



TRT-5 [GROUPE INTERASSOCIATIF TRAITEMENTS & RECHERCHE THERAPEUTIQUE ]

# JOURNEE DE REFLEXION SUR LES EFFETS INDESIRABLES ET LA PHARMACOVIGILANCE

– 16 MARS 2001

# Sommaire

>>> <b>Introduction</b>	p. 3
>>> <b>Dernières données épidémiologiques</b>	p. 5
> Dr Dominique COSTAGLIOLA / DMI 2 / INSERM	
>>> <b>I. Les troubles du métabolisme</b>	
Les lipodystrophies et les troubles du métabolisme > Dr Jean-Paul VIARD / Hôpital Necker/Paris	p. 8
Le risque vasculaire d'athérosclérose chez le patient VIH > Dr Patrick MERCIER/Hôpital Haut Lévêque/Bordeaux	p. 12
Les troubles osseux : ostéoporose et ostéonécrose > Dr Laurent ROUDIERE / Hôpital Necker/Paris	p. 15
Questions	p. 18
>>> <b>II. La toxicité mitochondriale</b>	
Introduction sur la mitochondrie	p. 20
La mitochondrie > Pr Patrick CHARIOT/Hôpital Henri-Mondor/Créteil	p. 20
La toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques > Dr Yann GERARD/Hôpital Gustave Dron/Tourcoing	p. 22
Les spécificités pédiatriques > Dr Stéphane BLANCHE/Hôpital Necker/Paris	p. 24
Questions	p. 26
>>> <b>III. Les oubliés de la recherche</b>	
Femmes : des effets indésirables spécifiques ? > Aude LALANDE/Act Up-Paris	p. 27
Les troubles sexuels > Dr Francis LALLEMAND/Hôpital Rothschild/Paris	p. 30
Questions	p. 32
>>> <b>IV. Les systèmes de pharmacovigilance aujourd'hui</b>	
Introduction : Conséquences des effets indésirables sur l'observance : la cohorte Aproco > Dr Ségolène DURAN / INSERM	p. 33
Le pharmacovigilance à l'AFSSaPS au travers d'exemples récents > Dr Carmen KREFT-JAÏS / AFSSaPS	p. 35
La pharmacovigilance de l'industrie > Emmanuel TRENADO / Aides / TRT-5	p. 39
La surveillance des événements indésirables à l'ANRS > Annie BOUXIN-METRO / ANRS	p. 40
Questions	p. 42
>>> <b>V. Des améliorations possibles</b>	
Le travail de l'EMEA sur les troubles du métabolisme > Francois HOUYEZ / EATG	p. 45
Initiative de l'AFSSaPS : le questionnaire patient sur les effets indésirables > Denis SMADJA / AFSSaPS	p. 47
Questions	p. 49
>>> <b>Table ronde</b>	
Des médicaments et des dispositifs médicaux non remboursés : Maxepa®, Viagra®, Fosamax®, produits de comblement, calcium, antioxydants...	p. 51
>>> <b>Discours de Bernard Kouchner</b>	p. 59
>>> <b>Conclusion</b>	p. 61
>>> <b>Glossaire</b>	p. 62

# Introduction

Pour la troisième année consécutive, le TRT-5 a organisé une journée de réflexion portant sur un des sujets brûlants de l'actualité thérapeutique : les effets indésirables et la pharmacovigilance.

Les deux premières journées, en 1999 et 2000, ont porté respectivement sur les tests de résistance et sur les dosages plasmatiques. L'objectif était alors de rassembler des connaissances sur ces outils innovants du suivi thérapeutique afin d'en accélérer la mise à disposition et d'en élargir l'accès. Nous avons le sentiment d'avoir contribué à la généralisation de ces examens : aujourd'hui, l'intérêt de l'utilisation des tests génotypiques a été largement confirmé. Par contre, le débat ouvert en 1999 à propos des tests phénotypiques reste ouvert et leur place est à préciser. Actuellement, les dosages plasmatiques sont presque devenus des examens de routine et sont recommandés dans le rapport Delfraissy dans de multiples situations. La France est sans doute le pays dans lequel l'utilisation des dosages est la plus répandue.

Le 16 mars 2001, la journée de réflexion du TRT-5 portait sur les effets indésirables des médicaments antirétroviraux et la pharmacovigilance.

Le thème de cette journée s'est imposé à nous comme une évidence. Dans nos associations, nous sommes de plus en plus alertés par les patients qui nous décrivent les problèmes qu'ils rencontrent, problèmes liés aux effets indésirables des traitements antirétroviraux, en face desquels nous sommes tous encore trop démunis.

Ces effets trop souvent qualifiés de "secondaires" hypothèquent lourdement la qualité de vie des malades et compromettent parfois gravement leur santé. Ils ont pour conséquence le découragement des patients ; ils nuisent à l'observance et provoquent ainsi indirectement des résistances, voire à plus long terme des situations d'échappement thérapeutique.

Pourtant, ces effets indésirables sont encore trop peu pris en compte par les médecins. Ils sont souvent difficiles à prendre en charge parce que leurs causes et leurs traitements sont mal connus. Pourquoi cette méconnaissance ?

Pour comprendre la situation, il faut d'abord revenir sur le contexte de la mise à disposition des antirétroviraux. Dans toutes les autres pathologies, il faut en général une dizaine d'années pour développer un médicament, de la découverte du principe actif jusqu'à la commercialisation. Ce développement passe par les essais de phase I (qui permettent l'étude de la tolérance biologique et clinique d'une molécule, de sa toxicité, à différentes doses), de phase II (correspondant aux études d'efficacité thérapeutique et à la recherche des doses optimales) puis de phase III (où des essais comparatifs vont apprécier l'effet thérapeutique et les effets indésirables à court terme). Dans le cas du VIH, le sentiment d'urgence – à un moment où on ne disposait d'aucun arsenal thérapeutique – et la pression des patients, qui se sont pour la première fois mobilisés massivement, ont accéléré les choses. Le développement et l'enregistrement des médicaments ont été beaucoup plus rapides. Parallèlement, des accès précoces (avant la commercialisation) aux molécules en cours de développement ont été organisés.

Le revers de cette mise à disposition rapide est que le recul dont on dispose sur ces médicaments au moment de la commercialisation est très limité. En particulier, les effets indésirables sont mal connus. L'incidence et l'intensité des effets indésirables doivent être révisées à la hausse. On découvre continuellement l'existence de nouveaux effets indésirables, de nouveaux aspects toxiques et de nouvelles interactions médicamenteuses après l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

En un mot, aujourd'hui, nous commençons vraiment à prendre la mesure de la toxicité des antirétroviraux.

D'autres facteurs interviennent dans la relative méconnaissance des conséquences indésirables des multithérapies.

D'une part, malgré l'insuffisance des données collectées avant la commercialisation, l'industrie ne s'engage pas pour autant dans de véritables essais dits de phase IV, permettant d'évaluer les effets indésirables et la toxicité à long terme des traitements. D'autre part, certains industriels persistent à nier ou à minimiser les effets indésirables. Ce déni complique le diagnostic et la prise en charge.

D'une manière générale, l'investissement de la recherche sur les effets indésirables est faible et relativement récent. Ainsi, de nombreux médicaments qui permettraient de lutter contre ceux-ci ne sont pas assez étudiés, ni par l'industrie pharmaceutique ni par la recherche publique, rendant impossible leur prise en charge par la Sécurité Sociale (Maxepa®, antioxydants, Viagra®, Fosamax®, produits de comblement...).

Enfin, le système actuel de pharmacovigilance, bien qu'un des plus performants d'Europe, a ses limites : la notification des effets indésirables par les médecins n'est pas systématique ; l'analyse des données prend parfois du retard ; les outils de pharmacovigilance, passifs et non prospectifs, sont insuffisants. Les associations sont parfois contraintes de pallier certaines lacunes, comme ce fut le cas pour les effets psychiques du Sustiva® ou pour l'ostéoporose et l'ostéonécrose.

Dans ce contexte, il nous a semblé important que les principaux acteurs de la lutte contre le sida puissent, ensemble, discuter de ces problématiques. Organisée à la Direction Générale de la Santé, la journée sur les effets indésirables et la pharmacovigilance a rassemblé, pour la première fois et c'est important, plus de 200 personnes : représentants associatifs, représentants du système français de pharmacovigilance, cliniciens, chercheurs, industriels, représentants des pouvoirs publics et des Agences (ANRS et AFSSaPS) étaient présents.

**Cette journée avait trois objectifs principaux :**

- > D'une part, il s'agissait de mettre en lumière la nécessité d'une meilleure identification et d'une meilleure notification des effets indésirables. Nous souhaitions sensibiliser les professionnels de santé et contribuer à améliorer leur prise en charge, en diffusant l'information les concernant et les solutions (parfois embryonnaires) existantes.
- > D'autre part, nous voulions mettre en évidence la nécessité d'une recherche approfondie, condition d'une meilleure prise en charge de ces effets. Il s'agissait de dégager des perspectives pour la recherche, en particulier suggérer à la recherche publique et privée l'étude de certains médicaments ne bénéficiant pas d'AMM dans le cadre de l'infection à VIH, mais potentiellement intéressants. Nous voulions aussi inciter l'industrie à s'engager dans des essais de phase IV de qualité.
- > Enfin, il s'agissait d'entamer une réflexion commune pour améliorer le système actuel de pharmacovigilance, et d'élaborer au cours de cette journée des solutions et même des outils pour pallier les insuffisances du système.

Dans un souci de lisibilité de ces textes et par des noms spécialistes, nous avons établi un glossaire des termes médicaux utilisés de façon récurrente. Vous pouvez vous y reporter en fin de brochure.

**Nous tenons à remercier tous les membres du comité scientifique :** Jean-Paul Viard, Carmen Kreft-Jaïs, Jean-Paul Moatti, Dominique Costagliola, Jacques Reynes, ainsi que tous les intervenants.

# Dernières données épidémiologiques sur les lipodystrophies

<9h10> Dr Dominique COSTAGLIOLA /DMI 2 /INSERM

Le choix que j'ai fait n'est pas de faire une revue exhaustive de toute la littérature épidémiologique concernant les lipodystrophies, mais plutôt de donner quelques clés pour savoir comment interpréter les différentes études, en particulier les nouveaux résultats publiés.

## 1. Quelques éléments clés pour l'interprétation des études

Ces clés sont au nombre de six :

- > la définition utilisée pour qualifier le syndrome de lipodystrophie
- > les méthodes de mesure
- > l'objet de l'étude : incidence ou prévalence du syndrome ?
- > le type d'étude : étude d'observation ou essai contrôlé ?
- > la construction du modèle d'analyse
- > la puissance de l'étude

### La définition utilisée

L'élément essentiel à prendre en compte quand on veut interpréter les études épidémiologiques sur les lipodystrophies, qui posent plus que les autres d'importants problèmes d'interprétation, est d'abord de savoir de quoi on parle. Quelle est la définition des lipodystrophies ?

Les manifestations décrites sous le terme de lipodystrophie sont composées de multiples symptômes localisés à des endroits différents, comme l'atrophie ou l'hypertrophie. Or, ce ne sont pas nécessairement les mêmes mécanismes ni les mêmes facteurs qui sont associés à ces différentes manifestations. Il est donc nécessaire de préciser quels facteurs sont associés aux différentes manifestations.

### Les méthodes de mesure

La deuxième clé pour interpréter les études, qui est un problème majeur, est la façon dont on mesure ces manifestations, quelles que soient les techniques qu'on utilise : techniques d'imagerie, techniques de mesures anthropométriques, techniques d'appreciation visuelle effectuées par le médecin et /ou par le patient. Dans la plupart des études, on ne nous donne aucune notion de la reproductibilité des résultats obtenus par ces techniques. Si deux opérateurs différents font les mêmes mesures, obtiendra-t-on les mêmes résultats (c'est cela la reproductibilité) ? Pour l'imagerie, le problème vient du choix de la localisation : où faut-il faire l'image ? Pour les mesures anthropométriques, c'est aussi une question d'habitude et de localisation. L'appreciation visuelle, a fortiori, est encore plus subjective, ce qui constitue un problème majeur. Par ailleurs, un certain nombre de

questions se pose : certains médicaments en particulier sont-ils en cause dans l'apparition de ce syndrome ? Est-ce que ce sont les familles entières, ou seulement certains médicaments dans chaque famille? Quels médicaments donnent plus de risques que d'autres ? Pour bien mesurer cela, il faudrait que l'évaluation soit faite sans que l'on sache quel est le traitement reçu par le patient (à l'aveugle). Or ce n'est absolument jamais le cas. Dans ces conditions, il subsiste un doute sur l'imputation de tel ou tel effet à un médicament particulier.

### L'objet de l'étude : incidence ou prévalence ?

Troisième clé d'interprétation : l'étude étudie-t-elle la survenue d'un nouveau phénomène ou le nombre de gens atteints à un moment donné ? En d'autres termes, recherche-t-on l'incidence ou la prévalence du phénomène ? La plupart des études s'intéressent à la prévalence. Cela implique qu'on ne peut rien savoir sur les effets qui pourraient préexister à la mise sous traitement. Les résultats obtenus seront de plus très variables d'une étude à l'autre. **Quand on regarde l'ensemble des études, la prévalence des lipodystrophies varie entre 18 et 70 %.** Ces résultats très variables sont difficiles à interpréter et ne doivent pas recouvrir la même réalité : des biais liés à certains facteurs variables d'une étude à l'autre peuvent expliquer une telle dispersion des résultats.

### Le type d'étude : étude observationnelle ou essai contrôlé ?

Autre élément : quand on cherche à mettre en évidence des facteurs associés à la survenue des lipodystrophies, on utilise le plus souvent des études d'observation. Mais ces études ne sont pas des études contrôlées. Il serait préférable que l'évaluation des effets secondaires puisse se faire dans le cadre d'essais. Mais souvent en raison de leur fréquence, ce n'est pas possible.

Ce n'est toutefois pas le cas pour les lipodystrophies dont la fréquence peut permettre l'étude au sein d'essais thérapeutiques, comme on en verra un exemple dans la suite. Néanmoins encore peu d'études relatives aux lipodystrophies

au sein d'essais ont été publiées ou présentées. Dans une étude d'observation, on va en général étudier les facteurs, dont le traitement, qui sont associés à la présence ou à la survenue de lipodystrophies. Si on souhaite étudier le rôle d'un traitement spécifique, d'autres facteurs que le traitement peuvent différer d'un groupe de patients à l'autre. Si ces facteurs sont liés au traitement et à la survenue de lipodystrophies (on les appelle alors facteurs de confusion), ils peuvent entraîner une différence de fréquence de la lipodystrophie selon le traitement, sans que celui-ci soit la cause de cette différence, et donc biaiser les résultats.

### La construction du modèle d'analyse

La plupart des études sont des études transversales, observationnelles, dans lesquelles on recherche le nombre de gens atteints de lipodystrophies et les facteurs associés. Pour cela, il faut réaliser des analyses multivariées très difficiles à construire. Il ne faut pas oublier de prendre en compte les caractéristiques des sujets comme, par exemple le sexe ou la corpulence. Les caractéristiques de la maladie sont difficiles à prendre en compte. Très souvent on ne sait pas depuis combien de temps la maladie évolue. L'histoire thérapeutique est extrêmement modifiée au cours du temps, très compliquée et différente pour chaque sujet.

Les études épidémiologiques publiées souffrent, en général, de ne pas préciser quelle stratégie d'analyse a été utilisée pour arriver aux résultats. On ne sait pas pourquoi telle ou telle variable a été sélectionnée pour construire le modèle, et comment elle a été prise en compte. Très souvent on voit des modèles dans lesquels les variables sont à l'évidence dépendantes les unes des autres. Par exemple, une étude de la littérature prenait en compte à la fois le fait d'être exposé à la d4T et la durée d'exposition à la d4T. Il est évident que ces deux variables sont liées. Est-ce vraiment un bon choix de les avoir sélectionnées toutes les deux ?

### La puissance de l'étude

Le nombre de sujets inclus dans les études est fréquemment sujet à caution. Très souvent les études sont faites sur un nombre limité de patients, 50 ou 100. Or on prend en compte 10 ou 20 variables, qui ont 4 ou 5 modalités possibles. Il en résulte 80 modalités possibles, soit plus que de sujets. C'est une situation dans laquelle on sait d'avance que l'information collectée ne suffit pas pour obtenir des conclusions à la fois significatives et robustes ; on n'a pas assez de sujets.

Pour bien juger un modèle il suffit de regarder les résultats. Il ne faut pas se focaliser sur la valeur du "p", au-dessous ou au-dessus de 0,05. Il faut porter attention à la valeur du risque. Celle-ci permet de savoir si l'association entre facteur et risque est élevée ou pas. Le deuxième élément important est l'intervalle de confiance. Si l'intervalle de confiance est petit, le risque est estimé avec une bonne précision.

Pour illustrer ce point, prenons l'exemple hypothétique de 2 facteurs qu'on trouverait associés à la survenue de lipodystrophie, avec un risque relatif de 1,3 pour l'un et de 10,0 pour l'autre. Dans le premier cas le risque est multiplié par 1,3 quand le facteur est présent par rapport au cas où le facteur est absent, dans le second par 10. L'intervalle de confiance dans le premier cas est de (1,2 - 2,4) et dans le second de (0,9 - 20,0). Dans le premier cas, l'intervalle de confiance ne contient pas "1" donc le risque associé à ce facteur est significatif et estimé avec une bonne précision, mais le risque est faible. Ainsi, si la lipodystrophie survient chez 10 % des patients en l'absence du facteur, il surviendra chez 13 % des patients en présence du facteur. A contrario, dans le second cas l'intervalle de confiance n'inclut pas "1" et donc on ne met pas en évidence une association significative. Ceci ne veut pas dire que le risque n'existe pas ; peut-être qu'avec une étude de plus grande taille on aurait mis en évidence l'association et cela aurait aussi permis une meilleure précision (en effet l'intervalle de confiance est plus grand que dans le premier cas mais sans être anormalement élevé – voir plus bas). Dans ce cas si le risque existe, il est très fort et si la lipodystrophie survient chez 10 % des patients en l'absence du facteur, il surviendra chez 100 % des patients en présence du facteur. Au final ce deuxième facteur a potentiellement plus d'importance que le premier et mérite des études pour confirmer son rôle. Si le risque associé au second facteur existe vraiment, intervenir sur ce facteur aura potentiellement bien plus d'effet que d'intervenir sur le premier.

Exemple dans le cas de la lipodystrophie : si l'intervalle de confiance est compris entre 4 et 1 526, comme dans l'exemple cité sur l'exposition à la d4T (qui conclut à un risque relatif de développer une lipodystrophie de 77), il est évident que les résultats ne sont pas fiables, par manque de précision dans l'estimation. Dans cet exemple, le nombre de patients est insuffisant. Autre paradoxe : la durée d'exposition à la d4T a été prise en compte dans le modèle ; le risque associé à la durée d'exposition est de 0,15 c'est-à-dire, que pour chaque année d'exposition à la d4T, le risque est diminué de 85 %. Il est incohérent que le risque associé à la d4T soit multiplié par 77 et que pour chaque année d'exposition il soit diminué de 85 %. Ce modèle n'a pas été conçu avec les bonnes variables et n'a pas de sens.

## 2. Deux études d'observation récentes chez des patients naïfs à l'inclusion

Voici deux études récentes portant sur des patients naïfs qui nous ont permis d'aborder l'incidence cumulée des lipodystrophies après un certain temps d'exposition alors que la plupart des études ne renseignent que sur la prévalence.

>>> Dans la cohorte Primo étudiée par Cécile Goujard<sup>1</sup> parmi 84 patients traités au cours de la primo-infection,

l'incidence cumulée des lipodystrophies était de 5 % à 6 mois, 9 % à 12 mois, 26 % à 24 mois.

>>> L'autre étude récemment publiée dans le Lancet<sup>2</sup> porte sur des patients naïfs d'antirétroviraux et détermine l'incidence pour 100 patients-année. Les résultats sont de 11,7 % pour les lipodystrophies toutes formes confondues, avec 9,2 % pour l'atrophie et 7,7 % pour l'hypertrophie. Ce sont des chiffres qui sont plutôt faibles par rapport au reste de la littérature mais ces deux études sont des études d'incidence et pas de prévalence.

>>> Dans la cohorte Aproco, les résultats qui ont été obtenus pour les patients naïfs à l'entrée dans l'étude après 12 mois d'exposition sont de 54 % de manifestations avec 32 % d'atrophie et 36 % d'hypertrophie.

Il est difficile de comprendre les différences de résultats de toutes ces études et de les synthétiser. La dispersion des populations étudiées ainsi que la variété des méthodes utilisées sont sans doute des éléments d'explication.

### 3. Atrophie / Hypertrophie versus lipodystrophie et rôle d'un médicament particulier

La question la plus débattue est de savoir s'il y a des médicaments particuliers qui sont associés avec le risque de développer des lipodystrophies. Le rôle des médicaments n'est pas nécessairement le même en fonction des manifestations cliniques (atrophie versus hypertrophie) car les mécanismes physio-pathologiques de l'atrophie et de l'hypertrophie sont peut-être très différents. Il est donc important d'étudier séparément les facteurs associés à l'atrophie et ceux associés à l'hypertrophie pour vérifier si les mêmes facteurs sont importants dans les deux phénomènes.

Dans l'étude de Martinez, le risque relatif lié à la d4T est de 1,16 par 6 mois d'utilisation pour une atrophie avec un intervalle de confiance (1,03-1,31) étroit et significatif. En revanche, il est de 1,05 avec un intervalle de confiance (0,85-1,30) pour l'obésité centrale. Ainsi, le risque est significatif mais faible pour l'atrophie et aucun sur-risque lié à l'utilisation de la d4T n'est mis en évidence pour l'obésité centrale. A l'inverse l'utilisation d'indinavir est associée à un sur-risque d'obésité centrale (1,26 par 6 mois d'utilisation) mais pas liée à l'atrophie (risque 0,99).

Dans l'étude Aproco<sup>3</sup>, le risque relatif lié à la d4T est de 2,19 pour une atrophie isolée avec un intervalle de confiance

1,06-4,52 assez étroit pour être significatif et de même, il vaut 2,61 (1,23-5,52) dans le cas d'un syndrome mixte. En revanche pour l'obésité centrale le risque est de 0,95 (0,46-1,99), aucun sur-risque n'est donc mis en évidence.

Le fait de séparer les différents types de manifestation permet de voir que ce ne sont pas les mêmes facteurs qui sont associés aux différents phénomènes.

Enfin, dans l'essai Novavir<sup>4</sup>, on comparait AZT + 3TC + indinavir à d4T + 3TC + indinavir chez des sujets qui avaient déjà reçu de l'AZT, de la ddl ou de la ddC. Les sujets étaient suivis 80 semaines et ceux qui étaient en succès au bout de ces 80 semaines étaient encore suivis pour 12 mois. Ce qui fait un suivi total de 30 mois. Seuls les patients suivis jusqu'à 30 mois ont été inclus dans l'analyse sur les lipodystrophies. Rappelons qu'un essai thérapeutique est le meilleur moyen d'évaluer un risque.

Deux méthodes ont été utilisées pour évaluer la fréquence de lipodystrophies, des mesures anthropométriques et l'aspect visuel.

Les résultats montrent qu'il existe une différence significative dans l'épaisseur du pli cutané mesuré au niveau de la cuisse : il est plus petit chez les patients du bras d4T que chez les patients du bras AZT. Il y a de même une fréquence significativement plus élevée d'atrophie chez les patients qui reçoivent de la d4T versus les patients qui reçoivent de l'AZT. Mais chez les patients qui reçoivent de l'AZT, il n'y a pas absence de manifestations. La conclusion de cette étude, qui est probablement celle qui a le moins de biais bien qu'elle n'en soit pas complètement dépourvue (tous les sujets de Novavir n'ont pas été inclus dans cette sous-étude sur les lipodystrophies et l'étude n'a pas été réalisée à l'aveugle des traitements), est qu'il existe une fréquence de lipodystrophie plus élevée chez les patients qui reçoivent de la d4T mais que le risque n'est pas nul avec AZT, ddl, ddC. Il faudrait faire d'autres études pour préciser le risque associé à ces trois molécules.

Ainsi, il existe plusieurs études de qualité bonne ou correcte (les 3 dernières citées), qui mettent en évidence un sur-risque d'atrophie en cas d'utilisation de la d4T par comparaison avec AZT.

1. Goujard C. et al, AIDS 2001, 15:282-284. 2. Martinez E. et al., Lancet 2001, 357 : 592-598. 3 Saves M. et al., Factors related to the presence of fat redistribution in HIV-infected patients treated with protease inhibitors containing regimens, Aproco Cohort, 1999. 7th CROI, 2000. 4. Assessment of Lipodystrophy in Patients Previously Exposed to AZT, ddl and/or ddC, but Naïve for d4T and Protease Inhibitors and Randomized between d4T/3TC/Indinavir and AZT/3TC/Indinavir (Novavir Trial) V. Joly, P. Flandre, V. Meiffredy, S. Hazebruck, M. Harel, J. P. Aboulker and P. Yeni.

# I. Les troubles du métabolisme

## <9h45>Les lipodystrophies et les troubles du métabolisme >Dr Jean-Paul VIARD /Hôpital Necker /Paris

Je vais essayer de dresser un panorama général de la lipodystrophie clinique et des anomalies biologiques, plus particulièrement du métabolisme lipidique que l'on observe sous traitements antirétroviraux. J'en profiterai pour donner quelques éléments de réflexion sur les causes de ces anomalies et leur attribution à certains médicaments, sans rentrer dans le détail car on est loin d'avoir des certitudes aujourd'hui.

Face aux lipodystrophies, nous sommes confrontés à trois problèmes majeurs :

>>> **Une définition :** Il est évident que cliniciens et patients savent de quoi on parle lorsqu'on rencontre le problème, mais on ne sait pas très bien si d'une personne à l'autre, d'un service hospitalier à l'autre, d'une étude à l'autre on parle exactement de la même chose. Aujourd'hui, en l'absence de définition consensuelle des lipodystrophies, il est très difficile de donner une estimation de leur fréquence.

>>> **L'imputabilité aux traitements :** 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 à une molécule précise sont aujourd'hui loin d'être définitifs.

>>> **Les mécanismes :** Quant aux mécanismes, ils restent très obscurs donc il est difficile de définir des conduites à tenir précises pour faire face à ces symptômes.

### Définition clinique

Il y a deux types d'éléments cliniques, relevant d'une part de la lipoatrophie, d'autre part de l'hypertrophie.

La lipoatrophie est la diminution du tissu adipeux en certains endroits du corps, notamment le visage avec le creusement des joues dû à la fonte des boules de Bichat, c'est-à-dire la petite zone de graisse que l'on trouve au niveau temporal et au niveau des joues. Une énophthalmie peut survenir : on a l'impression que les yeux rentrent un peu dans le visage par disparition du tissu adipeux derrière le globe oculaire. Il a beaucoup été question de phlébomégalie (veines dilatées), or il s'agit d'une pseudo-phlébomégalie : les veines en elles-mêmes ne sont pas malades, mais le tissu adipeux qui les entoure disparaît et les rend plus visibles. D'une manière générale, la lipoatrophie se caractérise par la visibilité accrue de tous les reliefs anatomiques : muscles, tendons, reliefs articulaires. Le creusement des fesses est un autre élément caractéristique, qu'il faut souligner tout particulièrement car il est fréquent, mais pas toujours décrit spontanément par les patients qui n'osent pas forcément le dire. C'est pourquoi

l'examen clinique est extrêmement important. Tous ces symptômes apparaissent à un poids à peu près stable.

La lipohypertrophie est une accumulation de graisse à certains endroits, qui se manifeste par exemple au niveau du visage par une infiltration graisseuse des glandes salivaires. On peut observer une accumulation de graisse à la face postérieure du cou (appelée bosse de bison), un comblement des salières au niveau des clavicules. L'hypertrophie mammaire est fréquente, particulièrement chez les femmes. Enfin, on peut voir apparaître un gros ventre qui est le plus souvent dû à une accumulation de graisse au niveau des viscères et des organes, plutôt que sous la peau, même si les deux aspects existent. Là encore, les études jusqu'à présent nous indiquent que tout ceci se fait à poids relativement stable, indiquant plus un phénomène de redistribution des graisses qu'un phénomène de gain pur de graisse.

Malgré l'absence de définition objective, l'impression collective permet néanmoins de distinguer trois formes de lipodystrophies :

- > des formes où l'atrophie prédomine, qui toucherait entre 20 et 40 % des patients,
- > des formes où l'accumulation de graisse au niveau du tronc prédomine (obésité tronculaire), qui toucherait entre 10 et 30 % des patients,
- > des formes mixtes qui pourraient être les plus fréquentes (entre 30 et 60 % des patients).

La cohorte MACS est une cohorte multicentrique américaine de sujets homosexuels, dont certains sont devenus séropositifs et d'autres sont restés séronégatifs. On a demandé en juillet 2000 aux sujets inclus s'ils pensaient avoir eu des modifications corporelles, avoir maigri des jambes, grossi du ventre, etc. Les résultats présentés par M. Kingsley en février 2001 montrent deux choses relatives à la définition clinique de la lipodystrophie et à sa prévalence.

>>> **Définition clinique de la lipodystrophie :** 63 % des séropositifs se plaignent d'une évolution corporelle, prise

de ventre, perte de poids, etc., mais un tiers des personnes séronégatives remarque la même chose. En revanche si on demande aux gens s'ils ont à la fois un signe d'atrophie et un signe d'hypertrophie, on voit que moins de 1 % des personnes séronégatives ont cette association de signes. Les personnes séropositives sans traitement n'ont pas non plus ces signes associés, les personnes sous mono ou bithérapie de nucléosides ne l'ont presque pas, mais celles qui sont sous trithérapie ont l'association d'un signe d'atrophie et d'hypertrophie dans près de 20 % des cas. Ce n'est une surprise pour personne, mais il est important de l'avoir mesuré : la définition du syndrome qui est en cours va évidentement reposer le problème de l'association des signes.

>>> Prévalence : L'autre résultat important de cette cohorte est que si la prévalence du syndrome lipodystrophique est passée de 0 à 20 % au bout de deux ans de traitement, elle ne semble plus augmenter après : à 4 ans, le chiffre est le même. C'est une question importante qui nous permettra de discuter des facteurs de prédisposition. Si tout le monde ne fait pas un syndrome lipodystrophique, il faudra définir les facteurs de prédisposition.

### Quelle association des lipodystrophies avec d'autres toxicités des antirétroviraux ?

Aux premières tentatives de définition des lipodystrophies, on ne savait pas si le même mécanisme toxique causait à la fois les répartitions anormales de graisses et les autres toxicités, ou s'il s'agissait de deux mécanismes distincts, qu'on trouvait simultanément chez des patients pour des raisons épidémiologiques évidentes.

Les signes toxiques des inhibiteurs de protéase sont la peau sèche (xérodermie), la perte des cheveux ou des poils (alopecie), les problèmes d'ongles incarnés, qui semblent en fait relativement spécifiques de l'indinavir. Aujourd'hui, pour les inhibiteurs de protéase et l'indinavir en particulier, on peut clairement distinguer ces signes toxiques des phénomènes métaboliques cliniques ou biologiques (les mécanismes en cause ne sont probablement pas superposables). La situation est un peu moins claire pour les signes toxiques des nucléosides, tels que nausées, vomissements, asthénie, amaigrissement, anomalies hépatiques, etc. car ces signes sont parfois associés à des perturbations biologiques. Par exemple, on se demande si les mécanismes de l'hyperlactémie ou de l'acidose lactique sont liés avec les anomalies de type lipodystrophies.

### Les anomalies biologiques

Sous trithérapie avec inhibiteur de protéase, on décrit à la fois des anomalies du métabolisme lipidique et des anomalies du métabolisme glucidique. Les premières se manifestent par une hypertriglycéridémie fréquente (70 à 80 % des

patients) et une hypercholestérolémie (particulièrement au bénéfice des fractions athérogènes – c'est-à-dire connues pour être liées au risque d'accidents cardiovasculaires). Les anomalies du métabolisme glucidique se manifestent rarement par un diabète (entre 2 et 10 % des patients), plus souvent par une intolérance au glucose, et peut-être de façon extrêmement fréquente par une insulino-résistance (40 % des patients) : pour garder des glycémies à peu près normales les personnes sont obligées de fabriquer davantage d'insuline, parce que l'insuline agit moins bien au niveau des tissus qui sont censés y répondre.

### Tentative de définition d'un ou plusieurs syndromes

Afin de définir précisément le syndrome de lipodystrophie, il faudrait être en mesure de répondre aux questions suivantes : les anomalies de répartition des graisses et les anomalies du métabolisme sont-elles toujours associées ? Les manifestations qui composent le syndrome lipodystrophique et les autres toxicités des médicaments sont-elles issues des mêmes mécanismes physiopathologiques ? Leur association est-elle due à des causes épidémiologiques ? Ces phénomènes sont-ils indépendants ?

Dans notre expérience, nous avions l'impression qu'on pouvait distinguer des signes cliniques et des signes biologiques. Nous avions dans notre cohorte<sup>1</sup> analysé des patients non lipodystrophiques et des patients lipodystrophiques distingués en trois groupes ; atrophie seule, accumulation tronculaire de graisse seule, et syndrome mixte. Et nous avions regardé l'évolution de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol à partir de l'introduction des antiprotéases.

Pour la glycémie, la différence d'évolution au cours du temps n'est pas très franche : les résultats sont difficilement analysables.

L'élévation des triglycérides à l'initiation d'un traitement est plus nette. Chez les patients sans lipodystrophie prétraités avec des analogues nucléosidiques, l'introduction d'un inhibiteur de protéase marque le début de l'augmentation des triglycérides. Un schéma comparable se retrouve chez les patients lipodystrophiques dans les trois groupes cliniques avec des valeurs plus élevées.

L'évolution est la même pour le cholestérol, qui a tendance à augmenter à partir du moment où on commence une trithérapie avec inhibiteur de protéase et ces phénomènes sont parfois plus marqués chez les patients qui ont une lipodystrophie clinique.

Nous avons tiré de ces résultats l'hypothèse de l'existence de deux syndromes différents en fonction des médicaments reçus. Le syndrome le plus complet serait lié aux inhibiteurs de protéase, avec des patients présentant le plus souvent un

1. Rakotoambinina et coll., JAIDS 2001 ; 27 : 443-9.

syndrome mixte associant lipoatrophie et hypertrophie, une hyperlipidémie fréquente et une insulino-résistance sans doute très fréquente aussi, comme l'a prouvé la série de Jacqueline Copeau et Willy Rozenbaum<sup>2</sup>.

En revanche en l'absence d'inhibiteurs de protéase, le syndrome serait plutôt caractérisé par la toxicité des analogues nucléosidiques. La lipoatrophie serait plus importante que l'hypertrophie, avec peut-être plus de signes généraux, une toxicité mitochondriale sous-jacente, une atteinte hépatique et / ou une acidose lactique.

Ainsi, peut-être existe-t-il deux formes cliniques différentes avec des mécanismes différents, mais qui, compte-tenu de la complexité des parcours thérapeutiques, finissent souvent par se rejoindre.

### Les mécanismes : hypothèses physiopathologiques

Que peut-on dégager comme piste pour essayer de comprendre l'apparition de ces signes cliniques et de ces anomalies biologiques ?

Il existe des corrélations bien établies avec la durée cumulative d'exposition à l'ensemble des traitements. L'âge pourrait être un facteur de survenue des lipoatrophies, et peut-être même de la forme clinique des lipodystrophies. Il semble que le taux le plus bas des CD4 et le fait d'avoir atteint le stade sida, reflets de la longueur de l'infection, sont des facteurs prédictifs.

Beaucoup d'auteurs s'accordent à reconnaître que les patients qui ont une lipodystrophie sont ceux qui ont les meilleurs résultats virologiques et immunologiques, mais ce n'est pas le cas dans notre cohorte : la question est de savoir s'il y a un effet indirect de la reconstitution immunitaire, ou si l'apparition des lipodystrophies chez ces patients est simplement le reflet d'une imprégnation médicamenteuse.

Il est possible que les patients les plus dénutris au départ seront plus sujets à une lipoatrophie sous traitement par la suite. Quant au rôle du statut hormonal, plusieurs cohortes démontrent une différence selon le sexe et il semble, chez l'enfant, y avoir une exacerbation des syndromes de lipodystrophie au moment de la puberté. Cela laisse à penser qu'il y a peut-être une influence du statut hormonal sur la sensibilité aux effets des médicaments. Mais il y a peu d'arguments convaincants jusqu'à présent pour penser que les grands systèmes hormonaux soient vraiment dérégulés. Est-ce que le rôle des co-infections doit être envisagé ? Il nous semblait que les patients lipoatrophiés étaient plus souvent co-infectés par le VHC ; il y a des raisons de penser que le fait d'avoir une infection chronique par le virus de l'hépatite C pourrait renforcer le phénomène d'insulino-résistance.

>>> Les études cliniques ne nous apporteront vraisemblablement pas beaucoup plus de résultats à moins qu'elles soient très contrôlées. Mais des données in vitro permettront d'éclaircir ces phénomènes. Des résultats préliminaires démontrent le rôle des inhibiteurs de protéase sur la différenciation et le métabolisme des adipocytes de souris in vitro. Mais, à l'heure actuelle, les données ne sont pas très précises, voire contradictoires. Ces recherches seront sans doute riches d'enseignement dans les mois et les années qui viennent.

>>> Les rapports entre la toxicité mitochondriale et les troubles métaboliques ou cliniques de la lipodystrophie sont incertains : il est très probable que les patients sous traitement présentent fréquemment des signes de dysfonctionnement mitochondrial, sans qu'on puisse établir de lien de cause à effet pour l'instant. On ne sait pas non plus si une molécule ou une association est plus particulièrement responsable de la lipoatrophie et de la toxicité mitochondriale.

>>> Le rôle de l'infection par le VIH elle-même a été évoqué, mais je n'ai jamais été très convaincu par cette hypothèse. En effet, si le virus ne se multiplie plus, je ne vois pas pourquoi il continuerait à provoquer des troubles métaboliques suffisamment intenses pour être visibles cliniquement. Mais c'est peut-être possible au niveau des cellules et des tissus. Actuellement, des recherches sont menées pour savoir si les adipocytes, qui sont des cellules proches de certaines cellules sanguines comme les monocytes, pourraient être une cible de l'infection par le VIH.

>>> Enfin, les cytokines pourraient jouer un rôle dans le métabolisme du tissu adipeux par le biais de la reconstitution immunitaire (accumulation de cellules T CD8 productrices de TNF) et peut-être aussi par des liens encore mal expliqués avec des anomalies hormonales comme l'élévation du rapport cortisol/DHEA, comme l'indiquent les travaux menés chez des patients lipodystrophiés par l'équipe de Marie-Lise Gougeon à l'Institut Pasteur<sup>3</sup>.

