

réflexion et vigilance

Journée de réflexion sur les effets indésirables et la pharmacovigilance, le 16 mars 2001. Après deux journées organisées par le TRT-5, (l'une sur tests de résistance, l'autre sur les dosages des antirétroviraux) nous avons cette année pu assister à une journée très instructive sur les effets secondaires et la pharmacovigilance. Nous vous présentons ici une synthèse.

► les troubles grassex et les troubles du métabolisme

Par le Dr. Jean-Paul Viard, de l'hôpital Necker, de Paris.

Aujourd'hui en l'absence de définition consensuelle il est très difficile de donner une estimation de la fréquence des lipodystrophies. Il y a des arguments forts pour penser que les médicaments sont impliqués dans ces anomalies, mais les arguments pour attribuer chaque symptôme, chaque anomalie à une classe thérapeutique ou encore davantage à une molécule précise sont aujourd'hui loin d'être définitifs, quant au mécanisme, on ne les connaît pas bien il est donc difficile de définir des conduites à tenir précises.

Il y a en gros deux éléments cliniques :

- diminution du tissu adipeux en certains endroits du corps ; creusement des joues, fonte des boules de Bichât, disparition du tissu adipeux derrière le globe oculaire, disparition du tissu adipeux autour des veines qui les rend plus visibles, creusement des fesses. D'une manière générale visibilité accrue de tous les reliefs anatomiques, muscles, tendons, reliefs articulaires ;
- l'autre élément clinique c'est la lipohypertrophie,

c'est-à-dire l'accumulation de graisse à certains endroits ; au visage avec une infiltration graisseuse des glandes salivaires, un aspect de bosse de bison par une accumulation de graisse à la face postérieure du cou, complément des creux au niveau des clavicules, hypertrophie mammaire importante et un gros ventre le plus souvent dû à une accumulation de graisse à l'intérieur au niveau des viscères, des organes, que sous la peau.

Ces deux aspects se font à poids relativement stable indiquant plus un phénomène de redistribution qu'un phénomène de gain pur de graisse. Il y a trois formes de lipodystrophies : des formes où l'atrophie prédomine, des formes où l'accumulation de graisse au niveau du tronc prédomine et des formes mixtes qui pourraient être les plus fréquentes.

A propos des anomalies biologiques, on décrit à la fois des anomalies du métabolisme lipidique avec une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie, et des anomalies du métabolisme glucidique avec un diabète, une intolérance au glucose et une insulino-résistance.

Les anomalies biologiques probablement liées aux analogues nucléosidiques concerne le phénomène de l'acidose lactique ou l'hyperlactatémie. L'hyperproduction d'acide lactique se traduit par un manque d'ions négatifs car l'acide lactique prend leur place. Cela rentre dans le vaste sujet de la toxicité mitochondriale attribuable aux inhibiteurs nucléosidiques. La question est aujourd'hui de savoir s'il faut faire un pont entre ce problème et les lipodystrophies.

L'hypothèse posée est qu'il y a deux séries de signes, deux syndromes, qui peuvent éventuellement se distinguer en fonction des médicaments reçus. Le syndrome le plus complet avec les inhibiteurs de protéase où on aurait la lipoatrophie qui serait comparable à l'hypertrophie avec des



patients qui ont un syndrome mixte, une hyperlipidémie fréquente et une insulino-résistance sans doute très fréquente aussi. Et le syndrome sans inhibiteurs de protéase qui serait peut-être le syndrome des nucléosides avec peut être plus de signes généraux. Il y a deux formes cliniques différentes avec des mécanismes différents qui compte tenu de la complexité des régimes thérapeutiques de la plupart des patients finissent souvent par se rejoindre. Cela rend compte du caractère un peu inextricable de la situation.

Quelles pistes peuvent se dégager pour essayer de comprendre l'apparition de ces signes cliniques ou de ces anomalies biologiques ? Il y a des corrélations bien établies entre la durée cumulative d'exposition aux traitements et l'âge, des facteurs prédictifs qui sont un taux bas de CD4 et le stade sida. Il y en a d'autres mais qui ne sont pas avérés avec certitude : la reconstitution immunitaire, l'état nutritionnel initial, le statut hormonal, les co-infections...

