



RéPi 86

EFFETS INDÉSIRABLES PAS SI SECONDAIRES

Un effet indésirable est une « réaction nocive et non voulue due à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées ». Diarrhées, lipodystrophie, fatigue, hyperglycémie, troubles digestifs, problèmes hépatiques ou rénaux, cauchemars ; et combien d'autres cauchemars justement? Alors même qu'ils peuvent transformer la vie quotidienne en parcours du combattant, voire provoquer un décès prématuré, les effets indésirables sont souvent mal pris en compte, tant dans la prise charge thérapeutique que dans la recherche.

Comment en parler avec ses médecins, infectiologue et généraliste ?
Comment se coordonnent ces derniers pour mieux cerner les effets indésirables ?
Ces effets sont-ils suffisamment pris en compte dans les essais cliniques ?
Comment signaler des effets indésirables ?
Où en est la pharmacovigilance après le scandale du Médiator et la loi du 29 décembre 2011 sur le médicament ?

invitéEs :

Bernard Delorme, Chef de l'Unité Information des Patients et du Public de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire.

Alpha Diallo, Responsable de la Mission Vigilance des Essais Cliniques de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites (ANRS)

Jacques Gasnaut, Neurologue, CHU de Bicêtre.

Cécile Goujard, Médecin, CHU de Bicêtre. Membre du Comité Scientifique et Médical de Sidaction.

Xavier Rey-Coquais, Actif Santé



EFFETS INDÉSIRABLES

Pas si secondaires

Présentation des résultats de l'enquête PRELUDE par Xavier Rey-Coquais

L'objectif de cette enquête était de décrire les facteurs affectant la vie des personnes vivant avec le VIH et d'évaluer la concordance entre les médecins et les participantEs, c'est-à-dire comparer si la perception de la vie du malade, de ses difficultés, de ses attentes était la même pour le médecin et ce dans trois dimensions : physique, neuropsychologique et vie quotidienne.

Le critère d'inclusion majeur était d'être traité depuis au moins cinq ans. La méthode consistait en un auto-questionnaire remis au patient et un questionnaire rempli par son médecin. Les questionnaires ont été rédigés par des PVVIH des associations Actif Santé, Arcat et Ikambere, en collaboration avec des professionnels : Agnès Certain (pharmacienne au CHU Bichat-Claude Bernard de Paris), Olivier Bouchaut (CHU d'Avicenne, Bobigny), Rosemary Dray-Spira (Inserm U687, Villejuif) et Philippe Ngo Van, Cecile Hauville (Abbott).

1017 auto-questionnaires ont été étudiés. La moyenne d'âge des participantEs était de 47 ans ; il y avait 7 hommes pour 3 femmes ; 52% avait le même médecin depuis plus de dix ans ; l'ancienneté de la séropositivité était de 15 ans (+/- 6 ans) ; la durée sous traitement antirétroviral de 12 ans (+/- 4 ans) ; le médecin considérait qu'il y avait un contrôle virologique dans 90% des cas.

Concernant les comorbidités*, 26% avaient des troubles métaboliques, et 20% étaient en surpoids. 22% avaient des infections dont 15% co-infectés VIH/VHC.

73% des participantEs ont rapporté des modifications corporelles qui ont eu une répercussions sur leur vie quotidienne pour 60% d'entre elles. Le médecin lui n'en détecte que 52%.

Cette étude, qui comporte beaucoup de données sera ouverte aux chercheurs afin d'être travaillée sur les aspects particuliers qui ont été soulevés. Par exemple, parmi les effets marquants, on a pu voir que 21% des participantEs ont rapporté des diarrhées gênantes au cours des trois derniers mois, alors que le médecin ne s'en aperçoit que pour 10%. La limite de l'étude n'a pas permis de mesurer le degré de gêne dans la vie sociale et le travail des PVVIH et l'éventualité de changer de traitements.