### Quels traitements pour les lipodystrophies ?

>>> Les troubles du métabolisme des lipides : On ne sait pas quels traitements proposer. L'hypertriglycéridémie peut éventuellement être prise en charge, la question est de savoir s'il faut le faire ? Toujours ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? Chez qui ?

L'hypertriglycéridémie est souvent dépendante du régime alimentaire : en diminuant la consommation d'alcool et des sucres rapides, on a souvent de bons résultats.

Faut-il donner des fibrates, c'est-à-dire des médicaments hypolipémiants qui peuvent avoir un effet favorable sur l'hypertriglycéridémie ? Peut-être. Et des acides gras polyinsaturés, comme le Maxepa® ? Peut-être.

2. Vigouroux et coll., Diabetes Metab 1999 ; 25 : 225-32. 3. Christeff et coll., AIDS 1999 ; 13 : 2251-60, Ledru et coll., Blood 2000 ; 95 : 3191-8.

L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie conjuguées peuvent être améliorées grâce à certaines statines. On préférera la pravastatine en raison des interactions médicamenteuses attendues au niveau du foie entre les autres molécules de cette classe et certains médicaments, notamment les antiprotéases et les inhibiteurs non nucléosidiques.

Face à des perturbations biologiques, l'arrêt du traitement antirétroviral ou un changement de traitement sont envisageables sans qu'on soit en mesure d'émettre des recommandations. Il faut dire qu'il est rare que ces perturbations biologiques confèrent un risque de complications à court terme. Seule, une hypertriglycéridémie très élevée peut provoquer un risque de pancréatite. Dans ce cas l'arrêt temporaire du traitement ou bien un switch vers une molécule provoquant moins d'élévations de triglycérides doivent être envisagés. Pour le reste, il s'agit de la gestion du risque vasculaire à long terme : il faut être très prudent et mesurer les avantages et les inconvénients d'une stratégie de changement par rapport à la bonne tolérabilité de perturbations relativement modérées du bilan lipidique.

>>> **Les troubles du métabolisme des glucides** : Le diabète, dans ces circonstances comme dans toute autre, doit être traité soit par un régime, soit par des antidiabétiques oraux. Cependant, certains antidiabétiques oraux sont susceptibles de provoquer des perturbations du métabolisme des lactates. Si besoin, on prescrira de l'insuline.

Il est intéressant de savoir que dans un certain nombre d'exemples, des diabètes assez brutaux survenus sous traitement antirétroviral ont totalement disparu à l'arrêt temporaire du traitement antirétroviral, et on a pu ensuite reprendre un traitement sans récidive de diabète. Ce n'est pas constant, mais cela arrive de façon relativement fréquente. Pour ce qui est de l'insulino-résistance, on a peu de données. Est-ce qu'il faut traiter ? Ce n'est pas du tout sûr, parce qu'on ignore s'il existe un rapport physiopathologique entre l'insulino-résistance et les perturbations de répartition du tissu adipeux. Certains médicaments sont des candidats pour traiter l'insulino-résistance, notamment la metformine (Glucophage®) et de nouvelles molécules

qui ne sont pas encore disponibles en France, les glitazones. Des essais sont en cours aux USA et on espère qu'ils auront lieu aussi en France.

>>> **Le syndrome clinique** : Est-ce qu'il y a un traitement pour le syndrome clinique ? Les interventions esthétiques mises à part (voir encadré ci-dessous), les arrêts de traitements ou encore les stratégies de switch d'une molécule vers une autre sont peu convaincants. Néanmoins la conclusion des études de switch est que l'arrêt des inhibiteurs de protéase permet d'obtenir avec une fréquence raisonnable une diminution de l'accumulation adipeuse. Pour ce qui est de la diminution de la lipotrophie, les résultats présentés jusqu'à présent, quelles que soient les études, sont loin d'apporter une conviction.

L'exercice physique joue-t-il un rôle ? Faut-il prescrire de l'hormone de croissance ? Toutes ces questions restent sans réponse.

### Comment prévenir la survenue des lipodystrophies ?

Cette question nous replace dans un débat beaucoup plus large, qui est celui de la stratégie d'économie des traitements antirétroviraux : la question de la date optimale d'initiation d'un traitement, du choix d'un traitement sans antiprotéase, les questions liées aux stratégies de traitement intermittent se posent à nous dans cette perspective.

Evidemment, ça ne fait jamais de mal d'avoir un équilibre alimentaire favorable si on veut éviter les désagrégements d'une élévation des triglycérides. Il est bon d'avoir une activité physique régulière, personne ne dira le contraire. Quant à la gestion des risques à long terme, il faut bien sûr limiter les autres facteurs de risques cardio-vasculaires. Mais, en référence à l'étude MACS qui montrait que la lipodystrophie n'est pas une fatalité, je crois qu'aujourd'hui la question principale est de savoir qui est à risque. Il est difficile de poser cette question tant qu'on n'a pas de définition précise de ce syndrome. Il sera donc important au cours de cette journée d'essayer de définir davantage les facteurs de risque individuel pour chaque patient.

### DEUX TECHNIQUES DE RÉPARATION DES LIPOTROPHIES DU VISAGE COMMENCENT À ÊTRE BIEN CONNUES : LA TECHNIQUE DE COLEMAN ET LE NEW FILL

> La technique de Coleman est une auto-greffe de la graisse, c'est-à-dire que l'on prélève de la graisse à une personne souffrant de lipotrophie sous la peau de l'abdomen pour lui réinjecter dans les joues après purification. Cette technique de chirurgie réparatrice doit être pratiquée sous anesthésie générale et nécessite une hospitalisation de 48 heures. La technique de Coleman est utilisée depuis 10 ans en chirurgie esthétique et depuis deux ans et demi à l'Hôpital Rothschild où 150 patients ont été pris en charge.

> Le New Fill est un produit de comblement composé d'acide polylactique. Ce produit est résorbable, et a la propriété d'épaissir le derme en provoquant une réaction de fibrose. Difficile à manipuler, le produit doit être injecté dans le derme des joues, en 3 à 5 séances espacées de 15 jours minimum, en fonction de la sévérité de la lipotrophie. Cette technique est utilisée depuis deux ans dans cette indication : plusieurs centaines de patients y ont eu recours et en sont satisfaits. Un essai d'évaluation est en cours à la Pitié-Salpêtrière.

# <10h00> Le risque vasculaire d'athérosclérose chez les patients infectés par le VIH-1 >Dr Patrick MERCIÉ / Hôpital Haut Lévêque / CHU de Bordeaux

Les facteurs de risque de progression de l'athérosclérose<sup>1</sup> ont bien été étudiés dans la population générale.

Un certain nombre d'entre eux sont présents et se combinent chez les patients infectés par le VIH.

Il convient alors de préciser le risque de progression de l'athérosclérose afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique.

## Définition d'un facteur de risque

On parle de "facteur de risque" d'une maladie lorsqu'il n'est pas possible de définir une cause unique responsable de sa survenue. C'est le cas de l'athérosclérose. Afin d'identifier un facteur de risque, il doit y avoir une association statistique forte entre le facteur et l'élévation du risque. Cette relation doit être mathématique, c'est-à-dire qu'à chaque élévation du risque correspond une élévation proportionnée de la maladie, que cette association soit retrouvée dans plusieurs études et plusieurs populations et qu'il existe une explication raisonnable du lien entre le facteur et la maladie artérielle. L'association doit par ailleurs être indépendante. Il faut enfin montrer que la correction de ce facteur est capable de prévenir le développement de la maladie.

## Les facteurs de risque d'athérosclérose dans la population générale

Seuls 10 à 12 facteurs de risque (FDR) d'athérosclérose reconnus comme principaux sont retenus parmi une liste de plus de 200 candidats. Les principaux sont : l'âge, le sexe masculin, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'hypertension artérielle, la consommation de tabac, le type psychologique plutôt anxieux, la sédentarité et les antécédents familiaux d'atteinte athéroscléreuse. D'autres facteurs jouent également un rôle. Il s'agit de la lipoprotéine (a), de l'homocystéine et du fibrinogène.

>>> L'âge et le sexe sont des facteurs de risque évidents. Les manifestations cardio-vasculaires surviennent dès la 4<sup>e</sup> ou la 5<sup>e</sup> décennie chez l'homme, dès la 6<sup>e</sup> et la 7<sup>e</sup> décennie chez la femme, en raison d'un climat oestroprogestatif protecteur favorisant une élévation du HDL cholestérol et une baisse du LDL cholestérol. En France, il y a 7 fois plus de cardiopathies ischémiques chez les hommes que chez les femmes. L'âge des patients VIH+ est en moyenne, dans la plupart des grandes cohortes, de 40 ans. Le genre masculin représente près de 70 % des patients.

>>> Le taux plasmatique de cholestérol est sans aucun doute un des FDR les plus importants. Certains le considèrent

même comme un facteur causal de l'athérosclérose. L'étude prospective parisienne a bien montré la relation continue existante entre les taux plasmatiques de cholestérol total et la mortalité cardio-vasculaire. Il n'y a en fait pas de zone seuil, c'est-à-dire que des plus basses valeurs aux plus hautes, le risque vasculaire d'athérosclérose augmente de façon continue. Le taux en dessous duquel le risque cardio-vasculaire est considéré comme mineur est de 2 grammes/litre (g/l), voire 1,8 g/l pour les hommes de moins de 30 ans. Dans un grand nombre études, plus de la moitié des patients VIH+ ont une hypercholestérolémie > 2 g/l.

>>> Le diabète non insulino-dépendant (DNID) est aussi un facteur de risque de progression de l'athérosclérose. La fréquence des cardiopathies ischémiques est multipliée par 2 en cas de DNID. Les mécanismes sont complexes (hyperinsulinisme, surcharge pondérale, hypertension artérielle, baisse du HDL cholestérol et hypertriglycéridémie). Des anomalies comparables sont observées chez les patients VIH+ affectés d'un syndrome de lipodystrophie avec accumulation de graisse abdominale.

>>> L'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur. Il existe une relation linéaire avec le risque de coronaropathie. C'est un risque qui est lié de manière indépendante à la pression artérielle systolique et diastolique. Une élévation minime d'environ 15 millimètres de mercure de la pression artérielle diastolique multiplie par deux le risque de coronaropathie. L'hypertension artérielle est considérée comme un facteur accélérateur de l'athérosclérose.

>>> Le tabac est un risque constant et indépendant de progression de l'athérosclérose. Certaines études ont montré que les patients VIH+ consomment plus de tabac que la population générale. La consommation de tabac multiplie par 4 le risque d'infarctus du myocarde et par 5 le risque de mort subite. L'infarctus du myocarde survient neuf ans plus tôt chez les fumeurs comparés aux non fumeurs.

Selon la prépondérance de tel ou tel facteur de risque, l'athérosclérose peut se développer à des endroits différents du réseau artériel. Ainsi, l'hypertension artérielle favorise la progression de l'athérosclérose au niveau des carotides,

1. L'athérosclérose est un rétrécissement et un durcissement des artères provoqué par un dépôt de plaques de cholestérol.

l'hypercholestérolémie plutôt au niveau des coronaires et l'âge et le tabac de manière prédominante au niveau des artères fémorales<sup>2</sup>. A l'inverse, cela ne veut pas dire que la consommation de tabac n'intervient pas dans l'infarctus du myocarde et dans l'angine de poitrine.

>>> L'étude de Framingham a montré une incidence corrigée de la claudication intermittente à 3,25 % chez les hommes et à 1,44 % chez les femmes dans la décennie 30-39 ans. Dans la décennie d'âge de 50 à 59 ans, l'incidence est de 7,1 % chez les hommes et de 6,13 % chez les femmes. Cela veut dire que les hommes sont plus exposés au risque d'athérosclérose, mais que l'écart entre hommes et femmes se réduit significativement dans la décennie de 60 à 69 ans en raison de la survenue de la ménopause chez les femmes.

>>> L'étude prospective parisienne a montré la probabilité pour un homme de 50 ans d'avoir une maladie coronaire dans les 5 ans à venir en fonction de différents facteurs de risque. Selon l'importance des anomalies du taux de cholestérol, de la hauteur de la pression artérielle systolique et de la consommation de cigarettes, la probabilité de survenue d'une maladie coronaire dans les 5 ans passe de 0,7 % (aucun FDR) à 12,1 % (3 FDR).

En conclusion, un facteur de risque n'est pas un facteur de causalité. Seule l'hypercholestérolémie possède un certain nombre de critère permettant de considérer ce FDR comme un facteur causal de l'athérosclérose (le cholestérol intervient précocement dans la constitution de la plaque d'athérome). Le contrôle des facteurs de risque d'athérosclérose et de ses manifestations constitue un objectif médical de prévention.

## Le risque vasculaire athérogène<sup>3</sup> du patient séropositif

De manière globale, un certain nombre d'arguments plaide en faveur d'un risque égal voire supérieur de maladies cardiovasculaires chez les patients VIH+ comparés aux sujets non infectés. Les cas cliniques de complications cardiovasculaires aiguës rapportés dans la littérature à partir de années 1997-1998 ne peuvent pas être considérés comme le reflet d'un sur-risque vasculaire d'athérosclérose développée au point de se traduire par une fréquence accrue de complications thrombotiques aiguës. Toutefois, ces rapports de cas ont eu l'avantage de faire prendre conscience à la communauté scientifique internationale de la nécessité de démarrer des études dans le but de préciser ce risque et de prendre en compte ce risque vasculaire potentiel dans la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour définir le sur-risque vasculaire. Les études d'observations sur des

dizaines d'années ont montré leurs limites et ne sont plus adaptées à un désir de prise en charge thérapeutique rapide et efficace.

Des études épidémiologiques prospectives ont pour objectif d'étudier, sur un temps très court, un nombre très important de patients pour tenter de définir l'incidence réelle des complications cardio-vasculaires. C'est ce qui est actuellement fait avec l'étude internationale DAD (Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs), dont le but est d'étudier l'effet des multithérapies antirétrovirales sur le risque cardiovasculaire chez 15 000 à 20 000 patients VIH+ pendant 2 ans. L'athérosclérose étant une maladie dont les complications mettent plusieurs années à survenir, il est probable qu'une durée plus longue soit nécessaire pour observer une variation claire de l'incidence des événements cardiovasculaires.

## Etudes sur l'incidence des événements cardiovasculaires

>>> Rétrospectives : Klein et al. (8th CROI Chicago 2001) ont étudié 4 551 patients comparés à 41 000 sujets sains (médiane de suivi 4,3 ans). L'incidence des événements cardiovasculaires est multiplié par 2 chez les patients VIH+ sans effets des antiprotéases.

Mary-Krause et al. (8th CROI Chicago 2001) ont étudié dans 68 hôpitaux français, 19 000 patients VIH+ correspondant à 37 000 années-patients de suivi. L'incidence des infarctus du myocarde augmente avec la durée d'utilisation des antiprotéases. Le risque d'infarctus des VIH+ avec antiprotéase serait 2 à 3 fois plus élevé que dans la population générale.

>>> Prospective : L'étude DAD a pour objectif principal de déterminer l'incidence des infarctus du myocarde chez les sujets VIH+ et de déterminer dans quelle mesure cette incidence diffère selon le type de traitement antirétroviral. Tous les autres événements cardiovasculaires seront aussi rapportés.

## Etude de définition des cas de lipodystrophie

Dans la littérature, la prévalence des cas de lipodystrophie est extrêmement variable de 3 à 83 %. Dans la grande majorité des cas, comme dans la cohorte Aquitaine, la prévalence varie de 40 à 60 % des cas. En l'absence de classification claire et consensuelle, il est difficile de donner des chiffres précis.

Andrew Carr (Sidney, Australie) a mené au début de l'année 2001 une étude de "définition des cas de lipodystrophies" afin d'établir des critères internationaux fiables. Les 35 centres répartis dans le monde, dont 5 centres français (ANRS EP17), ont inclus un minimum de 800 patients VIH+ lipodystrophés ou non. Les résultats devraient être connus au début de l'année 2002.

2. Giral et al. Arch Intern Med 1991 ; 151 : 950-56. 3. Qui génère ou qui facilite l'apparition de lésions de la paroi des artères (lésions accompagnées de dépôts lipidiques).

## Lipodystrophies, dyslipidémies et risque cardio-vasculaire

En ce qui concerne les lipodystrophies et le risque athérogène, nous avons montré que les patients lipodystrophiques étaient plus âgés, avaient des CD4 plus bas, étaient plus souvent au stade sida. Il s'agit dans la plupart des cas de sujets plus anciennement traités, plus anciennement infectés<sup>4</sup>.

En ce qui concerne les troubles métaboliques, nous avons montré que la glycémie moyenne n'était pas modifiée chez les patients VIH+ mais que le cholestérol total et les triglycérides étaient plus élevés chez les patients lipodystrophiques. Le HDL cholestérol était plus bas et le LDL plus haut. Les patients VIH+ lipodystrophiques ont par conséquent un profil biologique nettement plus athérogène que les non lipodystrophiques.

Dans le cadre d'une étude prospective pendant 1 an<sup>5</sup>, nous avons montré que la prévalence des lipodystrophies augmentait de 28 à 56 % selon des critères identiques à ceux couramment utilisés au cours des principales études réalisées sur ce sujet. Le syndrome mixte progresse de 9 à 15 %. Nous observons dans notre étude un profil lipidique propre à chaque sous-groupe. En effet, les patients lipodystrophiques depuis au moins 1 an (prévalents) ont un profil lipidique plus athérogène comparés aux sujets lipodystrophiques depuis moins d'un an (incidents) et aux sujets non lipodystrophiques (NLD) – voir tableau ci-dessous.

### La mesure de l'épaisseur intima-média

La mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne peut être utilisée comme marqueur de substitution de la progression de l'athérosclérose. Le but est de mesurer, à l'aide d'un appareil d'échographie équipé d'un logiciel adapté de mesure semi-quantitative, l'épaisseur d'une partie de la paroi artérielle, fémorale ou carotidienne. L'artère étant formée de trois couches, on mesure l'épaisseur des deux premières couches internes, appelée épaisseur intima-média (EIM).

Dans le cadre de la cohorte Aquitaine et avec l'aide du Groupe d'Epidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA), nous avons mené une étude appelée SUPRA (SUrveillance de la PRogression de l'Athérosclérose chez les patients infectés par le VIH-1). Ce travail est financé en grande partie par le Sidaction (9e appel d'offres).

Dans cette étude, nous montrons que les patients séropositifs ont une EIM à 0,56 mm ( $n=423$ ) comparée à 0,53 mm chez les témoins appariés en âge et en sexe ( $n=110$ ) ( $p<0,05$ ). L'EIM carotidienne est significativement augmentée avec l'âge, le genre masculin, l'indice de masse corporelle, le rapport taille / hanches, la pression artérielle systolique, la consommation de tabac et d'alcool, la glycémie, la cholestérolémie et l'homocystéinémie. Cette EIM est donc fortement liée au facteur de risque cardiovasculaire classique déjà connu dans la population générale<sup>6</sup>.

L'équipe de Daniel Vittecoq et de Nathalie Cheminot (Hôpital Broussais) travaille sur l'EIM en étudiant la différence entre patients VIH+ et sujets témoins non infectés. Une étude transversale concernant 35 patients a montré que l'EIM était significativement épaisse chez les patients VIH+ comparés aux témoins de la cohorte AXA (0,53 mm contre 0,49 pour la carotide droite et 0,60 mm contre 0,54 pour la carotide gauche).

Dans le cadre d'une étude ANRS EP18, la même équipe poursuit une étude longitudinale sur 3 ans sur le thème de l'évaluation prospective du risque de maladie athéromateuse au cours de l'infection par le VIH+. Cette étude, différente de celle que nous faisons à Bordeaux, donnera des résultats importants pour la compréhension et l'évaluation du risque cardio-vasculaire chez les patients VIH+ comparés à la population générale.

Dans la revue AIDS à l'automne 2000, une équipe italienne (Maggi P. et al.) a montré que 53 % de leurs 102 patients VIH+ ont des lésions carotidiennes, ainsi que 15 % des

	NLD $n=65$	Incidents $n=47$	Prévalents $n=44$	$p$
Age moyen	37,3 (7,1)	42,6 (9,8)	45,8 (10,3)	10,4
Stade Sida	10 (16)	13 (29)	17 (39)	0,06
IMC	22,9	23,6	22,0	0,12
CD4+ médians	486	397	334	0,009
Cholestérol	5,3 (1,1)	5,6 (1,1)	6,1 (1,4)	< 0,05
Triglycérides	1,9 (1,2)	2,8 (2,4)	3,5 (2,4)	< 0,005
LDL	3,3 (0,9)	3,5 (1,1)	3,9 (1,2)	> 0,05
CT/HDL	4,7 (1,7)	5,7 (2,2)	6,3 (2,3)	< 0,001
Apo B	0,9 (0,3)	1,1 (0,3)	1,2 (0,4)	< 0,005

Mercié P. et al. Etude LipoG2 (GECSA)

4. P. Mercié et al. Eur J Intern Med 2000. 5. Mercié P. et al. Clinical and biological follow-up in HIV-1 infected patients occurring to their lipodystrophy status. J. Int Med 2001 (soumis).  
6 Mercié P. et al. Determinants of the carotid intima-media thickness in HIV-1 infected patients. Early results of the SUPRA study. Ann Med 2001 (en cours de révision).

patients naïfs ou sans antiprotéase contre seulement 6,7 % des témoins. Dans cette étude, l'EIM moyenne est de 1,2 mm, alors qu'elle est en général de l'ordre de 0,50 à 0,60 mm chez une majorité de sujets et que l'on considère déjà comme tout à fait anormal une épaisseur supérieure

à 0,75 mm. Même si les logiciels d'analyse sont différents de ceux que nous utilisons, la différence de nos résultats avec les leurs ne peut que nous étonner. Les études futures préciseront les incertitudes actuelles.

## Pour en savoir plus

- > Behrens G. et al. Complications vasculaires associées à l'utilisation des inhibiteurs de la protéase. Lancet 1998 ; 351 : 1958.
- > Eriksson U. et al. Le traitement par ritonavir est-il un facteur de risque d'infarctus du myocarde chez les patients infectés par le VIH ? AIDS 1998 ; 12 : 2079-80.
- > Gallet B. et al. Complications vasculaires associées à l'utilisation des inhibiteurs de la protéase. Lancet 1998 ; 351 : 1958-9
- > Khellaf M. et al. Infarctus du myocarde induit par les antiprotéases. Presse Med 1998 ; 27 : 1955-6
- > Sorelle R. Syndrome lipidique et vasculaire chez des patients infectés par le VIH. Circulation 1998 ; 98 : 829-30.

## <10h15> Les troubles osseux : ostéoporose et ostéonécrose >Dr Laurent ROUDIERE/Hôpital Necker /Paris

Je vais vous faire une présentation sur l'ostéonécrose et l'ostéoporose. Je vais vous présenter la situation dans la population générale et ce qu'on voit dans l'infection à VIH. Nous verrons différentes hypothèses émises par divers auteurs sans donner de véritables conclusions.

Depuis 1999, plusieurs auteurs ont décrit des cas d'ostéonécrose de la tête fémorale chez des personnes infectées par le VIH et traitées par une trithérapie comportant un inhibiteur de protéase. La conclusion rapide était que les inhibiteurs de protéase étaient le facteur responsable de l'ostéonécrose, sans qu'on sache expliquer pourquoi.

### Ostéonécrose

#### Dans la population générale

Dans la population générale, les causes habituelles de l'ostéonécrose sont les lésions traumatiques comme les luxations de la hanche ou les fractures du col du fémur, le barotraumatisme (lésion provoquée par des variations de pression) comme les accidents de plongée, la corticothérapie à forte dose, la drépanocytose (une maladie de l'hémoglobine qui peut entraîner des thromboses notamment dans les capillaires osseux) et le lupus (une maladie du système immunitaire avec fabrication d'anticorps ; on pourra établir un parallèle avec ce qu'on voit dans le VIH). En dehors de ces causes bien précises et faciles à mettre en évidence, on dit que l'ostéonécrose est "apparemment primitive". Généralement, il s'agit d'un adulte de 40 à 60 ans, qui a des facteurs de risque tels que hypertriglycéridémie, hyperuricémie (augmentation de la quantité d'acide urique dans le sang ; goutte), diabète, alcoolisme, obésité. Parfois tous ces facteurs peuvent être réunis.

#### Au cours de l'infection par le VIH

C'est là que ça devient intéressant et compliqué. Quatre hypothèses ont été émises au cours des congrès.

>>> Responsabilité directe de l'antiprotéase : La responsabilité directe de l'inhibiteur de protéase sur la survenue d'ostéonécrose a été démontrée à la CROI 2000 par le Dr Yann Gérard.

>>> Pneumocystose avec corticothérapie : Au workshop sur les lipodystrophies à Toronto fin 2000, une étude a montré que la pneumocystose est un facteur de risque. Mais cette étude présente des limites : les patients ont reçu une corticothérapie pour le traitement de leur pneumocystose. On s'aperçoit que la pneumocystose remonte à plusieurs années avant l'apparition de l'ostéonécrose ; les rhumatologues confirment que les cures de corticoïdes, même à doses élevées mais courtes, peuvent entraîner des problèmes à court terme (quelques semaines) mais on peut douter du lien quand les phénomènes douloureux surviennent quelques années après.

>>> Hypertriglycéridémie : En passant en revue nos cas d'ostéonécrose avec Jean-Paul Viard, on a remarqué que la plupart des patients étaient hypertriglycéridémiques. Le rôle de ce facteur de risque a été démontré par un autre auteur (Meyer, AIDS 1999) ainsi que par Pablo Tébas. Au moment de la découverte de l'ostéonécrose, les triglycérides peuvent être normaux. Il est important de regarder les triglycérides

dans les mois qui précèdent l'événement. En effet, on sait que les triglycérides sont associés à un risque de thrombose : tous les acides gras transportés notamment par les VLDL s'oxydent et peuvent facilement boucher les capillaires osseux.

>>> **Infection à VIH** : Keruly a montré la responsabilité de l'infection par le VIH elle-même à la CROI 2001 : il a étudié des gens qui avaient une ostéonécrose de la tête fémorale alors qu'ils n'avaient reçu aucun traitement. Comment expliquer ce phénomène ?

Toute à l'heure je vous parlais du lupus ; au cours de cette maladie, on met souvent en évidence des anticorps anti-phospholipides (les phospholipides sont une sorte de triglycérides) qui sont associés à un risque de thrombose élevé. Or on a mis en évidence chez des patients présentant une ostéonécrose des anticorps antiphospholipides. L'hypothèse est que les conséquences de l'infection à VIH sur le système immunitaire pourraient peut-être entraîner une fabrication d'anticorps antiphospholipides et ainsi provoquer un risque thrombogène.

### Les examens radiologiques

La radiographie standard est souvent normale lorsque le patient commence à avoir mal. Après un entretien et un examen clinique soigneux, et même en l'absence d'image suspecte à la radiographie standard, il ne faut vraiment pas hésiter à proposer une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) qui permet de détecter des lésions qui ne sont pas encore visibles à la radiographie et donc de prendre en charge l'ostéonécrose à un stade pas trop tardif.

### La prise en charge

Les règles hygiéno-diététiques, telles que suppression du tabac et de l'alcool, sont essentielles. J'y reviendrai pour l'ostéoporose.

Il faut aussi corriger les anomalies métaboliques. En effet, l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque. Pour faire baisser les triglycérides, comme vous le disait Jean-Paul Viard, les fibrates peuvent être envisagés sans garantie de succès ainsi que les acides gras polyinsaturés (Omega 3), comme le Maxepa®. La suppression ou au moins la diminution de l'alcool et des sucres d'absorption rapide font baisser les triglycérides de façon très nette.

Les lésions touchent la tête fémorale le plus souvent, mais d'autres zones peuvent être concernées. On a vu des ostéonécroses de la tête de l'humérus par exemple, de la colonne vertébrale ou de l'os du pouce (notamment du sézamoïde). La prise en charge comprend la mise au repos de l'articulation, au moins pour le genou. Un patient a dû s'arrêter pendant 6 mois ; au bout de cette période, on a vu une très nette amélioration à l'IRM sans qu'on ait fait quoi que ce soit à part l'arrêt de l'entraînement sportif intensif.

Pour les ostéonécroses de la tête fémorale, outre la mise au repos dans une chaise roulante ou dans un lit, on est obligé

de recourir à la mise en place d'une prothèse totale de la hanche quand les lésions sont avancées. Et je pense à un de mes patients qui a 25 ans et qui a maintenant une double prothèse bilatérale.

### Ostéoporose

Que se passe-t-il dans l'ostéoporose ? On perd la masse osseuse ainsi que l'enveloppe des os, les corticales osseuses sont amincies. Il se produit une résorption de l'os qui est supérieure à sa formation. Tout cela entraîne une fragilisation du squelette, un tassemement des vertèbres – ce qui est douloureux – et des fractures des os des membres et surtout du col du fémur.

### Dans la population générale

En général le capital osseux se constitue dans les 30 premières années de la vie. Entre 30 et 70 ans, l'homme perd environ 20 % de son volume osseux et la femme 30 %. Le pourcentage augmente chez la femme à cause de l'accélération de la perte osseuse causée par une carence en œstrogène, au moment de la ménopause. Chez la femme, les fractures toucheront plutôt les corps vertébraux et l'extrémité inférieure de l'avant-bras et du radius. Après 70 ans, pour les deux sexes, les fractures touchent plus volontiers le col du fémur, l'extrémité supérieure de l'humérus, le tibia et le bassin. Elles sont souvent causées par des chocs minimes.

En dehors de l'âge, les causes habituelles de l'ostéoporose sont le syndrome de Cushing, une corticothérapie prolongée, une acromégalie, une hémochromatose, le syndrome de Turner, une mastocytose, ou encore l'hypogondisme et l'ovariectomie (ablation des ovaires) qui entraîne une carence en œstrogènes, et enfin la malnutrition.

Les facteurs favorisant sont la peau blanche et une masse musculaire et corporelle beaucoup plus faible que chez les gens ne présentant pas d'ostéoporose. Par ailleurs, les patients immobilisés et les astronautes perdent jusqu'à 1 % de leur masse osseuse chaque mois alors que la perte physiologique de la masse osseuse est de l'ordre de 0,5 à 1 % par année. Le tabac joue directement un rôle sur le remodelage osseux et l'alcool diminue la formation de l'os. Les autres facteurs favorisant sont une carence en calcium, la malabsorption, un traitement par anticoagulants prolongé et le diabète sucré.

### Dans l'infection à VIH

Dans le cadre de l'infection à VIH, diverses études ont mis en évidence trois facteurs associés à l'ostéoporose : le rôle de l'infection par le VIH elle-même, le rôle des anti-protéases et celui des nucléosides.

>>> **Infection à VIH** : A Toronto et à la CROI 2001, divers auteurs (Moyle, Knobel et MacGowan) ont montré que la perte de la masse osseuse existait chez un certain nombre

de patients infectés par le VIH et non traités. Dans certaines séries, plus de 25 ou 30 % des patients infectés par le VIH non traités avaient une baisse de la masse osseuse. L'infection par le VIH qui provoque une libération de cytokines pourrait être un facteur responsable.

>>> **Antiprotéases** : Pablo Tébas a montré in vitro un défaut d'hydroxylation de la vitamine D en 1-25 (qui est le métabolite actif) associé aux antiprotéases ; or la vitamine D permet l'absorption intestinale de calcium. Malheureusement, quand on dose la vitamine D, son taux est le plus souvent normal. D'autres auteurs ont conclu à la responsabilité des inhibiteurs de protéase. Certains ont tenté de remplacer l'inhibiteur de protéase par une autre molécule, généralement un non-nucléoside, mais le contrôle DEXA fait 6 mois après ne montrait pas d'amélioration.

>>> **Nucléosides** : Andrew Carr a montré à Toronto en 2000 et à la CROI cette année la corrélation entre un fort taux d'ostéoporose et une augmentation des lactates sous nucléosides ainsi qu'un poids beaucoup plus faible que la normale avant mise sous traitement antirétroviral. Cela rejoint ce que je disais toute à l'heure : les sujets ostéoporotiques ont une masse corporelle et une masse musculaire basses.

>>> **Antécédent de wasting-syndrome (cachexie)** : un premier poster au congrès Nutrition de Cannes il y a deux ans a montré que la prise d'un inhibiteur de protéase n'était pas associée à une augmentation de l'ostéoporose. Au contraire, les gens qui avaient un antécédent de wasting-syndrome souffraient beaucoup d'ostéoporose. Pour corriger cet amaigrissement, certains patients avaient reçu des dérivés de testostérone pendant au moins 6 mois, mais le pourcentage d'ostéoporose était aussi important que ceux qui n'en n'avaient pas reçu.

### Les examens radiologiques

>>> **La radiographie standard** est un examen décevant. En effet, il faut au moins une perte de 30 % de la masse osseuse pour voir des signes radiologiques. L'ostéoporose se manifeste alors par une augmentation de la striation verticale (disparition des travées horizontales), l'accentuation des contours vertébraux, l'amincissement de la corticale des os longs et une transparence de l'os.

>>> **Le DEXA** était fait au départ pour mesurer les problèmes de lipodystrophies et de répartition de graisses. A cette occasion, on s'est aussi intéressé à l'os. Le DEXA reste un examen de référence qui a une excellente sensibilité, qui permet de regarder tout le squelette avec une faible radiation de courte durée. De plus, c'est vraiment un excellent facteur prédictif du risque de fracture.

>>> **En l'absence de DEXA, qu'on ne trouve pas partout, on peut avoir recours à l'ostéodensitométrie.** Cet appareil est très répandu, mais l'examen est payant et les prix diffèrent d'un centre à l'autre. C'est un examen qui permet de détecter de faibles variations (1 à 2 %) de la densité osseuse.

### Les anomalies biologiques

On ne connaît pas d'anomalie biologique qui permette de détecter une déminéralisation, et donc de proposer un examen radiologique. Bien souvent, on ne trouve aucune anomalie biologique.

Des signes tels qu'une hypercalciurie (perte de calcium par les urines), une phosphatase alcaline de l'os augmentée, une ostéocalcine augmentée, etc. démontrent l'existence d'une augmentation du turn-over osseux.

On a observé que des modifications de paramètres biologiques, détectées sous inhibiteur de protéase en particulier, ne sont pas forcément liées à une ostéoporose.

L'ostéoporose est souvent liée à une diminution de l'absorption intestinale de calcium, pourtant la calcémie est le plus souvent normale.

### Traitement(s) et prévention

Lawal a démontré qu'il n'y a pas d'efficacité de l'hormone de croissance et des dérivés de testostérone, sauf en cas d'hypogonadisme. Il a fait deux études, en utilisant des dérivés de testostérone pendant au moins 6 mois dans l'une, et l'hormone de croissance dans l'autre. Il conclut qu'il n'y a pas d'augmentation de la densité osseuse pour les personnes qui prennent ces produits comparés à ceux qui n'en prennent pas.

Il n'y a pas non plus d'amélioration de la masse osseuse par remplacement de l'inhibiteur de protéase par un non nucléosidique. Hoy et Claxton ont fait deux études de 6 mois, ce qui est peut-être une période trop courte.

Par contre, on a des certitudes en cas de fractures : les biphosphonates (etidronate et alendronate), comme le Fosamax®, permettent de diminuer le risque de nouvelles fractures et d'avoir une augmentation de la masse osseuse, avec des durées de traitements de 2 à 3 ans.

La calcitonine peut être proposée en cas d'immobilisation prolongée ou au décours d'une fracture.

La vitamine D et le calcium sont conseillés pour toute personne ayant un déficit de vitamine D ou de calcium, avec une restriction cependant : le calcium doit être réservé en cas d'apports insuffisants, d'hypocalcémie, ou d'hypercalciurie. En cas d'apport vitamino-calcique, il faut une surveillance de la calcémie (car l'hypercalcémie peut provoquer des troubles du rythme cardiaque) et de la calciurie pour éviter les coliques néphrétiques. En effet, si on donne du calcium et si la calciurie dépasse 300 mg par jour, il y a un risque de lithiasis et donc de colique néphrétique, et c'est très douloureux.

Le squelette c'est un peu comme les muscles, il faut l'entretenir. L'exercice physique peut permettre de ralentir la perte de la masse osseuse. Enfin, comme on a vu tout à l'heure que l'alcool et le tabac pouvaient être des facteurs favorisants, il faut penser à diminuer leur consommation.

## En conclusion

Le rôle de l'infection par le VIH, lié aux cytokines, est établi dans la survenue de l'ostéoporose et de l'ostéonécrose par la fréquence de ces troubles chez les gens non traités. Pour l'instant, on ne connaît pas d'anomalies biologiques franches qui permettent de détecter un problème osseux. Ce manque de données vient sans doute du fait que les études sont trop petites. En rassemblant beaucoup plus de cas, on parviendra peut-être à mettre en évidence au moins

une anomalie biologique qui permettra de recommander un examen radiologique et éventuellement de prévenir le risque de fracture. En attendant, la seule option serait peut-être un DEXA systématique. Il n'y a pas de prévention médicamenteuse sauf si on ne mange pas assez de calcium ou de vitamine D, si on est immobilisé de façon prolongée ou si on reçoit un traitement par corticoïdes. Il faut recommander l'exercice physique et une baisse de la consommation du tabac et de l'alcool. Je vous remercie.

# <10h30> Questions

>>> **Question :** Première question à M. Mercié concernant l'évaluation intima-média. Vous avez bien indiqué qu'il y avait des différences entre carotides et coronaires et que les facteurs de risques de l'athérosclérose étaient peut-être un peu différents selon la localisation. Or là, on évalue avec l'intima-média des éléments carotidiens. Est-ce qu'il existe une corrélation avec des données coronariennes ? D'autre part existe-t-il potentiellement des techniques d'évaluation par rapport à la pathologie coronarienne ?

>>> **Patrick Mercié :** Des études ont clairement montré que l'augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne correspondait à une augmentation du risque d'athérosclérose coronarienne. Une augmentation de l'ordre de 0,1 millimètre de l'épaisseur intima-média augmente le risque d'accident coronarien de 11 %. L'EIM est donc un bon reflet de l'athérosclérose coronarienne.

>>> **Question :** Est-ce que la mesure de l'élasticité de la paroi vasculaire apporte une information complémentaire ?

>>> **Patrick Mercié :** Oui, certainement. C'est tout l'intérêt du protocole de Daniel Vittecoq et de Nathalie Cheminot. Ils associent au calcul de l'EIM la distension systolo-diastolique artérielle. Plus une artère est calcifiée, moins elle est élastique. Ils ont aussi inclus dans leur protocole l'étude de l'échogénicité des plaques athéromateuses. De manière simple, plus une plaque est riche en cholestérol plus la chape fibreuse est fragile, plus elle se rompt et plus il y a de thrombose artérielle et d'infarctus.

>>> **Question :** Est-ce que tu penses que cet examen de l'intima-média va devenir un examen de routine ?

>>> **Patrick Mercié :** Le problème est qu'il est difficile pour l'instant de comparer les résultats d'un centre à un autre et d'un échographiste à un autre, d'un logiciel de mesure à un autre. Il faudrait avoir le même logiciel, que les images soient centralisées, traitées et relues par les mêmes échogra-

phistes ou médecins, etc. Cet examen reste l'apanage de centres spécialisés et ne peut pas être considéré aujourd'hui comme un examen de routine.