Le rôle des médicaments est encore à l'étude, mais cela n'apportera que peu de choses si celles-ci ne sont pas contrôlées avec rigueur. Le problème c'est qu'aujourd'hui il n'y a pas de tableaux très précis, il y a même des données contradictoires d'une molécule à l'autre. Mais ces résultats vont sûrement être très riches d'enseignement dans les mois et les années qui viennent.

Autre piste : le rôle de l'infection par le VIH elle-même. Cette hypothèse demande à être vérifiée. Plusieurs pistes concernent la restauration immunitaire : est-ce les cytokines qui sont en cause ? C'est-à-dire les messagers du système immunitaire qui transmettent les messages de cellule à cellule pour déclencher l'inflammation. Est-ce que les perturbations du système immunitaire avant traitement, leurs corrections relativement brutales sous traitement joueraient un rôle dans le métabolisme du tissu adipeux qui est une cible des cytokines ?

On ne sait pas vraiment quels traitements on peut envisager. Quelle prévention ? L'éternel sujet de la stratégie d'économie des traitements antirétroviraux pourrait apporter des réponses positives. Un équilibre alimentaire favorable peut éviter les désagréments d'une élévation des triglycérides. Une activité physique régulière est positive aussi pour les lipides. A plus long terme il faut limiter les autres facteurs de risques cardio-vasculaire. Mais aujourd'hui la question principale est de savoir qui est à risque ?

► les troubles osseux

Par le Dr. Laurent Rourdière de l'hôpital Necker, de Paris.

Ostéonécrose

Dans la population générale les causes habituelles de l'ostéonécrose, sont les lésions traumatiques (luxations de hanches, fractures du col fémoral, etc.), la corticothérapie à forte dose, la drépanocytose (maladie de l'hémoglobine) et le lupus (maladie du système). En dehors de ces causes bien précises et faciles à mettre en évidence on trouve

d'autres facteurs, un adulte de 40 à 60 ans sera plus touché s'il a de l'hypertriglycéridémie, s'il souffre de goutte, s'il est diabétique, s'il boit de l'alcool et s'il est obèse.

L'infection à VIH complique aussi les choses. On pense à la responsabilité directe de l'inhibiteur de protéase même si c'est un raccourci un peu facile. La pneumocystose est aussi un facteur de risque, et les cures de corticoïdes même courtes peuvent entraîner des problèmes quand ils sont donnés quelques semaines avant les phénomènes douloureux. On sait que les triglycérides sont associés à un risque strombogène et dans les mois qui précèdent l'événement, tous ces acides gras transportés peuvent facilement boucher les capillaires osseux. La responsabilité de l'infection par le VIH elle-même pourrait entraîner une fabrication d'anticorps et provoquer un risque strombogène.

La radiographie standard est souvent normale lorsque le patient commence à avoir mal, mais il est important de pousser plus loin les investigations pour ne prendre l'ostéonécrose à un stade trop tardif.

Ostéoporose

L'ostéoporose est une perte de la masse osseuse, l'enveloppe des os diminue, la résorption de l'os est supérieure à sa formation, ce qui aboutit à une fragilité du squelette et peut provoquer un tassement des vertèbres, des fractures des os longs ou du col fémoral.

En général le capital osseux se fait dans les 30 premières années de la vie. Physiologiquement, on perd de la quantité osseuse entre 30 et 70 ans. Chez la femme l'accélération de la perte osseuse est plus importante au voisinage de la ménopause du fait de la carence en œstrogène.

Les causes habituelles sont le syndrome de Kouching la corticothérapie prolongée, l'hypogonadisme, la varicectomie, ce qui entraîne une carence en œstrogènes et la malnutrition. On remarque aussi que les personnes souffrant d'ostéoporose ont une masse musculaire et corporelle beaucoup plus faible que les autres. Le tabac joue directement un rôle sur le remodelage osseux et l'alcool diminuerait l'ostéo-formation. La carence en calcium, et une malabsorption des aliments, le traitement par anticoagulants prolongés et le diabète sucré sont aussi des facteurs favorisants. Il y a toujours l'infection par le VIH elle-même, et l'imputabilité des médicaments. Les personnes ayant eu des antécédents de wasting syndrome très importants ont beaucoup d'ostéoporose.

