il existe différentes techniques (DPA, SPA, DEXA qui est semble-t-il la plus performante). Toutes utilisent l'émission de radiations (comme la radiographie). Les résultats sont ensuite analysés par ordinateur.
L'ostéodensitométrie dure environ un quart d'heure et n'entraîne aucune douleur. Elle n'est pas prise en charge par la Sécurité sociale. A l'hôpital, cet examen est habituellement gratuit, mais il peut être difficile d'obtenir rapidement un rendez-vous. Dans le secteur privé, le coût serait de 250 à 800 F (600 F en moyenne).

• L'IRM (imagerie à résonance magnétique) peut également être utilisée pour détecter l'ostéonécrose. Cet examen n'est ni douloureux, ni dangereux et il n'utilise pas de radiations. En revanche, il est déplaisant pour les personnes claustrophobes car il faut rester allongé pendant environ une demi-heure dans une sorte d'immense boîte. Cet examen est remboursé par la Sécurité sociale (mais certains radiologues privés peuvent appliquer des tarifs plus élevés que le remboursement).