D'autre part, la mesure de l'épaisseur de l'intima-média n'est pas un bon examen à l'échelon individuel. Il s'agit d'un outil de bonne qualité à l'échelle d'une population.

>>> **Christine Katlama :** Pour revenir à la lipodystrophie de façon plus générale, on vient de passer deux ou trois ans à observer des cohortes. La faiblesse de ces analyses est qu'elles sont observationnelles et qu'elles n'ont pas abouti à des attitudes très spécifiques en termes de prise en charge. Le temps de l'action est venu. On ne va pas continuer à se battre pour déterminer des prévalences, les lipodystrophies sont une problématique au quotidien. Ma question s'adresse à l'ensemble du panel.

Si on passe à l'action, il va falloir monter des études, car il faudra bien des études contrôlées avec des paramètres, des critères qui permettront de conclure le plus efficacement possible à telle ou telle stratégie, telle ou telle thérapeutique. Mais, curieusement, on ne voit pas énormément de choses fleurir. Je voudrais donc vous demander quelles méthodes d'évaluation de ces troubles on doit utiliser selon vous ? Est-ce par la mesure de l'épaisseur de l'intima-média, le scanner, le DEXA, etc. Tout n'est pas faisable non plus. Quels sont, pour vous, les critères d'évaluation d'une modification de la répartition des graisses, que ce soit l'amélioration d'une liposclérose, ou la réduction d'une graisse intra-abdominale ? Les cliniciens doivent prendre en compte ces questions d'évaluation dans la construction d'études qui, à mon avis, doivent prendre place en 2001, car on ne peut pas se contenter d'être seulement observateurs.

>>> **Plusieurs :** C'est le rôle de l'AC 22. Que fait l'AC 22 ?

>>> **Jean-Paul Viard :** Je pense que tout le monde a ses idées là-dessus, mais un consensus de bon sens va se définir. Effectivement, on voit bien la limite des descriptions purement

cliniques. Il faut en plus des éléments objectivement mesurables, ça pourrait être par exemple la coupe de scanner en L4, éventuellement doublée d'une coupe de scanner au niveau du visage. Je pense qu'on n'a pas fait le tour des informations qu'apporte l'absorptiométrie ; il est sûr que les études de pointe dans le contexte de la Pitié ou des CHU parisiens devraient inclure cet examen, parce qu'il faut avoir des documents précis si on veut mesurer des choses objectives. Et pour ce qui est de la phase d'action, je suis convaincu que des essais devraient démarrer aujourd'hui. Je suis assez favorable à des essais impliquant par exemple des molécules comme la glitazone. Enfin, une des glitazones, qui a montré des résultats intéressants sur l'insulino-sensibilité et le phénotype clinique dans un cas de lipodystrophie congénitale, une maladie rare qui ressemble fort à ce que l'on voit chez nos patients traités. Donc je pense que de tels d'essais, qui démarrent aux Etats-Unis, devraient aussi démarrer en France et pour ma part, je l'ai déjà dit plusieurs fois, à plusieurs endroits.

>>> **Un autre intervenant** : Il y a une distinction importante à faire entre d'une part les examens nécessaires dans le cadre d'études, qui permettront de comprendre les mécanismes, et d'autre part l'application chez le patient. Les examens nécessaires au patient ne correspondent pas forcément aux investigations qui sont faites dans les études. Je prends pour exemple le scanner ou le DEXA : c'est probablement très utile pour comprendre les mécanismes, mais on verra peut-être qu'on n'en a pas besoin dans la surveillance au quotidien. Il faut séparer les choses.

>>> **Question** : Pour en revenir sur le commentaire de Christine Katlama et de Jean-Paul Viard, je pense qu'il faut

bien regarder la manière dont l'étude internationale sur la définition des lipodystrophies est construite car je fonde beaucoup d'espoir sur cette étude pour répondre aux questions que Christine Katlama a posées.

Cette étude repose sur l'approche que les gens ont eue dans les années 70-80 pour décrire les syndromes rhumatologiques. Les conclusions de l'étude nous apporteront des critères majeurs ou mineurs qui seront probablement assez faciles à utiliser en clinique. Comme Patrick Mercié l'a dit, peut-être qu'on n'aura pas besoin de faire des scanners car l'association risques majeurs / risques mineurs permettra au clinicien de suivre le patient et aussi de passer à l'action.

Pour passer à l'action, il faut aborder le problème des lipides. Ces questions sont assez bien codifiées en cardiologie, d'ailleurs il y a même pour le VIH des recommandations qui ont été publiées l'an dernier par le groupe ACTG. On peut donc très bien imaginer des essais là-dessus.

>>> **Question** : Juste une petite réflexion sur les stratégies d'approche et d'action. On a le sentiment que même s'il existe des liens entre les différents versants du syndrome de lipodystrophie, on a parfois des problèmes à établir des causalités. On devrait peut-être travailler plus sur les problèmes de dyslipidémies et d'insulino-résistance avant les signes cliniques de lipodystrophie, car vraisemblablement il y a des liens : les stratégies thérapeutiques sur les dyslipidémies et l'insulino-résistance auront peut-être des bénéfices à long terme sur la lipodystrophie. Je crois qu'il faut s'engager sur des évaluations, non seulement sur les marqueurs immédiats mais aussi sur des marqueurs plus tardifs.

## II. La toxicité mitochondriale

### La mitochondrie : la centrale énergétique de la cellule

Les mitochondries sont des organites cellulaires, c'est-à-dire de petites unités fonctionnelles réparties dans le cytoplasme des cellules et qui participent à la bonne marche de celles-ci. Leur rôle est essentiellement dévolu à la **respiration cellulaire**, cette étape où la cellule "brûle" les nutriments comme les glucides ou les lipides en utilisant de l'oxygène.

Cette combustion des éléments nutritifs aboutit à la libération d'énergie utilisée par la cellule. On peut donc considérer la mitochondrie comme une centrale produisant de l'énergie, mais ce serait limiter son rôle. La mitochondrie va aussi stocker cette énergie sous forme d'une molécule, l'ATP, qui lors d'une réaction chimique simple pourra libérer de l'énergie pour la cellule. Production et stockage de l'énergie, les fonctions de la mitochondrie sont stratégiques pour la cellule.

Pour réaliser ces prouesses, la mitochondrie est une machine très complexe. C'est même une structure qui pourrait se

comparer à une petite cellule dans la cellule. Comme les cellules, elle possède son propre ADN, qui a la particularité de provenir uniquement du patrimoine génétique de la mère et qui lui sert à synthétiser ses propres composants. Par ailleurs elle est entourée d'une double membrane. Des dizaines de protéines catalysant spécifiquement des réactions chimiques en cascade composent ses deux membranes.

Le nombre des mitochondries est variable en fonction des besoins énergétiques de la cellule et la cellule doit fabriquer ses mitochondries. Pour en augmenter le nombre, il lui est nécessaire de synthétiser de l'ADN mitochondrial. Une enzyme est primordiale dans cette synthèse : la gamma polymérase. C'est justement cette gamma polymérase que peuvent inhiber les analogues nucléosidiques.

Pour comprendre l'importance de la mitochondrie, il suffit de penser au rôle que joue l'électricité dans une ville. Sans électricité, c'est toute l'activité de la ville qui se ralentit. On se met alors à brûler n'importe quoi, n'importe comment, et la ville suffoque sous la pollution.

### <11h10> Les maladies mitochondrielles

>Dr Patrick CHARIOT / Hôpital Henri-Mondor / Crêteil

#### Présentation clinique des pathologies mitochondrielles

Les pathologies mitochondrielles se manifestent fréquemment sous la forme de **maladies neurologiques** : encéphalopathies, certaines formes d'épilepsies, accidents vasculaires cérébraux, neuropathies périphériques, atteintes musculaires avec une fatigabilité, une intolérance à l'effort, des myopathies déficitaires, des douleurs musculaires. Chez l'enfant, une anomalie mitochondriale peut se manifester sous la forme d'un retard de croissance. Un des aspects particulièrement intéressants des pathologies mitochondrielles est celui des "associations illégitimes", terme qui désigne l'association, chez un même patient, de symptômes concernant des organes qui n'ont a priori aucun rapport l'un avec l'autre. C'est le cas, par exemple, de maladies touchant à la fois les cellules sanguines et le pancréas, ou le myocarde.

En cardiologie, on observe surtout la survenue de cardiopathies dilatées. Les atteintes hépatiques sont très variées mais l'aspect le plus caractéristique d'une maladie mitochondriale est celui d'une stéatose microvacuolaire, c'est-à-dire une surcharge en graisse sous forme de petites gouttelettes dans les hépatocytes. Il existe aussi des atteintes hématologiques, qui concernent un ou plusieurs types de cellules sanguines : globules rouges, globules blancs, plaquettes. Certaines formes de diabète sucré, certaines surdités, et des maladies ophtalmologiques concernant la rétine ou le nerf optique peuvent aussi se rencontrer.

Il existe des **maladies mitochondrielles acquises**, qui peuvent être dues à des médicaments ou à des toxiques non médicamenteux comme l'alcool. Ainsi, on a mis en évidence la toxicité mitochondriale de l'amiodarone (Cordarone®), des hypolipémiants (statines) et, bien sûr, des analogues nucléosidiques.

Modérateurs > Dr Patrick CHARIOT / Hôpital Henri-Mondor / Crêteil, Serge LECOZ / Actions Traitements / TRT-5

## Diagnostic d'une maladie mitochondriale

D'un point de vue clinique, il n'y a pas de signes spécifiques d'une maladie mitochondriale. Il existe surtout des contextes évocateurs, mentionnés plus haut. Sur le plan biochimique, le dosage d'acide lactique ou l'évaluation du rapport lactate sur pyruvate dans le sang est l'élément le plus utilisé : c'est un reflet indirect de la fonction mitochondriale. En l'absence d'insuffisance cardiaque ou d'affection aiguë, l'augmentation du lactate témoigne souvent d'un mauvais fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. On peut également doser l'activité enzymatique des complexes de la chaîne respiratoire, mais c'est beaucoup plus compliqué.

C'est en étudiant les biopsies musculaires qu'on met en évidence de manière habituelle les dysfonctionnements mitochondriaux. Une autre caractéristique des maladies mitochondrielles est l'existence d'une surcharge en graisse qu'on appelle stéatose, qui peut se voir à la fois dans le muscle et dans le foie. On peut morphologiquement évaluer l'activité des complexes de la chaîne respiratoire et en particulier de la cytochrome c oxydase (complexe IV).

## Biologie moléculaire

Les anomalies de l'ADN mitochondrial peuvent être soit des mutations ponctuelles, soit des délétions, c'est-à-dire une perte d'un morceau de l'ADN mitochondrial. On observe aussi des dépletions de l'ADN mitochondrial, c'est-à-dire non pas des molécules plus petites mais un plus petit nombre de molécules de taille normale.

De nombreuses protéines mitochondrielles étant codées par l'ADN nucléaire, il existe aussi des maladies mitochondrielles d'origine nucléaire, c'est-à-dire dues à une mutation d'un gène nucléaire. La recherche dans ce domaine est encore balbutiante.

## Les maladies mitochondrielles toxiques

Avec les analogues nucléosidiques, les atteintes les plus évocatrices sont les myopathies, les stéatoses hépatiques, les acidoses lactiques, les neuropathies périphériques et, chez les enfants, les encéphalopathies.

Les analogues nucléosidiques sont des pro-drogues, c'est-à-dire que ces médicaments sont actifs après une transformation biochimique, la phosphorylation. Leur action interviennent en fin de réPLICATION de l'ADN mitochondrial par inhibition de l'enzyme qui synthétise l'ADN mitochondrial.

D'un point de vue expérimental, tous les nucléosides ont une toxicité mitochondriale. Ils sont à l'origine d'une déplétion (diminution du nombre de copies d'ADN mito-

chondrial). Au plan biochimique, ils augmentent la production d'acide lactique. Une particularité des nucléosides est qu'ils présentent des toxicités très variées sur le plan clinique alors que le mécanisme d'action pharmacologique est unique.

À titre d'exemple, on sait bien que la toxicité principale de l'AZT est hématologique et musculaire, et à un moindre degré myocardique et hépatique ; la ddl présente avant tout une toxicité pancréatique et nerveuse périphérique ; la ddC une toxicité nerveuse périphérique. Le  $\beta$ TC semble nettement moins毒ique que les autres nucléosides. La d<sub>4</sub>T est connue pour sa toxicité nerveuse périphérique et éventuellement hépatique. Enfin la FIAU ou fialuridine, qui avait fait l'objet d'essais thérapeutiques aux États-Unis dans l'hépatite B, mais n'a jamais été mise sur le marché pour le traitement de l'infection par le VIH, a montré une toxicité phénoménale, portant à la fois sur le foie, le muscle, le pancréas et le nerf périphérique (plusieurs cas mortels).

## Le traitement

Pour les maladies mitochondrielles génétiques, il n'existe aucun traitement validé actuellement. Le co-enzyme Q, éventuellement associé à des complexes multivitaminiques, a donné des réponses variables d'un individu à l'autre.

Pour la toxicité mitochondriale des antirétroviraux, le traitement est avant tout préventif : il repose sur un diagnostic précoce et une surveillance rapprochée. Dans la plupart des cas, l'arrêt de la molécule incriminée est nécessaire.

Comme souvent en médecine, on ne trouve que ce qu'on cherche. Le meilleur service qu'on puisse rendre au patient traité par analogues nucléosidiques est de systématiquement émettre l'hypothèse d'une manifestation d'une toxicité mitochondriale devant tout élément clinique nouveau. On éliminera ou pas cette hypothèse, mais il faut l'envisager.

En conclusion, il y a des mitochondries dans toutes les cellules et les maladies mitochondrielles peuvent concerner tous les organes. Il n'y a pas de signes cliniques spécifiques d'une maladie mitochondriale. Le diagnostic repose sur l'association d'un contexte clinique, d'anomalies biochimiques et morphologiques et, dans certains cas, d'anomalies moléculaires.

Pour les analogues nucléosidiques, les manifestations les mieux caractérisées sont les myopathies, les acidoses lactiques, les stéatoses hépatiques et, à un degré moindre, les neuropathies périphériques et les encéphalopathies.

# <11h20> La toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques >Dr Yann GERARD / Hôpital Gustave Dron / Tourcoing

Mon exposé tentera de répondre à quelques questions :

Quelles sont les différentes manifestations rencontrées chez un sujet sous antirétroviraux et qui peuvent évoquer une toxicité mitochondriale ? Quelle est la fréquence de ces complications ? De quelles données dispose-t-on pour le moment dans la littérature ? Existe-t-il des facteurs prédisposant à développer des toxicités mitochondrielles ? Comment en faire le diagnostic ? Quels sont les aspects thérapeutiques ou préventifs de ces complications ?

## Les manifestations cliniques de la toxicité mitochondriale

Tous les nucléosides peuvent être responsables des manifestations cliniques observées. Les plus importantes sont les acidoses lactiques qui, associées le plus souvent à une stéatose hépatique importante, peuvent avoir un pronostic fatal.

Tableau des différentes manifestations cliniques et les molécules associées

Manifestation	Médicament associé
Myopathies .....	AZT
Cardiomyopathies .....	AZT, ddl, ddC
Acidoses lactiques, hyperlactatémies .....	d4T, ddl, ddC, AZT
Neuropathies périphériques .....	ddC, d4T, ddl
Stéatoses hépatiques .....	AZT, d4T, ddl, ddC
Pancréatites .....	ddl, d4T
Toxicités de la moelle osseuse .....	AZT, 3TC
Lipodystrophies .....	?

Tous les analogues nucléosidiques sont susceptibles d'induire des effets secondaires par un mécanisme de toxicité mitochondriale, selon quelques exemples non exhaustifs cités ci-dessus ; d'autres mécanismes peuvent être impliqués dans la survenue de cette toxicité.

## Incidence de ces manifestations

On a peu de données sur l'incidence des manifestations de la toxicité mitochondriale.

On a décrit pour la première fois une incidence des stéatoses hépatiques aiguës mortelles atteignant 0,13 % des patients par an. Cette incidence s'appuie uniquement sur deux cas qui ont été observés entre 1989 et 1994. Il s'agissait de la première incidence dont on a pu disposer. Certes cette incidence était décrite au moment où on utilisait largement des monothérapies.

Dans notre étude observationnelle réalisée de fin 1997 à fin 1999, à l'ère des trithérapies, l'incidence d'hyperlactatémie symptomatique atteignait 0,8 % des patients par an.

D'autres équipes ont également décrit des hyperlactatémies associées à des signes cliniques, des troubles digestifs, des anomalies hépatiques. A San Diego l'incidence atteignait 1,45 % des patients par an. Ce sont donc des incidences tout à fait voisines. En utilisant une autre méthodologie en dosant les lactates de façon systématique, une équipe

d'Amsterdam trouve une incidence nettement supérieure : 8 % des sujets infectés par le VIH et non traités présenteraient une hyperlactatémie et jusqu'à 21 % chez les sujets traités par antirétroviraux.

## Les facteurs de risque

Existe-t-il des facteurs de risque sous-jacents de développer une toxicité mitochondriale quand on commence un traitement antirétroviral ?

Initialement on a décrit une plus grande susceptibilité de femmes obèses, ce qui n'a pas été confirmé dans d'autres études.

La co-infection par le VHC semble être très significative comme co-facteur de toxicité mitochondriale. Non seulement l'atteinte par le VHC lui-même peut être délétère sur la mitochondrie, mais les traitements des sujets co-infectés VIH-VHC par interféron / ribavirine peuvent induire des acidoses lactiques. Le VHB pourrait aussi être un facteur de risque.

On sait aussi que l'alcool et le tabac sont toxiques sur les mitochondries, comme d'éventuels médicaments associés au traitement ARV.

Enfin, comment expliquer que seuls certains patients font une acidose lactique 6 à 12 mois après avoir débuté un traitement antirétroviral et pas l'immense majorité des patients ? Il est très vraisemblable qu'il existe un terrain génétique sous-jacent prédisposant à la survenue d'une acidose lactique. Rien n'a été élucidé pour l'instant.

## Acidoses lactiques et hyperlactatémies

Les acidoses lactiques sont une complication potentiellement fatale. C'est quelque chose d'extrêmement difficile à diagnostiquer car les premiers signes surviennent de façon tout à fait insidieuse. Ces signes cliniques sont non spécifiques. Par ailleurs, il n'y a pas d'examens biologiques facilement réalisables en routine, en dehors peut-être des dosages des lactates pour lesquels il faut s'entourer de précautions pour obtenir un résultat fiable.

En revanche, si on diagnostique précocement l'acidose lactique, l'évolution peut être favorable. Dans les 14 cas d'hyperlactatémie que nous avons décrits dans notre étude, 13 ont eu une évolution tout à fait favorable. Nous avons eu, au cours des trois dernières années, 6 cas d'acidose lactique. Le premier patient, qui présentait une réelle

acidose associée (pH sanguin inférieur à la normale qui est de 7,4) est décédé, les cinq autres vont tout à fait bien aujourd'hui.

Dans notre étude, voici les arguments qui nous permettaient de suspecter qu'une toxicité mitochondriale était à l'origine de l'hyperlactatémie :

>>> Le premier argument est l'élévation confirmée à plusieurs reprises et dans au moins deux laboratoires différents des lactates et l'élévation du rapport lactates sur pyruvates. Pour cela on fait des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) avec un test d'effort : on pose un petit cathéter dans l'artère radiale, au niveau du poignet, pour faire des prélèvements répétés et très rapprochés (toutes les minutes) lors d'une épreuve d'effort (bicyclette). Ce test permet de donner une estimation très fiable du rapport et de définir s'il existe un argument en faveur d'une toxicité mitochondriale. Ce rapport, lactates sur pyruvates, normalement inférieur à 10 voire 20, s'élève très fortement en cas d'atteinte mitochondriale. Pour une élévation de 30 ou 40, on ne peut pas conclure, mais quand on a des valeurs de 50 à 80, cela devient vraiment très suspect.

>>> Avec la biopsie musculaire, la recherche des signes d'atteintes histologiques n'a rien donné chez nos patients. En revanche, on a retrouvé quasiment à chaque fois des signes d'atteintes ultra-structurales au microscope électro-nique, c'est-à-dire l'existence d'altérations morphologiques à la fois qualitatives et quantitatives des mitochondries.

>>> Nous avons également mis en évidence une atteinte biochimique avec les dosages des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale qui mettaient en évidence une très forte diminution du complexe IV mitochondrial parfois associé à une atteinte du complexe I, complexes enzymatiques qui interviennent dans la phosphorylation oxydative mitochondriale, dont le but est la production d'énergie par les cellules de notre organisme.

>>> A la biopsie hépatique, une stéatose hépatique associée est un argument supplémentaire pour suspecter une toxicité mitochondriale. Enfin, l'existence d'une pathologie relevant de la toxicité mitochondriale concomitante (neuropathie, pancréatite, myopathie) ou dans les antécédents est un élément à prendre en compte.

### Quand rechercher une hyperlactatémie ?

Pour éviter l'évolution vers une acidose lactique, il faut rechercher une hyperlactatémie chez un sujet infecté par le VIH devant l'existence d'au moins un de ces signes : une asthénie, une fatigabilité musculaire (quand le sujet décrit une difficulté de monter les escaliers par exemple), parfois associée à une dyspnée<sup>1</sup> voire à une polypnée<sup>2</sup>. Dans ce cas, il peut déjà s'agir d'une acidose, le cas est évolué.

Il faut aussi rechercher une hyperlactatémie devant tout amaigrissement inexplicable. C'est important car on retrouve difficilement les autres signes, notamment chez les personnes sédentaires qui n'ont pas ou très peu d'activité physique de par leur profession ou d'un handicap sous-jacent. Un amaigrissement inexplicable doit conduire à un dosage des lactates. On retrouve aussi des troubles digestifs, nausées, vomissements, douleurs abdominales, tachycardies, vertiges, douleurs, crampes des membres inférieurs. Les crampes des membres inférieurs associés à une hyperlactatémie sont un bon signe. Quant aux troubles biologiques, une cytolysé hépatique inexplicable doit conduire à un dosage des lactates.

Tous ces signes anormaux surviennent alors que le sujet est sous traitement antirétroviral efficace, avec des CD4 qui ont très fortement monté, une charge virale dans tous les cas faible ou presque indétectable.

On dosera aussi les lactates en cas de présence simultanée ou dans les antécédents de myopathie, de neuropathie ou de pancréatite et lors de la surveillance d'un patient co-infecté par le VHC, a fortiori quand il commence un traitement antiviral.

Il faut le faire également chez la femme enceinte infectée par le VIH, dans toutes les études de traitements et toutes les études prospectives.

### Acidose lactique : propositions thérapeutiques

Même s'il n'existe aucun consensus, l'ensemble des équipes qui ont été amenées à traiter des acidoses lactiques s'accordent pour dire qu'il faut arrêter immédiatement le traitement antiviral lorsque les lactates sont supérieurs à 5 millimoles par litre avec éventuellement des bicarbonates diminués. Il faut proposer une hydratation (pas de serum glucosé, car en apportant des sucres on augmente la synthèse des lactates). On utilise aussi systématiquement, même s'ils n'ont jamais apporté la preuve de leur efficacité, des co-facteurs mitochondriaux et des antioxydants qui peuvent avoir une efficacité au moins d'un point de vue théorique.

### Que faire quand on observe un taux de lactate élevé ?

Quand on observe un taux de lactates supérieur à la normale, soit entre 2 et 5 mmol/litre, chaque décision doit être prise au cas par cas suivant les données cliniques, virologiques et immunitaires.

>>> La première option est la poursuite du même traitement sous vitaminothérapie ou antioxydant avec une surveillance au moins mensuelle quand on a un taux de lactate pas très élevé.

1. Respiration difficile et pénible. 2. Respiration rapide et superficielle.

>>> **Autre alternative :** Changer un analogue nucléosidique. Pour quelqu'un qui présente une hyperlactatémie à 4,5 millimoles par litre et qui est sous d4T, 3TC, indinavir, on peut proposer de changer un analogue nucléosidique, la d4T par exemple. L'évolution clinique et les taux de lactate doivent alors être observés de très près.

>>> **Troisième alternative :** Arrêter tous les analogues nucléosidiques. C'est la mesure d'extrême prudence, quand on sait que tous les analogues nucléosidiques peuvent donner une atteinte mitochondriale. Un traitement par un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse plus deux antiprotéases est alors mis en place. Cette solution s'est

avérée très satisfaisante pour nos patients qui ont présenté une acidose lactique et pour lesquels on a repris ensuite un traitement antirétroviral.

>>> **Dernière possibilité :** Un arrêt programmé de traitement si les paramètres immunologiques et virologiques le permettent.

En conclusion, il faut garder à l'esprit que les manifestations cliniques de la toxicité mitochondriale sont très diverses. Il est impératif de savoir rechercher les acidoses lactiques et les complications potentiellement fatales pour réaliser un diagnostic précoce et ainsi mettre en place des traitements qui sont encore à évaluer.

## <11h35> Les spécificités pédiatriques

> Dr Stéphane BLANCHE / Hôpital Necker / Paris

Le traitement de l'enfant infecté par le VIH pose exactement les mêmes problèmes de toxicité que ceux observés chez l'adulte et, nous n'aborderons donc ici que le problème de l'enfant né d'une mère séropositive, non infecté par le VIH et qui a été exposé pendant sa vie utérine ou juste après sa naissance aux analogues nucléosidiques antirétroviraux.

Quand nous avons soulevé l'hypothèse d'une toxicité<sup>1</sup>, un certain nombre de critiques parfaitement justifiées ont été émises.

### Débats autour de la pertinence de cette démarche de recherche

La première critique est que ce risque est faible. Le bénéfice attendu de la prévention de la transmission materno-fœtale est tellement élevé que les problèmes de toxicité seraient peu intéressants. Il y a en outre beaucoup plus d'enfants qui souffrent de ne pas avoir de traitement de par le monde que d'enfants ayant une toxicité grave liée à ces traitements. La priorité est donc d'étendre la mise à disposition de ces traitements plutôt que de risquer d'en réduire l'utilisation en soulevant l'hypothèse d'une éventuelle toxicité.

En effet, soulever un problème de toxicité sans que celui-ci ne soit totalement prouvé, risque de diminuer l'acceptabilité des femmes et des médecins à ces traitements antirétroviraux préventifs. Enfin, vu le problème majeur de l'accès aux antirétroviraux au Sud, il est évident que notre démarche peut apparaître comme une perte de temps et d'énergie incroyable, lorsqu'environ 1 600 enfants sont infectés chaque jour par le VIH dans le monde.

Cela dit, nous pensons qu'il faut quand même poursuivre l'étude de la tolérance de ces traitements. On peut espérer que ce traitement préventif sera disponible le plus rapidement possible à l'ensemble de la planète, et le nombre d'enfants exposés sera alors considérable. Par ailleurs, il y a désormais plusieurs types de molécules disponibles, et il sera peut-être un jour important de comparer les molécules entre elles.

**L'hypothèse d'une toxicité mitochondriale**  
L'hypothèse d'une toxicité mitochondriale pour les enfants a été soulevée au cours d'un essai de tolérance mené par l'ANRS en France qui étudiait la combinaison AZT + 3TC dans la transmission mère-enfant. Dans cet essai, sur 400 enfants, 2 sont décédés d'une maladie mitochondriale certaine, et l'hypothèse a été de faire un lien avec le traitement de la mère. Cette hypothèse est basée sur trois arguments : d'une part, on sait que ces molécules sont toxiques pour les mitochondries. D'autre part, les maladies mitochondrielles génétiques sont très rares, 1 enfant pour 10 000 environ. Enfin, quelques équipes travaillant sur un modèle animal d'exposition périnatale à l'AZT, démontrent chez l'animal à la naissance des signes biochimiques et histologiques de souffrance mitochondriale, même si on ne

1. Lancet 1999 ; 354 : 1084-9.

peut pas affirmer que cette dysfonction mitochondriale persiste au-delà de la période de traitement et qu'elle est responsable d'une maladie clinique.

Cette hypothèse semble assez solide, mais **l'incrédulité persiste**. A ce jour aucune observation en dehors de la France n'a été rapportée.

Une étude épidémiologique américaine récente contredit notre hypothèse : cette étude est une compilation de cinq cohortes de nouveau-nés de mères séropositives totalisant 25 000 enfants aux Etats-Unis. Seuls les dossiers de 223 enfants décédés ont été étudiés et **aucun décès ne semblait être rétrospectivement imputable à une maladie mitochondriale**. Cette étude donne l'illusion qu'il serait facile de faire un diagnostic de maladie mitochondriale sur un enfant décédé, ce qui à l'évidence n'est pas vrai. Enfin, certains documents issus des firmes pharmaceutiques et des échanges avec d'autres équipes en Europe et aux Etats-Unis indiquent qu'il y a certainement des enfants qui ont la même symptomatologie qu'en France.

Toute la symptomatologie, potentiellement mitochondriale, présentée par les 4 000 enfants inclus dans la cohorte mère / enfant en France depuis 1986 a été réanalysée. Cette étude a été effectuée sur les dossiers des enfants non infectés par le VIH et en essayant de comparer les résultats selon l'exposition ou non à un traitement antirétroviral. Sur ces 4 000 enfants, 1 500 enfants n'avaient jamais été traités et environ 2 500 enfants avaient été traités.

### Une symptomatologie variée et peu spécifique

La symptomatologie mitochondriale est extraordinairement variée. Elle peut toucher tous les organes : le muscle, le cœur, l'œil, le foie, le cerveau... et il n'y a souvent pas de spécificité dans cette symptomatologie. Quand un symptôme évocateur et grave est repéré, il amène à des explorations complémentaires et parfois au diagnostic. Mais, quelquefois, les symptômes sont plus modestes et le diagnostic de la maladie mitochondriale va alors dépendre de **la curiosité et de l'agressivité du médecin**.

Prenons l'exemple d'un retard mental modéré de l'enfant : d'abord il faut le repérer, ce qui n'est pas facile à l'âge de 18 ou 20 mois. Ce retard peut être mis sur le compte de facteurs exogènes, ou passer inaperçu. S'il est détecté, il faut mettre en route un certain nombre d'investigations assez complexes et agressives pour aboutir dans certains cas au diagnostic de maladie mitochondriale. Il sera souvent difficile d'affirmer avec certitude une maladie mitochondriale mais, à l'inverse, il sera difficile de l'exclure. On établit alors un système complexe de définitions qui aboutira à (1) une "faible probabilité" de maladie mitochondriale (2) une "forte probabilité" sans preuve définitive ou enfin (3) une maladie

mitochondriale "prouvée" selon des critères internationaux reconnus. Un des groupes d'experts compétents dans la maladie mitochondriale de l'enfant a été réuni pour analyser ces dossiers.

Dans l'enquête pédiatrique française, sur les 4 000 enfants, aujourd'hui, une vingtaine d'enfants ont une maladie mitochondriale "très probable" ou "prouvée". Durant la période d'analyse, quelques autres enfants hors de la cohorte nous ont été signalés par des pédiatres pour les mêmes symptômes. Ces enfants ont des caractéristiques cliniques, biochimiques et neuroradiologiques communes très proches.

### De quoi souffrent ces enfants ?

Ces enfants ont tous sans exception au moins un trouble neurologique, quelquefois très sévère avec possibilité d'un décès par encéphalopathie. Mais il y a aussi des manifestations plus modestes, avec des convulsions répétées, sans troubles entre les convulsions. Certains enfants font un malaise grave et ensuite restent asymptomatiques, d'autres ont un retard cognitif modéré mais significatif qui entraînera, s'il perdure, une vraie souffrance pour l'enfant et sa famille. La plupart des enfants avaient une hyperlactatémie ainsi que des anomalies radiologiques sur la RMN (résonance magnétique nucléaire) du système nerveux central.

Les enfants issus de la cohorte mère / enfant sont issus d'une cohorte prospective avec un dénominateur connu, ce qui permet de faire quelques comparaisons. **Tous, sans aucune exception, sont issus du groupe traité**. Il y a un biais possible dans cette étude : les enfants non exposés sont bien sûr nés pour la plupart avant 1994, date à laquelle ces médicaments ont été diffusés. On peut penser que les enfants nés avant 1994 étaient moins bien suivis, raison pour laquelle les mêmes symptômes n'auraient pas été détectés. Ceci est en fait peu probable car les modalités de suivi des enfants ont toujours été les mêmes et la préoccupation neurologique présente dès le début de la cohorte.

En conclusion, il faut souligner que toutes ces informations sur la toxicité mitochondriale concernant environ 1 % des enfants exposés *in utero* aux antirétroviraux doivent être vues dans le contexte de l'extraordinaire efficacité des ces traitements. Les futurs parents doivent être informés que la tolérance des antirétroviraux durant la grossesse n'est pas totalement connue. De façon générale, en dehors du problème du sida, nous manquons encore de moyens et d'outils performants pour la détection d'une toxicité pendant la grossesse. Un article récent montre pourtant que 60 % des femmes enceintes, hors VIH, prennent un traitement dont on ne connaît rien de la toxicité potentielle.

Ce travail est fait en collaboration avec le groupe pharmacovigilance pédiatrique de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, l'AFSSAPS et l'ANRS.

## <11h50> Questions

>>> **Question :** Vous savez que la trithérapie AZT + 3TC + abacavir (ou Trizivir®) est de plus en plus utilisée. Que pensez-vous alors du risque de toxicité mitochondriale de trois nucléosides à long terme et également de la toxicité mitochondriale de l'abacavir dont ni Patrick Chariot, ni Yann Gérard n'ont parlé ? Et ce pour tous les patients et pas seulement les femmes enceintes ?

>>> **Stéphane Blanche :** En l'état actuel des données, l'hypothèse déjà évoquée est qu'il y a peut-être une base génétique, une susceptibilité personnelle à développer une toxicité mitochondriale. Pour l'abacavir, il est possible qu'il soit extrêmement toxique pour certains et pas pour d'autres. Aujourd'hui, tant qu'on n'a pas trouvé les bases de cette susceptibilité génétique ou pharmaco-génétique, on ne sait pas.

Quant à l'utilisation de trois analogues nucléosidiques pendant la grossesse, je crois qu'il faudrait y être vraiment contraint pour des raisons importantes. Il faut vraiment informer la femme qu'on n'a aucune information sur le risque potentiel que cela représente pour l'enfant.

Et je voudrais ajouter un mot : il est incroyable qu'à travers un même mécanisme moléculaire on ait une telle variabilité de la symptomatologie, avec telle molécule qui touche le foie, telle autre qui touche le nerf, telle autre le pancréas, etc. Il n'est pas exclu que la mitochondrie du fœtus et du nouveau-né, et notamment du cerveau du nouveau-né, soit encore différente de ce qu'on observe dans le cerveau ou dans le muscle de l'adulte. Ce qui est démontré *in vitro* et *in vivo* avec telle molécule chez l'adulte n'est pas forcément vrai sur le fœtus. Tout ça est compliqué.

>>> **Question :** Juste un mot sur la triple combinaison de Trizivir® : il est impératif d'en explorer la toxicité potentielle de manière beaucoup plus approfondie que cela n'a été fait jusqu'à maintenant et en particulier par le laboratoire. On a un peu l'impression de se mettre dans toutes les conditions d'obtention d'une toxicité mitochondriale, avant d'en évacuer l'hypothèse en disant "pour l'instant on ne sait pas". Il faudrait étudier bien mieux cette triple association, et à mon avis, c'est le rôle du laboratoire.

>>> **Nathalie Morgensztejn / AFSSaPS :** Un mot pour dire que pour Trizivir®, il y a un engagement clair des laboratoires Glaxo-Wellcome avec l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) d'étudier la toxicité mitochondriale de cette triple association. Il a été clairement recommandé à la firme par l'AFSSaPS d'étudier cette toxicité.

>>> **Bruno Spire :** Certains intervenants ont parlé d'antioxydants, même s'ils n'ont pas vraiment fait leurs preuves. Est-ce qu'il existe des données observationnelles ou même des essais sur la prévention de la toxicité mitochondriale par l'utilisation d'antioxydants ? Dans le cas contraire, est-ce que vous comptez monter des essais ?

>>> **Un des intervenants :** A ma connaissance, il n'y a aucune donnée dans la littérature montrant le rôle préventif des co-facteurs mitochondriaux ou des molécules luttant contre le stress oxydatif. On n'a que des données ponctuelles décrivant un cas d'amélioration, de guérison de l'acidose lactique avec les vitamines B1, B2 et d'autres molécules (carnitine).

>>> **Un autre intervenant :** On a plus de recul pour les maladies mitochondrielles génétiques qui sont connues depuis beaucoup plus longtemps. Pourtant, aujourd'hui encore, on n'a aucune preuve d'efficacité d'un traitement quelconque. Il y a des rationnels, des arguments théoriques pour penser qu'une lutte contre le stress oxydatif pourrait être bénéfique, mais ni expérimentalement, ni cliniquement on n'a démontré cette efficacité.

Il faut prévenir et traiter d'éventuelles carences (en vitamines, etc.) mais en l'absence de carence, il faut faire attention à ne pas surcharger un patient en antioxydants, ou le mettre en situation d'hyper-vitaminose ou de surcharge en sélénium.

>>> **Question :** Je voudrais revenir sur le dosage des lactates. Quel degré de conviction a-t-on aujourd'hui que c'est le bon examen pour mettre le doigt sur le problème ? Et quel consensus peut-on avoir sur les bonnes conditions de réalisation de cet examen ?

>>> **Un des intervenants :** Plusieurs groupes ont déjà travaillé sur la réalisation du taux de lactates en routine. Doit-on choisir la voie artérielle ou veineuse ? L'option artérielle est très invasive si on a peu de symptômes, l'option veineuse sans garrot est infaisable. En pratique clinique quotidienne, c'est possible, mais seulement chez un sujet au repos depuis au moins une heure et qui n'a pas fait d'activité physique depuis la veille. En fait, le dosage de lactates demande du personnel. Il faut mettre immédiatement le prélèvement dans la glace et quelqu'un doit immédiatement le déposer au laboratoire sinon les globules rouges vont libérer des lactates lors du dosage. Il faut aussi que la personne attende le résultat du dosage des lactates au laboratoire avant de revenir dans le service.

### III. Les oubliés de la recherche

#### <12h00> Femmes : des effets spécifiques ?

> Aude LALANDE / Commission Femmes /Act Up-Paris

A la différence des autres intervenants, je ne suis pas médecin et je voudrais préciser aussi que je ne suis pas spécialisée dans les questions thérapeutiques, je vous demanderai par conséquent d'être indulgents si je dis des sottises ou si je ne suis pas aussi précise que vous l'auriez souhaité sur les questions les plus techniques.