Pour que la radiographie standard détecte quelque chose, il faut une perte de la masse osseuse de 30% minimum. Mais il existe un autre examen qui a une excellente sensibilité et qui permet de regarder tout le squelette avec une faible radiation et une courte durée, c'est le DEXA. L'ostéodensitométrie peut détecter de faibles variations de la densité osseuse, mais ses prix varient d'un centre à l'autre. Traitement et prévention.

Deux études ont montré que la prise de testostéro-

ne ou d'hormone de croissance pendant au moins 6 mois n'apportait pas d'amélioration de la masse osseuse. Le remplacement de l'inhibiteur de protéase par un non nucléosidique ne changeait pas grand chose. Mais peut être s'agissait-il de périodes trop courtes ? Sur des durées de 2 à 3 ans le risque de nouvelles fractures diminue et permet de voir une augmentation de masse osseuse. En cas d'apport vitamino-calcique, il faut une surveillance d'hypercalcémie, car il faut faire attention aux troubles du rythme cardiaque et aux colites néphrétiques. Le squelette c'est un peu comme les muscles, il faut l'entretenir, et l'exercice physique peut permettre de ralentir cette perte de la masse osseuse.

► les troubles sexuels

Par le Dr. Francis Lallemand de l'hôpital Rothschild, de Paris

Il y a une pauvreté de données dans le domaine de la sexualité chez les personnes séropositives. Aucune grande étude contrôlée n'a été faite nulle part, quelque soit le pays. La plupart des données qu'on possède actuellement sont des données de petites ou moyennes cohortes en termes de taille. Ce qui ressort des publications relativement anciennes, c'est qu'il y a plus de personnes, d'hommes principalement, séropositives qui ont des troubles sexuels, notamment des troubles de la libido, et de dysfonctionnement de l'érection, que dans la population générale, et au sein de la population VIH il y a davantage de troubles sexuels dans la population homo ou bisexuelle que chez les personnes contaminées dans un autre cadre.

En fonction de ces petites études, la prévalence varie entre 25 et 60 %, néanmoins elles ont été faites chez des patients qui étaient très immuno-déprimés. Plus le degré d'immunité diminue, plus la diminution de l'état général est important et plus les troubles sexuels sont prévalents. En terme de traitement il y a très peu de choses qui ont été évaluées. Les injections de testostérone sur 16 semaines, peuvent permettre d'améliorer d'une part les problèmes de libido mais également les troubles de l'humeur.

En ce qui concerne les femmes on sait encore moins de choses, les quelques données qu'on peut avoir montre que dans la population VIH il y a davantage de troubles sexuels que dans la population non contaminée et les femmes qui ont contracté le VIH par voie sexuelle auraient tendance à avoir des troubles de la libido plus importants que les personnes contaminées par voie injectable.

Les causes : les facteurs psychologiques sont certainement parmi les plus importants, mais il y a aussi des facteurs médicamenteux, des facteurs endocriniens, des facteurs de pathologies surajoutées, etc. Cependant ce n'est pas parce que les gens vont mieux cliniquement que les problèmes sexuels disparaissent. On parle aujourd'hui d'une éventuelle responsabilité des inhibiteurs de protéase. Mais les

quelques études sur le sujet se contredisent.

En ce qui concerne la prise en charge des patients qui présentent un dysfonctionnement c'est très difficile d'évaluer le ou les facteurs déclenchants. On peut toujours doser les hormones et faire un bilan. Mais il est possible aussi que les dysfonctionnements soient d'ordre psychologique, dans ce cas un soutien psy est conseillé. Les traitements comme le Viagra sont délicats vu les interactions existantes. Et puis parler de sexualité ne doit pas se limiter à la prescription de Viagra ou d'injections intracaverneuses, c'est une vision hyper médicalisée des troubles sexuels. Avant tout, il ne faut pas oublier l'approche relationnelle. Et ces traitements une fois de plus ne prennent pas en compte les femmes.