Des troubles neuropsychologiques ont été rapportés par 90% des personnes alors que les médecins n'en n'ont détecté que la moitié. Cette différence est

énorme. De là a été extraite une autre donnée, celle sur le sommeil. Près de 60% des PVVIH interrogées se disent non satisfaites de leur sommeil, et parmi elles 75% se plaignent d'un réveil précoce, 34% de cauchemars, et 70% ont des difficultés à s'endormir. Concernant l'observance, 44% ont répondu avoir pensé à arrêter leur traitement. Est-ce qu'ils l'ont fait ? Dans les faits, oui, puisque 33% l'ont fait plus d'un jour dont 25% en ont parlé à leur médecin.

Autre enseignement intéressant, celui sur les médecines alternatives, qui regroupent médecine traditionnelle et médecine complémentaire (médicaments pour améliorer la santé comme les vitamines, etc.). 44% des personnes utilisent des médicaments en complément. C'est important en pratique médicale, à cause des interactions avec les ARV mais aussi d'un point de vue psychologique, puisque qu'on peut dire que la personne qui prend des vitamines ou des plantes fait attention à sa santé, qu'elle a une démarche proactive.

En conclusion, les résultats de cette analyse montre que la vie avec le VIH est éprouvante, lourde. Si 90% des personnes sont en succès virologique, pour 98% l'impact de ses traitements est important notamment à cause des troubles physiques (80% ont au moins les trois types de troubles). Mais la majorité des participantEs ont confiances en l'avenir (95% grâce à la médecine et aux traitements, 90% à leur médecin, 77% grâce à leur entourage).

L'autre enseignement important c'est la divergence prononcée entre la perception des malades et des médecins sur les troubles ressentis, ce qui signifie plusieurs choses: - le dialogue n'est pas forcément bon mais curieusement les patients font confiance en leur médecin et le gardent longtemps. - il faut augmenter l'offre d'espaces de parole et d'éducation à la santé, pas d'éducation descendante mais d'éducation médecin/patient dans une relation horizontale.

Cette enquête permet d'ouvrir des pistes de réflexion pour améliorer l'accompagnement dans une perspective globale de convergence des soins. Les études pour mieux appréhender les effets indésirables restent toujours d'actualité. Actif Santé a été créé en 2003 sur ce constat. Les malades et les associations souhaitent qu'il y ait le moins d'effets secondaires possibles pour que le traitement soit le plus supportable possible et dans la durée. Ce sujet est absolument central. Dès 1997 Act Up avait alerté sur le fait que les antiprotéases étaient responsables des lipodystrophies et c'est grâce à ses actions qu'il y

a eu des travaux sur les effets secondaires. Il faut rétablir ce dialogue. C'est essentiel, pour les personnes déjà en traitement, mais aussi pour celles qui vont y venir.

Question de la salle

Je m'appelle Gérard, je suis un ancien de la DGS, chef du Bureau de la Recherche.

Je suis à la fois étonné et pas étonné du tout de la discordance entre ce que les médecins pensent et ce que les patients vivent. Parce ce qu'on dit qu'avec le VIH on a construit une relation très particulière, très proche avec nos médecins. Une grande fidélité... on pourrait penser que la parole circule et puis en définitive on s'aperçoit que pour nos médecins, à partir du moment où l'on ne meurt pas tout va bien...alors que ces effets secondaires qui sont de notre quotidien sont pour nous importants.

Je suis aussi très étonné de voir dans cette enquête la discordance entre le médecin et le malade sur l'alcool et le tabac. Ce sont quand même des choses de bases, qui m'étonnent énormément.

Xavier Rey-Coquais

Est-ce que c'est parce que "les médecins ont repris leur pouvoir" ou parce qu'il y a plus de dialogue. Bien souvent nous sommes renvoyés vers un psychologue ou certains effets sont mis sur le compte des soucis etc. Ils peuvent paraître compliquées à analyser dans leur gradient, mais ils sont une vérité pour nous et sont un outil de décision aussi.

Concernant l'alcool et le tabac, c'était très difficile de poser la même question au médecin et au malade. Il y a des problèmes de concordances un peu délicates. Par conséquent ce ne sont pas forcément les données les plus intéressantes.