##### Femmes et sida

Si j'ai bien compris, ce qui s'est passé pour l'organisation de cette journée, c'est que d'un côté les médecins qui ont été sollicités pour faire cette intervention n'étaient pas disponibles aujourd'hui ou n'avaient rien à dire sur la question (du fait du manque de data, principalement ; peut-être aussi parce qu'ils ne sont pas convaincus de la pertinence du problème). D'un autre côté, il se trouve, manifestement, qu'il n'y a pas beaucoup de femmes qui sont spécialisées dans les questions thérapeutiques dans nos associations – ou du moins qu'il n'y a pas beaucoup de femmes qui soient spécialisées sur les questions thérapeutiques et qui s'interrogent sur les problèmes médicaux spécifiques rencontrés par les femmes, sur leur place dans les essais, etc.

C'est pourquoi le choix s'est porté au bout du compte sur la commission femmes d'Act Up-Paris (qui n'est pas spécialiste des questions thérapeutiques). En effet nous avons un peu "réveillé" la question, depuis un an environ.

En un sens, c'est très bien sans doute que je sois là aujourd'hui, mais ça pose un peu question quand même. Cela veut peut-être dire qu'en ce moment en France il n'y a pas de médecin – ou presque – qui soit capable (ou qui ait envie) de porter cette question des effets indésirables des femmes et qu'il n'y a pas non plus vraiment de spécialiste de cette question du côté des activistes. Cela veut dire au moins qu'il faut qu'on se réveille.

Avant d'aborder la question des effets secondaires elle-même, je voudrais rappeler 2 ou 3 choses :

Tout d'abord, sans vous assommer de chiffres, il faut rappeler la part des femmes dans l'épidémie de sida. Aujourd'hui on s'accorde à dire que dans les pays occidentaux, plus d'un quart des personnes contaminées sont des femmes, et que dans les pays en voie de développement, elles représentent pas loin de 40 %. C'est dire si la part des femmes ne peut vraiment plus être négligée dans l'épidémie – et si le retard pris en matière de recherche devient de plus en plus problématique.

##### Les femmes dans les essais thérapeutiques

Ensuite il faut rappeler que les femmes sont encore très peu présentes dans les essais thérapeutiques, du moins ici en France. Tout ce qu'on sait des femmes, dans ce qui a été présenté ce matin par exemple, provient d'études réalisées hors du champ du sida : on sait des choses sur l'ostéoporose des femmes, sur le diabète des femmes – mais sur le sida des femmes, on ne sait à peu près rien, entre autres parce qu'elles sont quantité négligeable dans les essais. La place des femmes dans les essais, c'est une revendication déjà ancienne pour nous, mais qui s'est toujours heurtée à un mur, ou plus exactement à une espèce d'indifférence, ou de surdité.

En 1998, l'ANRS disait que le nombre de femmes incluses dans les essais était représentatif du nombre de femmes infectées (25 % de femmes, 75 % d'hommes), mais en mettant à part les essais concernant la transmission mère-enfant, ce taux tombait nettement plus bas : sur 4 essais représentatifs, nous avons calculé qu'il tombait à 18 % (avec des exceptions cependant : l'essai CORIST, sur la co-infection, a inclus 40 % de femmes).

Dans les essais de l'industrie pharmaceutique, les taux tombent souvent encore plus bas. Pour les essais de phase III sur Norvir® par exemple, 8 % de femmes ont été recrutées contre 92 % d'hommes.

Dans les essais de phase I (qui testent la toxicité du produit et fournissent une première évaluation des dosages), ce n'est même pas la peine de parler des femmes ; les laboratoires ont toujours le même discours : ils ne veulent pas faire courir le risque aux femmes (qui risquent à tout moment de tomber enceintes, comme chacun sait) de mettre au monde des enfants anormaux, ou d'avoir des problèmes aux ovaires etc. En gros ils ont décidé de s'en tenir aux représentations les plus surannées des femmes – comme ventre reproducteur – alors que tout le monde s'accorde aujourd'hui à dire qu'il n'y a pas de raison d'exclure les femmes des essais de phase I.

Et on peut dire aussi que dans les essais de phase II (où on évalue la dose et l'efficacité du produit), la part des femmes est encore très minime : dans l'essai de phase II

Modérateurs > Pr Jacques WAYNBERG / Institut de Sexologie / Hôpital Saint-Louis / Paris, Marianne L'HENAFF / Aides / TRT-5

du T-20 de Roche, sur 70 patients inclus, trois femmes seulement ont été recrutées – ce qui veut dire que le jour où le produit sera mis sur le marché, on ne saura à peu près rien sur ses effets spécifiques sur les femmes, et les femmes les découvriront probablement *in vivo*, comme d'habitude.

### Différences dans la prise en charge hommes / femmes

La troisième chose est qu'il faut rappeler les tendances dégagées récemment par deux études (une enquête Aides / Ipsos réalisée en 1999 et une enquête américaine sur les soins cliniques dont bénéficient les femmes), concernant les différences de prise en charge entre hommes et femmes séropositifs ou malades du sida. Ces deux études (dont les résultats convergent en gros) montrent que les femmes sont tendanciellement :

- > diagnostiquées plus tard,
- > plus nombreuses à se présenter aux urgences,
- > moins nombreuses à recevoir une prophylaxie anti-pneumocystose,
- > moins nombreuses à recevoir une multithérapie.

Disons en d'autres termes qu'elles ont tendance à être "sous-traitées" (ou moins traitées, ou moins bien traitées) par rapport aux hommes. Ce n'est pas sans conséquence puisqu'elles sont globalement plus exposées au décès.

De A (la recherche) jusqu'à Z (la prise en charge), les femmes ne sont pas, ou pas assez, ou mal prises en compte. C'est évident que les carences de la recherche ne sont pas seules responsables et que sont en jeu des facteurs socio-culturels ou socio-économiques (et pas seulement scientifiques) dans les problèmes de prise en charge ou d'accès aux soins. Mais on ne peut s'empêcher de penser que les deux sont probablement liés, ou qu'au moins les retards pris dans l'analyse des besoins thérapeutiques des femmes n'arrangent pas la situation des femmes à l'égard du sida.

Ce n'est peut-être pas un hasard si plus de femmes que d'hommes disent arrêter leur traitement à cause des effets indésirables (une étude de L. Hirschhorn (1999) révèle que 37 % des femmes disent avoir arrêté leur traitement pour cette raison contre 25 % des hommes). Il faut sans doute prendre au sérieux ce genre de signes.

Ce n'est pas un hasard non plus si certaines femmes prennent sur elles de diminuer elles-mêmes les dosages de leurs traitements antirétroviraux (Los Angeles 1999, même source). A tort ou à raison, elles pensent que les doses qu'on leur prescrit ne leur sont pas adaptées, et il vaudrait mieux en effet lancer des essais cliniques spécifiques pour les femmes plutôt que les voir s'auto-doser.

### Les effets indésirables

Pour ce qui est des effets indésirables eux-mêmes, il n'y a pas beaucoup de données comme je le disais tout à l'heure, mais il n'y en a pas besoin de beaucoup pour repérer qu'il y a au moins trois séries de problèmes :

1. D'abord il y a les effets indésirables communs aux hommes et aux femmes, mais qui peuvent trouver des formes plus accentuées (et parfois beaucoup plus graves) chez les femmes.

>>> Sur les *lipodystrophies* par exemple, il semble qu'il y ait des différences : dans plusieurs études américaines, les femmes apparaissent comme plus sujettes à des dépôts de graisse (63 % des femmes versus 8 % des hommes) alors que les hommes sont plus sujet à des fontes de tissus adipeux (55 % des hommes versus 8 % des femmes)<sup>1</sup>.

>>> Les problèmes d'*ostéoporose* et d'*ostéonécrose* ne sont pas non plus des problèmes spécifiques aux femmes, du moins en tant qu'effets indésirables des traitements antirétroviraux, mais parce qu'elles ont une densité osseuse moindre que les hommes en règle générale, et dans la mesure où la ménopause est chez les femmes une période d'accélération de l'ostéoporose, la prise de traitements exigerait un suivi plus étroit des femmes sur ces questions. Or, il faut quand même signaler cet essai extraordinaire, mené par le Professeur Rozenbaum à Rothschild, qui a exclu les femmes de son investigation – "parce que c'est trop compliqué d'intégrer aussi les données qui les concernent".

>>> Il y a aussi l'exemple de la névirapine, ce non nucléosidique utilisé de plus en plus massivement pour la prévention de la transmission mère-enfant, dont la consommation peut provoquer des effets secondaires très violents (éruptions cutanées et / ou atteintes hépatiques parfois mortelles). Il y a eu plusieurs décès de femmes en 2000 en Afrique du Sud liés à l'association de la névirapine à deux autres molécules, ainsi que plusieurs graves atteintes du foie causant un décès et 3 greffes du foie chez des femmes américaines.

Sur cet exemple, l'*importance d'une vision des problèmes d'effets indésirables en termes sexués* est flagrante : ces effets indésirables se développent chez 17 % des personnes exposées à ce produit – quel que soit leur sexe – sous forme de rash cutané léger ou moyen (chez environ 0,05 % l'éruption est mortelle), alors qu'en tenant compte de la différence des sexes, le risque de développer un de ces effets indésirables serait 7 fois plus élevé chez les femmes. On ne comprend pas bien encore le phénomène, mais il semblerait que les formes de rash soient plus sévères chez les femmes qui prennent une contraception orale – il serait peut-être lié par conséquent à des variables hormonales.

1. European Aids Treatment News, été 2000, vol.9, n°4.

**2. Ensuite, la seconde série de problèmes qu'on pourrait au moins soupçonner, ce sont les effets indésirables liés ou accusés par des posologies mal adaptées.**

Ce n'est pas un problème spécifique aux femmes (il n'y a pas que des femmes qui pèsent moins de 50 ou 60 kg) mais un problème rencontré aussi par les hommes ; cette question renvoie surtout à la question des **dosages plasmatiques** (qui permettent d'adapter les posologies aux besoins réels) et des galéniques disponibles pour les traitements (gélules impossibles à couper en morceaux contre sirop dont on peut diminuer les doses, etc.).

Mais différentes études ont montré que les **variations hormonales** (pas seulement entre hommes et femmes ; mais aussi selon les périodes de la vie des femmes – pré ou post-ménopause par exemple – ou encore les variations hormonales au cours du cycle menstruel) influent sur les mécanismes de métabolisation des produits : une étude menée en 1995 (Currier, 2000) a montré par exemple que les femmes métabolisent l'AZT deux fois moins vite que les hommes.

Cette question de l'impact des variations hormonales sur la métabolisation des traitements, dont on sait finalement peu de choses, nous renvoie au problème de la présence (ou plutôt de l'absence) des femmes dans les essais de phase I et II – mais pour l'instant, c'est l'impassé.

**3. Enfin la troisième série d'effets indésirables est spécifique aux femmes, et liée le plus souvent au cycle menstruel.**

**Quelques exemples :**

>>> Les taux d'anémie liés aux règles semblent être à l'origine d'effets secondaires spécifiques à certains médicaments.

>>> Les irrégularités du cycle sont plus fréquentes chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives.

>>> Les interactions entre hormonothérapies de substitution (pour traiter notamment la dépression chez les femmes ménopausées) et traitements antirétroviraux devraient être étudiées ; d'autant plus qu'on sait que les antirétroviraux tendent à réduire la concentration des contraceptifs oraux.

>>> Enfin il semblerait que les problèmes de stérilité soient fréquents chez les femmes séropositives, sans qu'on sache s'il faut mettre en cause des facteurs psychologiques, d'âge,

ou des interactions médicamenteuses – la question mériterait d'être étudiée aussi, etc.

Tous ces problèmes sont signalés par des femmes autour de nous, ou repérés de manière empirique, mais ne font pas l'objet d'investigations systématiques, actuellement, au moins ici en France.

## Conclusion

Cette série de problèmes – déjà repérés par la littérature – est loin d'être exhaustive. Elle laisse apparaître par ailleurs plus de questions que de résultats. Mais elle suffit déjà à convaincre de la nécessité de s'intéresser aux problèmes spécifiques des femmes – notamment en matière d'effets indésirables.

Par ailleurs il n'y a pas de secret : ce qu'on sait aujourd'hui, on le sait parce qu'on l'a cherché. Il y a des choses découvertes par hasard et de façon dramatique (comme les effets secondaires de la névirapine – qui ont émergé d'ailleurs au travers d'essais sur la transmission mère-enfant, c'est-à-dire dans des cohortes de femmes), mais les autres données évoquées ici, pour la plupart, sont issues d'études de cohorte réalisées aux Etats-Unis depuis 1993, et de façon plus récente dans différents pays européens (en Allemagne, en Grande-Bretagne). En France, on a pris un retard considérable. Il y a urgence à réagir.

**Les questions qu'on devrait se poser maintenant sont de deux ordres :**

> Quels sont les champs de recherche à explorer en priorité ?

(et / ou : faut-il définir des priorités ?)

> Et vers quelle méthodologie faut-il s'orienter ?

Est-ce qu'il faut imaginer des cohortes de femmes, ce qui aurait l'avantage entre autres d'inviter les femmes à s'investir davantage dans les questions de recherche ? Dans la cohorte WIHS aux Etats-Unis, les femmes de l'étude participent activement, elles sont représentées dans les conseils scientifiques à tous les niveaux, local et national.

Est-ce qu'il faut des essais spécifiquement féminins ? Est-ce qu'il faut systématiser, dans tous les essais, les bras féminins, de façon à obtenir des résultats sexués dans tous les domaines ? Je vous remercie.

# <12h15> Les troubles sexuels > Dr Francis LALLEMAND /

Hôpital Rothschild / Paris

La première chose qui m'a frappé quand je me suis intéressé au sujet, c'est la pauvreté des données qui existent dans le domaine de la sexualité chez les personnes séropositives.

## Prévalence

Depuis le début de l'épidémie, il n'y a eu aucune grande étude contrôlée. La plupart des données qu'on possède actuellement sont issues de petites ou moyennes cohortes. Il ressort des publications – rares et relativement anciennes (la plus récente date de 1998) – que les personnes séropositives ont davantage de troubles sexuels que la population générale, les hommes principalement. On note davantage de troubles de la libido, de dysfonctionnements de l'érection ou de l'éjaculation. Au sein de la population VIH, il y a davantage de troubles sexuels dans la population homo ou bi-sexuelle que chez les hémophiles.

Les dysfonctionnements sexuels sont plus fréquents chez les patients symptomatiques, ce qui peut parfois s'expliquer par une baisse de la testostérone et des facteurs psychologiques. Plus l'immunité diminue, plus l'état général se détériore, plus les troubles sexuels sont prévalents.

Selon ces études de taille restreinte, la prévalence varie entre 25 et 60 % que ce soit en termes de dysfonctionnement de l'érection ou en termes de troubles de la libido. Dans une étude de 1994 portant sur 149 patients, dont 57 % étaient au stade sida, la prévalence est de 53 %. Mais ces études ont été faites chez des patients généralement très immuno-déprimés, avec en moyenne un taux de CD4 inférieur à 100 ; 50 % d'entre eux étaient au stade sida. Cette situation est heureusement moins répandue désormais.

>>> Quel traitement ? Très peu de choses ont été évaluées. Une étude contrôlée avec un suivi de 16 semaines, sur un petit effectif publiée l'année dernière a montré que les injections de testostérone pouvaient améliorer les problèmes de libido et les troubles de l'humeur. C'est sans doute un axe qui pourrait être davantage étudié.

>>> Les femmes : On sait encore moins de choses. Les rares données existantes chez les femmes séropositives semblent montrer qu'elles ont davantage de troubles sexuels que la population contrôle. 39 % des femmes présentaient un désir sexuel amoindri dans une étude portant sur 54 femmes avec une médiane de CD4 de 158. Les femmes ayant contracté le VIH par voie sexuelle avaient des troubles de la libido cinq fois plus fréquents que les personnes contaminées par voie intraveineuse.

## Les hypothèses étiologiques

Un nombre très important de facteurs sont mis en cause. On peut citer des facteurs psychologiques qui sont certai-

nement parmi les plus importants, des facteurs médicamenteux, des facteurs endocriniens et des pathologies surajoutées. On a aussi évoqué la responsabilité de l'infection à VIH elle-même, des atteintes neurologiques, etc.

Alors que l'amélioration clinique est nette sous trithérapie antirétrovirale et que les dysfonctionnements semblent plus fréquents chez les personnes les plus avancées dans l'infection, on obtient des résultats souvent paradoxaux. En effet, en 1999, une équipe italienne faisait état de 14 personnes sous trithérapie comprenant une antiprotéase, sans antécédents de troubles sexuels qui après une médiane de traitement de 9 mois, se sont plaints de l'apparition de troubles sexuels, essentiellement des troubles de l'érection. Cette étude parue dans le Lancet suggérait une responsabilité des inhibiteurs de protéase. Une petite étude rétrospective présentée à la CROI 2000 a montré un taux de consultation pour troubles sexuels plus élevé chez les patients après l'initiation d'un traitement avec antiprotéase.

A l'inverse, un abstract présenté à Durban montrait qu'on ne trouvait pas de corrélation nette entre le traitement par antiprotéase et les troubles sexuels dans une cohorte de 115 hommes dont 22 % souffraient de dysfonction érectile. Citons encore une étude étonnante où l'évolution de la libido était fonction de l'antiprotéase utilisée : la libido augmentait avec l'utilisation du saquinavir et baissait avec l'utilisation de l'indinavir. Nous n'avons donc aucune certitude.

## Quelle responsabilité des antiprotéases ?

L'étude que nous avons réalisée à Rothschild visait à évaluer la prévalence et les caractéristiques des dysfonctionnements sexuels chez 156 patients ambulatoires, traités ou non par antiprotéase. Cette étude a été faite chez des hommes uniquement, homo ou bi-sexuels, pour permettre des comparaisons statistiquement valides. Une étude du même type est en cours actuellement auprès des femmes.

Trois groupes ont été constitués : le groupe A regroupait 91 patients prenant une antiprotéase depuis plus d'un mois, le groupe B, 23 patients n'ayant jamais pris d'antiprotéase, et le groupe C, 42 patients ayant arrêté leur antiprotéase depuis plus d'un mois. Un auto-questionnaire a été élaboré à partir d'outils validés tels que le DSFI (Derogatis Sexual Functioning Inventory) et l'IIEF (Index International de la Fonction Erectile), complétés par des questions ouvertes. Le questionnaire anonyme pouvait être rempli sur place ou ultérieurement. Nous avons distribué 200 questionnaires, dont 156 ont été remplis de façon exploitable.

## Résultats

L'âge médian est de 40 ans, la médiane de CD4 est au-dessus de 400 ; cette population est donc globalement peu immuno-déprimée. 10 patients sur 156 ont déclaré avoir eu des antécédents d'artériopathie, de diabète, ou d'hypertension qui peuvent avoir une influence sur les troubles sexuels.

Le résultat est une prévalence extrêmement importante de ces troubles : 111 réponses positives sur 156, soit plus des deux tiers des personnes. Mais il y avait sans doute un biais car la question posée était ouverte : "Avez-vous au cours de votre traitement actuel ressenti un problème d'ordre sexuel ?".

La prévalence est la même quel que soit le groupe. Statistiquement il n'y a aucune différence.

A la question de l'existence d'antécédents de troubles avant la date de la séropositivité, on trouve 18 % de réponses positives, ce qui correspond aux données dans la population non infectée par le VIH de cette tranche d'âge. Après l'annonce de la séropositivité mais avant le début du traitement, la prévalence évaluée rétrospectivement est de 33 %. Les questions posées portaient sur la perte de la libido, le dysfonctionnement érectile, la perturbation de l'orgasme et le trouble de l'éjaculation. Les deux troubles les plus fréquents étaient la baisse ou la perte de la libido (89 %) et le dysfonctionnement érectile (86 %). Là non plus, on n'a eu aucune différence significative sur les trois groupes de patients. La perturbation de l'orgasme touchait 68 % des patients et les troubles de l'éjaculation 59 %.

Pour ce qui est des résultats du test du fonctionnement érectile (test IIEF), nous n'avons observé aucune différence non plus en termes statistiques quel que soit le groupe de patient. Le seul résultat notable est un score de symptômes psycho-pathologiques plus bas chez les patients qui avaient répondu "Non je n'ai pas de troubles sexuels" (à peu près 45 sur 156), comparé à ceux qui avaient répondu "Oui j'ai

des troubles sexuels". Mais il est difficile de distinguer l'œuf de la poule.

En termes de retentissement sur la qualité de vie, 74 patients sur 111 ont déclaré avoir une acceptation difficile ou très difficile de ces troubles.

Autre résultat frappant : parmi les patients présentant des troubles, à peine 56 % (63/111) en ont parlé à leur médecin et à peine 1/3 d'entre eux (19/63) ont été satisfaits de la prise en charge.

## Conclusion

On retrouve comme les études réalisées antérieurement une prévalence élevée, mais il faut tenir compte d'un biais dû à la question posée. On peut se demander si chacun d'entre nous ne pourrait pas répondre oui à ce type de question ; néanmoins il y a quand même un certain nombre de personnes qui ont considéré qu'elles n'avaient pas de troubles sexuels. Les études précédentes, qui concluaient aussi à une forte prévalence, ont été réalisées au moment où l'état clinique des patients était incomparablement moins bon et à un degré d'immuno-dépression beaucoup plus avancé, alors que dans cette étude, les patients ont une bonne immunité.

Le résultat étonnant de cette étude est qu'elle ne confirme pas du tout l'hypothèse d'une responsabilité particulière des antiprotéases. En fait nous n'avons démontré aucune différence, quel que soit le type de troubles rapportés et quel que soit le groupe de traitement.

Le problème actuel est le retentissement d'une telle prévalence sur la qualité de vie, la prise des traitements, etc. Il manque cruellement un consensus sur la gravité des troubles sexuels tout comme il manque des structures spécialisées qui permettraient de proposer une prise en charge spécifique. Je vous remercie.

## Bibliographie

- > Meyer Bahlber HF, et al. Sexual risk behavior, sexual functioning and HIV disease progression in gay men. *J Sex Res* 28 : 3-27, 1991
- > Catalan J., et al. The psychological impact of HIV infection in men with haemophilia. *J Psychosom Res*, 36 : 409-16, 1992
- > Jones M., et al. Psychosexual problems in people with HIV infection : controlled study of gay men and men with haemophilia. *AIDS carte*, 1994 ; 6 : 105-7
- > Newshan G., et al. Sexual functioning in ambulatory men with AIDS. *International Journal of STD and AIDS*, 1998 ; 9 : 672-76
- > Tindall B., et al. Sexual dysfunction in advanced HIV disease. *Aids Care* 1994, Vol 6, No 1 : 105-106
- > Dobbs, et al. Endocrine disorders in men infected with HIV. *Am J Med* 1988, 84 : 611-14
- > Rabkin J., et al. Testosterone treatment of clinical hypogonadism in patients with HIV/AIDS. *Int J STD AIDS* 1997, 8 : 537-45.
- > Rabkin J., et al. A double-blind placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57 (2) : 141-7
- > Goggin K., et al. The relationship of mood, endocrine, and sexual disorders in HIV+ women : an exploratory study. *Psychosomatic medicine* 1998, 60 (1) : 11-16
- > Sexual functioning in HIV+ and HIV- injected drug-using women. *J Sex Marital Ther* 1993, 19 (1) : 56-68
- > Martinez E., et al. Sexual dysfunction with protease inhibitors. *Lancet* 1999, 353 : 810-11.
- > Colson et al. Sexual dysfunction in protease inhibitors recipients. 7th conference on Retroviruses and opportunistic infections. Abstr 63
- > Sollima S., et al. Protease inhibitors and male impotence. XIIIth International AIDS conference 2000. (WePeB4216)
- > Patroni A., et al. Sexual dysfunction in HAART treated HIV+ patients. XIIIth International AIDS conference 2000. (WePeB4243)

## <12h30> Questions

>>> **Question :** En quoi consiste la prise en charge des patients qui ont un dysfonctionnement sexuel ?

>>> **Francis Lallemand :** C'est très difficile d'évaluer le ou les facteurs. A part doser les hormones et faire un bilan, ce qui peut se faire à l'hôpital très facilement, on n'a pas beaucoup d'options sur site. Après, si on veut faire un bilan plus complet, on adresse les gens à des sexologues ou à des urologues. Il faut savoir que le taux de testostérone n'est pas un très bon indicateur, car des tas de gens ont des soucis, alors que leur testostérone est normale.

Pour la prise en charge, si on a l'impression que les troubles sont liés à des problèmes psychologiques, on aura plutôt tendance, en sachant que ce n'est pas facile du tout, à adresser les gens à un psychothérapeute ou un psychologue. On peut choisir d'utiliser ce qu'on a à notre disposition, c'est-à-dire la testostérone ou le Viagra®.

Je crois que ce n'est pas forcément au médecin qui a en charge le patient, de proposer une prise en charge à la limite de l'investigation, surtout actuellement avec ce qu'on sait des interactions avec le Viagra®. Donc, mon avis est qu'il faudrait qu'il y ait quelques centres de référence qui se constituent, pour pouvoir donner une réponse un peu plus adaptée.

>>> **Jacques Waynberg :** Si vous me permettez, c'est à ce moment-là que le sexologue peut prendre la parole. Depuis deux ans, nous avons à Saint-Louis un tout petit pôle d'accueil qui est d'abord une consultation de sexologie, ouverte sur la ville, mais aussi sur les personnes séropositives et leur environnement. Il faut parler de sexualité. Nous avons, nous les sexologues, regretté que des personnes comme vous tous évacuent la notion de maladie "sexuellement" transmissible si longtemps. Mais ce n'est pas parce que maintenant vous nous donnez la parole qu'il faut oublier les incertitudes auxquelles nous sommes confrontés. Parler de la sexualité ne peut pas se limiter au modèle américain, qui est mobilisé par des orientations essentiellement économiques dans la prescription du Viagra® ou des injections intracaverneuses, c'est-à-dire une vision hyper médicalisée des troubles sexuels.

Il ne faudrait pas qu'en abordant et en prenant en charge ces questions de la sexualité masculine, on oublie qu'il s'agit d'une approche relationnelle. Il ne faut pas qu'on oublie les femmes. Sinon à quoi servirait ce processus de

guérison ? Les personnes que je reçois ne viennent pas pour un problème d'érection, ils me parlent d'un problème d'amour, de couple, d'espérance de vie affective. Il ne faut pas "psychologiser" à outrance de la même manière qu'il ne faut pas médicaliser à outrance. Il y a un problème humain derrière ce drame de la contamination que les chiffres ne peuvent pas traduire. Je voudrais profiter de cette tribune pour dire que les infectiologues et les sexologues ont un gros travail de collaboration avec des langages différents, des inquiétudes méthodologiques différentes et que nous devons nous retrouver sur un vrai projet de consensus à la fois sur des diagnostics et sur des prises en charge. Mais ces prises en charge ne sont pas des alternatives entre psychologie et Viagra®.

>>> **Commentaire :** Je me permets d'apporter une précision sur l'excellente présentation d'Aude Lalande. Vous avez fait référence à une étude sur l'ostéoporose à Rothschild et en tant que rédacteur du protocole, je voulais vous dire que j'ai la chance d'être entouré de femmes remarquables qui sont Marie-Christine de Vernejoul, qui est de l'unité INSERM de Lariboisière, et Corinne Amiel. C'est sur les conseils de Madame de Vernejoul, et uniquement pour des raisons de densitométrie, que nous avons été contraints de ne pas inclure de femmes mais aussi de ne pas inclure d'hommes âgés de moins de 25 ans ou de plus de 50 ans. Cette première étude s'appelle OstéoVIH, elle a déjà inclus 90 personnes et la non-participation des femmes est liée uniquement à ce propos méthodologique.

Deuxièmement, la lipodystrophie chez les femmes a été entièrement étudiée dans la cohorte de Rothschild qui a inclus plus de 200 femmes. Il y a des différences statistiquement significatives en matière d'hypertrophie, ainsi que sur les lipides et les glucides, mais qui sont le reflet de ce qu'on voit dans la population générale.

>>> **Aude Lalande :** En effet, il y a des critères d'inclusion qui ont leur raison d'être. Si vous complétez votre étude par une autre qui permet d'inclure les femmes, il n'y a pas de problème. L'essentiel, étant que la question des femmes soit traitée, et si ça exige d'être traité dans des protocoles différents, pourquoi pas. Mais actuellement, on nous oppose ce type d'argumentation sans que par ailleurs rien ne soit fait sur un bon nombre de questions sur les femmes.

# IV. Les systèmes de pharmacovigilance aujourd'hui

## Introduction : Conséquences des effets indésirables sur l'observance : la cohorte Aproco >Dr Ségolène DURAN / INSERM U379

Je vais vous présenter des résultats de la cohorte Aproco qui concernent la relation entre l'observance aux traitements antirétroviraux et les effets secondaires.

### Deux conceptions de l'observance

Tout d'abord il y a plusieurs conceptions qui s'opposent quant à l'observance aux antirétroviraux. La première approche, dite prédictive, tend à rechercher des facteurs intrinsèques du patient liés à l'observance et à différencier des catégories de patients comme étant susceptibles d'être non-observants. La seconde approche, dite empathique, tend à considérer que le *vécu du traitement du patient influence l'observance*. C'est dans cet objectif que nous avons travaillé. Nous avons étudié d'une part la relation entre l'observance des traitements et les effets secondaires à court terme sur les quatre premiers mois de traitement, et d'autre part la relation entre les conséquences physiques de la toxicité à long terme des traitements antirétroviraux, comme les lipodystrophies, et les ruptures d'observance sur le long cours.

### La cohorte Aproco

La cohorte Aproco est une cohorte de patients qui initient un traitement par antiprotéase. C'est une cohorte nationale multicentrique, qui regroupe 47 centres et compte plus de 1 200 patients. Les patients sont suivis à l'inclusion, à un mois, à quatre mois puis tous les quatre mois. L'originalité de la cohorte est de permettre un **recueil de données pluri-disciplinaires** ; des données cliniques, biologiques et socio-comportementales sont recueillies par un auto-questionnaire. Celui-ci permet d'interroger le patient sur les symptômes liés aux effets secondaires des traitements, notamment sur l'absence ou la présence du symptôme et la gêne qui lui est associée. L'observance est évaluée d'après les réponses du patient à deux questions : une question générale sur le respect de la prescription d'antiprotéase et un tableau récapitulatif des doses prises et non prises sur les quatre jours précédent la visite.

### Observance et symptômes à court terme

La première étude concerne la relation entre l'observance et les symptômes à court terme, c'est-à-dire sur les quatre premiers mois de traitement par inhibiteur de protéase.

L'étude a porté sur 336 patients qui ont répondu aux auto-questionnaires à Mo, à M1 et M4 et pour lesquels nous disposons des données complètes pour les symptômes ressentis et l'observance aux traitements.

94 % des patients, soit quasiment tous les patients, déclarent au moins un symptôme au cours des 4 premières semaines de traitement, et pour la moitié d'entre eux les symptômes sont ressentis comme gênants. Le **symptôme le plus couramment déclaré est la fatigue (63 %)**. Ensuite, viennent des symptômes plutôt d'ordre digestif comme les diarrhées (51 %), nausées (46 %) et les ballonnements (43 %). Heureusement, le nombre de symptômes diminue entre le premier et le quatrième mois de traitement de manière significative.

Sur le tableau ci-dessous sont listées l'absence ou la présence du symptôme et la gêne qui lui est associée. La fatigue qui est donc le **symptôme le plus fréquent**, est aussi le plus gênant.

Symptôme	Reporté à M1 (en %)	Reporté comme gênant à M1 (en %)
Fatigue	63	30
Diarrhées	51	13
Nausées	46	13
Douleurs abdominales	42	13
Maux de tête	35	10
Modification du goût	34	13
Démangeaison	33	10
Douleurs musculaires	33	13
Brûlures d'estomac	31	5
Fourmillement bouche	22	7
Vomissements	21	7
Fièvre	14	4
Colique néphrétique	8	4

L'observance varie rapidement au cours du temps. On n'est pas observant ou non-observant de manière définitive. Nous avons mis en évidence que l'observance diminuait entre le premier (M1) et le quatrième mois (M4) de traitement passant de 81 à 75% : 81% des patients sont classés comme observants (=100 % d'observance) à M1 et cette proportion de patients passe à 75% à M4. 66% des patients sont totalement observants au traitement antirétroviral à M1 et à M4. 10% des patients n'étaient pas du tout observants sur les deux mesures.

Bien entendu, la mesure de l'observance est une donnée auto-déclarative. Comme cela a été fréquemment démontré dans la littérature, cette mesure est sujette à des biais de mémorisation et de conformisme social et il a été démontré que cette mesure de l'observance tendait à surestimer l'observance réelle. C'est pourquoi nous avons cherché à valider notre mesure en étudiant la relation entre observance et charge virale : la proportion de patients, qui à M4 ont une charge virale indétectable ou une diminution importante depuis l'initiation du traitement est significativement plus importante dans la catégorie des patients observants.

En termes de relation spécifique entre observance et effets secondaires, à M1 comme à M4, on a un nombre de symptômes déclarés qui est plus important chez les patients non-observants, même si à M1 ce n'est qu'une tendance proche de la significativité. Ces résultats sont tout à fait significatifs à M4. Deux remarques : d'une part, les patients non-observants à M4 déclarent déjà un nombre de symptômes plus importants à M1 que les patients observants. D'autre part, la baisse du nombre de symptômes est significative uniquement chez les patients observants, par contre elle ne l'est pas chez les patients non-observants.

On a cherché à savoir si cette association entre observance et effets secondaires existait toujours indépendamment d'autres facteurs retrouvés dans la littérature comme étant classiquement associés aux problèmes d'observance (le sexe, l'âge, la toxicomanie, etc.). Nous avons réalisé une analyse multivariée qui montre que le nombre de symptômes est associé à un problème d'observance indépendamment d'autres facteurs, comme un logement précaire, l'absence de soutien social, ou l'âge jeune.

### Facteurs de rupture d'observance à long terme

La deuxième étude que je vais vous présenter est une analyse qui a pour but d'étudier les facteurs associés à une rupture d'observance au cours du suivi. C'est une analyse à plus

long terme (20 mois). Pour cette analyse, nous avons sélectionné les 500 patients qui ont répondu aux trois suivis suivants : inclusion, quatrième (M4) et vingtième mois (M20). On s'est intéressé en particulier aux 277 patients initialement observants et on a comparé les 194 patients qui sont restés observants (observants à M4 et à M20,) avec les 83 patients qui étaient observants à M4 et qui sont devenus non observants à M20.

De la même manière que pour les effets secondaires à court terme, 76% des patients déclarent au moins un symptôme lié aux lipodystrophies à M20. Les deux symptômes les plus fréquents (déclarés par environ 50% des patients) sont la modification de l'aspect physique et l'augmentation du ventre.

Ensuite, nous avons étudié la relation qui existait entre la rupture d'observance entre M4 et M20 et la perception des effets liés aux lipodystrophies. La proportion de patients non-observants est significativement plus importante parmi les patients qui déclarent une modification de l'aspect physique. Il existe aussi une tendance parmi ceux qui déclarent au moins un des symptômes listés précédemment.

On a donc réalisé une analyse multivariée pour tenir compte de l'ensemble des facteurs ayant un lien avec l'observance et, de la même manière, on trouve que la perception d'une modification de l'aspect physique est associée à la rupture d'observance, indépendamment d'une consommation importante d'alcool et d'un âge plus jeune.

En conclusion, on peut dire que les symptômes déclarés à court terme sont très fréquents (94%). Les patients déclarent un nombre de symptômes importants (de l'ordre de quatre). Le nombre de symptômes diminue entre le premier et le quatrième mois de traitement. La fatigue est le symptôme le plus fréquemment déclaré par le patient. Il est important de noter qu'un nombre élevé de symptômes au cours du premier mois de traitement est prédictif d'une mauvaise observance trois mois plus tard.

Enfin, nos derniers résultats ont confirmé que les effets secondaires jouaient un rôle négatif dans le maintien de l'observance au cours du temps. On peut donc penser que gérer les symptômes déclarés par les patients est important non seulement par rapport à la symptomatologie elle-même et le ressenti du patient, mais aussi par rapport à l'efficacité même du traitement.

Merci à l'ensemble des centres investigateurs de la cohorte Aproco, à l'ANRS et aussi aux patients pour avoir répondu aux questionnaires.

## <14h15>Le pharmacovigilance à l'AFSSaPS au travers d'exemples récents >Dr Carmen KREFT-JAÏS / AFSSaPS

Je représente l'AFSSaPS<sup>1</sup> où je suis responsable de l'unité de pharmacovigilance. Je vais vous parler de la pharmacovigilance institutionnelle à travers trois exemples. Je vais aussi vous exposer l'organisation du système de pharmacovigilance, tant à l'intérieur de l'AFSSaPS qu'avec l'ensemble des acteurs qui y participent.

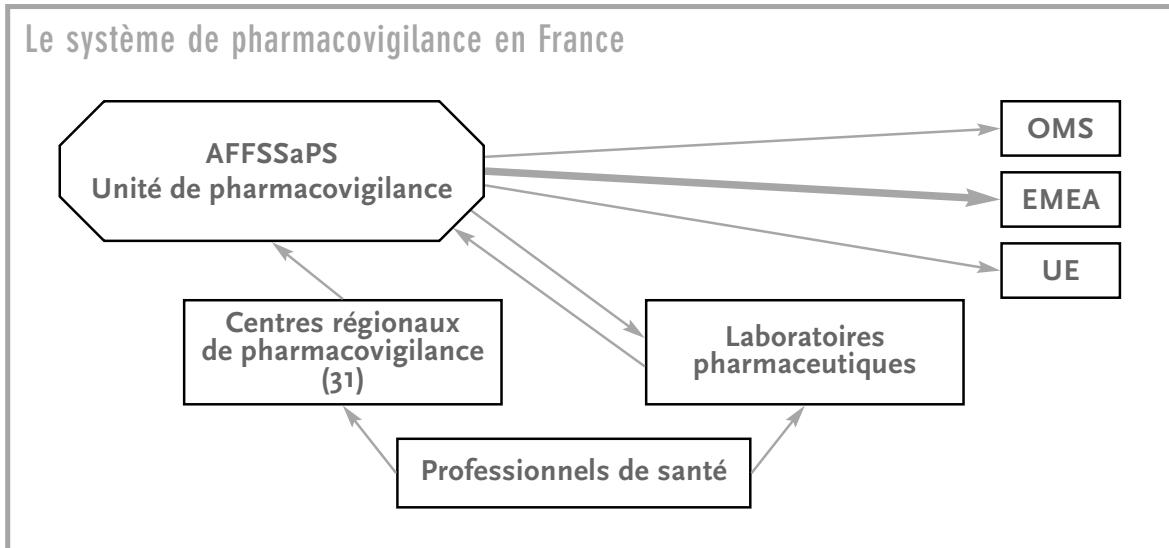
### Le système français de pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour but d'identifier et, dans la mesure du possible, de prévenir les effets indésirables et d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments sur le marché. Une fois les essais terminés et le médicament commercialisé, la pharmacovigilance suit très attentivement les effets indésirables qui sont liés à la prise du médicament pour modifier l'information destinée aux médecins et aux patients quand c'est nécessaire et, dans les cas extrêmes, suspendre ou retirer l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Jusqu'à présent, les associations n'avaient que peu d'interlocuteurs à l'AFSSaPS, hors de Nathalie Morgensztein et Daniel Vittecoq qui font partie de l'unité qui s'occupe du développement des médicaments. Je voudrais vous présenter les autres interlocuteurs pour que vous compreniez comment les acteurs de la pharmacovigilance travaillent ensemble pour augmenter, modifier, améliorer l'information concernant les médicaments, et de cette façon faire évoluer les connaissances sur les médicaments.