► un mot de notre ministre

M. Kouchner : " Le constat que nous devons faire aujourd'hui c'est que le traitement de cette maladie est un traitement de durée indéfinie, tout au long de la vie, un traitement lourd de conséquences, très contraignant pour les malades en raison du poids des effets secondaires et de toutes les contraintes que suppose cette thérapeutique.

Nous disposons sans doute de l'un des meilleurs systèmes européens sur ce sujet. Mais nous savons que la déclaration des effets indésirables, des effets iatrogènes des médicaments, n'est pas toujours correctement effectuée par les médecins. Une sous-estimation des problèmes en résulte, ou même une méconnaissance de certains effets. C'est pourquoi il faut réfléchir à ce que pourrait être une déclaration des effets indésirables par les patients eux-mêmes. C'est une pratique qu'il nous faut encourager, encadrer, travailler avec vous. D'autres pays, notamment la Belgique, ont étudié ce mode de surveillance avec des perspectives intéressantes ; c'est aussi une façon d'avancer sur la voie de la responsabilisation et de la participation du patient à son dossier médical. Ceci sera concrétisé par cette loi dont j'ai parlé. "

► introduction

La vie d'un médicament n'est pas un long fleuve tranquille, entre le moment où une molécule commence à être évaluée et le moment où elle va obtenir son autorisation de mise sur le marché, il s'est écoulé pas mal d'années. Avec la maladie à VIH et le contexte d'urgence qu'elle a engendré, les choses ont changé, elles vont beaucoup plus vite. Phase I, II, III, on connaît l'activité antivirale du médicament, on connaît certains de ces effets secondaires, on connaît ses interactions, on a commencé un peu à voir apparaître les effets secondaires qu'amènent les molécules. Si le dossier a bien avancé, cela aboutit à une autorisation de mise sur le marché. Parallèlement ces molécules nouvelles ont souvent été données aux patients dans le cadre d'octroi compassionnel, ou ATU nominative ou ATU de cohorte. Ce qui fait que la molécule lorsqu'elle obtient son autorisation de mise sur le marché a

suivi un chemin très scientifique, très rigoureux mais il est certains que le dossier d'AMM est totalement insuffisant pour prédire et pour évaluer la totalité des effets secondaires. A partir de ce moment-là elle va être distribuée à beaucoup plus de malades et sur un temps beaucoup plus long. C'est là que le recueil des effets secondaires à travers tout le recueil de pharmaco-vigilance et des phases IV, va pouvoir être mis en place.

► pharmaco-vigilance de l'AFSSaPS

Par le Dr. Carmen Kreft-Jaïs de l'AFSSaPS
La pharmaco-vigilance a pour but d'identifier et de prévenir les effets indésirables et d'assurer pendant la vie du médicament la sécurité d'emploi de celui-ci. Une fois les essais terminés, les effets indésirables sont suivis très attentivement afin d'en modifier, augmenter ou améliorer l'information, de suspendre ou d'en retirer son autorisation de mise sur le marché.

A la base il y a les professionnels de santé, les soignants qui vont identifier des effets signalés par un patient. L'information est alors remontée au centres régionaux de pharmaco-vigilance (CRPV), aux laboratoires pharmaceutiques, et à l'unité de pharmaco-vigilance de l'AFSSaPS qui centralise. Puis l'information redescendra vers les CRPV, les médecins et les utilisateurs afin d'être diffusée le plus largement. Cet échange d'information se fait à l'échelle nationale et internationale. Ce système fonctionne bien, il permet des remontées régulières, rapides et tenant compte de tous les stades de gravité.

Tous ces efforts qui ont été fait, ont permis une progression importante du nombre de notifications concernant les médicaments antirétroviraux. La difficulté de l'évaluation des rôles des médicaments dans certains effets indésirables survenants à moyen et à long terme est toujours là. La pharmaco-vigilance française joue un rôle extrêmement important dans l'origine d'un certain nombre d'alerte au niveau européen.