Jacques Gasnaut

Dans le domaine des consommations d'alcool, de tabac ou d'autres choses, le médecin qui ne vit pas avec le patient, ne peut que s'alimenter avec ce que lui dit le patient.

Gérard

Vous ne pouvez pas dire ça. Dans votre consultation, cela fait partie du B-A BA quand même!

Jacques Gasnaut

Mais quand je dis "il s'alimente", c'est qu'il pose des questions et qu'il recueille les réponses du patient. Il y a des personnes qui répondent de façon très fiable, et d'autres dont les réponses ne sont pas fiables. On le sait. Maintenant ce n'est pas quantifiable.

Xavier Rey-Coquais

Je précise que ce n'était pas l'essentiel de cette étude, ce n'est pas l'enseignement le plus important même si c'est vrai qu'il y a un décalage. Quand on parle alcool, il y a une dimension taboue. Tout le reste, les effets secondaires, les problèmes de sommeil ou les diarrhées, ce n'est *a priori* pas tabou.

Cécile Goujard

L'enquête PREFACE s'est intéressée aux modifications corporelles des aspects de la lipoatrophies, de lipo hypertrophie, et à leur prise en charge. Les participantEs étaient des personnes longuement traitées, avec des traitements successifs. Elle a montré que parmi les personnes subissant des modifications corporelles, y compris sous traitements actuels, il y avait une assez bonne concordance entre médecin et patient (82% en moyenne). Mais cette enquête était centrée sur l'étude des anomalies corporelles, donc à la fois le médecin et le patient répondaient dans ce contexte là et c'est vrai que si la lipodystrophie est traitée de manière un peu périphérique dans une enquête plus large, il y a moins de concordance que si l'enquête est centrée sur un point particulier.

Xavier Rey-Coquais

Il y a un vrai problème de discordance, car bien souvent on a un peu de mal à ce que nos plaintes soient prises en compte. On nous renvoie vers un psychologue ou on met cela sur le compte des soucis ou des problèmes conjugaux. Les effets secondaires peuvent paraître compliquées à analyser dans leur gradient, mais ils sont une vérité pour nous, et un outil de décision aussi.

Question / Sibylla Peron-Garvanoff, d'Act Up-Paris.

J'aimerais savoir si dans l'enquête PRELUDE il y a des données complémentaires disponibles sur les spécificités des femmes, que ce soit sur les réponses aux traitements, les effets secondaires, ou sur la confiance en son médecin ?

Xavier Rey-Coquais

Pas à ma connaissance, malheureusement.

Il y a sans doute des choses à rechercher dans la base de cette étude, mais je ne suis pas sûr.

Cécile Goujard

L'enquête PREFACE a montré que la spécificité chez les femmes c'est qu'il y avait moins de lipoatrophies, et plus de lipo hypertrophie, d'augmentation du volume des seins etc.

Question / Catherine Kapusta-Palmer, d'Act Up-Paris.

Cette enquête est intéressante ; on voit que les préoccupations des médecins sont les comorbidités, et que pour nous les malades, il y a aussi les effets indésirables que nous devons supporter et gérer au quotidien, c'est-à-dire la fatigue, les lipodystrophies etc. Et Xavier l'a dit, pour cela on est souvent renvoyé chez le psy. C'est donc une manière de ne pas prendre en compte et de ne pas considérer ses effets indésirables. Je pense notamment aux femmes, pour travailler sur ces questions et étant moi-même séropositive, je sais que cette question des lipodystrophies n'est pas entendue, pas prise en considération, alors qu'elle a un impact très important sur nos vies, sur la vie affective, sur la vie sociale en plus de notre seule santé. C'est pour cela qu'il est très important qu'on ait des résultats distincts de ceux des hommes, des questions spécifiques, des

essais, des cohortes qui permettaient de répondre aux questions des femmes.

Xavier Rey-Coquais

Il y avait beaucoup de femmes dans le comité qui a préparé cette étude. Mais je ne veux pas balancer. (rires)

Et Cécile Goujard de rappeler le résultat de l'enquête PREFACE relatif à la spécificité chez les femmes : moins de lipoatrophies et plus de lipohypertrophie.