Tout à fait à la base du système de pharmacovigilance, les professionnels de santé identifient comme effets indésirables des effets qui sont signalés au départ par un patient.

Que font les professionnels de cette information ? Ils doivent la faire monter aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), qui sont au nombre de 31 à travers la France. Les personnes des CRPV sont présentes en nombre aujourd'hui pour témoigner de l'intérêt qu'elles portent au VIH et aux effets indésirables.

Les professionnels de santé notifient l'effet indésirable aux laboratoires pharmaceutiques, qui sont responsables du maintien de la sécurité de leurs médicaments, et à l'unité de pharmacovigilance de l'AFSSaPS. Cette unité centralise toute l'information afin de pouvoir mettre en place les mesures nécessaires. Les circuits indiqués ici assurent d'une part le recueil des effets indésirables, leur évaluation par l'AFSSaPS et les modifications que cela implique en termes d'utilisation et, d'autre part, la diffusion de l'information vers les centres de pharmacovigilance et les laboratoires. Nous diffusons aussi ces informations aux professionnels de santé, et enfin aux utilisateurs. Par ailleurs, nous avons des échanges au niveau européen, avec l'Agence européenne du médicament (EMEA), avec l'ensemble des états membres et aussi avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui transmet ces informations à tous les pays qui n'ont pas de système de pharmacovigilance organisé.



1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

## Antirétroviraux et pharmacovigilance

Existe-t-il une spécificité de la pharmacovigilance des antirétroviraux ? La pharmacovigilance existe en France depuis presque 30 ans. L'arrivée de nouveaux médicaments liés à une pathologie grave a-t-elle changé quelque chose ? Le système doit-il être adapté ?

Depuis 1996, de nombreux médicaments ont été mis à disposition, qui ont permis de passer d'une mono à une bithérapie entre 1987 et 1995, puis à des multithérapies. Actuellement, on dispose d'une quinzaine d'antirétroviraux. Ce sont des médicaments qu'il faut prendre à vie, d'après ce qu'on sait pour l'instant. Or, par le biais des essais, on a surtout des éléments qui concernent la tolérance à court terme des traitements. Après la mise sur le marché, on surveille les effets indésirables : certains ont été identifiés pendant le développement, d'autres effets apparaissent plus tardivement.

La surveillance des médicaments fait face à deux types de personnes dont la perception et l'acceptabilité des effets indésirables peuvent être différentes selon leur histoire : des personnes qui ont présenté des symptômes liés au sida préalablement au traitement antirétroviral efficace, et des personnes dont les seules manifestations cliniques liées à l'infection à VIH sont celles liées aux effets indésirables des traitements.

Enfin, on revient à ce qui a été présenté par Ségolène Duran, à savoir les conséquences sur la qualité de vie et sur la compliance.

### Variété des effets indésirables des antirétroviraux

L'ensemble des antirétroviraux peut provoquer des situations très différentes.

>>> Les premières semaines, les effets indésirables qui apparaissent sont parfois transitoires et disparaissent spontanément : troubles digestifs, troubles du sommeil, lithiases rénales, etc.

>>> Au contraire, pendant cette période, peuvent aussi apparaître des effets indésirables aigus et graves qui nécessitent impérativement l'arrêt du traitement : hépatites, manifestations d'hypersensibilité, manifestations cutanées graves (syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson), parfois des troubles du comportement graves qui sont liés à certains antirétroviraux.

>>> Plusieurs mois après l'initiation du traitement, des effets indésirables graves qui nécessitent l'arrêt du traitement peuvent se manifester : par exemple des acidoses lactiques dont vous avez entendu parler ce matin pour les analogues nucléosidiques, des insuffisances rénales, des pancréatites, des dépressions et des tentatives de suicide, pour certains antirétroviraux.

>>> Enfin, toujours à long terme, des effets indésirables chroniques apparaissent, comme les neuropathies périphériques, les myopathies, les lipodystrophies et les troubles

du métabolisme glucido-lipidique, les désordres osseux. Certains de ces effets n'ont pas forcément un caractère de gravité tel qu'il est défini sur le plan réglementaire. Un effet indésirable grave est en effet un effet fatal, qui induit une hospitalisation ou qui la prolonge, qui met en jeu le pronostic vital ou qui a pour conséquence une incapacité durable du patient. Bien que non graves au sens réglementaire, des effets tels que la lipodystrophie ont pourtant des répercussions importantes au niveau de la perception de la qualité de vie.

Lorsqu'on gère des effets chroniques sur plusieurs années, on se demande quelles sont les répercussions à long terme des effets indésirables. Par exemple, qu'est-ce que les lipodystrophies peuvent induire d'autre ? Quelles sont les conséquences cardio-vasculaires des troubles métaboliques ? Ces questions nécessitent la mise en place d'études spécifiques pour pouvoir y répondre. Autre question soulevée par Stéphane Blanche : quelles sont les conséquences de la toxicité mitochondriale pour les enfants qui souffrent d'une anomalie mitochondriale ? Que va-t-il se passer au long cours ? Et, enfin, quelles sont les conséquences des traitements sur la descendance ? On revient au problème du traitement pendant la grossesse, où on est en train de traiter la mère mais on est aussi en train de traiter l'enfant.

Pour répondre à ces problématiques qui nous paraissaient nouvelles, et parce que les associations ont été extrêmement actives dans leur demande de prise en charge des effets indésirables, nous avons travaillé pour essayer d'améliorer les circuits. Il existe 31 centres de pharmacovigilance, à qui on a demandé de nommer un responsable de la pharmacovigilance pour les médicaments VIH. Au niveau des 30 CISIH (Centre d'Information et de Soins de l'Immuno-déficience Humaine), il y a désormais un correspondant pour la pharmacovigilance permettant un meilleur recueil et une meilleure circulation de l'information. La mise en place de ce système ne s'est pas faite sans quelques problèmes, car les CISIH et les CRPV ne sont pas couplés. Mais, finalement, on a un correspondant de chaque côté. Je crois que le système marche plutôt bien.

Depuis 1995, la part relative des effets indésirables notifiés pour les ARV par rapport à l'ensemble des effets indésirables notifiés n'a cessé d'augmenter. A ce jour, les notifications liées à l'utilisation de médicaments antirétroviraux recueillies par les CRPV correspondent à plus de 10 % des effets indésirables notifiés. Mais ces résultats concernent tous les effets indésirables, sans tenir compte du degré de gravité. Quid de la gravité ?

Sur 18 000 observations toutes pathologies confondues, la moitié environ correspond aux effets indésirables graves. Par contre, si on reprend les chiffres concernant les antiré-

troviraux, il n'y a que 25 % des effets indésirables notifiés qui répondent à la question de gravité. Cela signifie que l'Agence recueille non seulement ce que les cliniciens ont l'obligation de notifier de façon immédiate et au plus tard dans les 15 jours (pour répondre aux exigences réglementaires), mais aussi les effets indésirables qui, sans être graves, sont considérés comme ayant une importance pour les patients en termes de compliance ou en termes de qualité de vie.

### Abacavir

Quelques exemples pour illustrer le fonctionnement de la pharmacovigilance.

D'abord l'abacavir (Ziagen®). Ce médicament est un analogue nucléosidique de la transcriptase inverse, dont l'AMM date de 1999. Il présente un intérêt certain dans l'arsenal thérapeutique, mais aussi un problème lié essentiellement au *syndrome d'hypersensibilité*.

Ce syndrome avait déjà été identifié pendant le développement de la molécule. Certaines manifestations de ce syndrome avaient alors été décrites. On savait qu'environ 3 % des patients pouvaient présenter un syndrome potentiellement grave. On savait aussi qu'il était impossible de réintroduire ce traitement sous peine d'évolution fatale pour les patients ayant présenté ce syndrome.

Pourquoi a-t-on poursuivi la surveillance attentive de ce médicament déjà bien connu après l'Autorisation de Mise sur le Marché ? Parce que le *syndrome d'hypersensibilité* est un effet grave, potentiellement mortel, et parce qu'il fallait essayer d'identifier d'une part des mécanismes expliquant la survenue d'une hypersensibilité, et d'autre part des facteurs de risque qui permettraient de préserver la population identifiée comme "à risque".

Que s'est-il passé depuis la commercialisation de l'abacavir ? Quelles connaissances a-t-on accumulé grâce au système de pharmacovigilance ? D'une part, *les syndromes d'hypersensibilité se sont avérés un peu plus fréquents* qu'on ne le pensait pendant la phase de développement de la molécule : on est passé d'une prévalence de 3 à 5 % environ. D'autre part, *on a amélioré la connaissance du syndrome* ; on sait désormais qu'il peut survenir à tout moment et pas seulement pendant les six premières semaines comme on le pensait au départ. Des connaissances plus pointues ont été transmises aux cliniciens sur l'incidence, la prévalence, etc.

Par ailleurs, l'abacavir a fait l'objet de deux procédures de restriction urgente en l'an 2000. L'une en janvier parce qu'on a identifié d'autres symptômes, comme les symptômes respiratoires, qui font maintenant partie du *syndrome d'hypersensibilité* alors qu'ils n'étaient pas identifiés au départ. L'autre en août 2000 parce qu'on s'est aperçu que la réintroduction de l'abacavir après un arrêt pouvait provoquer un *syndrome d'hypersensibilité* même quand

le patient ne présentait aucun symptôme avant l'arrêt. Ces alertes ont été traitées au niveau européen et ont été suivies d'une lettre aux prescripteurs, d'une lettre aux associations et de modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui prennent en compte ces nouvelles données

### Nevirapine

Deuxième exemple : la névirapine (Viramune®) est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse dont l'AMM européenne date de 1998. Ce produit appartient à une autre classe médicamenteuse. Quelques effets indésirables graves étaient déjà identifiés au moment de la mise sur le marché, essentiellement les *effets indésirables cutanés graves* (*syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson*) et les *effets indésirables hépatiques*. Comme pour l'abacavir, la procédure d'enregistrement était européenne, mais cette fois, la France n'était pas le rapporteur, ce qui nous a posé quelques problèmes.

En effet, de nouvelles données sont apparues début 2000 concernant d'une part les facteurs de risque des effets indésirables cutanés, d'autre part les effets hépatiques considérés comme des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité. Ces données nous conduisaient à recommander une *surveillance accrue pendant les 8 premières semaines de traitement*.

Mais la procédure de restriction urgente au niveau européen a tardé (avril 2000), malgré notre signalement, ce qui nous a obligé à prendre les devants dès février 2000. Nous avons donc donné l'information aux CISIH et aux associations avant la procédure européenne, ce qui nous a mis un peu en difficulté avec le système européen qui est parfois plus lent. En tout cas, l'ensemble des recommandations qui avaient été suggérées par la France lors de la première lettre aux CISIH en 2000 ont été adoptées par l'Europe.

### Ostéonécrose et ostéoporose

Pour l'ostéoporose et l'ostéonécrose, l'alerte n'est pas venue du système de pharmacovigilance mais elle a été reprise par le système après l'action des associations. J'ai pris cet exemple parce que c'est le plus parlant. Vous en avez entendu parler ce matin.

En mars 2000, Act Up-Paris diffuse un questionnaire aux patients et nous reproche, par voie de presse et d'e-mail, de négliger les cas d'ostéonécrose et d'ostéoporose qui sont nombreux. Act Up recense alors 28 cas d'ostéonécrose et deux cas d'ostéoporose.

Il faut donc répondre : le système se met en marche par deux biais. On consulte la cohorte du DMI 2 qui identifie 20 cas d'ostéonécrose. Par ailleurs, on fait appel aux CRPV pour recenser au niveau national tous les cas signalés par les professionnels de santé, qui sont évalués et informatisés par les centres. On retrouve par ce biais seulement 8 cas d'ostéonécrose et 1 cas d'ostéoporose. On enquête sur les cas qui ont été rapportés par Act Up et l'Agence fait appel à

tous les acteurs pour repérer les doublons et surtout pour identifier au mieux ces cas. Fin juillet 2000, le bilan est de 67 cas d'ostéonécrose et 12 cas d'ostéoporose.

En ce qui concerne l'ostéonécrose, on retrouve 67 cas. Les diagnostics datent pour la plupart d'après 1995, donc après l'arrivée des antiprotéases et des autres antirétroviraux. L'âge moyen des patients touchés est de 39 ans ; il y a bien sûr plus d'hommes touchés. Dans la plupart des cas, les patients prennent des traitements antirétroviraux incluant une antiprotéase. Dans 70 % des cas, on note la présence d'au moins un facteur de risque – en dehors de la maladie et des traitements – tels que les corticoïdes ou l'alcool. On retrouve aussi des problèmes d'hyperlipémie qui peuvent, dans un certain nombre de cas, être liés au traitement antirétroviral. Ces cas sont graves avec hospitalisation, invalidité et dans 50 % des cas, une prothèse de hanche est déjà faite ou prévue.

Les cas d'ostéoporose sont plus restreints : on en dénombre alors 12 au niveau national. Dans 50 % des cas, l'ostéoporose est associée à des tassements vertébraux ou des fractures dites pathologiques. 9 cas, soit plus de 50 %, sont graves puisqu'ils induisent une hospitalisation. L'âge moyen, de 45 ans, est un peu plus élevé que dans l'ostéonécrose. Là aussi, on retrouve une majorité d'hommes. Les antiprotéases font systématiquement partie du traitement antirétroviral sauf dans un cas. Les diagnostics, tous postérieurs à 1997, sont un peu plus tardifs que pour l'ostéonécrose. Un traitement est instauré dans 50 % des cas, à base de calcium, de vitamine D et éventuellement de biphosphonates.

Quelles ont été les répercussions de cette alerte venant des associations ? C'est une alerte dont nous avons tenu compte. Mais les connaissances accumulées sur le sujet présentent des limites car l'informativité de chacun des cas n'est pas toujours très bonne. L'incertitude subsiste pour un certain nombre d'éléments comme le lien avec l'ancienneté de

l'infection, avec la durée du traitement ou encore avec le type de traitement.

Sur le plan étiologique, les mêmes questions persistent. La survenue de ces troubles osseux est-elle due à l'infection elle-même ? Aux traitements antirétroviraux ? Dans les cas notifiés, tous les antirétroviraux ont été incriminés. Quel est le rôle des corticostéroïdes ou d'une hyperlipémie ? Ce problème a été porté au niveau de l'Union Européenne. Nous avons présenté un bilan en novembre 2000 et avons un nouveau rendez-vous en juin 2001 pour faire le point sur l'évolution des connaissances.

### La diffusion de l'information

Que fait-on de toutes ces données recueillies et analysées ? Nous les diffusons par le biais de bilans présentés aux CISIH au cours de réunions régulières entre l'Agence et ces centres. Ainsi, nous avons présenté un bilan concernant les atteintes coronaires, les ostéonécroses, les ostéoporoses, les interactions (comme celle des antiprotéases avec le millepertuis), et des médicaments particuliers comme l'abacavir ou la nevirapine. Sur ce médicament, une alerte a été diffusée de façon un peu pirate uniquement par la France et a été reprise ensuite par le système européen. Ce sont les laboratoires qui diffusent ces lettres, mais elles sont écrites en accord avec l'AFSSaPS.

En conclusion, les efforts que nous avons faits, et que vous nous avez obligés et aidés à faire, ont permis une progression importante du nombre de notifications concernant les médicaments antirétroviraux. Mais on rencontre toujours la difficulté de l'évaluation des rôles des médicaments dans certains effets indésirables survenant à moyen et long termes. La pharmacovigilance française joue un rôle extrêmement important dans un certain nombre d'alertes au niveau européen. Enfin, je crois que nous avons un rôle important à assumer dans la diffusion de l'information sur la sécurité d'emploi de ces médicaments à l'ensemble des acteurs de la pharmacovigilance et à l'ensemble des personnes qui travaillent sur cette pathologie. Je vous remercie.

# <14h35>La pharmacovigilance de l'industrie

> Emmanuel TRENADO /Aides/TRT-5

Le système de pharmacovigilance de l'industrie n'est pas très différent de celui de l'AFSSaPS, c'est un système de notification spontanée.

A l'origine de la notification, les professionnels de santé signalent un effet indésirable au représentant local de l'industrie. L'effet indésirable déclaré rejoint la base de données centralisée de la maison-mère. L'industriel doit prévenir l'AFSSaPS dans les 15 jours si l'effet indésirable est grave. Ce système, mis en place en 1995, est à peu près commun à tous les industriels.

Prenons l'exemple précis du système des laboratoires Produits Roche. On remarque que l'AFSSaPS envoie aussi à l'industriel les effets indésirables que les CRPV ont notifiés. C'est un échange d'effets indésirables : l'industrie et l'AFSSaPS s'informent mutuellement.

Des textes réglementaires régissent le système de pharmacovigilance de l'industrie, notamment le **décret de mars 1995**. Ce décret présente une ambivalence :

>>> L'article n°19 dit deux choses importantes ; le professionnel de santé doit déclarer (mention d'obligation) un effet indésirable grave ou inattendu au centre de pharmacovigilance, mais dans ce même article, il n'est pas fait mention d'une éventuelle déclaration à l'industrie. Est-ce que la notification se fait uniquement vers les CRPV ? L'article suivant explique que si l'industrie a connaissance d'un effet indésirable, elle doit le notifier à l'AFSSaPS, ce qui laisse supposer que l'industrie peut être informée d'un effet indésirable sans que l'Agence soit elle-même informée.

Il y aurait, pour toutes les pathologies confondues, 50 % des effets indésirables notifiés à l'AFSSaPS et 50 % à l'industrie. Ceci ne semble pas être le cas dans le VIH.

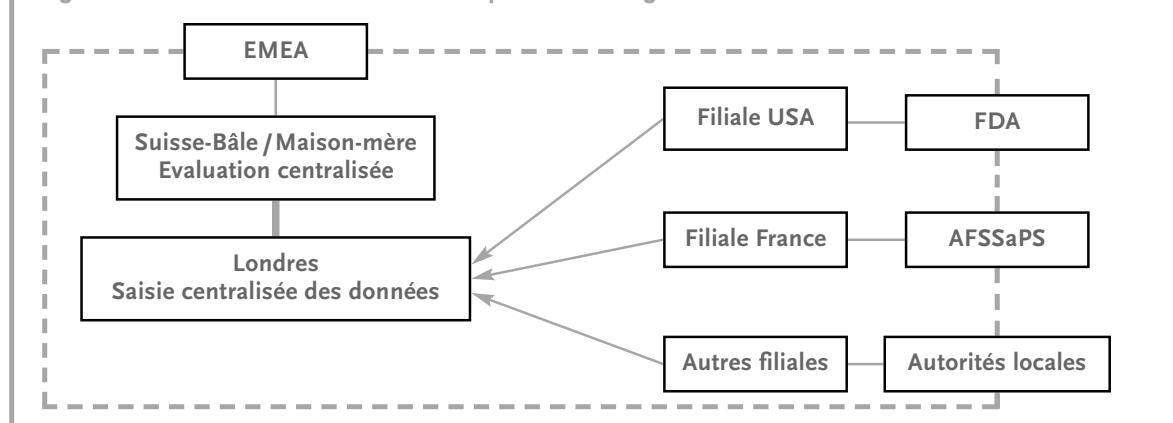
En effet, il semble que les médecins déclarent plus souvent les effets indésirables aux CRPV.

>>> L'industriel, une fois qu'il a mis sur le marché un médicament, doit rédiger des rapports de pharmacovigilance ; on les appelle les PSUR (Periodical Safety Update Report). Ils sont rédigés tous les 6 mois pendant les deux premières années de commercialisation du produit, ensuite tous les ans pendant trois ans et enfin une fois tous les 5 ans. De plus, l'industriel doit aussi répondre immédiatement à toutes les questions de l'Agence sur les effets indésirables sur lesquels elle souhaite avoir plus de précisions.

Je voudrais signaler que sur le site internet de l'AFSSaPS, on trouve un document intitulé "Les bonnes pratiques de pharmacovigilance" qui précise en 9 points les responsabilités de l'industriel quant à la mise en place du système de pharmacovigilance (<http://agmed.sante.gouv.fr/fr/pdf/5/5010.pdf>).

Comme le système de l'Agence, la pharmacovigilance de l'industrie est un simple système d'alerte. L'industrie est passive et attend du professionnel de santé qu'il notifie l'effet indésirable. Ce n'est pas un système prospectif. La principale question est de savoir s'il permet d'apprécier la difficulté des personnes à vivre avec ces traitements. Le point final de mon exposé est de poser à l'industrie la question des fameuses phases IV dont on ne voit pas beaucoup les résultats. Ces phases IV devraient permettre d'analyser la tolérance des traitements une fois qu'ils sont mis à la disposition des personnes dans la vraie vie.

## Organisation internationale de la pharmacovigilance chez Hofmann-Laroche



# <14h55> La surveillance des événements indésirables à l'ANRS >Annie BOUXIN-METRO / ANRS

Je vais vous parler de la surveillance des événements indésirables à l'ANRS, qui s'exerce essentiellement dans le cadre d'essais cliniques et de cohortes thérapeutiques – dont vous avez entendu parler ce matin, c'est-à-dire dans un cadre un peu différent de la pharmacovigilance classique.

## Les essais ANRS

Pour l'année 2000-2001, cette surveillance s'est exercée pour la pathologie VIH dans près de 18 essais actifs qui comportaient plus de 2000 patients et pour lesquels nous avons déclaré à l'AFSSAPS 300 événements indésirables graves (EIG) cette année et plus de 470 événements sur la durée totale de ces essais. Nous avons mené aussi deux grands essais de prévention de la transmission materno-fœtale qui ont généré de nombreux événements indésirables graves, du fait qu'aux effets iatrogènes des antirétroviraux ont été associées des pathologies obstétricales et de la périnatalité. Par ailleurs, nous menons des essais sur la co-infection VIH-VHC chez 300 patients. Enfin, nous avons la cohorte Aproco qui suit plus de 1 200 patients et qui génère là aussi de très nombreux événements indésirables. Je ne parlerai pas aujourd'hui des essais sur l'hépatite C qui débutent à l'ANRS, car ce n'est pas le thème.

>>> Certains essais ont des risques majorés ou imprévisibles comme l'essai ANRS 097 Gigaart qui comporte plus de 8 molécules associées ou non à l'hydroxyurée.

>>> D'autres ont comme objectif principal l'évaluation de la tolérance dans une population que nous estimons à risque, comme le couple mère-enfant dans la transmission materno-fœtale (essai ANRS 075 dont vous a parlé Stéphane Blanche ce matin). Dans cet essai ont été mis en évidence les 2 premiers cas de mitochondriopathie chez les enfants exposés à l'AZT / 3TC.

>>> Nous surveillons aussi des essais d'interruption thérapeutique programmée suivie de réintroduction des traitements. Nous allons bientôt mener 2 grands essais de ce type, ANRS 106 Window et ANRS 105 Intervac, qui incluront plus de 300 patients avec interruption de traitement.

>>> Par ailleurs, nous avons conduit des essais sur un produit qui était à l'origine réservé à l'usage vétérinaire, qui s'est révélé remarquablement efficace sur les microsporidies. Nous avons évalué la tolérance de ce produit sur plus d'une centaine de patients.

>>> Nous menons des essais d'immunothérapie non spécifique, notamment avec l'IL-2 chez plus de 300 patients, et des essais d'immunothérapie spécifique évaluant des candidats-vaccins que sont l'Alvac et les lipopeptides.

>>> Enfin, nous conduisons aussi d'autres essais de traitement antitumoraux chez des patients VIH, mais ceux-ci concernent un petit nombre de malades.

## Le circuit d'information

### sur les événements indésirables

Je vais vous présenter le circuit d'information sur les événements indésirables – très classique – qui se situe dans tous les essais thérapeutiques.

Les investigateurs doivent déclarer tous les événements indésirables graves qu'ils observent aux centres de gestion de l'essai. En effet, tous nos essais sont coordonnés par des centres de gestion, des unités et des centres communs de l'INSERM, pour pouvoir assurer un suivi, analyser les données et être en mesure de bien documenter tous les événements indésirables. Tous les événements indésirables graves et /ou inattendus sont documentés par les chefs de projets dans ces unités.

Dès que nous avons connaissance de ces événements indésirables, ils sont transmis au service de pharmacovigilance de l'ANRS, qui peut demander une documentation supplémentaire et qui émet un jugement d'imputabilité vis-à-vis des molécules concernées avant d'envoyer une déclaration de ces événements à l'AFSSAPS. Les firmes pharmaceutiques concernées par ces événements sont aussi prévenues.

Nous utilisons de nombreuses molécules qui sont développées aux Etats-Unis et qui relèvent d'une procédure qu'on appelle IND (Investigational New Drug). Nous recevons donc beaucoup de "safety reports" (rapports sur la tolérance), soit des centres de coordination internationale comme pour l'essai Esprit sur l'IL-2, soit des firmes pharmaceutiques pour le FTC et le PEG-interféron par exemple. Ces "safety reports" sont adressés au centre de gestion INSERM qui les communique immédiatement à l'ensemble des investigateurs de nos essais, au CCPPRB et à l'AFSSAPS via l'ANRS.

## Les structures associées

### à la pharmacovigilance de l'ANRS

Pour surveiller ces événements indésirables, plusieurs comités sont associés à la pharmacovigilance de l'ANRS.

>>> Pour chaque essai, nous avons des comités de validation, actifs surtout pour les essais où on prévoit des problèmes de tolérance. Ces comités de validation sont composés de cliniciens, de méthodologues, de pharmacologues, parfois d'un pharmacovigilant venant d'un CRPV. Ils réévaluent le degré de gravité des événements indésirables et ils émettent aussi un jugement d'imputabilité vis-à-vis des traitements de l'essai.

>>> Nous avons aussi des conseils scientifiques qui se réunissent très régulièrement et qui évaluent tous les événements indésirables ainsi que la fréquence des événements indésirables non graves.

>>> Enfin, nous avons un comité indépendant qui peut être saisi à tout moment s'il y a un problème de toxicité. Ce comité indépendant est lui aussi tenu informé périodiquement de la tolérance dans l'essai.

Pour ce qui est de la surveillance inter-essai, nous venons de mettre en place un comité indépendant commun pour trois essais de vaccinothérapie, pour évaluer la tolérance générale des candidats-vaccins Alvac et lipopeptides.

### Harmonisation du recueil des effets indésirables

Comme nous travaillons avec de nombreux services et unités de l'INSERM, nous avons dû harmoniser le recueil d'informations et notamment les feuillets de recueil. Ces formulaires et feuillets sont maintenant communs à tous les essais. Une formation à la pharmacovigilance est donnée à tous les nouveaux moniteurs d'étude clinique qui interviennent dans nos essais. Et nous avons mis en place une échelle de gradation des effets secondaires qui est utilisée pour tous nos essais. Cette échelle n'est pas exhaustive, mais évolutive.

En 2001, nous poursuivons notre réflexion et nous essayons d'harmoniser le langage commun et le codage des évé-

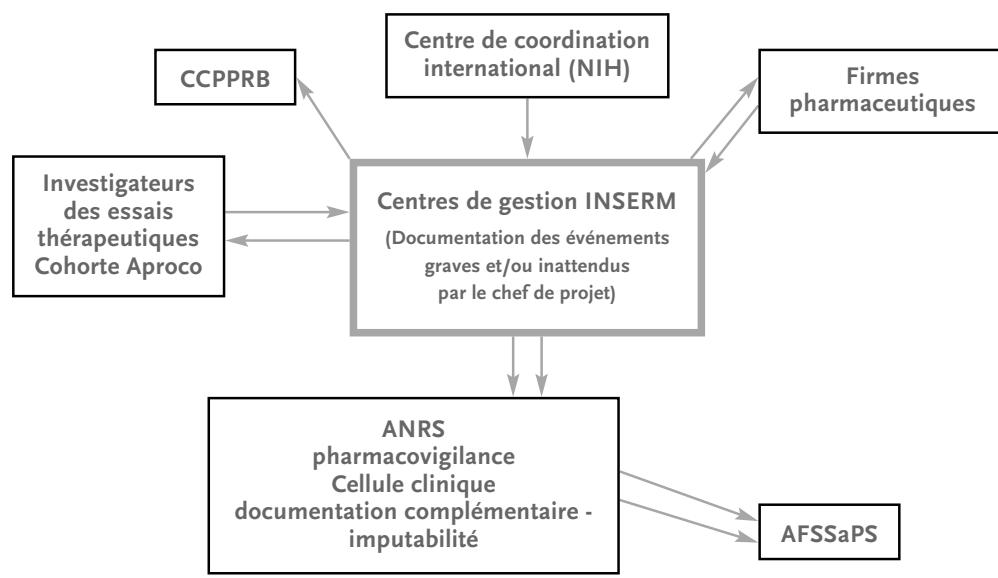
nements indésirables graves et moins graves. Nous sommes dans la phase pilote en collaboration avec le service commun 10 de l'INSERM, l'unité 330 de Bordeaux et l'unité 292 des cohortes, pour déterminer la faisabilité d'utilisation du thesaurus MedDRA, qui nous permettrait de coder pour tous nos essais les événements indésirables cliniques et biologiques. Ce codage et ce langage communs doivent permettre dans un futur très proche la notification électronique des événements indésirables graves à l'AFSSaPS, qui permettra une communication meilleure et plus rapide. Cela permettra aussi la création d'une base de données de tolérance qui sera commune à l'ensemble des essais de l'ANRS et à certaines cohortes thérapeutiques.

En conclusion, cette base de données commune est importante parce que, même si c'est une base de données limitée qui concerne entre 2 000 et 4 000 patients par an, elle sera issue d'essais parfaitement documentés et, espérons-le, facilement interrogable.

Par ailleurs, il faut rappeler que l'ANRS – à la différence des industriels – explore des stratégies thérapeutiques qui sont importantes en termes de santé publique mais souvent à haut risque potentiel d'intolérance. L'ANRS évalue aussi des stratégies qui sont inhabituelles, notamment les arrêts thérapeutiques programmés répétés, dans l'hypothèse qu'ils réduiront les événements indésirables, mais il faut quand même les surveiller.

Merci infiniment.

## Circuit d'information sur les EIG Dispositif national – Informations internationales



# <15h10> Questions

>>> **Commentaire de Carmen Kreft-Jaïs** : Je vais vous donner deux chiffres de l'AFSSaPS et de l'industrie qui sont disponibles. Sur l'ensemble des effets secondaires graves et non graves notifiés, l'industrie en signale 20 %, toutes gravités confondues. Si on prend par contre uniquement les effets graves, 60 % sont notifiés par l'industrie.

>>> **Daniel Vittecoq** : Concernant la cohorte Aproco, comment le facteur de l'âge joue-t-il sur l'observance ? Et quelle est la différence hommes /femmes ?

>>> **Ségolène Duran** : La jeunesse est liée à une moins bonne observance. Pour ce qui est des hommes et des femmes, on n'a pas trouvé de différence, que ce soit en analyse univariée ou en analyse multivariée. Cette différence hommes / femmes a été rapportée dans la littérature scientifique, mais nous ne l'avons pas retrouvée.

>>> **Didier Lestrade** : C'est une question pour Carmen Kreft-Jaïs. Comment se fait-il que vous n'ayez pas décidé d'utiliser Internet pour faciliter l'échange des données de pharmacovigilance ? On voit que vous avez énormément d'interlocuteurs aux niveaux national et international, et Internet pourrait être très pratique pour faire remonter des informations et les diffuser plus rapidement.

>>> **Carmen Kreft-Jaïs** : Vous avez raison d'évoquer le problème. La mise en place d'un tel système ne s'est pas faite par manque de moyens, et non faute de réflexion. On utilise déjà Internet pour relier entre eux l'ensemble des CRPV. Et je crois qu'à terme, une fois que la sécurisation de la transmission des données sera assurée, le recueil des observations pourra se faire par ce biais-là. En termes d'information, vous pouvez consulter le site Internet de l'Agence ; toutes les lettres d'alerte et tous les communiqués y sont disponibles<sup>1</sup>.

>>> **Hugues Fischer** : Je m'adresse à l'industrie. J'aimerais enfin avoir une explication sur cette bonne vieille arlésienne, à savoir le problème des essais de phase IV. Qui peut m'expliquer pourquoi on n'a jamais mis en œuvre d'essai de phase IV, et comment peut-on faire pour y parvenir ?

>>> **Jean-Pierre Chauvin / Directeur médical / Abbott** : Je suis impatient de vous répondre car appartenant à une entreprise multinationale, je considère que la France a un rôle particulièrement privilégié dans le domaine de la pharmacovigilance, ainsi qu'un devoir. En effet, en France on bénéficie du système des ATU nominatives ou de cohorte qui nous donne le grand privilège, et j'allais dire la

grande responsabilité, de surveiller pendant les premiers mois et les premières années la distribution des médicaments dans un contexte réel. Cette situation française est assez unique : même aux Etats-Unis, d'où viennent la plupart des molécules, il n'y a pas ce système. Aux Etats-Unis, après la commercialisation, on a une déperdition très rapide de l'information. On ne connaît plus du tout la vie de la molécule, que ce soit en termes de tolérance, d'efficacité, de mutation, etc. On perd complètement l'information, alors qu'en France, grâce à ces ATU de cohorte, on peut inclure des milliers de patients et collecter un certain nombre d'informations qui sont exceptionnellement utiles. J'ai le souvenir en 1995 ou 1996 de l'ATU de ritonavir dans laquelle on avait mis en évidence dès le début de l'ATU de cohorte des problèmes d'hémorragie chez les hémophiles, ce qui a permis de rassembler beaucoup d'informations. C'est grâce à ce système qu'on a mis le doigt sur cet effet indésirable, mieux qu'on ne l'aurait fait dans un essai de phase IV. Enfin, c'est mon sentiment.

>>> **Daniel Vittecoq** : Merci de rendre hommage aux ATU, mais ceci étant, la question était judicieuse. Les ATU ne remplacent pas les phases IV, particulièrement dans le domaine de la tolérance. L'efficacité ou les effets secondaires à très court terme ont été bien étudiés dans les ATU comme vous le rappelez, mais pas les effets à long terme.

>>> **Marie-Cécile Camus / Boehringer Ingelheim** : Je suis pharmacovigilante pour le laboratoire Boehringer, et je voudrais aller dans le même sens que mon confrère. En France, on a la chance d'avoir un réseau de pharmacovigilance national qui rapporte des effets secondaires par le biais des CRPV ou de l'industrie pharmaceutique. Je ne suis pas tout à fait d'accord pour parler de passivité des industriels vis-à-vis des effets indésirables. C'est vrai que les ATU nous apportent beaucoup d'informations. Pour continuer sur les chiffres relatifs à Viramune®, 80 % des effets secondaires sont rapportés par l'Agence et je voulais souligner qu'on a une très bonne collaboration avec l'Agence et avec les associations.

>>> **Bernard Dupuis** : Je suis président de la Commission de transparence. M. Chauvin, je suis un peu étonné par votre réponse. Les essais de phase IV sont postérieurs à la mise sur le marché. Au contraire, le système d'ATU est fait pour mettre des molécules à disposition des patients qui sont dans le pétrin, de façon assez rapide, avant que le dossier d'AMM ne soit bouclé. On n'est pas du tout dans la situation d'un médicament qui a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché. Au contraire, les essais de phase IV

1. <http://agmed.sante.gouv.fr/>

ont lieu une fois que l'AMM a été obtenue. Que les ATU permettent une surveillance particulière pendant une phase intermédiaire, c'est très bien, mais ça ne remplace pas un essai de phase IV.

Et puis, vous dites que la pharmacovigilance en France vous aide bien et fait bien les choses. C'est vrai, mais ça ne dégage pas l'industriel de ses obligations de suivi d'un traitement lorsqu'il est mis sur le marché.

>>> **Commentaire** : L'ATU est un formidable outil puisqu'on a un grand nombre de patients inclus dans les conditions de la vie réelle avec des prescriptions réelles. Encore faudrait-il se donner les moyens d'analyser l'ATU de façon prospective et correcte. On connaît bien le nombre d'inclus, mais la déclaration d'événements indésirables et la couverture prospective du suivi des patients est très insuffisante. On a un outil, mais on ne l'exploite pas bien.

>>> **Carmen Kreft-Jaïs** : En réponse, pour améliorer le suivi des ATU de cohorte, on couple désormais le laboratoire dont la molécule est concernée à un CRPV qui fait ce suivi. Cette organisation s'est mise en place récemment et il faut l'exploiter de façon plus active.

>>> **Bruno Baconnet/DuPont Pharma** : Je voudrais juste faire un commentaire à propos des essais de phase III et de phase IV. Le jour où vous obtenez une AMM, une étude qui était de phase III se transforme en essai de phase IV. Chez DuPont Pharma, on a une grande étude avec plusieurs centaines de patients dans chaque bras qui ne s'est pas arrêtée quand on a eu l'AMM. Donc on a plusieurs centaines de patients suivis pendant plusieurs années, ce qui nous donne une idée très précise de ce qui se passe en pharmacovigilance et d'une manière prospective.

>>> **Question** : Je voudrais savoir pourquoi, dans le cadre des ATU, il n'existe pas de questionnaire d'auto-évaluation distribué aux patients, et pourquoi ce sont seulement les praticiens qui font remonter cette information ?

>>> **Réponse** : C'est une idée à fouiller, mais il ne faut pas mélanger les genres. Je crois que l'ATU, et en cela je ne suis pas tout à fait d'accord avec la réponse de M.Chauvin, est faite pour répondre au besoin urgent d'un malade qui ne va pas bien et qui a besoin d'avoir un traitement pour lequel on a une présomption d'efficacité. Ces malades-là sont les plus malades, et auront donc plus d'effets secondaires. On ne peut pas alourdir la charge de travail de l'ensemble de la structure, sauf à y impliquer beaucoup plus les industriels. Mais à ce moment-là, il faut prendre conscience que l'ATU deviendrait un essai thérapeutique. On en revient toujours aux limites entre ATU et essai clinique.

>>> **Catherine Leport/Hôpital Bichat/Investigatrice principale de la cohorte Aproco** : Je voudrais rebondir sur ce qui vient d'être dit : quelle est la question et comment la traiter, plutôt que qui doit la traiter. Parce que nous sommes tous concernés. Je voudrais expliquer que c'est, entre autres,

avec cette question et dans ce contexte qu'est née la cohorte Aproco en mai 1997. En effet, nous avions la perception que nous allions utiliser des médicaments mis rapidement à disposition parce qu'il était nécessaire de le faire, mais que beaucoup d'informations sur la tolérance de ces produits n'étaient pas disponibles. C'est pourquoi Aproco avait dans ses objectifs initiaux, de décrire les effets indésirables et d'assurer un rôle de pharmacovigilance tel que l'a décrit Annie Métro.