► la surveillance des événements indésirables à l'ANRS

Par Annie Bouxin-Métro de l'ANRS.
La surveillance des événements indésirables à l'ANRS, s'exerce dans un cadre un peu différent de la pharmaco-vigilance essentiellement dans le cadre de la promotion d'essais cliniques et de cohortes thérapeutiques. Pour 2000-2001 cette surveillance s'est exercée dans près de 18 essais VIH, comportant plus de 2000 patients et pour lequel 300 événements indésirables graves ont été déclarés à l'AFSSaPS. Cependant ces essais sont particuliers. Il y a des essais d'efficacité avec des risques prévisibles, des essais de tolérance avec des risques majorés ou imprévisibles, des essais de gigathérapie, avec des risques d'événements indé-

sirables prévisibles ; des essais d'arrêt thérapeutique, suivis de réintroduction et des essais d'immunothérapie plus spécifiques.

Le circuit d'information sur les événements indésirables se situe dans tous les essais thérapeutiques. Les investigateurs doivent déclarer les événements indésirables graves qu'ils observent, aux centres de gestion des essais ANRS. Ces centres permettent d'analyser les données et de bien documenter ces événements. Ils sont ensuite transmis au service de pharmaco-vigilance de l'ANRS, qui peut demander une documentation supplémentaire et qui émet un jugement d'imputabilité vis-à-vis des molécules concernées avant de faire suivre à l'AFSSaPS et aux firmes pharmaceutiques concernées. Certaines molécules utilisées viennent des Etats Unis, et sont accompagnées de rapport de sécurité venant des centres de coordination internationale ou des firmes pharmaceutiques.

► la pharmaco-vigilance de l'industrie

Par Emmanuel TRENADO de Aides / TRT-5
Le système de notification de l'industrie n'est pas très différent de celui de l'AFSSaPS. C'est un système de notification spontanée. Là aussi ce sont les professionnels de santé qui signalent au représentant local de l'industrie un effet secondaire. Il parcourt ensuite le chemin de la base de données centralisée de la maison-mère. L'industriel doit prévenir l'AFSSaPS si l'effet secondaire est indésirable et grave. Mais l'AFSSaPS envoie aussi à l'industriel les effets secondaires que les CRPV ont notifiés. Des textes réglementent le système de pharmaco-vigilance de l'industrie, en particulier le décret de mars 1995. Ce décret définit les obligations de déclarations du professionnel de santé et de l'industrie. Mais il précise aussi qu'une fois le médicament mis sur le marché, l'industriel a pour obligation de rédiger des rapports réguliers de pharmaco-vigilance.

Le système de pharmaco-vigilance de l'industrie est un simple système d'alerte. L'industriel est passif et attend du professionnel de santé que le problème soit notifié. Ce n'est pas un système prospectif. La question se pose donc de savoir comment un tel système permet d'apprécier la difficulté des personnes à vivre avec ces traitements.

► essais de phase IV

Quant aux essais de phase IV on n'en voit pas beaucoup les résultats. Ces phases IV devraient permettre d'analyser la tolérabilité des traitements une fois qu'ils sont mis à la disposition des personnes dans la vraie vie.

Les différentes laboratoires présents ont mis en avant le magnifique système de pharmaco-vigilance français, et le grand intérêt des ATU qui à mots couverts leur permet une dispense de fonds pour réaliser des essais de phase IV, car ces ATU " nous donne le grand privilège, et la grande responsabilité, d'avoir à surveiller pendant les premiers mois et les



premières années la distribution dans un contexte de distribution grandeur réelle, c'est à dire chez des patients qui prennent des associations de médicaments, des molécules qu'on ne connaît pas bien. En France grâce à ces ATU de cohorte, on peut inclure des milliers de patients et on est capable de collecter un certain nombre d'informations qui sont exceptionnellement utiles. "

Le hic c'est que les ATU ne remplacent pas les essais de phase IV, particulièrement dans le domaine de la tolérance, ou l'efficacité et les effets secondaires à long terme non. Ce système d'ATU permet de mettre rapidement à disposition des molécules dont on a une présomption d'efficacité pour des patients qui sont en échec avant que le dossier ne soit bouclé. Le fait que la pharmaco-vigilance en France aide bien les laboratoires et fasse bien les choses, ne dégage pas les industriels de ses obligations de suivi d'un traitement lorsqu'il est mis sur le marché. Ces ATU ne remplaceront jamais de vrai essais de phases IV, car malgré un nombre important d'inclus, la déclaration d'événements indésirables et la couverture prospective du suivi des patients est très insuffisante.