Globalement, tant que les médecins ne seront pas convaincus que c'est un rôle essentiel qu'ils ont à jouer, malgré le décret que vous nous avez affiché, Monsieur Trenado, nous aurons des difficultés dans ce domaine. Il faut absolument réfléchir aux moyens d'impliquer complètement les prescripteurs dans ce processus de phase IV. Donc Aproco est un essai de phase IV, c'est une cohorte thérapeutique, comme on l'a intitulée, qui a pour objectif de répondre à ces questions.

>>> **Bruno Spire** : Je voudrais rebondir sur ce qu'a dit Catherine Leport. Je suis tout à fait d'accord sur le rôle d'Aproco dans la surveillance : les prescripteurs ont été impliqués, ce qui est très bien, néanmoins il y a quand même deux limites. D'abord Aproco est une cohorte qui est faite pour surveiller les antiprotéases, et on n'a pas l'équivalent d'Aproco pour d'autres molécules, d'autres types de thérapies avec les non nucléosidiques par exemple, sur le long cours. Deuxièmement, Aproco est, même si l'industrie s'engage, financée essentiellement par la recherche publique, par l'ANRS. Quand on dit qu'il faut que l'industrie s'engage, c'est aussi en termes de moyens. Alors financer Aproco, c'est bien, mais ce n'est pas suffisant. Et encore tous les industriels ne financent pas Aproco. Il y en a même qui finançaient et qui ne financent plus, qui sont d'ailleurs présents dans cette salle.

>>> **Question** : Une question à Carmen Kreft-Jaïs. Sur une diapositive, vos interlocuteurs étaient précisés, comme l'OMS par exemple, mais il n'y a pas la FDA. Pourquoi pas ?

>>> **Carmen Kreft-Jaïs** : Avec la FDA, nous avons des échanges effectivement assez actifs, mais de façon ponctuelle, alors que nous avons des échanges réguliers avec l'Agence Européenne et avec l'OMS parce que nous leur envoyons régulièrement toutes nos notifications. Au contraire, certaines notifications sont faites à la FDA par les industriels de façon ponctuelle.

Mais il y a des échanges, notamment une vidéo conférence tous les mois lorsque le groupe de pharmacovigilance se réunit en Europe. Les échanges se font aussi lorsqu'il y a des problèmes qui peuvent soulever un intérêt commun.

>>> **Une intervention** : Je voudrais juste revenir sur les essais post-AMM. J'observe depuis des années que lorsque deux conditions sont remplies, c'est-à-dire qu'il y a un marché extrêmement juteux et qu'un système de concurrence se

développe au sein de l'industrie la plupart du temps, des essais de très grandes dimensions se montent dans les conditions réelles d'emploi. Je pense par exemple à la prévention des maladies cardio-vasculaires. Tous les médicaments concernés avaient leur AMM. On a vu ces grands essais, qui aboutissaient 5 ou 6 ans après l'AMM, et qui venaient augmenter le niveau d'information dans les conditions usuelles d'emploi d'une manière absolument fantastique. Donc je ne suis pas du tout d'accord pour dire qu'on ne sait pas comment faire ces essais. On sait le faire quand véritablement l'enjeu est élevé.

>>> **Une intervention** : J'aurais quelques remarques à faire, avec mes bottes de province. C'est vrai que tout fonctionne dans les grands centres qui participent à des études, mais **qu'en est-il en province** pour celles et ceux d'entre nous qui échappent au traitement par manque de techniciens et de moniteurs d'études cliniques pour assister les médecins qui ne peuvent pas tout faire, pour suivre les différentes molécules mises sur le marché ? Cette remarque n'enlève pas sa valeur au travail que vous avez cité.

Par ailleurs, dans tout ce que vous avez dit, j'ai bien entendu que ces effets indésirables sont un facteur de non-observance, de difficulté d'adhésion. Quand va-t-on s'attaquer au problème de l'écoute réelle des effets secondaires par les cliniciens ? Enfin, quels moyens la médecine allopathique va-t-elle mettre en place pour que ces effets indésirables soient acceptables et diminuent dans la vie quotidienne des personnes ? En effet, **aujourd'hui seules les médecines complémentaires prennent en compte ces effets secondaires**.

C'est bien de faire des recherches pour prouver un certain nombre de choses. Mais dans le quotidien des personnes depuis plus de deux ans, **ces effets indésirables, en particulier la fatigue, sont niés par la plupart des médecins**. Quand la personne dit, "je suis fatiguée", la réponse qui lui est faite est "eh bien c'est que vous êtes dépressif". S'il y a les effets indésirables graves, il y a aussi ceux qui sont très invalidants dans la journée et qui ne sont pas forcément graves sur le plan vital. Quand est-ce qu'on va s'y attaquer réellement ?

>>> **Question** : Je pose une question à Madame Métro concernant les **interruptions de traitements**. Est-ce que vous pensez que les essais vont mettre en évidence des arrêts d'effets secondaires liés à des arrêts de traitements ? Ce serait vraiment très enrichissant pour l'imputabilité. Il faut voir l'aspect positif et pas seulement l'aspect négatif des choses.

>>> **Annie Métro** : Je n'en suis pas sûre car les séquences les plus longues, dans Window par exemple, sont de deux mois. Il y aura trois interruptions de deux mois chacune sur une année, donc ça me semble difficile de mettre en évidence des arrêts d'effets indésirables, des régressions certes mais sans doute pas des arrêts.

>>> **Daniel Vittecoq** : Pour les neuropathies, il n'est pas interdit de penser que des arrêts de traitements séquentiels sur le long terme fassent que l'incidence des neuropathies soit un peu moindre, ainsi que la souffrance des patients. Et là aussi, il faut juger ce que pense le patient en l'écoutant. Dans les consultations, j'ai l'impression que la plainte neuropathique est moins au premier plan qu'il y a quelque temps parce qu'il y a plus de traitements disponibles et qu'on a eu la chance d'arrêter un certain nombre de traitements.

>>> **Catherine Leport** : Juste un tout petit mot sur les changements de traitements qui ont été étudiés dans Aproco, en particulier sur l'arrêt du premier traitement et ses conséquences.

Quand on regarde les conséquences d'un arrêt de traitement dans Aproco, on constate que, schématiquement, si le patient arrête le traitement pour mauvaise adhérence, la réponse virologique ultérieure est altérée. Mais si le patient arrête le traitement pour le changer parce qu'il a eu des effets secondaires, et que l'on poursuit le traitement avec un autre schéma thérapeutique, la réponse virologique ultérieure n'est pas influencée. Je pense que c'est un message très important pour les patients et pour les médecins, c'est-à-dire qu'il ne faut pas hésiter à changer un traitement qui a des effets secondaires, car si on le change dans de bonnes conditions, cela n'a pas d'impact néfaste sur la réponse virale ultérieure.

# V. Des améliorations possibles

## <15h50>Les travaux de l'EMEA sur l'évaluation des complications métaboliques des antirétroviraux

>Francois HOUYEZ / EATG

Je voudrais résumer les travaux du "groupe international sur l'évaluation des complications métaboliques des traitements antirétroviraux" mis en place à l'initiative de l'Agence européenne du médicament (EMEA). Cette présentation résume l'histoire originale de cette initiative ainsi que l'avancement des travaux.

### Historique

En 1997, les premiers cas de diabète et d'hyperglycémie chez des personnes traitées par antirétroviraux sont déclarés à la FDA (Food and Drug Administration), qui en informe les médecins traitants. La FDA consulte sa base de données à la recherche d'autres cas et met en place des systèmes sentinelles.

En 1998, 1999 et 2000, une succession de présentations, dont celle d'Andrew Carr à la CROI de 1998, nous informe de l'existence d'un syndrome de lipodystrophie périphérique, d'hyperlipidémie et de résistance à l'insuline, chez des personnes traitées par antirétroviraux.

En février 1999 l'EATG (European Aids Treatment Group) adresse une liste de questions à l'EMEA, notamment en ce qui concerne l'information des personnes sur le risque qu'elles prennent à l'initiation d'un traitement, ou la distinction entre lipoatrophie et cachexie du sida, ou encore l'intérêt de changer de traitement pour corriger ces effets. D'autres questions concernent les risques concomitants des stéroïdes anabolisants, et l'existence d'éventuelles recommandations diététiques ou de mesures préventives.

### Mise en place d'un groupe d'experts

Pour aborder toutes ces questions, l'EMEA réunit un certain nombre d'experts et représentants de l'industrie, réunion à laquelle participe, entre autres, Dominique Costaglioli. Ce groupe privilégie l'évaluation du risque cardio-vasculaire et d'une éventuelle sur-mortalité, ainsi que celle d'autres risques (diabète, atteinte physique, etc.). Il s'agit d'identifier les complications à court, moyen et long termes des traitements antirétroviraux, ainsi que de déterminer les ressources à mettre en œuvre et les infrastructures à créer ou à utiliser pour mesurer ces risques. C'est aujourd'hui l'activité de ce groupe d'experts. Il faut remarquer que toutes les firmes pharmaceutiques ayant des molécules sur le marché participent et financent ce travail. Les travaux sont menés par les investigateurs principaux que sont Jens Lundgren, Janet Darbyshire, Andrew Carr, Sam Bozzette et Barbara Phillips qui, avec leurs groupes de travail respectifs, ont mis en place un certain nombre de protocoles. Deux représentants des associations participaient aux travaux du groupe : Bob Munk des Etats-Unis et moi-même pour l'EATG.

Les actions entreprises par le groupe sont une étude de cas pour parvenir à une définition du syndrome lipodystrophique ; une analyse rétrospective de certaines études sur de larges populations ; le recueil de données sur les effets indésirables et les traitements ; enfin, la mise en place d'une analyse prospective des essais cliniques contrôlés, en cours ou à venir.

### Définition du syndrome de lipodystrophie

>>> La première étude sur la définition du syndrome cherche à définir un outil sensible, spécifique et simple, qui puisse être utilisé dans tous les pays du monde, requérant peu de technologies et peu coûteux, afin de diagnostiquer les lipodystrophies. Le but de cet outil n'est pas de déterminer les causes de ce syndrome. Il s'agit d'une étude de cas contrôle, avec 36 sites cliniques sur tous les continents sauf l'Afrique. Les critères sont choisis en fonction de leur pertinence, de leur simplicité et de leur coût. Il existe un grand nombre de problèmes pour parvenir à cette définition : l'absence de test diagnostic de référence, une composition corporelle très variable d'une personne à l'autre et chez une même personne au fil du temps, ainsi que d'autres paramètres et de facteurs confondants qu'il s'agit de dégager.

La définition proposée et qu'il s'agit de valider, consiste à dire qu'une lipodystrophie est une manifestation qui survient chez une personne qui suit une thérapie antirétrovirale en l'absence de maladie définissant le sida, avec une lipoatrophie périphérique sévère ou modérée et /ou une adiposité centrale selon le patient et l'examen physique, OU toute lipoatrophie périphérique et /ou adiposité centrale selon le patient et une anomalie biologique concernant au choix les triglycérides, le peptide C, la glycémie ou les lactates.

L'étude mise en place recrute des personnes de plus de 18 ans chez lesquelles on réalise un DEXA et une tomodensitométrie abdominale. 400 personnes seront incluses présentant plus d'un signe de lipodystrophie sévère ou modérée et 400 personnes seront incluses dans le bras contrôle.

Une fois ces deux groupes sélectionnés, d'autres examens sont faits. Des renseignements complémentaires sont demandés sur les variations de poids, sur l'exercice, sur les

régimes, sur les antécédents personnels et familiaux, les sérologies associées, les traitements antirétroviraux, les traitements intercurrents. Des données cliniques complémentaires sont collectées, notamment concernant des signes qui sont régulièrement rapportés, mais dont on ne sait pas s'il faut les placer dans la définition ou pas.

*L'accumulation de graisse intra-viscérale est la plus problématique* parce que c'est elle qui fait courir le plus de risques de maladies cardio-vasculaires graves. L'accumulation de graisse périphérique est moins grave. Seul un scanner abdominal permet pour le moment de pouvoir chiffrer les surfaces respectives des deux types de graisse.

**Quel est l'état d'avancement de l'étude ?** En novembre 2000, 35 sites avaient donné leur accord, le protocole a débuté dans 30 sites, certains sont encore en attente de l'avis des comités d'éthique. 10 sites ont commencé les inclusions. Il y a plus d'une centaine de personnes incluses, dont 40 contrôles. Depuis cette date, les inclusions ont fortement progressé, les chiffres sont beaucoup plus importants. On aura des chiffres par sous-groupes, pour répondre à toutes les questions du type : "Est-ce qu'on peut distinguer lipotrophie et maigreur ? Inversement, est-ce qu'on peut facilement distinguer l'accumulation de graisse de l'obésité ? Que peut-on dire des cas féminins de lipodystrophie ?", etc.

En termes de calendrier, le dernier patient devait être inclus en février 2001. Un premier rapport est prévu en avril 2001, puis une présentation publique fin 2001, suivie d'une publication.

>>> Une autre étude explore un éventuel effet "classe d'antiviraux". Est-ce que certaines classes en particulier génèrent les effets observés ? Les inhibiteurs de protéase en particulier exposent-ils davantage à un risque ? Il semble y avoir des distinctions cliniques ou métaboliques significatives en ce qui concerne notamment les uns qui seraient plutôt lipotrophiants (les nucléosides), les autres plutôt lipodystrophiants (les antiprotéases), certains plus fréquemment associés à des acidoses lactiques (nucléosides), à des hyperlipidémies ou à des diabètes (antiprotéases).

### Une étude rétrospective sur les risques cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires

Deuxième axe de travail de l'EMEA, l'étude rétrospective menée par Sam Bozette et Barbara Phillips aux Etats-Unis et qui porte sur les événements cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires chez des patients traités par antirétroviraux. Cette étude rétrospective vise à savoir si des personnes séropositives sous traitement ont été hospitalisées en court séjour pour maladie cardiaque ischémique ou maladie cérébro-vasculaire, et si des décès sont survenus.

La population étudiée est celle du registre de la Veteran Association aux Etats-Unis. Il s'agit d'une population de

militaires actifs ou en retraite. Le biais est que cette population est plus âgée et plus masculine que la population séropositive. Une autre source utilisée est l'index national des décès pour les patients qui sont décédés d'un infarctus du myocarde sans avoir été hospitalisés en court séjour.

Les observations portent sur 900 000 personnes-mois d'exposition de 1993 à 1999. Pendant l'année 1998, 50 séjours pour infarctus du myocarde ont été répertoriés.

L'étude rétrospective a commencé ; un rapport préalable devrait être présenté en fin 2001.

### Analyse prospective des facteurs de risque cardio-vasculaire : l'étude DAD

Troisième axe de travail, les données prospectives. L'étude DAD ou "Data collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs" consiste à recueillir tous les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires classiques : l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, l'hypertension artérielle, le diabète, le tabac, l'âge, le sexe, etc. au sein de cohortes prospectives. Les objectifs de l'étude DAD sont de définir l'évolution du risque de maladie cardio-vasculaire au fil du temps à partir de l'initiation du traitement, d'examiner s'il existe une tendance à l'augmentation au-delà des effets du vieillissement et de définir l'évolution du risque absolu.

Cette étude permettra de répondre à des questions telles que : "De combien le risque d'infarctus du myocarde est-il augmenté en débutant un traitement antiviral ? Est-ce que les dyslipidémies au cours de l'infection à VIH sont les mêmes que celles qu'on voit dans la population générale ?" En effet, les dyslipidémies apparaissent assez rapidement après le début du traitement antirétroviral, alors que dans la population générale une dyslipidémie classique s'installe sur 10, 15, 20 ans. "Est-ce que cela expose la paroi des artères aux mêmes conséquences ?" On n'en sait rien. Il faut aussi répondre à la question que Christine Katlama posait avec justesse : "Pour les personnes qui ont déjà eu un infarctus du myocarde et qui prennent des antirétroviraux, que fait-on ? De combien est augmenté le risque qu'ils fassent un deuxième infarctus ? Faut-il intensifier le traitement préventif ou arrêter le traitement antirétroviral ?" Selon Jens Lundgren, investigateur de l'étude DAD, on est peut-être au "milieu d'une catastrophe". En effet, on ne sait pas s'il existe un temps d'incubation de ces maladies cardio-vasculaires. Sommes-nous au milieu d'un gué ou bien ces cas vont-ils se multiplier encore bien davantage ?

30 000 personnes-années sont nécessaires pour mesurer une augmentation du risque d'un facteur 2, c'est-à-dire pour savoir si les personnes ont deux fois plus de risque de développer une maladie cardio-vasculaire sous traitement antirétroviral.

Des cohortes déjà constituées participent à cet essai. La France brille par son absence, à part l'Aquitaine et la

région de Nice. Donc, au total, on doit atteindre actuellement plus de 15 000 patients-année et si on continue pendant deux ans on atteindra l'objectif de 30 000.

Le calendrier : il s'agit pour le moment de fusionner les données des cohortes respectives. Pour valider ces fusions, il faut un travail statistique rigoureux. Il y aura un premier rapport sur les données préliminaires aux alentours de l'été 2001, et début 2002 les premiers résultats.

### **Harmonisation des données des essais cliniques**

La quatrième perspective de travail porte sur l'organisation des essais cliniques. Il s'agit de **standardiser le recueil de données dans différents essais** (Initio, ACTG 384, Atlantic, FIRST study). Une mété-analyse des données sera faite pour ces essais pour essayer de voir si un effet classe

existe. Il ne s'agira pas de déterminer s'il y a un effet médicament. A la limite, vu que les résultats de ces méta-analyses viendront après les résultats de ces essais, dans 3 ou 4 ans, on peut espérer que la première génération de molécules ne sera plus sur le marché ; la question ne sera alors plus de savoir si les médicaments d'aujourd'hui sont plus à risque que d'autres de déclencher ces effets secondaires graves.

Ces études sont précises, rigoureuses et donc coûteuses. Par exemple, le surcoût pour le seul essai Initio est de 3 millions de francs. Le coût global des quatre études approche 40 millions de francs, soit plus de 10 % du budget de la seule ANRS, pour des travaux qui vont durer 3 à 4 ans.

Je finis avec les remerciements : Ian Weller, David Pizutti, Andrew Carr, Raffi Babakhanian, Arnaud Basdevant et Jean-Michel Oppert.

## **<16h05> Initiative de l'AFSSaPS : le questionnaire patient sur les effets indésirables >Denis SMADJA / AFSSaPS**

**Je vais aborder la question de l'opportunité d'ouvrir des déclarations de pharmacovigilance aux patients et faire le point de la réflexion et des propositions sur le questionnaire patient dont l'AFSSaPS est à l'initiative.**

### **Contexte de l'infection à VIH**

C'est au regard d'une situation particulière, propre aux traitements de l'infection à VIH, que cette initiative a été prise par l'AFSSaPS. La situation thérapeutique de l'infection à VIH peut se caractériser, entre autres, par des médicaments ayant obtenu une Autorisation précoce de Mise sur le Marché, et dont les effets indésirables sont quelquefois loin d'être négligeables. Par ailleurs, on a constaté à plusieurs reprises l'existence d'effets non encore apparus ou insuffisamment connus lors de la commercialisation ; on peut citer à titre d'exemple les ongles incarnés avec le Crixivan®, les troubles du comportement avec le Sustiva®. Nous savons que ce type de situation est susceptible de se reproduire avec l'arrivée de nouvelles molécules.

Le système de pharmacovigilance a été mis en place pour assurer le recueil et l'évaluation des déclarations des effets indésirables, déclarations qui sont faites en France par les professionnels de santé. Comme l'a montré l'intervention de Madame le Dr Kreft-Jaïs, ce système fonctionne de façon satisfaisante et a permis de détecter ou de préciser l'importance des effets indésirables graves des nouveaux traitements, conduisant ainsi à modifier les AMM pour tenir compte de ces informations et assurer un meilleur usage des médicaments.

Dans ce contexte, la mise en place d'un système de notification directe ne va pas sans poser de nombreuses questions, ni sans soulever quelques problèmes.

### **Echanges avec les associations**

Au cours du développement de ce projet, un travail en partenariat avec le TRT-5 s'est élaboré. Des échanges avec le TRT-5 ressort une approbation et un soutien actif du projet par les associations, à la fois en termes de relais de l'information vers les patients et en termes d'aide directe auprès des patients pour remplir le formulaire.

### **La conception du formulaire**

Le concept développé a été celui d'un formulaire mis à disposition des patients. Dans la première partie du formulaire, se trouvent des informations sur le système de pharmacovigilance français, notamment ce qui relève du devoir de déclaration des médecins, à savoir les effets indésirables graves et inattendus, dont la définition est précise. C'est en seconde partie que le patient peut décrire ce qu'on pourrait appeler **un complément d'information sur sa qualité de vie**, éléments qui, par ailleurs, ne relèvent pas d'une obligation de déclaration par le médecin. Suivent enfin des renseignements précis sur la nature et la chronologie des traitements pris par le patient.

Mais nous nous sommes heurtés à plusieurs difficultés. **Quels effets déclarer ?** Les effets graves selon la définition réglementaire (mortels, mettant en danger le pronostic vital) sont des effets globalement bien identifiés par le système actuel de pharmacovigilance. Cependant, malgré une définition précise, une confusion n'est pas exclue. On peut imaginer, par exemple, que 5 à 10 selles par jour, ou une lipoatrophie du visage soient considérées comme un effet grave par un patient. Concernant les effets inattendus, nous nous sommes aussi trouvés en difficulté parce qu'il y a là une interférence entre leur notification, relevant du devoir du médecin, et peut-être le désir par le patient de les notifier également.

### Diffusion du questionnaire

Une structure de fonctionnement et de circulation des formulaires a également été imaginée. L'expérience pilote proposait initialement que le formulaire soit mis à la disposition du patient, sur les lieux de consultation hospitalière, dans les pharmacies d'hôpitaux et sur les lieux d'accueil des associations. Puis, une fois rempli, il devait être envoyé sur un site unique, en l'occurrence l'AFSSaPS. L'idée proposée était celle d'une expérience pilote sur une durée limitée et sur un nombre de patients restreint.

Ce projet a été ainsi présenté successivement, aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), au Groupe de Travail des Médicaments du Sida (GTMS, chargé de l'évaluation des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché) et aux Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH).

Les critiques principales portent sur la question de l'anonymat, sur le rôle du médecin, sur les effets indésirables concernés par ce questionnaire et enfin sur le circuit de la notification.

### Anonymat

Dans sa conception initiale, le formulaire pouvait être rempli de façon totalement anonyme ou non. L'anonymat signifie que le patient ne donne aucun renseignement sur son identité. L'absence d'anonymat ne signifie pas que le patient donne clairement son nom et ses coordonnées, mais des éléments qui permettent au médecin de retrouver son dossier. Habituellement, il s'agit des 3 premières lettres

du nom, de l'initiale du prénom et de la date de naissance. On demandait également au patient de donner l'identité claire de son médecin et la date de la dernière prescription. Ces éléments permettent de dépister les doublons et, le cas échéant, de pouvoir revenir vers le dossier médical si un complément d'information s'avère indispensable. **Un formulaire non anonyme est exploitable**, ce qui veut dire qu'il peut ouvrir sur une véritable information en termes de pharmacovigilance. **Un formulaire anonyme est possible, mais son exploitation est limitée**, car elle ne permet pas une confirmation médicale.

### La relation patient-médecin

La validation par le médecin est un point fondamental pour permettre la prise en compte de l'effet notifié dans l'évaluation de la tolérance du médicament. Toutes les personnes qui ont travaillé sur ce projet en sont conscientes.

Néanmoins, demander au patient, comme je vous l'ai présenté plus haut, de donner l'identité claire de son médecin, peut encore apparaître insuffisant.

Certains ont pensé que la possibilité pour le patient de déclarer "à l'insu de son médecin" pourrait altérer leur relation de confiance. Pour l'éviter, il pourrait être demandé que le médecin prenne connaissance et signe le formulaire rempli par le patient avant son envoi.

### Quels effets indésirables déclarer ?

Concernant les effets graves et non graves, il a sans doute été bénéfique que la question soit initialement posée dans ces termes, car ce n'est que de cette façon qu'elle pouvait faire ressortir ce qui relève du seul devoir du médecin, référencé par un texte officiel. Cette étape franchie, il faut à présent être attentif aux possibles interprétations divergentes et peut-être en repenser la formulation.

### Le circuit de notification

Enfin le circuit proposé du formulaire a soulevé des objections, certains pensant que puisque les médecins notifient aux CRPV, il n'y avait pas de raison de modifier le circuit existant.

En conclusion, le concept de déclaration d'effets indésirables par les patients se développe et prend corps. Quelques points clés du projet nécessitent aujourd'hui une réflexion plus approfondie.

# <16 h 25> Questions

>>> **Commentaire :** Un commentaire sur ce que vient de dire Denis Smadja. Il est clair que ce travail est tout à fait conséquent. Il est intéressant de voir ce que pourrait apporter une déclaration du patient. On voit bien l'intérêt de voir pris en compte un certain nombre de choses qui ne le sont pas forcément dans le système actuel, qui fonctionne pourtant bien et qui doit continuer de se développer. Cela pourrait provenir d'une déclaration de patients qui prendrait en compte les préoccupations de qualité de vie et des effets indésirables qui peuvent être gênants et pénalisants pour les patients.

Le système actuel doit être maintenu compte tenu de l'effort des CRPV mais aussi des CISIH. Il ne faut pas qu'il y ait d'ambiguïté sur les responsabilités des uns et des autres, notamment la responsabilité dans le cadre de la pharmacovigilance réglementaire, car il y a aussi une dimension tout à fait structurée de cette pharmacovigilance. De ce point de vue, un certain nombre de clarifications seront apportées dans les toutes prochaines semaines, avec, bien entendu, une phase pilote qui permettra de voir comment il est possible d'avancer de façon très concrète.

>>> **Franck Rodenbourg :** Est-ce que vous avez un calendrier ?

>>> **Réponse :** Le projet, tel qu'il vous a été présenté, a été discuté en particulier avec les réseaux des CRPV et des CISIH qui ont apporté un certain nombre d'observations et de questions qu'il faut maintenant prendre en compte pour redéfinir les objectifs du projet. Dans les deux mois qui viennent, nous pourrons faire circuler ce projet avec des objectifs plus précis, qui nous permettront de savoir dans quel calendrier on pourra faire une période test. J'imagine qu'avant la fin de l'année on pourra tester au moins un projet.

>>> **Didier Lestrade :** Je voudrais me prononcer au nom du TRT-5 pour dire que ce projet nous intéresse vraiment beaucoup. Nous avons été partie prenante depuis le début dans cette initiative. D'ailleurs, on avait la naïveté d'utiliser cette journée pour son lancement. Je crois que toutes les associations sont vraiment d'accord pour dire qu'il ne faudrait vraiment pas que ce projet soit ralenti par des problèmes de procédure et des problèmes administratifs un peu compliqués entre les CRPV et l'AFSSaPS. Il est important qu'il y ait une collaboration de toutes les instances pour que cette étude pilote soit lancée.

>>> **François Meyer / AFSSaPS :** Je crois que le problème ne vient pas d'éventuels problèmes administratifs. On est bien au-delà, à rechercher nous aussi des clarifications sur les objectifs. Effectivement, il y a plusieurs niveaux

d'attente vis-à-vis des effets secondaires ; lutter contre une éventuelle sous-notification si elle existe, ou un retard de notification, ou encore un retard de prise en compte par le système d'un certain nombre d'effets.

L'autre attente pourrait être, à partir de déclarations, d'enclencher un certain nombre d'actions qui permettraient de 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 aux critères d'effets graves, car ils ne mettent pas en danger le pronostic vital. La fatigue est revenue un certain nombre de fois, et il n'est pas inutile de préciser que le questionnaire ne fera pas avancer les choses sur une question aussi compliquée que celle de la fatigue. On voit la complexité d'explorer des effets qui ne sont plus mesurables par des paramètres d'examens complémentaires comme les troubles lipidiques, les lipodystrophies...

>>> **Jean-Michel Dariosecq / Réseau ville-hôpital :** Je suis scié de constater qu'il y a des progrès dans la pharmacovigilance. On a vu que les CRPV avaient nommé des référents spécialement pour le VIH. On a vu qu'on a demandé dans chaque CISIH un référent pharmacovigilance. On voit aujourd'hui qu'on demande aux patients de déclarer des effets qui effectivement n'apparaissent pas aux hospitaliers comme majeurs ou graves parce qu'ils ne mettent pas en péril le pronostic vital.

Mais il y a un grand absent dans cette histoire, c'est le médecin de ville. D'un côté je ne suis pas trop étonné, car ce matin, par exemple, Francis Lallemand nous a présenté une étude sur les troubles sexuels qui a été menée exclusivement à l'hôpital. Or c'est le genre de choses que l'on confierait à son médecin de ville plus facilement, peut-être, qu'au médecin hospitalier. C'est une étude qui aurait pu être étendue à des médecins de ville.

Là, c'est la même chose, Denis Smadja n'est pas un fonctionnaire à temps plein de l'AFSSaPS, il est aussi médecin de ville. Je suis moi-même coordinateur d'un réseau de médecins de ville qui sont très impliqués dans le suivi des patients VIH. C'est vrai que pour des professionnels qui sont payés à l'acte (alors que les hospitaliers sont payés à la fonction avec un certain temps de travail, des fonctions et des obligations de recherches), c'est plus difficile. On sait bien que les déclarations de la pharmacovigilance viennent sûrement moins de la ville que de l'hôpital, mais puisque vous faites une expérimentation, pourquoi avoir d'emblée exclu les médecins de ville ?

>>> **Denis Smadja :** Je vais te répondre tout de suite. Dans l'état actuel d'avancement de ce projet, la question médecin de ville / médecin hospitalier ne s'est pas posée de façon

extrêmement précise. Tu remarqueras que la date de la dernière prescription et les coordonnées du médecin doivent être jointes à l'identité du patient, et cela peut concerner un médecin de ville. Il n'a jamais été question de les éliminer. Mais on a essayé de penser les choses en termes de passage obligé des patients. Or aujourd'hui, à peu près la moitié des antirétroviraux ne sont pas en dispensation de ville.

>>> Emmanuel Trenado : Une question à propos des objectifs de ce questionnaire. Je pense qu'un des premiers objectifs est de ne plus se retrouver dans la situation dans laquelle on était ce matin. Monsieur Lallemand a présenté ses données sur les troubles sexuels : il dit clairement qu'aujourd'hui on ne sait rien des troubles de libido chez les séropositifs en traitement. Dans les associations, on a eu l'impression que cette initiative du questionnaire patient, qui a commencé il y a maintenant plus de neuf mois, allait officialiser un certain nombre d'effets indésirables qui remettent en cause la qualité de vie des patients, et que cette officialisation permettrait à l'Agence de démarrer un certain nombre d'enquêtes. Il est évident qu'on ne pourra pas répondre à la question sur les troubles de la libido ou sur la fatigue du jour au lendemain, mais au moins, on va initier quelque chose.

>>> Madame Radamirmont / CRPV Bordeaux : Si cette expérience marche, est-il prévu qu'elle soit étendue à tous les malades, quels qu'ils soient ?

>>> Philippe Duneton : Evidemment, si on a un bénéfice direct, on envisagera d'étendre l'expérience. Peut-être pas à l'ensemble des malades, il est encore trop tôt pour le dire. Mais il faut réfléchir à l'extension à certaines pathologies parce qu'il faut réfléchir à un renforcement de la pharmacovigilance dans les réseaux actuels mais aussi pour avoir une plus forte implication des patients eux-mêmes. Le but d'officialiser un certain nombre d'effets indésirables peut se faire par le biais d'autres actions, et pas forcément par un questionnaire. On peut imaginer la mise en place de systèmes d'enquêtes sur un certain nombre de choses récurrentes, comme la fatigue ou les troubles sexuels. La pharmacovigilance fonctionne aussi avec des enquêtes descendantes ou transversales qui permettent de mesurer un effet, sans se contenter d'attendre les notifications. Les exemples sont nombreux.

>>> Daniel Vittecoq : Il va sans dire qu'en tant que président d'un réseau ville-hôpital, je soutiens fortement ce projet.

Je voudrais rendre hommage à l'obstination de Denis Smadja et dire au TRT-5, dont je comprends l'impatience, que c'est un projet extrêmement ambitieux et qu'il ne faut pas brûler les étapes. Il faut être certain qu'il est bien formaté au moment où il démarre. Pour gagner du temps sur le calendrier, on pourrait demander aux industriels présents comment ils ressentent le projet, qui pourrait être d'ailleurs une phase IV, comment ils ressentent le vécu des traitements par les malades. Bien entendu, on aura des critiques, des commentaires disant que ce questionnaire n'est pas validé... qu'il n'y a pas de groupe placebo... etc. Mais la qualité de vie est un nouveau concept. Nous glissons vers une évaluation de la qualité de vie qui vous concerne en tant qu'industriels.

>>> Un industriel : Je découvre ce projet qui paraît extrêmement intéressant mais je le vois mal s'intégrer dans le système actuel, dans le cadre des échanges que nous avons ponctuellement avec les cliniciens et avec les CRPV. Est-ce que ce sera un moyen d'améliorer le suivi des déclarations ? Si ce projet améliore le taux de réponses aux nombreuses questions qu'on renvoie régulièrement, c'est extrêmement intéressant. Mais, sachant que cela s'inscrit en parallèle du système déclaratif des cliniciens de ville ou hospitaliers, je vois mal quels effets indésirables passeront spécifiquement par le système déclaratif des patients. Le risque de doublon est important. La déclaration spontanée du questionnaire est très subjective parce que celui qui tolère bien une fatigue modérée ne déclarera rien. On n'aura pas de référent, ni de pourcentage, ça me paraît un peu flou. Ceci dit, le problème de la qualité de vie est un problème majeur.

>>> Mme Sainte Croix / Pharmacovigilance / Glaxo-Wellcome : Un certain nombre de patients nous téléphonent, peu je dois dire, pour interroger le laboratoire sur un effet indésirable potentiellement lié à un des médicaments fabriqué par le laboratoire. J'ai une certaine expérience de la pharmacovigilance de l'industrie. Clairement, le nombre de patients qui appellent est de plus en plus important, même s'il reste faible. Il n'est pas habituel qu'un patient appelle pour notifier un effet indésirable, mais beaucoup plus pour questionner le laboratoire sur la réalité d'un effet indésirable et la conduite à tenir. Quand on parle de conduite à tenir, le laboratoire ne peut absolument pas se substituer à un médecin et il renvoie le patient à son médecin traitant. Nous enregistrons toutes les notifications qui sont faites par les patients qui ne sont pas enregistrées dans les bases de données.

# Table ronde

## <16h45> Des médicaments et des dispositifs médicaux non remboursés : Maxepa®, Viagra®, Fosamax®, produits de comblement, calcium, antioxydants...

### Introduction

> Didier Lestrade /Act Up-Paris/TRT-5 :

Vous le savez, depuis le début de l'épidémie, les séropositifs ont pris l'habitude de prendre des traitements de confort qui n'étaient pas tous avalisés par la science. Aux USA, cela a même pris une proportion assez importante à travers les clubs d'achat. Depuis l'arrivée des multithérapies, le mouvement ne s'est pas ralenti, au contraire, il s'est renforcé sur certains produits qui, objectivement, pouvaient être efficaces contre les effets secondaires des traitements ou de la séropositivité à long terme.

Je parle de la DHEA, des anabolisants et la Créatine face au wasting-syndrome, la testosterone et du Viagra® dans les problèmes sexuels, le Fosamax® contre les ostéonécroses, le Maxepa® contre les bilans sanguins perturbés, les multivitamines et les antioxydants contre les acidoses lactiques. Et bien sûr les produits de comblement contre les lipoatrophies. La liste peut être longue car elle tend à apporter une réponse à tous les effets indésirables des traitements. Cela peut aller de produits considérés comme secondaires comme des lotions ou savons pour les personnes sous Crixivan® qui ont une peau incroyablement sèche ou des produits essentiels comme l'acetyl-L-carnitine dans le cadre des neuropathies très invalidantes.

Que fait-on contre les neuropathies aujourd'hui ? Rien. En fait, quand le séropositif veut vraiment protéger sa santé, son porte-feuille est nettement sollicité. Certains malades sont indécis (à quoi bon dépenser pour des produits parfois non prouvés ?) et d'autres sont proactifs (mon médecin n'est pas au courant de ce qu'il faut faire donc je m'y mets). Il faudrait trouver une solution pour trouver un accès égal à une meilleure thérapeutique.

Admettons-le : nous les malades, pensons que des produits comme le Maxepa® ne sont pas validés parce que la science n'a pas fait son travail. Les associations essayent de débloquer les dossiers comme celui des produits de comblement ou le Maxepa® car seuls les malades fortunés peuvent y avoir accès et c'est injuste. Une cure de produit de comblement coûte jusqu'à 10 000 F, ce qui est beaucoup plus que le salaire moyen d'une personne. Aujourd'hui, si je vais bien, n'importe qui peut voir, à 50 mètres de distance, que je suis séropositif à cause de mon visage creusé. Si on parle de

plus en plus de chronicité de la maladie, il serait temps qu'on nous donne les moyens de vivre cette maladie sans ce type de discrimination.

En effet, certains parmi nous commencent à comprendre qu'ils ne vont pas mourir tout de suite mais il est temps de réparer les marques de la séropositivité et d'apporter des solutions à la toxicité des traitements. Finalement, le non remboursement de ces produits entretient un système d'illégalité forcée par l'administration. Commander certains produits à l'étranger est difficile à cause des lois de douane en vigueur. De même, acheter au marché noir des anabolisants ou de la testostérone est dangereux car illégal. Je peux vous montrer mes jambes : ce sont des jambes qui ne redéviendront plus jamais normales sans une hormone qui pourrait stimuler mes muscles.

Il faut dire aussi que l'écrasante majorité des médecins n'a aucune idée de ce qu'il faut faire dans la pratique. Il faut donc attendre que la communauté scientifique se manifeste sur le quand et comment on peut réduire les problèmes qui handicapent la vie quotidienne des séropositifs. Et cela semble parti pour prendre des années. Il est temps que l'AC 22 de l'ANRS lance, d'une manière ultra urgente, des études simples, pragmatiques, rapides à monter, facilement motivables pour les malades afin de répondre aux incertitudes scientifiques sur ces traitements, en gardant à l'esprit que la liste des traitements dont nous avons besoin va sensiblement augmenter avec le temps, avec les complications toujours nouvelles liées au VIH. N'oubliez pas qu'il y a encore deux ans, on ne savait pas que les séropositifs développeraient des pathologies aussi étranges, pour leur âge, que des ostéonécroses.

Le temps est peut-être venu où nous pourrons faire avancer ces dossiers. Vous avez dû l'apprendre la semaine dernière : une commission parlementaire se penchera sur les compléments alimentaires. Les compléments alimentaires sont entrés dans le quotidien des Français. Le marché représenterait plus de 6 milliards de francs, en hausse de 10 % d'une année sur l'autre. Mais la réglementation n'a pas évolué. Alors que tous les pays aménagent des dispositifs qui permettent un meilleur accès aux plantes et aux vitamines, la réglementation française reste l'une des plus restrictives du monde. Je vous remercie.

Modérateurs > Philippe Duneton / Directeur de l'AFSSAPS, Didier Lestrade /Act Up-Paris/TRT-5

>>> Philippe Duneton / Directeur de l'AFSSaPS : François Meyer apportera peut-être des réponses à vos questions. Nous sommes chargés de la sécurité sanitaire, nous devons donc veiller à ce que les produits, dans la mesure où ils circulent, soient sûrs et ne posent aucun problème.

### L'évaluation des médicaments

> François Meyer / Direction de l'évaluation / AFSSaPS

Pour clarifier le débat, je rappelle que l'AFSSaPS et les agences sanitaires en général, ont été créées sous un certain nombre de principes, dont celui de la spécificité. C'est-à-dire qu'elles sont compétentes en matière de sécurité sanitaire, de rapport bénéfice-risque et pas en matière d'évaluation économique ou de décision quant au remboursement. Cela ne veut pas dire que nous ne soyons pas acteurs dans ce domaine, puisque nous sommes présents à la phase initiale d'évaluation des produits, notamment en ce qui concerne les médicaments.

Par ailleurs, à l'AFSSaPS j'appartiens à la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques, donc je ne parlerai pas au nom des dispositifs médicaux. Je ne parlerai pas des compléments alimentaires qui ne sont pas de la compétence de l'AFSSaPS. Mais je parlerai des médicaments ou des produits qui pourraient répondre à la définition de médicament pour lesquels se pose entre autres la question du statut.

>>> L'AMM : La première étape avant les procédures de remboursement est l'évaluation. On est sollicité pour des produits qui demandent une Autorisation de Mise sur le Marché, ou après la commercialisation quand se pose la question de l'utilisation hors des indications de l'AMM. Je rappelle que l'Autorisation de Mise sur le Marché permet d'évaluer la qualité pharmaceutique : le médicament contient bien ce qu'il est censé contenir, il n'a pas d'impureté, il ne s'agit pas d'une contrefaçon. La contrefaçon est un problème majeur à l'échelle de la planète, mais qui n'existe quasiment pas du tout dans notre pays, où l'inspection et le contrôle sont forts autour du médicament. On évalue la qualité pharmaceutique, les données d'efficacité et de tolérance pour pouvoir estimer le rapport bénéfice-risque et prononcer une décision sur une ou des indications. Alors le produit peut être autorisé. A ce stade – pour l'AMM – on ne prend pas en compte des critères tels que l'intérêt thérapeutique du produit par rapport à d'autres moyens de prise en charge. C'est donc la première condition nécessaire pour l'AMM.

>>> Est-ce qu'il y a des exceptions ? On peut parler des médicaments avec une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) qui font l'objet d'un remboursement sans être titulaires

d'une Autorisation de Mise sur le Marché, mais il s'agit d'une procédure dérogatoire dans un cadre très particulier. Là encore, il y a une évaluation par l'Agence, qui peut parfois refuser des autorisations s'il n'y a pas assez de résultats pour évaluer au moins une présomption d'efficacité et de bénéfice pour le patient.

Est-ce que le cadre de l'AMM doit s'appliquer dans tous les cas et pour tous les produits ? Il y a bien entendu des cas à la frontière, vous avez cité les compléments alimentaires, il y a aussi le cas de certaines vitamines ; là encore il faut être sûr de la qualité des produits, il faut être sûr qu'il n'y a pas de risque pour la santé publique. Il y a parfois des cas d'apports vitaminiques multiples qui finissent par apporter des doses ayant un effet potentiellement toxique. De la même façon, plante ne veut pas dire sécurité absolue. Si on prend l'exemple des amaigrissements, voire des cachexies, il est clair qu'il peut y avoir une utilisation sauvage des anabolisants par exemple, sans études, avec des produits dont on sait qu'ils ont aussi des risques potentiels.

>>> Médicaments orphelins : Un règlement a été voté au niveau européen pour les médicaments orphelins dans le cas d'un certain nombre de pathologies ; il est en application en Europe depuis 2000. Prenons l'exemple de la cachexie liée au sida avec l'hormone de croissance. C'est le premier médicament qui a reçu cette désignation. Il n'est pas encore au stade de l'AMM, en revanche il a été désigné comme répondant aux critères de médicament orphelin. Son indication dans la cachexie liée au sida est potentielle et il faudra ensuite démontrer sa pertinence dans le dossier d'AMM.

Il y a donc un certain nombre de réponses qui sont possibles. De toute façon, la première démarche devant un produit consiste à avoir des données. Il arrive qu'on refuse une ATU parce qu'on ne connaît pas encore la dose qui convient ou parce qu'on n'a pas assez d'éléments pour avoir une présomption sur l'efficacité ou la toxicité du produit. Ces principes restent les mêmes pour l'ensemble des produits.

### Le cadre général du remboursement

> Pierre Ricordeau / Direction de la Sécurité Sociale

Je représente la Direction de la Sécurité Sociale qui est l'une des deux directions, avec la Direction de la Santé, responsables de l'inscription des médicaments sur la liste des médicaments remboursables. La liste des médicaments remboursables a pour objet à la fois de permettre un accès des malades aux médicaments qui leur sont nécessaires et d'être un outil de gestion des ressources publiques consacrées à la Sécurité Sociale et à l'Assurance Maladie. Ce sont toujours ces deux principes qui nous guident.

Il y a d'abord le cas particulier qui est celui des Autorisations Temporaires d'Utilisation. Dans ce cadre, la prise en charge est automatique, immédiate, par le biais notamment de la rétrocession par les pharmacies hospitalières et par l'Assurance Maladie.

>>> **Service médical rendu** : Après l'AMM, une procédure comprenant deux phases se met en œuvre. Il y a une phase d'évaluation scientifique de l'intérêt médical du médicament. Bernard Dupuis développera ce point qui est l'objet de la commission qu'il préside (commission majoritairement composée d'experts médicaux et dans laquelle l'administration est représentée, mais en position minoritaire). Cette commission évalue le service médical rendu par le médicament, qui est différent de l'évaluation faite à l'occasion de l'AMM parce qu'il va un peu plus dans le détail.

Le service médical rendu est fonction d'un certain nombre de critères : l'efficacité, les effets secondaires, la place dans la stratégie thérapeutique, la gravité de la maladie, le caractère préventif, l'aspect curatif ou symptomatique du traitement, l'intérêt pour la santé publique de ce traitement. Ce médicament est classé à la fois sur une échelle absolue (le service médical rendu peut être majeur, important ou modéré, faible ou insuffisant) ; quand il est insuffisant se pose la question de la prise en charge par la collectivité, par le biais de l'assurance maladie. Le médicament est aussi comparé aux autres médicaments ; on évalue alors l'amélioration du service médical rendu.

>>> **Négociation du prix des médicaments** : À partir de là, l'avis de la Commission de transparence est transmis à une deuxième instance, le Comité économique des produits de santé, qui est un comité administratif. Il regroupe des représentants du ministère de la Santé, de la Sécurité Sociale, mais aussi des représentants des Finances, de l'Industrie et des caisses nationales d'Assurance Maladie. Ce deuxième comité s'occupe des médicaments délivrés en officine. En effet, les médicaments qui sont réservés à l'usage hospitalier ont un régime particulier : leur prix dépend de la négociation entre l'hôpital et le laboratoire producteur. Au contraire, pour les médicaments délivrés en officine, il y a un prix administré. Il est négocié entre l'entreprise et le Comité économique des produits de santé. Outre le prix, on négocie divers engagements, comme le versement d'une remise à l'assurance maladie en cas de développement important du marché, etc. C'est une négociation économique qui se noue entre l'Etat, l'Assurance Maladie et le laboratoire.

Lorsque ces deux procédures sont achevées, les deux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale prennent – ou non – un arrêt d'inscription du médicament sur la liste des médicaments remboursables ; ils se fondent alors sur l'avis de la Commission de transparence. Ils précisent

aussi nombre de recommandations. À partir de là, le médicament devient remboursable avec différents taux de remboursement, mais vous connaissez ça aussi bien que moi.

### **Le rôle de la Commission de transparence**

> *Bernard Dupuis/Président de la Commission de transparence*

La Commission de transparence sert à évaluer le service médical rendu par le médicament pour lequel l'industriel dépose un dossier. La Commission de transparence est une interface entre l'évaluation initiale qui a été faite par la commission d'AMM, qui se fait maintenant à l'échelon européen, et les décideurs économiques et financiers. C'est un avis qui est strictement médicalisé, il n'y a jamais de problèmes économiques ou de prix qui sont évoqués dans ces commissions ; nous donnons des avis pour les décideurs d'aval.

>>> **Les limites de l'AMM** : A quoi sert cette nouvelle évaluation ? Il faut retenir qu'une AMM est octroyée à un médicament à condition qu'il ne fasse pas moins bien que les médicaments déjà sur le marché. Cela dit, la commercialisation d'un nouveau médicament dix ans après un produit similaire dans une même indication ne signifie pas que ce médicament amène une valeur ajoutée. C'est souvent une chose qu'on oublie, qui se comprend car la promotion industrielle laisse entendre qu'avoir une AMM moderne correspond à un avantage.

Par ailleurs, l'AMM n'a pas à établir une discrimination entre des affections bénignes, moyennement graves ou très graves : on prend seulement en compte l'efficacité et la sécurité d'emploi. Il est évident que pour une maladie bénigne, l'AMM sera beaucoup plus inflexible sur la toxicité, mais elle ne discrimine pas entre une maladie grave et non grave. Au contraire, dans la Commission de transparence, on tient quand même compte de ces éléments pour prendre une décision.

>>> **Des médicaments non remboursés** : Pour reprendre une question qui a été posée, on a des AMM validées pour lesquelles le remboursement a été mis en œuvre, qui doivent être renouvelées au bout de 5 ans. Un médicament comme le Maxepa® a été remboursé pendant un certain nombre d'années avant d'être "déremboursé". C'est un premier cas de figure.

Il y a aussi les médicaments avec AMM et non remboursés parce que, dès le départ, la Commission de transparence a donné un avis défavorable, considérant que le service médical rendu était marginal ; je pense par exemple à certaines vitamines, dont on connaît très mal les avantages en termes de santé publique en dehors des vraies carences. Vous avez évoqué aussi les produits qui n'ont pas d'AMM et qui ont dans certains pays le statut de complément alimentaire, comme la DHEA, la L-carnitine. Vous avez dit

que la France a un des systèmes les plus contraignants, c'est possible. En même temps, ce système permet d'éviter certaines dérives : quand des comprimés étiquetés à 50 mg contiennent 500 mg de DHEA, c'est un problème. Quand d'autres sont étiquetés à 50 mg et qu'on y trouve 0 mg de DHEA, c'est la même chose. En France, on ne met pas les produits sans AMM dans les grandes surfaces très facilement. Ce n'est pas seulement à cause des problèmes réglementaires ; en effet, les pharmaciens d'officine ont un positionnement très fort à ce sujet.

>>> **Le Maxepa®** : Pour en revenir au Maxepa®, on a été très sensible aux problèmes des hypertriglycéridémies qu'on voit chez les malades du sida et nous nous sommes rapprochés de la firme qui nous a proposé récemment un protocole qu'on a évalué avec l'AFSSAPS. C'est un protocole qu'on a imaginé le plus léger possible, qui ne sera qu'une preuve biologique de l'activité du Maxepa® sur les hypertriglycéridémies observées chez les patients VIH et sur une durée qu'on a essayé d'alléger au maximum. On n'a pas demandé l'essai comparatif avec les fibrates, parce qu'effectivement un certain nombre de patients ne peuvent pas recevoir de fibrates. L'objectif est de préciser si, au moins, l'effet est positif. C'est déjà tout à fait important de le vérifier parce qu'on ne sait pas si les hypertriglycéridémies sont similaires dans le VIH et dans d'autres infections.

Je vous ai entendu aussi évoquer la testostérone et les anabolisants. On en connaît bien les effets indésirables. Et ce risque est tel qu'il faut y réfléchir à deux fois. Il faut étudier la testostérone et les anabolisants avant toute utilisation.

>>> **Didier Lestrade** : Dans la communauté sida aux Etats-Unis, ces produits ne sont pas évalués mais très utilisés. Il y a un retard en France. On voit vraiment que dans la communauté sida américaine il y a des gens qui ont l'air d'être incroyablement en meilleure santé que nous. C'est juste quelque chose de cosmétique, mais c'est très important.

>>> **Bernard Dupuis** : L'effet euphorisant et dynamisant n'est plus à démontrer, c'est certain, mais les effets cardiovasculaires à moyen terme de ces produits sont bien établis.

### L'utilisation hors indication

> **Hélène Sainte-Marie /Direction Générale de la Santé**

Je voulais vous parler des produits qui ont une Autorisation de Mise sur le Marché, qui sont donc passés par le filtre d'une agence chargée de les évaluer, et qui sont utilisés hors indication. C'est un problème qui peut prendre une certaine ampleur et pour lequel les administrations reçoivent des demandes qui sont assez récurrentes. Nous avons essayé de prendre le problème dans son ensemble et pas seulement au cas par cas pour tel ou tel patient.

Cette situation pose deux types de problèmes. D'abord la prescription hors des indications de l'AMM n'est pas illégale. En revanche, l'usage dans cette indication n'a pas été approuvé. Pour l'approbation d'un médicament, l'Agence a des exigences qui peuvent varier en fonction de l'urgence de la gravité de la pathologie. Or il y a parfois dans la littérature scientifique des données intéressantes que les laboratoires ne font pas l'effort de présenter. Au niveau européen, nous sommes à la recherche de certains moyens d'incitation pour que les laboratoires demandent l'AMM dans d'autres indications que l'indication initiale. Par exemple, pour certains produits anciens, il ne faudrait pas grand-chose pour inciter l'industrie à déposer des dossiers, peut-être des facilitations administratives, peut-être même des incitations financières ou certaines formes de protection des données du dossier.

Enfin, dans le cadre actuel de la législation française, le code de la Sécurité Sociale prévoit que les médicaments remboursables en ville soient pris en charge dans les seules indications dont le remboursement est effectivement prévu. Ce terme d'"indication thérapeutique" recouvre parfois des indications plus étroites que celles qui figurent dans l'AMM.

Prenons l'exemple du Fosamax® 10 mg dans l'ostéoporose masculine ; nous avons engagé une réflexion inter-administrative qui associe la direction de la Sécurité Sociale et la DGS, l'Agence et les régimes obligatoires de l'Assurance Maladie. Dans ce cas, nous avons une démarche vigoureuse vis-à-vis du laboratoire concerné pour qu'il engage un effort. Par ailleurs, nous avons la possibilité de prendre une décision dérogatoire de remboursement, à titre exceptionnel et temporaire, en attendant une extension d'AMM. Cette décision dérogatoire a pour objectif de faire connaître aux régimes d'Assurance Maladie qu'ils peuvent prendre en charge tel produit dans telle indication. Dans le cas précis du Fosamax®, nous sommes parvenus à un accord qui sera bientôt porté à la connaissance des régimes de Sécurité Sociale. Il concerne les cas d'ostéoporose avérée avec fracture, dans le cas où un bilan étiologique aura été effectué et où l'initiation du traitement aura été décidé par un spécialiste rhumatologue. Dans ces conditions, qui correspondent à un certain nombre de cas qui nous préoccupent aujourd'hui, nous pourrons prochainement donner des réponses positives aux patients qui auraient besoin de se faire rembourser le Fosamax®.

>>> **Intervention de la salle** : Je suis médecin généraliste, et je prescris du Fosamax® pour des femmes ménopausées ostéoporotiques avec fractures. Je ne comprends pas pourquoi un médecin généraliste ne pourrait pas prescrire du Fosamax® dans d'autres cas ?

>>> **François Meyer** : C'est toujours le genre de questions qui se pose quand il y a une restriction de prescription,

mais on n'est pas ici dans un cadre habituel. On ne peut pas dire qu'il y ait dans le cas du Fosamax® une question de santé publique, on est dans le cas d'une procédure exceptionnelle. C'est vrai que c'est une restriction qui n'a pas forcément vocation à rester permanente et qui a été établie dans un premier temps. J'insiste sur le fait qu'on est dans un cadre inhabituel.

L'Agence peut donner des extensions d'AMM si les données produites par le laboratoire sont de bonne qualité. Parfois les laboratoires font un effort, mais ce n'est pas toujours le cas. Si on décide ce remboursement alors que le laboratoire n'a rien fait, quels sont les laboratoires qui feront l'effort nécessaire pour promouvoir des études d'extensions d'indication, si on leur donne d'emblée l'indication gratuite ? Pour d'autres produits, nous avons travaillé avec des laboratoires qui ont accepté de présenter des dossiers.

>>> Hugues Fischer : Le système de santé réagit toujours de façon infiniment plus efficace d'un point de vue curatif que d'un point de vue préventif, or les effets indésirables sont de plus en plus importants. Qu'est-ce qu'on peut faire aujourd'hui pour ne pas se retrouver avec des ostéoporoses, des problèmes cardiaques généralisés, tant qu'il est encore temps ? Il y a la question des antioxydants et des vitamines. On sait par exemple que lutter contre le stress oxydatif permet d'améliorer le fonctionnement du système immunitaire et de réduire la charge virale. Monsieur Ricordeau l'a souligné, la Sécurité Sociale se soucie d'équilibre financier, mais est-il vraiment tenu compte de l'intérêt de médicaments que l'on peut prendre aujourd'hui à titre préventif et qui ne sont en général pas remboursés ?

>>> François Meyer : Il est facile de répondre. Est-ce qu'il existe des données en faveur d'une utilisation préventive de ces produits ? La réponse est clairement : non, aucune. C'est une question de recherche à conduire, qui n'est peut-être pas facile, pas faisable. On n'est pas encore au stade de la prise en charge. Je pense que donner l'accès sans évaluation, c'est ne pas savoir si on met à disposition des gens quelque chose qui est bénéfique ou néfaste.

>>> Intervention de la salle : Je suis très ignorant en questions osseuses et je voudrais savoir pourquoi vous avez ciblé le Fosamax® et pas le Didronel® et le Skelid® qui sont deux autres spécialités de la même classe ? Par ailleurs, quel est le rationnel pour utiliser des inhibiteurs des ostéoclastes d'après ce qu'on sait de la physiopathologie des troubles osseux du VIH et des traitements ? Troisièmement pourquoi ne met-on pas en place des ATU nominatives pour cette question ? Et quatrièmement, est-ce que vous allez étudier les interactions avec les anabolisants ?

>>> François Meyer : Je ne vais pas revenir sur l'évaluation de l'intérêt des biphosphonates. Quant au statut du produit,

l'interprétation juridique est que, une fois que le produit a l'AMM, l'ATU ne s'applique plus.

A l'Agence, nous tentons de répondre aux questions suivantes : "Est-ce que le problème concerne une pathologie rare et grave ? Est-ce qu'il y a une alternative ?". Parfois la DGS nous saisit en expliquant qu'il y a un problème de prescription avec absence de remboursement et nous demande de préciser si cela pose un problème de santé publique. Voilà notre domaine de compétence. Nous ne prenons pas de décision, nous ne proposons rien, nous évaluons simplement le problème et les données dont on dispose pour chacun des produits. C'est en fonction de nos évaluations que les décideurs, le directeur Général de la Santé, le directeur de la Sécurité Sociale et les ministres peuvent ensuite prendre les décisions.

>>> Bernard Dupuis : Je voudrais compléter ce que vient de dire François Meyer sur le Fosamax® et d'autres produits de la même famille. Leur activité est bien connue chez la femme ménopausée, mais on sait désormais que ça marche chez l'homme. Il n'y a pas de discrimination entre les sexes ; on sait que ça marche dans l'ostéoporose post-cortisonique, ce qui veut dire que le Fosamax® continue de fabriquer de l'os dans cette situation. Bien qu'on n'ait pas les éléments dans l'ostéoporose liée au VIH, on a de bons arguments pour penser que ces médicaments sont efficaces.

### Les produits de comblement > Philippe Duneton

Il faut aborder la question des produits de comblement, de leur efficacité, de leur remboursement et de leur prise en charge. On quitte le médicament pour rentrer dans le domaine des dispositifs médicaux.

Il y a toute une gamme de produits de comblement allant des plus résorbables aux non-résorbables. Initialement, ils ont été développés par des fabricants pour la correction des rides et des cicatrices. Ce n'est que récemment qu'un certain nombre d'entre eux semble correspondre à un besoin médical spécifiquement lié à la correction des lipoatrophies du visage. Mais les fabricants des produits qui sont utilisables pour la correction des lipoatrophies, à ma connaissance, ne revendiquent pas cette indication. Cette indication n'est pas valide dans le marquage CE ; on retombe sur le même problème que les médicaments qui sont utilisés hors des indications de l'AMM.

Le problème ici est l'évaluation de la tolérance du produit utilisé à des volumes beaucoup plus importants que dans les indications esthétiques. Il y a donc nécessité d'une évaluation complémentaire clinique. Il faut savoir que, pour au moins un de ces produits, un essai est en cours, dont le recrutement est fini : un suivi de 24 mois était prévu par le protocole.

Le rôle de l'Agence dans ce genre de produit est une intervention a posteriori, après la mise sur le marché. On peut envisager une réévaluation, sachant qu'un nombre limité de ces produits est intéressant dans cette indication. L'Agence a déjà une expérience sur des domaines comparables, notamment la réévaluation des prothèses mammaires implantables. Pour la lipoatrophie du visage, nous avons l'intention de mettre en place un **groupe de travail** spécial qui permettra une évaluation des produits disponibles. Nous serons très attentifs aux données – même préliminaires – de l'essai VEGA en cours à la Pitié-Salpêtrière. Une des premières étapes sera d'identifier les différents produits utilisables. D'un côté, il y a des produits rapidement résorbables qui sont utilisés pour des interventions purement esthétiques, hors des indications qui nous concernent. Il existe aussi des produits non résorbables, constitués de grosses sphères de polymères, qui posent des problèmes de tolérance lorsqu'ils sont injectés en grands volumes. Il y avait le silicone liquide, qui a été interdit par l'Agence en mai 2000. Enfin, il existe des produits intermédiaires, avec notamment un produit à base d'acide polylactique qui est lentement résorbable. Ce produit fait l'objet d'un essai clinique. On a une idée des produits qui ont un potentiel et qui pourraient être intéressants dans ces indications.

>>> **Lionel Royon** : Ma question est générale, elle porte sur les produits de comblement, mais elle porte aussi sur l'ensemble de ces produits dits "de confort" qui nous semblent à nous, malades, très nécessaires. Nous sommes dans un immense paradoxe. L'Agence nous répond à nous, patients, un peu comme si elle nous prenait en otages : "Allez voir les industriels et les fabricants pour qu'ils nous fournissent des données". Les données, ils ne les fourniront jamais parce que c'est une affaire de fric. Le paradoxe, c'est que moins un produit coûte cher, moins on a de chances de l'avoir et moins on a de chances de le voir remboursé, parce qu'il y a peu d'intérêt à mener des études pour le fabricant. En particulier pour tout ce qui est produit naturel, plantes, etc. Dans ces cas-là, pourquoi la puissance publique ne se substitue pas à l'industriel et au fabricant pour mener ces études ?

D'autre part, pour tous ces produits, je constate une espèce d'effet "tour de France" sur la disparition ou le déremboursement de certains produits. On a des études internationales qui donnent des conclusions positives sur l'utilisation de la nandrolone contre la cachexie due au VIH et la fonte musculaire. Or il est impossible en France de se procurer de la nandrolone. Je suis asthmatique, je me soignais avec de l'éphédrine, il est impossible de trouver de l'éphédrine en France. Je ne vois pas pourquoi la politique de santé publique serait dictée par la fraude sportive !

>>> **François Meyer** : La nandrolone n'a pas fait l'objet d'une interdiction à cause de pratiques de dopage. Au cours d'un processus de réévaluation, il s'est avéré que les données

pour les indications de l'AMM n'étaient pas considérées comme acceptables au regard des critères d'aujourd'hui. Il n'y a aucune interdiction réglementaire de déposer un dossier d'AMM dans une indication nouvelle avec des données. Le dossier sera alors évalué et si le rapport bénéfice-risque est favorable et la qualité satisfaisante, une AMM peut être donnée. Particulièrement si c'est pour une cachexie du sida, car on est dans une indication qui offre la possibilité d'une protection des données : la nandrolone est hors brevet, mais le règlement sur les médicaments orphelins permet une protection des données de 10 ans, ce qui majore l'intérêt économique pour les firmes.

>>> **Dominique Costagliola** : Je voudrais savoir comment un produit qui obtient un marquage CE dans l'indication de lipoatrophie liée au VIH, peut ensuite être remboursé.

#### Remboursement des dispositifs médicaux > *Jean-Marc Laurent-Vo / Direction des dispositifs médicaux / AFFSA/P*

Je vais vous expliquer la procédure. Jusqu'à présent, pour les dispositifs médicaux, il y avait une instance unique qui s'appelle la Commission consultative des prestations sanitaires censée évaluer les produits et les dispositifs médicaux qui peuvent être remboursés. Aujourd'hui, il n'y a pas de séparation claire entre les aspects scientifiques et les négociations économiques. Mais cette séparation est comprise dans la réforme votée récemment, qui va rentrer en application dans les semaines qui viennent. L'équivalent de la Commission de transparence pour les dispositifs médicaux va être nommée très rapidement. Nous aurons une évaluation scientifique réalisée par une commission d'experts médicaux qui n'intégrera aucun aspect économique et qui évaluera l'équivalent du service médical rendu. Ensuite, comme pour les médicaments, nous aurons la négociation économique à travers le Comité économique des produits de santé, puis l'inscription sur la liste des produits remboursés. Les deux choses seront bien séparées.

Les produits et les dispositifs médicaux qui apportent un service médical sont susceptibles d'être remboursés dès lors qu'il y a un avis favorable. Il y aura ensuite une décision des ministres sur le remboursement en fonction de ces deux procédures.

>>> **Intervention de la salle** : Quand on est face à des complications dues à des effets indésirables ou à une maladie, on pourrait prendre en charge le remboursement au cas par cas. Est-il possible de prévoir un remboursement de tout ce qui peut réparer un effet indésirable ou une complication de la maladie, que ce soit le Fosamax® ou un autre produit, à partir du moment où il y a eu des évaluations et des essais pragmatiques ? Est-il possible de

prendre en charge aussi les lotions ou le savon liés aux problèmes de peau lorsque c'est vraiment pour réparer un préjudice lié à la maladie ?

>>> Hélène Sainte-Marie : Sur ce point, Bernard Kouchner a dit qu'il faudrait qu'on regarde de très près comment on pourra procéder. Dans certains cas, le produit peut représenter un intérêt relatif pour le commun des mortels et un intérêt encore plus relatif pour l'Assurance Maladie. C'est un terrain extrêmement glissant car il concerne la personne, non plus le produit.

Je voulais aussi faire une remarque sur le paradoxe et le cercle vicieux qui ont été dénoncés tout à l'heure. Je suis tout à fait consciente de l'importance des profits dégagés.

Néanmoins, on est dans un système où **aucune administration publique ne peut se mettre en concurrence avec des firmes privées**. On est résolument dans un système libéral et il faut prendre acte du fait que si l'industrie n'investit pas, de nombreuses innovations et progrès scientifiques ne verront pas le jour. Il faut donc essayer de gérer le problème, sans entrer dans un système où les pouvoirs publics essayeraient de combler les carences de manière telle que certains industriels se sentirait encore plus dispensés de faire quoi que ce soit.

Je ne méconnais aucune des difficultés citées aujourd'hui. Mais à chaque fois qu'on les aborde en examinant les possibilités de dérogation parce qu'on est face à des gens très malades et nombreux, on est confronté au fait que tout pas en avant renforce les défauts du système dont on est censé combler les lacunes.

>>> Didier Lestrade : Vous avez raison, mais on a quand même tous une responsabilité sur la sécurité et la tolérance. En ce moment, il y a un retard généralisé sur ce sujet. On a parlé de certains produits de comblement. Il y a des centaines, voire des milliers de personnes qui ont recours à **des dermatologues dont le travail n'est pas évalué**. Ce serait vraiment intéressant de savoir si ce qu'ils font est vraiment correct, si on ne risque pas de se retrouver d'ici un an et demi avec des personnes qui ont des visages défigurés, par exemple. Il y a une urgence, non seulement financière vis-à-vis des malades qui payent de leur poche quelque chose qui est vraiment dû aux effets indésirables des médicaments, mais aussi une urgence à vérifier si ces produits sont effectivement intéressants.

>>> Lionel Royon : Je voudrais juste préciser qu'on ne saurait rien sur la DHEA en termes scientifiques s'il n'y avait pas eu l'initiative du Professeur Beaulieu qui a mis toute son énergie là-dedans. On ne comprend pas pourquoi nous, séropositifs, qui avons des carences en DHEA, on ne pourrait pas aussi en avoir...

>>> Didier Lestrade : De toutes façons, il y a toujours des gens qui trouvent que la vitamine C, c'est dangereux, alors...

## Des produits clandestins

> Franck Rodenbourg

Mercredi, au cours d'une réunion avec le TRT-5, Bernard Kouchner nous a dit deux choses en parlant de cette thématique. D'abord il y a le principe de précaution, qui est très important aujourd'hui, et il y a aussi la responsabilisation des usagers. Quand on parle de complément alimentaire et de toxicité, il s'agit aussi d'**informer les gens, pour qu'ils sachent ce qu'ils avalent**. Le simple fait de laisser beaucoup de produits dans l'illégalité ne résout rien. Pour obtenir des essais d'évaluation sur tous ces produits, il y a quand même un gros problème. Il existe deux exemples patents pour l'illustrer.

>>> D'abord l'acétyl-L-carnitine : Ça fait deux ans que Sigma Tau qui a une AMM en Italie pour ce produit et BMS se renvoient la balle pour financer un essai chez les séropositifs dans le cadre des neuropathies. En attendant, ça n'avance pas et en France le produit est illégal, alors qu'en Italie on peut l'acheter sans ordonnance en pharmacie.

>>> Ensuite, il y a l'acide alpha lipoïque qui a une AMM en Allemagne sans ordonnance. Il y a eu, il y a moins d'un an, une réunion à l'AFSSaPS avec Astra Médica qui est le labo le plus important commercialisant l'acide alpha lipoïque en Allemagne. Les arguments avancés par le laboratoire étaient que c'est une molécule qui est dans le domaine public et ils n'ont pas très envie d'investir dans un essai chez les séropos, surtout après avoir appris la liste de toutes les données qui étaient nécessaires pour un dossier d'AMM en France. Bref, ça n'avancera jamais dans ces conditions-là. D'autant qu'ils savent bien que les génériqueurs qui distribuent aussi l'acide alpha lipoïque en Allemagne viendraient en France prendre une partie de leur marché.

En attendant, nous n'avons rien, ou bien **nous sommes obligés de trafiquer ou de rester dans la clandestinité** pour avoir ce type de produit. Lorsqu'on va aux Etats-Unis, on est bien conscient des problèmes de qualité notamment pour la DHEA. C'est l'une des raisons pour lesquelles on s'adresse aux Buyers Clubs (coopératives d'achat communautaires). C'est une question de prix bien sûr, mais c'est aussi une question de qualité des produits. Les responsables des Buyers Clubs prennent soin de vérifier les produits qu'ils référencent. Par exemple, le Buyers Club de New York, le plus important des Etats-Unis, envoie des échantillons en France à un laboratoire de Toulouse pour vérifier la qualité du produit avant qu'il soit référencé et diffusé.

Bernard Kouchner nous a dit aussi qu'il enverrait un courrier aux douanes, pour qu'elles soient plus tolérantes lorsqu'on veut importer ces produits en France. Je ne pense pas que ce soit très réaliste, il faudrait qu'il envoie ce courrier à l'AFSSaPS. Mais a-t-il légalement le droit de faire cette demande sachant que l'Agence applique à la lettre une législation qui est kafkaïenne ?

>>> Par exemple, le co-enzyme Q10 est un produit disponible en France sous ATU ; on peut aussi l'acheter dans des magasins diététiques, ou dans certaines pharmacies. D'ailleurs ce sont les marques américaines qui se trouvent sur le sol français et ça coûte une fortune. On peut aussi les faire venir des Etats-Unis à un prix plus abordable, mais on se fait coincer par les douanes. Pour le co-enzyme Q10 en circulation sur le sol français, il n'y a personne qui vérifie la qualité. Ce n'est pas la peine d'organiser une descente dans toutes les pharmacies et magasins diététiques pour ça. La situation est kafkaïenne car les produits rentrent, les gens peuvent se les procurer, mais vous nous forcez à rester dans la clandestinité. Les séropos préfèreraient pouvoir accéder à ces produits en France de façon légale par des fournisseurs soumis à une réglementation sur la qualité.

>>> Enfin, oui, la DHEA est une hormone et il faut faire attention. Comme cela a été déjà évoqué au cours de cette table ronde, les séropos sont généralement déficients en DHEA. Ceci est d'ailleurs le cas, et c'est bien documenté, pour d'autres hormones comme la testostérone ou l'hormone de croissance. Il existe de nombreuses données sur les effets sur la qualité de vie d'une supplémentation pour corriger ces déficits.

En Belgique, un médecin prend en charge de manière très sérieuse des gens qui veulent ralentir les effets du vieillissement. Les séropos peuvent aussi être suivis par la même méthode. Le problème est que ça se passe en Belgique et que le suivi coûte assez cher. Les produits qu'il prescrit, à des doses assez faibles d'ailleurs, sont accessibles en Belgique mais pas en France pour la plupart. Pourquoi ne peut-on pas avoir cela ici ?

>>> Philippe Duneton : Effectivement, les problèmes sont nombreux à la fois en termes de sécurité et d'efficacité. La Créatine par exemple, a un avis de l'AFSSAPS de complément alimentaire, mais a montré un certain nombre d'inconvénients. La Créatine n'a pas été évaluée dans l'indication VIH, il ne faut pas se cacher qu'il y a des problèmes et qu'on ne peut pas inventer les données d'évaluation.

>>> Gilles Brucker / Ministère de la Santé : Vous avez fait référence à l'intervention possible de Bernard Kouchner auprès des douanes. L'entretien qu'il a accordé à un certain nombre d'entre vous avant-hier a montré que nous sommes dans une réelle difficulté concernant le problème de l'accès, de l'accessibilité, de la pénétration de ces produits sur le territoire. Le ministre peut envoyer une lettre aux douanes, dont il attend un effet véritable. On en est tous conscients qu'il y a aujourd'hui une foule de possibilités d'accéder à beaucoup de produits, ne serait-ce que par Internet.

Il y a une question qui, dans le vaste champ de la sécurité sanitaire, dépasse très largement le débat déjà capital que nous avons eu cet après-midi. Il concerne l'accès à des produits dont il faut contrôler la réalité de l'usage, de la sécurité et des modes d'accès. Toutes les dispositions réglementaires, qu'on peut considérer comme pesantes, ont aussi pour objet de protéger la santé des malades et de protéger les consommateurs. La réponse peut vous paraître un peu globale, j'en conviens, mais c'est quand même une réalité.

La deuxième remarque à laquelle je veux répondre concerne le fait que nous sommes dans un système d'économie libérale fondé sur le principe du marché. Certains marchés, qui apparaissent comme potentiellement peu porteurs, ne mobiliseront pas les firmes pharmaceutiques, et les études indispensables pour mesurer la qualité du service médical rendu et la sécurité des produits risquent de ne pas être faites. C'est une question majeure ; un certain nombre de dispositions ont été prises dans le cadre des maladies orphelines. Et de nouvelles dispositions vont permettre d'étendre un peu les conditions favorisant ce type d'études. Je rejoins ce que disait Hélène Sainte-Marie, ce n'est pas l'administration qui va se substituer aux firmes. En revanche, il faut que nous arrêtons sur le plan politique les principes qui permettent de favoriser véritablement ce type d'études. Il y a là un champ considérable de travail. Je rappelle pour finir que Bernard Kouchner a pris ce matin la position de tout faire pour favoriser l'accès aux traitements pour traiter la maladie et pour corriger les effets indésirables des médicaments.

# Discours de Bernard Kouchner

## Morceaux choisis

Mesdames et Messieurs,

(...) Le groupe inter-associatif TRT-5 regroupe les associations majeures de la lutte contre le sida. Ces associations sont aujourd'hui directement engagées dans une évaluation des besoins des malades, dans une évaluation des effets des traitements, dans une démarche également de proposition pour améliorer les modes de prise en charge de l'infection à VIH. C'est là, et encore une fois dans le domaine du sida, que les associations se montrent parmi les plus actives, y compris très clairement dans le champ de la thérapeutique traditionnellement réservé aux scientifiques. Cette évolution s'inscrit directement dans ce que nous avons appelé le processus de démocratie sanitaire qui doit comprendre nécessairement une amélioration de l'accès aux données scientifiques disponibles pour les malades, et je dirais globalement pour tous les malades (...).

Aujourd'hui, il convient d'analyser les nouveaux besoins dans l'infection à VIH pour adapter nos modes de prise en charge. Ces journées organisées par TRT-5 mettent en avant l'importance du problème posé par les effets indésirables des traitements antirétroviraux et la nécessité de renforcer la pharmacovigilance à leur sujet (...). Les années 2000 se sont ouvertes sur une forme de désenchantement ou de désillusion devant un double problème.

D'abord celui de la tolérance des traitements au long cours avec la survenue de multiples effets indésirables ou complications venant s'opposer à l'observance régulière indispensable. Ensuite celui de l'échappement thérapeutique, c'est-à-dire la résistance développée par le virus grâce à ses mutations fréquentes vis-à-vis de la plupart des antirétroviraux (...).

Car 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. Les effets indésirables des médicaments ne sont pas quelque chose de nouveau ; tous les médicaments sont concernés. Mieux connaître la fréquence et le type de ces effets est exactement le rôle de la pharmacovigilance. 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.

Mieux connaître les effets indésirables est un préalable pour mieux les prévenir. La prévention de ces effets secondaires passe d'abord par le bon usage de ces médicaments, par les choix pertinents en matière d'association médicamenteuse pour renforcer l'efficacité et réduire ces effets indésirables. La surveillance mise en place depuis l'avènement des trithérapies associant systématiquement une antiprotéase nous a révélé l'importance des problèmes de tolérance, parfois à court terme, très fréquemment à long terme. Ces effets touchent de 30 à 60 % des patients. Les troubles du métabolisme des lipides, les hyperlipidémies, et les lipoatrophies sont des effets secondaires qu'il faut impérativement prendre en compte. D'une part, ils peuvent avoir pour conséquence des troubles vasculaires mais, d'autre part, ces lipoatrophies ont des conséquences visibles notamment au niveau du visage et constituent une contrainte physique et psychologique majeure.