► initiative de l'AFSSaPS

Le questionnaire patient sur les effets indésirables par Denis SMADJA de l'AFSSaPS.

L'opportunité d'ouvrir des déclarations de pharmaco-vigilance aux patients s'est posée il y a plus d'un an et l'AFSSaPS y travaille depuis maintenant neuf mois. Le souci est de voir un certain nombre de chose pas forcément pris en compte dans le système actuel, qui par ailleurs, fonctionne bien et qui doit continuer de se développer. Ce projet a été soumis à l'avis de plusieurs instances ; les CRPV, le groupe de travail des médicaments du sida et les CISIH, et présenté au TRT-5. Il en ressort une approbation et un soutien actif de la part des associations. Pour la mise en place d'un système de notification direct par les patients, le concept du formulaire mis à disposition des patients s'est bien développé. Initialement le formulaire pilote pourrait être mis à disposition du patient sur les lieux de consultations hospitalières, les pharmacies d'hôpitaux et sur les lieux d'accueil des associations. Il a été conçu de la façon suivante : en première partie ce formulaire comprendrait des informations sur le système français de pharmaco-vigilance, notamment ce qui relève du devoir de déclaration du médecin, c'est à dire les effets graves et inattendus, avec la définition précise qui existe. La deuxième partie du formulaire devrait demander au patient de décrire ce qu'aujourd'hui on pourrait appeler en fait un complément d'information sur sa qualité de vie, élément qui lui ne relève pas d'une obligation de déclaration par le médecin. La dernière partie serait des renseignements très précis sur la nature et la chronologie des traitements pris par le patient. Il a été aussi pensé une structure de fonctionnement et des circuits. L'idée proposée est celle d'une expérience pilote qui devait avoir une durée limitée dans le temps et

s'exercer sur un nombre de patients restreint.

Dans sa conception initiale, le questionnaire pouvait être rempli de façon anonyme ou non par les patients selon leur désir. Mais avec l'identité claire de son médecin, ainsi que la date de la dernière ordonnance, afin de permettre de détecter les doublons car un formulaire non anonyme est exploitable si on a accès au dossier médical, et avec un complément d'informations indispensable. Un formulaire anonyme n'est pas exploitable ou son exploitation en est limitée. La validation par le médecin est un point fondamental, car il permet la prise en compte de l'effet notifié dans l'évaluation de la tolérance du médicament. Le circuit proposé celui existant c'est à dire via les CRPV.

Il y a plusieurs niveaux d'attentes vis à vis des effets secondaires ; lutter contre une éventuelle sous-notification si elle existe, ou retard de notification, retard de prise en compte par le système actuel. A partir de déclarations on peut enclencher un certain nombre d'actions qui permettraient de mieux comprendre et de mieux intervenir, en proposant éventuellement des solutions pour des effets qui ont des conséquences majeures sur la qualité de vie mais qui ne répondent pas au critères d'effets graves car ils ne mettent pas en danger le pronostic vital. Pour l'AFSSaPS, l'idée maîtresse qui est soutenue par la pharmaco-vigilance c'est que les accidents graves et sévères sont à peu près maîtrisés, mais la qualité de vie est un nouveau concept auquel ce projet s'attèle. Pour les laboratoires le projet semble intéressant mais difficilement intégrable dans le système actuel. La déclaration d'effets indésirables par les patients se développe aujourd'hui et prend corps mais il y a encore quelques points clés du projet qui nécessite une réflexion plus approfondie, car c'est quelque chose de complexe.