Le caractère visible de cette lipoatrophie peut conduire à une reconnaissance de la maladie par des personnes tierces, elle peut donc être stigmatisante, elle peut conduire à des abandons de traitement avec les conséquences sur la progression de la maladie que nous devinons. Elle nécessite donc une prise en charge. Permettre une meilleure tolérance du traitement est un véritable impératif de qualité de prise en charge et une aide à l'observance du traitement. Nous devons donc étudier les modalités de prise en charge par l'assurance maladie de ces produits de comblement. Une étude est en cours d'évaluation à la Pitié-Salpêtrière, et les résultats provisoires semblent répondre aux attentes. Il nous faut étudier également le coût de prise en charge en fonction du nombre de patients à traiter et du rythme de répétition de ce traitement. Plus généralement, c'est le statut de ces produits de réparation qu'il faut revoir à la lumière de ces nouvelles indications. J'ai pris avec les représentants du TRT-5 que j'ai rencontrés mardi dernier un certain nombre d'engagements pour prendre la mesure des dispositions nécessaires.

De la même façon, nous savons avec quelle fréquence l'infection à VIH et les traitements antirétroviraux ont des effets secondaires concernant la peau. Les manifestations dermatologiques dues à la maladie ou aux traitements doivent également faire l'objet de cette évaluation et d'une demande de prise en charge. Un effort dans l'accès à ces produits doit pouvoir être consenti au niveau des pharmacies hospitalières. Là aussi, je me suis engagé à travailler en ce sens.

Reste à débattre de la question du Viagra®. Le principe du remboursement d'un médicament contre les troubles de l'érection est acquis. L'Edex®, ce médicament qui s'utilise par voie injectable, sera remboursé sous condition de maladies organiques responsables de ces troubles, maladies neurologiques ou diabète notamment. Faut-il étendre ce remboursement au Viagra® ? Faut-il inscrire la maladie à VIH dans la liste des maladies donnant droit à ce remboursement ? Il nous faut en débattre, je ne peux pas faire ces démarches avant d'en évaluer le coût. Ainsi le principe de ces modes de prise en charge doit être clair.

Tout ce qui aidera les personnes atteintes à mieux vivre leur maladie, à mieux tolérer leur traitement, à mieux adhérer à leur thérapeutique, doit être pris en compte dans les stratégies de prise en charge. Nous devons dans cette approche tenir compte de la dimension européenne de la pharmacovigilance. (...)

Je voudrais saluer ces efforts, vos efforts à tous, et vous dire que nous sommes là pour trouver ensemble les voies d'une thérapeutique plus efficace et mieux tolérée. Demain sans doute, d'autres stratégies seront disponibles : celle des traitements séquentiels, soulageant les malades de ces prises quotidiennes ininterrompues, celle de l'immunothérapie associée aux antirétroviraux et un jour, celle du vaccin. D'ici là, nos efforts doivent permettre aux personnes atteintes par le VIH, aux malades du sida, de vivre avec le VIH, de travailler avec le VIH, d'avoir une vie sociale et familiale sur laquelle les contraintes des traitements, leurs effets indésirables soient au mieux maîtrisés. Restez je vous en prie ces acteurs vigilants de la santé publique que je salue aujourd'hui une fois de plus. Nous avons besoin de vous. Nous le voyons, la participation des malades et des associations d'usagers à la politique de santé, à la politique du médicament, à la politique de soins en général, est une contribution nécessaire à la qualité, et sans doute parfois la seule manière de contourner, comment dirais-je, les pesanteurs, les conservatismes et les résistances.

Merci beaucoup.

# Conclusion

Le TRT-5 est une des rares associations de lutte contre le sida en France à organiser tous les ans une journée d'information, d'échange et de recherche de consensus sur un ou plusieurs sujets thérapeutiques touchant à cette pathologie. Grâce au nombre des intervenants pluridisciplinaires, cette journée sur les effets indésirables a tenté de faire avancer le sujet en mettant l'accent sur leur évaluation et les réponses thérapeutiques à apporter.

Nous notons que, depuis, le dossier des produits de comblement a avancé, qu'il est en phase d'être analysé et encouragé par les pouvoirs publics. Depuis le mois de juillet, un groupe de travail est constitué à la Direction Générale de la Santé pour suivre le développement de ces produits et techniques, en particulier le New Fill et la technique de Coleman.

Nous notons que le TRT-5 est de plus en plus entendu dans ses espoirs d'une meilleure surveillance des effets indésirables dans les études de l'ANRS et dans le système de pharmacovigilance de l'AFFSaPS. Cette dernière agence prépare depuis plusieurs mois un questionnaire pilote sur les effets indésirables, questionnaire qui serait rempli par les séropositifs eux-mêmes. Espérons que cette idée, que nous encourageons, ne sera pas ralentie par l'administration. Surtout, le TRT-5 a sincèrement l'impression que sur ce sujet, les associations sont écoutées car elles sont les porte-parole des malades qui vivent ces complications au quotidien.

Mais certaines attentes du TRT-5 mettent beaucoup trop de temps à être entendues. Nous partageons l'avis du Pr Christine Katlama, "le temps de l'action est venu" car nous sommes en train de perdre un temps précieux. Il y a encore peu d'essais menés par l'industrie ou par les agences pour développer des stratégies thérapeutiques et prophylactiques qui pourraient aider à réduire ou gérer la toxicité des médicaments. L'industrie est souvent lente à informer correctement sur l'intensité et la réalité de ces effets. Les laboratoires pharmaceutiques ne comprennent pas l'intérêt pourtant évident des essais de phase IV ou des études observationnelles qui, seuls, pourront apporter des informations capitales sur l'utilisation des antirétroviraux sur le long terme. Nous insistons sur ce point : le sida est une maladie qu'il faut traiter pendant des années et ces effets indésirables risquent de se développer pour prendre des formes de plus en plus inquiétantes.

Des molécules potentiellement efficaces contre certains effets indésirables, disponibles à l'étranger, sont toujours interdites en France sans qu'aucune évaluation soit menée. Un membre du TRT-5 a eu raison d'affirmer que l'attitude protectionniste de l'AFSSaPS "nous condamnait à la clandestinité" car les séropositifs ne font que se procurer des produits qui sont vendus partout ailleurs. Quand on connaît leur non-toxicité, ces produits pourraient être librement utilisés par les malades. Parmi ceux qui sont disponibles en France, certains ne sont toujours pas remboursés. Ils sont prescrits par les médecins mais payés par les séropositifs qui subissent de plus en plus, on le sait, la précarité.

Enfin, la sexualité et le bien-être psychologique des séropositifs de longue date sont piètement étudiés. Si certaines de ces attentes ne sont pas entendues, il faudra s'attendre à ce que le succès thérapeutique apporté par les multithérapies soit confronté à un mur : celui de la difficulté à vivre, pendant de longues années, un traitement lourd et potentiellement toxique. La conclusion de cette journée de travail pourrait être que la qualité de vie des séropositifs ne doit plus être considérée comme un sujet secondaire. C'est d'ailleurs une constatation qu'il est temps d'appliquer à toutes les pathologies.

# Glossaire

>>> **Acide lactique** : Voir acidose lactique.

>>> **Acidose lactique** : Elle correspond à une augmentation du taux d'acide lactique (sous forme de lactates) dans le plasma sanguin, accompagnée d'une baisse du pH, du CO<sub>2</sub> total et des bicarbonates. Pour approvisionner les cellules en énergie, les mitochondries utilisent du glucose et produisent de l'acide lactique. Certains médicaments, tels que les analogues nucléosidiques peuvent être à l'origine d'une acidose lactique en raison de leur toxicité mitochondriale (atteinte mitochondriale de la chaîne respiratoire). Les symptômes sont : douleurs abdominales, vomissements, perte de l'appétit, troubles hépatiques et pancréatiques, douleurs musculaires. Valeurs usuelles 0,63 à 2,44 mmol/l (57 à 220 mg/l) dans le plasma. Prélèvement à jeun, pratiqué sans garrot.

>>> **Adipocyte** : Cellule ronde du tissu adipeux (grasse) qui contient une volumineuse gouttelette lipidique. Elle joue un rôle essentiel dans la synthèse des lipides (lipogénèse), dans leur stockage et dans leur libération (lipolyse).

>>> **AFSSaPS** (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) : Agence au sein de laquelle se trouve la Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques. Son objectif est de garantir l'indépendance, la compétence scientifique, le bon fonctionnement des études et des contrôles en ce qui concerne la fabrication, le développement, l'évaluation des propriétés thérapeutiques et l'usage des médicaments, ceci afin d'en assurer le meilleur coût possible, la protection de la santé publique, la sécurité des patients et d'accompagner la recherche pharmaceutique. C'est l'agence qui délivre les AMM et les ATU.

>>> **AMM** (Autorisation de Mise sur le Marché) : Procédure administrative qui autorise un laboratoire pharmaceutique à commercialiser une molécule, en France, selon des indications préalablement définies. Une AMM est délivrée par l'AFSSaPS. Le produit devient alors un médicament, disponible d'abord à l'hôpital puis dans les pharmacies de ville. Un nouveau type d'AMM dite "accélérée" reposant sur des études de plus courte durée et donc moins approfondies, permettrait aux patients en échappement thérapeutique d'avoir plus rapidement accès à de nouvelles molécules.

>>> **Analogues Nucléosidiques ou INTI** (Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse) : Les analogues nucléosidiques sont des composés de synthèse, utilisés dans les traitements contre le VIH et les hépatites. Ils ressemblent aux nucléosides naturels, lesquels s'alignent pour former

l'ADN. L'AZT comme le d4T sont des analogues de la thymidine, tandis que la ddC comme le zTC sont des analogues de la cytidine. Pour être actifs les analogues nucléosidiques doivent être phosphorylés par la cellule. Sous leur forme triphosphorylée, ils s'incorporent à la chaîne d'ADN en formation lors de la transcription de l'ARN du virus et en bloquent l'étape finale. Ils interviennent également dans les processus naturels de multiplication cellulaire. Leur toxicité, en particulier au niveau des mitochondries, a été mise en évidence chez l'adulte et chez l'enfant.

>>> **ANRS** (Agence Nationale de Recherches sur le Sida) : Agence qui initie et coordonne une grande partie de la recherche biomédicale réalisée sur le sida, en France ou en collaboration avec d'autres pays. Depuis fin 1998, sa compétence s'étend au domaine des hépatites et particulièrement de l'hépatite C. Ses fonds sont publics. En 2001, son directeur est le Pr M. Kazatchkine.

>>> **Antioxydants** : Substances qui inhibent les réactions d'oxydation et semblent capables de capturer les radicaux libres. Elles sont produites par l'organisme, mais sont apportées quotidiennement par l'alimentation. En cas de carence, une supplémentation peut être nécessaire. On classe parmi les antioxydants : les vitamines A, C, E, le sélénium, le zinc et les acides gras Omega 3.

>>> **Antiprotéase ou Inhibiteur de protéase ou IP** : Antiviral, utilisé dans le traitement du VIH, qui agit en inhibant la protéase du virus (enzyme qui participe à la reconstruction des protéines virales à l'intérieur de la cellule). Voir Invirase® ou Fortovase®, Crixivan®, Norvir®, Viracept®, Agénérase®, Kalétra®.

>>> **Atherome** : Dépôt de plaques de cholestérol rétrécissant les artères.

>>> **Atherogène** : Qui génère ou qui facilite l'apparition de lésions de la paroi des artères (lésions accompagnées de dépôts lipidiques).

>>> **Atherosclerose** : Rétrécissement (et durcissement) des artères par une plaque d'athérome.

>>> **ATU** (Autorisation Temporaire d'Utilisation) : Autorisation permettant aux malades d'avoir un accès précoce aux médicaments avant ou hors AMM.

>>> **ATU nominative** : Demandée par un clinicien pour un patient donné, pour un médicament dont le développement

en est encore à un stade précoce (phase II). La demande du clinicien est adressée par le pharmacien de l'hôpital à l'AFSSaPS qui la transmet au laboratoire. Après expertise du dossier et en cas d'avis favorable, l'AFSSaPS transmet l'ATU par fax au pharmacien et en informe le prescripteur.

>>> **ATU de cohorte** : Les patients répondant aux critères de la cohorte sont traités et surveillés selon un protocole établi par l'AFSSaPS et le laboratoire, et peuvent ainsi obtenir un médicament, dont le développement est plus avancé que précédemment (Phase III). Souvent le dossier d'AMM est en préparation voire même en cours d'expertise. La demande est adressée au Centre de gestion de l'ATU et l'accord de chaque CISIH est requis. Le produit est alors disponible auprès du pharmacien hospitalier.

La durée des ATU de cohorte est d'un an, parfois renouvelée. La durée de l'ATU nominative correspond à la durée du traitement. La plupart des firmes rendent le médicament disponible à titre onéreux.

>>> **Bilan lipidique** : Liste d'examens sanguins nécessaires pour mettre en évidence les dyslipémies ou troubles du métabolisme lipidique. Ces analyses comprennent essentiellement la détermination du taux de cholestérol, du HDL cholestérol et LDL cholestérol, des triglycérides, des apolipoprotéines A et B. Les traitements anti-VIH amènent souvent une hypercholestérolémie (cholestérol trop élevé) et une hypertriglycéridémie (triglycérides trop élevés). C'est par ailleurs un signe possible de pancréatite.

>>> **Carotide** : Artère qui transporte le sang du cœur vers la tête.

>>> **CCPPRB** : Comité de Consultation pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale. Ce comité émet un avis à chaque fois qu'un essai thérapeutique est mis en place, en vue de ne nuire aux patients participant à l'essai, ni sur le plan éthique, ni sur le plan médical. Un tel comité existe dans chaque établissement hospitalier où est conduit un essai. Il dispose d'un droit de veto.

>>> **Cholesterol** : Son dosage fait partie du bilan lipidique. Il entre dans la composition des lipoprotéines sériques sous forme soit de HDL cholestérol, soit de LDL cholestérol. Le second est responsable de maladies cardio-vasculaires.

>>> **Coronaropathie** : Maladie des artères coronaires, vaisseaux qui irriguent le muscle cardiaque.

>>> **Cytokines** : Protéines produites par les lymphocytes, les monocytes et les macrophages. Elles ont un rôle de stimulation ou d'inhibition, c'est-à-dire de régulation des phénomènes immunitaires. Les interleukines sont des cytokines.

>>> **Cytolyse hépatique** : Mort par lyse des cellules hépatiques.

>>> **Co-enzyme Q10** : Analogue des molécules de la chaîne respiratoire des mitochondries capable de dégrader les radicaux libres (antioxydant).

>>> **Densitométrie** : Mesure de la densité osseuse (minéralisation de l'os) par une source de rayons X.

>>> **DEXA ou Dual-Energy X-ray Absorptiometry** : Technique d'absorptiométrie permettant de mesurer la masse graisseuse intra-abdominale péri-viscérale.

>>> **DHEA ou DéHydroEpiAndrostérone** : Hormone naturelle sécrétée par les glandes surrénales et dont le taux sanguin diminue avec l'âge. Un apport complémentaire serait susceptible de pallier au vieillissement. Son efficacité chez les patients séropositifs pour lutter contre la fatigue et la dépression, reconstituer la masse musculaire ou améliorer le métabolisme lipidique reste à confirmer.

>>> **Diabète** : Ce mot désigne le plus souvent un diabète sucré, avec présence de glucose dans les urines et une augmentation du taux de glucose dans le sang (glycémie). Un régime alimentaire peut parfois suffire pour normaliser le glucose sanguin, mais un traitement par des antidiabétiques oraux (ex. Metformine) ou par de l'insuline (voie sous cutanée) est le plus souvent nécessaire.

>>> **DMI 2** : Dossier épidémiologique, Médical et économique de l'Immunodéficience humaine (dans sa version 2). Système d'information lié au fonctionnement des CISIH pour suivre les patients hospitalisés ou consultants. Cette banque de données informatisée comprend des informations sur plus de 70 000 patients suivis à l'hôpital.

>>> **Dosage plasmatique** : Examen par lequel on évalue la quantité d'un médicament présent dans le sang. Un dosage est pratiqué afin de corriger une trop faible ou trop forte concentration du produit, en cas d'intolérance, de toxicité et également pour contrôler la régularité des prises. Le dosage plasmatique trouve sa place chaque fois que des interactions médicamenteuses sont possibles, lors de l'initiation d'un traitement, ainsi qu'en cas d'échec thérapeutique.

>>> **Dyslipémie** : Troubles du métabolisme des lipides.

>>> **EATG (European AIDS Treatment Group)** : Regroupement d'activistes de 20 pays européens, concernés par les traitements et la recherche sur le sida.

>>> **Effet indésirable** : Souvent appelé "effet secondaire". Selon la définition de l'OMS : toute réaction nocive et non recherchée survenant de façon fortuite chez certains sujets

soumis à un traitement par un ou plusieurs médicaments (éruptions, diarrhées, vertiges, fatigue...), ceci à des fins thérapeutiques, prophylactiques ou diagnostiques. Au cours d'une affection de longue durée, les effets indésirables doivent toujours être pris en compte afin de permettre aux patients la meilleure observance possible.

>>> **EMEA** (*European Medical Evaluation Agency*) : Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments, à laquelle participent les agences nationales. L'AFSSaPS y représente la France.

>>> **Encéphale** : Ensemble des centres nerveux contenus dans la boîte crânienne. Il est constitué par le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral.

>>> **Encéphalite** : Affection cérébrale de caractère inflammatoire.

>>> **Encéphalopathie** : Ce sont l'ensemble des pathologies cérébrales.

>>> **Essai thérapeutique** : Méthode d'étude d'un nouveau traitement par comparaison avec un traitement classique de référence ou par comparaison avec un placebo (ce dernier est souvent remis en cause pour des raisons éthiques).

Les études chez l'homme sont divisées en quatre phases.

**Phase I** : Etude des tolérances biologique et clinique, de la toxicité, à différentes doses.

**Phase II** : Etude d'efficacité thérapeutique et recherche des doses optimales.

**Phase III** : Correspond souvent à plusieurs essais comparatifs pour apprécier l'effet thérapeutique et les effets indésirables à moyen terme. Cette phase débouche éventuellement sur une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

**Phase IV** : Etude permettant d'affiner les connaissances sur un médicament, de mieux préciser les modalités de son utilisation, de recueillir le plus d'informations possible sur la tolérance du produit, l'apparition d'une toxicité ou d'effets indésirables non identifiés préalablement. C'est la phase dite de pharmacovigilance, elle correspond aux conditions habituelles de prescription.

>>> **FDA** (*Food and Drug Administration*) : Équivalent de l'AFSSaPS aux Etats-Unis.

>>> **Fibrates** : Famille de médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang. Des interactions médicamenteuses avec les traitements anti-VIH sont probables, leur prescription dans ce cadre est souvent contre-indiquée. Exemples : Fénofibrate®, Lipanthyl®, Lipur®.

>>> **HDL / LDL** : Voir lipoprotéines.

>>> **Hépatite** : Du grec hepatos : foie. Affection inflammatoire du foie. Terme employé pour désigner toutes les atteintes du tissu cellulaire hépatique, qu'elles soient de nature infectieuse, toxique, médicamenteuse ou immunologique. On connaît actuellement 6 variétés d'hépatites virales. Ce sont principalement l'hépatite A à évolution bénigne, l'hépatite B, dont 10 % des cas évoluent vers la cirrhose et parfois un cancer, l'hépatite C, dont 60 % des cas évoluent vers des formes chroniques (cirrhoses et cancers), l'hépatite D ou delta, extrêmement grave. Restent l'hépatite E, peu répandue, mais grave chez la femme enceinte et l'hépatite G, de découverte récente.

>>> **Hépatocyte** : Volumineuse cellule qui constitue le tissu du foie. Elle assure les fonctions hépatiques de synthèse et d'élimination.

>>> **Homocystéinémie** : Concentration sanguine ou plasmatique en homocystéine. L'homocystéinémie est un acide animé soufré. Si son métabolisme est perturbé avec une accumulation, il peut y avoir des désordres vasculaires et des accidents thromboemboliques.

>>> **Hormone de croissance ou somatotrophine - Growth hormone (GH) en anglais** : Hormone naturelle, synthétisée et secrétée par les cellules du lobe antérieur de l'hypophyse. Elle stimule la croissance corporelle. Elle est produite actuellement par une technique de recombinaison génétique. Son évaluation dans le cadre du wasting-syndrome montrerait un effet bénéfique (reprise de masse musculaire). Son utilisation chez des patients séropositifs porteurs d'anomalies métaboliques, associées à un syndrome lipodystrophique, dues aux traitements antirétroviraux, est en cours, en dépit d'effets indésirables certains.

>>> **Hypercholestérolémie** : Excès de cholestérol dans le sang.

>>> **Hyperlactatémie** : Excès de lactate dans le sang.

>>> **Hyperlipidémie** : Excès de lipides dans le sang (triglycérides ou cholestérol).

>>> **Hypertriglycéridémie** : Excès de triglycérides dans le sang.

>>> **Hypersensibilité** : On nomme ainsi le syndrome d'hypersensibilité aux médicaments observé chez les patients (particulièrement chez les patients séropositifs). Il n'atteint pas que la peau. Lui sont associés fréquemment des lésions viscérales, des atteintes hépatiques, rénales et respiratoires. Parmi les manifestations cutanées on trouve les syndromes de Stevens Johnson (érythème grave étendu à toutes les parties du corps) et de Lyell (forme foudroyante d'allergie médicamenteuse cutanée souvent mortelle).

>>> **Incidence** : Nombre de cas d'une maladie (ou de personnes malades) pendant une période donnée et dans une population donnée. Elle s'exprime en général en pourcentage par rapport au nombre d'individus.

>>> **Inhibiteur de fusion** : Molécule capable d'empêcher la fusion entre l'enveloppe du virus VIH et la membrane cellulaire. La fusion se fait d'une part entre le complexe de 2 glycoprotéines de l'enveloppe virale (**gp 120 / gp 41**) et de l'autre, les récepteurs des cellules cibles (**CD4 et co-récepteurs CCR5 ou CXCR4**). Exemple d'inhibiteurs de fusion : le T20, le T1249.

>>> **INNTI (Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse)** : Classe de médicaments agissant au niveau de la transcriptase inverse du VIH mais de manière différente des analogues nucléosidiques. Ils bloquent la transcriptase en se fixant sur les sites actifs de cette enzyme et l'empêchent de fonctionner. Molécules actuellement disponibles : la delavirdine, la névirapine et l'éfavirenz.

>>> **Intolérance au glucose** : Lors d'une intolérance au glucose, celui-ci reste plus longtemps dans le sang car les cellules des tissus périphériques sont moins sensibles à l'insuline.

>>> **Insuline** : Hormone sécrétée par le pancréas. Son rôle est de réguler la glycémie (taux de glucose dans le sang). Elle est utilisée dans le traitement du diabète.

>>> **Insulino-résistance** : Etat physiopathologique au cours duquel une augmentation du taux d'insuline est nécessaire pour maintenir la glycémie à une valeur normale. Au stade précoce de l'insulino-résistance, les taux d'insuline augmentent pour compenser la résistance, ce qui permet à la glycémie de rester normale. Avec le temps, la sécrétion pancréatique peut diminuer et une hyperglycémie et un diabète peuvent en résulter. L'insulino-résistance fait partie des anomalies métaboliques (et corporelles) constatées chez les patients séropositifs traités par une association d'antirétroviraux. Elle est sans doute le phénomène central de ces anomalies.

>>> **Interaction médicamenteuse** : Action réciproque s'exerçant entre deux ou plusieurs médicaments prescrits simultanément à un patient. Il peut en résulter des modifications importantes en termes d'efficacité ou d'effets secondaires. La connaissance des interactions médicamenteuses est un domaine capital de la pharmacologie.

>>> **Ischémie** : Déficit d'apport sanguin à un tissu en raison de la constriction ou l'obstruction d'un vaisseau sanguin.

>>> **Lactate** : Produit de dégradation anaérobie (sans oxygène) du glucose.

>>> **Lipoatrophie** : Voir lipodystrophie.

>>> **Lipodystrophie** : Cette appellation recouvre plusieurs syndromes différents, qui peuvent s'associer, lesquels correspondent à des troubles du métabolisme des graisses. D'une part, la perte de masse graisseuse ou lipoatrophie, affectant particulièrement le visage, les membres supérieurs et inférieurs, les fesses (elle ne doit pas être confondue avec le syndrome de dénutrition ou wasting-syndrome) et d'autre part une obésité tronculaire avec graisse périviscérale, d'une hypertrophie mammaire et d'une masse graisseuse (bosse de bison) au niveau de la nuque. Enfin la dyslipémie (anomalies des lipides sanguins) est parfois incluse, à tort, dans le terme de lipodystrophie. Elle est mise en évidence par le bilan lipidique avec dosage du cholestérol et des triglycérides dans le sang. Voir bilan en fin de glossaire.

>>> **Lipomateuse** : Etat pathologique caractérisé par la présence de nodules graisseux sous cutanés au niveau du tronc, des bras et des cuisses.

>>> **Lipoprotéines** : Molécules formées par l'association de protéines et de lipides. Les lipoprotéines sériques sont classées en lipoprotéines de haute densité (HDL, *High Density Lipoproteins*) et lipoprotéines de base densité (LDL, *Low Density Lipoproteins*). Le cholestérol sanguin entre dans la composition des lipoprotéines. Le cholestérol contenu dans les lipoprotéines lourdes ou HDL cholestérol protège contre les accidents cardio-vasculaires, par contre le LDL cholestérol est athérogène.

>>> **Metformine** : Médicament utilisé dans le diabète, par voie orale. Son action s'exerce au niveau hépatique et musculaire. Indépendamment de son action sur la glycémie, la Metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique en réduisant le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les triglycérides.

>>> **Mitochondrie** : Micro-organisme présent dans le cytoplasme de la cellule, ayant un rôle essentiel dans les phénomènes d'oxydation. Elle possède une double membrane et abrite des chaînes d'enzymes qui interviennent dans la respiration cellulaire. Certains antirétroviraux, comme les analogues nucléosidiques, ont une toxicité mitochondriale qui provoque une modification du métabolisme cellulaire et une augmentation de l'acide lactique. Ceci a été constaté chez l'adulte comme chez l'enfant.

>>> **Myopathie** : Affection qui s'attaque aux muscles.

>>> **Neuropathie périphérique** : Terme général qui indique l'existence d'une affection du système nerveux périphérique. Elle peut être la conséquence d'une infection virale ou de la prise de certains médicaments, parmi lesquels les antirétro-

viraux. Les symptômes sont : fourmillement des extrémités, sensations de brûlures, crampes.

>>> **Omega 3** : On nomme ainsi des acides gras polyinsaturés contenus principalement dans les huiles de poissons. Leur apport régulier par l'alimentation ou par supplémentation semble bénéfique. Le Maxepa® qui est constitué d'Omega 3 polyinsaturés est prescrit en cas d'excès de triglycérides.

>>> **Ostéonécrose** : Nécrose du tissu osseux d'origine infectieuse ou non, caractérisée par une dégénérescence des cellules osseuses (ostéocytes) et constatée le plus souvent au niveau de la tête fémorale. Le traitement se fait par la chirurgie, la douleur est calmée par des antalgiques.

>>> **Ostéoporose** : Atrophie du tissu osseux, constatée au cours d'un examen radiologique chez les femmes, souvent après la ménopause et de plus en plus fréquemment, au cours de la maladie à VIH. L'os se trouve fragilisé. Il y a, dans ce cas, une diminution de la masse osseuse.

>>> **Pancréatite** : Terme employé pour désigner tous les états inflammatoires du pancréas. Une pancréatite peut être aiguë ou chronique. Elle se traduit par une augmentation de l'amylase sanguine et urinaire ainsi que de la lipase. La ddl est parfois responsable de pancréatite.

>>> **Pharmacovigilance** : Branche de la pharmacologie consacrée à l'étude et la prévention des effets indésirables des médicaments.

>>> **Prévalence** : Nombre de cas d'une maladie, dans une population donnée, depuis le début du comptage. Dans l'infection à VIH, c'est le nombre de cas de personnes contaminées depuis le début de l'épidémie en France, c'est-à-dire depuis 1979/1980.

>>> **Pyruvate** : Produit de la transformation du lactate par l'enzyme lactate deshydrogenase.

>>> **Scanner** : Examen radiologique qui permet de distinguer d'infimes variations des éléments qui composent un tissu et d'obtenir des images très détaillées d'un organe. Cet examen est couramment utilisé pour rechercher des lésions infectieuses ou tumorales.

>>> **Statines** : Famille de médicaments utilisés pour abaisser le taux du cholestérol sanguin, plus particulièrement le cholestérol LDL. Leur prescription doit s'accompagner d'une surveillance hépatique. Des atteintes musculaires peuvent conduire à un arrêt du traitement. Des interactions avec les traitements anti-VIH sont possibles. Exemples: Pravastatine (Elisor®, Vasten®). Simvastatine (Zocor®).

>>> **Stéatose** : Surcharge en lipides (triglycérides) du cytoplasme cellulaire. Ce phénomène peut se produire au niveau des hépatocytes par dégénérescence ou par infiltration.

>>> **Tolérance** : Aptitude de l'organisme à supporter sans symptômes néfastes l'action d'un médicament, d'un agent chimique ou physique particulier.

Au sens pharmacologique du terme, signifie la capacité acquise progressivement de supporter des doses croissantes d'un produit sans effet indésirable grave.

>>> **Tomodensitométrie** : Voir scanner.

>>> **Triglycérides** : Les triglycérides représentent la forme de stockage des acides gras dans l'organisme. Leur dosage se pratique dans le sang, avec celui du cholestérol et fait partie du bilan lipidique. L'augmentation des triglycérides peut apparaître au cours de traitements par des antirétroviraux. Cette augmentation peut aussi être le signe d'une pancréatite.

>>> **Trombose** : Formation d'un caillot dans un vaisseau sanguin.

>>> **Vacances Thérapeutiques** : Période d'arrêt complet d'un traitement. Elles peuvent être décidées par le patient et son clinicien, pour différentes raisons : troubles métaboliques, épuisement, fatigue psychique, échec virologique. Le suivi médical de cette période doit être particulièrement attentif. Si l'interruption a été soigneusement préparée, en particulier en tenant compte des demi-vies de chaque molécule du traitement, il est souvent possible de reprendre le même traitement après la période d'arrêt.

>>> **VLDL (very low density lipoprotéine)** : Sert à transporter des lipides endogènes.

*Note : Le glossaire est extrait d'un glossaire plus complet édité par Act Up-Paris.*

# Coordonnées des intervenants

- >>> Dr Stéphane BLANCHE  
Immunologie Hématologie Pédiatrique – Hôpital Necker  
149 /161, rue de Sèvres  
75743 Paris cedex 15  
tél. 01 44 49 48 24 – fax 01 44 49 48 18
- >>> Dr Annie BOUXIN-METRO  
Cellule de recherche clinique – ANRS  
101, rue de Tolbiac  
75013 Paris  
tél. 01 53 94 60 35 – fax 01 53 94 60 02
- >>> Pr Patrick CHARIOT  
Département de pathologie – Hôpital Henri-Mondor  
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny  
94010 Créteil cedex  
tél. 01 49 81 27 32 – fax 01 49 81 27 33
- >>> Dr Dominique COSTAGLIOLA  
INSERM/SC4 – Faculté de Médecine Saint-Antoine  
27, rue de Chaligny  
75571 Paris cedex 12  
tél. 01 40 01 14 64 – fax 01 43 07 39 57
- >>> Philippe DUNETON  
AFSSaPS  
143 /147, boulevard Anatole France  
93285 Saint-Denis cedex  
tél. 01 55 87 30 14 – fax 01 55 87 30 12
- >>> Bernard DUPUIS  
Commission de transparence – AFSSaPS  
143 /147, boulevard Anatole France  
93285 Saint-Denis cedex  
tél. 01 55 87 38 44 – fax 01 55 87 38 42
- >>> Ségolène DURAN  
Observatoire Régional de la Santé – INSERM U 379  
23, rue Stanislas Torrents  
13005 Marseille  
tél. 04 91 59 89 00 – fax 04 91 59 89 27
- >>> Dr Yann GERARD  
Service des maladies infectieuses – Hôpital Gustave Dron  
Rue du Président Coty  
59200 Tourcoing  
tél. 03 20 69 45 95 – fax 03 20 69 45 89
- >>> François HOUYEZ  
European Aids Treatment Group  
Windener Strasse 33  
40227 Dusseldorf / Allemagne  
tél. 00 49 211 78 83 481 – fax 00 49 211 78 85 414
- >>> Dr Carmen KREFT-JAÏS  
Pharmacovigilance – AFSSaPS  
143 /147, boulevard Anatole France  
93285 Saint-Denis cedex  
tél. 01 55 87 35 33 – fax 01 55 87 35 32
- >>> Aude LALANDE  
Act Up-Paris  
BP 287  
75525 Paris cedex 11  
tél. 01 48 06 13 89 – fax 01 48 06 16 74
- >>> Dr Francis LALLEMAND  
Service des maladies infectieuses et tropicales –  
Hôpital Rothschild  
33, boulevard de Picpus  
75571 Paris cedex 12  
tél. 01 40 19 30 35 – fax 01 40 19 34 58
- >>> Dr Patrick MERCIE  
Service de médecine interne et des maladies infectieuses –  
Hôpital Haut Lévêque  
5, avenue de Magellan  
33604 Pessac  
tél. 05 56 55 64 83 – fax 05 56 55 64 84
- >>> François MEYER  
Affaires médicales – AFSSaPS  
143 /147, boulevard Anatole France  
93285 Saint-Denis cedex  
tél. 01 55 87 32 76 – fax 01 55 87 32 72
- >>> Anne REYMONDIER / Jean-Marc LAURENT-VO  
DEDIM – AFSSaPS  
143 /147, boulevard Anatole France  
93285 Saint-Denis cedex  
tél. 01 55 87 37 47 – fax 01 55 87 37 42
- >>> Pr Jacques REYNES  
Service des maladies infectieuses et tropicales – CISIH –  
Hôpital Gui de Chauliac  
34295 Montpellier cedex 5  
tél. 04 67 33 77 25 – fax 04 67 33 77 60
- >>> Pierre RICORDEAU  
Direction de la Sécurité Sociale – DGS  
1, place Fontenoy  
75320 Paris 07 SP  
tél. 01 40 56 73 63 – fax 01 40 56 59 98
- >>> Dr Laurent ROUDIERE  
Service d'immunologie clinique – Hôpital Necker  
149, rue de Sèvres  
75015 Paris  
tél. 01 44 49 52 62 – fax 01 44 49 54 40
- >>> Hélène SAINTE-MARIE  
Sous-direction de la politique des produits de santé –  
Direction Générale de la Santé  
1, place Fontenoy  
75320 Paris 07 SP  
tél. 01 40 56 60 58 – fax 01 40 56 47 92
- >>> Dr Denis SMADJA  
Pharmacovigilance – AFSSaPS  
143 /147, boulevard Anatole France  
93285 Saint-Denis cedex  
tél. 01 55 87 35 29 – fax 01 55 87 35 32
- >>> Jean-Paul VIARD  
Service d'immunologie clinique – Hôpital Necker  
149 /161, rue de Sèvres  
75743 Paris cedex 15  
tél. 01 44 49 52 62 – fax 01 44 49 54 40
- >>> Pr Daniel VITTECOQ  
Unités des maladies infectieuses et tropicales –  
Hôpital Paul Brousse  
12 /14, avenue Paul Vaillant Couturier  
94804 Villejuif cedex  
tél. 01 45 59 38 70 – fax 01 45 59 36 16
- >>> Pr Jacques WAYNBERG  
Institut de sexologie  
57, rue Charlot  
75003 PARIS  
tél. 01 42 71 10 30 – fax 01 42 71 51 15

# LE TRT-5

## >>> Actions Traitements

190, boulevard de Charonne – 75020 Paris  
Tél. 01 43 67 66 00 – Fax 01 43 67 37 00  
Serge LeCoz / e-mail : lecoz@trt-5.org  
Jean-Louis Fraysse / e-mail : fraysse@trt-5.org  
Frank Rodenbourg / e-mail : rodenburg@trt-5.org  
Bruno Jaeger / e-mail : jaeger@trt-5.org  
Pierre-Jean-Lamy / e-mail : lamy@trt-5.org  
Marek Korzec / e-mail : korzec@trt-5.org

## >>> Aides Fédération Nationale

Tour Essor – 14, rue Scandicci – 93508 Pantin cedex  
Tél. 01 41 83 46 46 – Fax 01 41 83 46 19  
Emmanuel Trenado / e-mail : trenado@trt-5.org  
Bruno Spire / e-mail : spire@trt-5.org  
Marianne L'Hénaff / e-mail : lhenaff@trt-5.org

## >>> Act Up-Paris

BP 287 – 75525 Paris cedex 11  
Tél. 01 48 06 13 89 – Fax 01 48 06 16 74  
Didier Lestrade / e-mail : lestrade@trt-5.org  
Maryvonne Molina / e-mail : molina@trt-5.org  
Younes Mezziane / e-mail : mezziane@trt-5.org  
Samuel Somen-Weller / e-mail : somen-weller@trt-5.org  
Gérald Sanchez / e-mail : sanchez@trt-5.org

## >>> Arcat

94/102, rue de Buzenval – 75020 Paris  
Tél. 01 44 93 29 29 – Fax 01 44 93 29 30  
Françoise Thuret / e-mail : thuret@trt-5.org  
Miguel-Ange Garzo / e-mail : garzo@trt-5.org

## >>> SolEnSi

72, rue Orfila – 75020 Paris  
Tél. 01 44 62 69 29 – Fax 01 44 62 82 62  
Daniel Semré / e-mail : semre@trt-5.org

## >>> Nova Dona

104, rue Didot – 75014 Paris  
Tél. 01 43 95 81 75 – Fax 01 43 95 81 76  
Christian Huchet / e-mail : huchet@trt-5.org

## >>> Sida info Service

190, boulevard de Charonne – 75020 Paris  
Tél. 01 44 93 16 44 – Fax 01 44 93 16 00  
Maxime Journiac / e-mail : journiac@trt-5.org

## >>> Coordination :

### Véronique Collard – TRT-5

Tour Essor – 14, rue Scandicci – 93508 Pantin cedex  
Tél. 01 41 83 46 11 – Fax 01 41 83 46 19  
E-mail : collard@trt-5.org

### Didier Lestrade – Act Up-Paris

4, rue du marché Saint-Honoré – 75001 Paris  
Tél. 01 49 27 99 15  
E-mail : lestrade@trt-5.org

**Nous tenons à remercier pour leur soutien scientifique, financier ou logistique :** Suzanne Guglielmi / Direction Générale de la Santé – Catherine Chardin / Direction Générale de la Santé – Ensemble contre le Sida – L'Agence Nationale de Recherches sur le Sida – L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – Boeringher Ingelheim – Abbott – Serono – Bristol Myers Squibb – Aventis Pasteur – DuPont Pharma – Vertex – Produits Roche – Glaxo-SmithKline.