Présentation de la pharmacovigilance en France par Bernard Delorme

La pharmacovigilance est un recueil des effets indésirables. On a tendance à employer le terme d'*effets indésirables*, puisqu'en pharmacovigilance on relève les effets nocifs, mais il ne faut pas oublier que *effets secondaires* c'est intrinsèquement lié à l'action du produit. Dans certains cas il y a des effets secondaires qui sont bénéfiques, je pense notamment à l'aspirine utilisé pendant des siècles comme antipyrétiques*, anti-inflammatoire*, et dont on s'est aperçu qu'il pouvait être aussi un excellent antiplaquettaire*, mais ce sont plutôt des exceptions.

La pharmacovigilance est née, de catastrophes et de crises sanitaires. La plus marquante, et celle qui a vraiment jeté les bases de la pharmacovigilance à la fin des années 60, c'est celle de la thalidomide, et qui a donné lieu à un système de pharmacovigilance mis en place par l'OMS puis en France en 1973.

Les étapes de la pharmacovigilance par rapport à la vie du médicament. Cette vie des phases de recherches, de screening des molécules, où ce qui prime ce sont les exigences technologiques - qu'il soit efficace sur tel mécanisme pathologique, sur tel virus, telle bactérie.

Ensuite c'est la phase des essais cliniques, où on essaie de répondre à des exigences médicales, donc de traitement. Cela s'arrête à la phase de mise sur le marché lorsque ces essais cliniques permettent d'avoir un dossier qui évalue aussi bien l'efficacité que les risques du médicament, et c'est là que commence la vraie vie du médicament qui va durer, se limiter à la phase habituelle de commercialisation, c'est-à-dire les 10 ans de protection d'un brevet, mais qui peuvent être étendus. Là on est vraiment dans des exigences, qui ne sont plus des exigences techniques, ni des exigences strictement médicales, mais des exigences de santé publique.

Alors pourquoi cette surveillance après la mise sur le marché ? Parce que même si les études se sont attachées à évaluer un rapport bénéfices/risques, cela reste toujours incomplet parce que les essais ont été réalisés dans des milieux un peu particulier, le milieu des essais cliniques, qui est fermé, avec des critères d'inclusion et d'exclusion bien particuliers. De ce fait, certaines populations ne peuvent pas y participer et le nombre

de participants est limité. Même si maintenant on voit couramment des dossiers d'AMM qui comprennent plusieurs milliers de patients, quand on passe à la phase de vraie utilisation c'est 30 000, 100 000, voire des millions d'utilisateurs. De plus les essais cliniques sont par nature limités dans le temps, puisqu'ils faits pour déboucher sur une AMM, il n'y a donc pas le recul d'utilisation tel qu'on l'a lorsque le médicament est sur le marché.

La définition de la pharmacovigilance c'est donc l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention. Ce sont ces signaux qu'il faut interpréter, c'est un continuum jusqu'à la prise de décision. C'est un signalement, on recherche des signaux. Il faut aussi bien avoir en perspective que la pharmacovigilance ne permet pratiquement jamais d'avoir de dénominateur: c'est-à-dire que l'on va avoir X effets indésirables mais on n'aura jamais le dénominateur que cela représente par rapport à la population générale. Pour cela il faut des essais spécifiques, des essais cliniques pour vraiment établir une fréquence très précise. Puis ensuite cette phrase de prévention, voire même de réalisations de travaux complémentaires. On va par exemple effectuer une vraie étude épidémiologique avec un groupe contrôle* ou témoin par exemple.

Il y a enfin la phase de prise de décision, c'est-à-dire l'action qui découle de l'identification d'un signal. Ce sont des réponses gradées en fonction de l'importance et de la gravité du signal.

La première étape, c'est de modifier l'information de base qui est contenu dans le résumé des caractéristiques du produit, autrement dit le dictionnaire VIDAL qui est à la disposition des médecins et la notice du médicament, qui est le reflet de l'information stricte donnée au médecin.

Ensuite, il faut vraiment avoir à l'esprit les restrictions de prescriptions d'utilisation, qui est une arme assez particulière que l'on utilise en pharmacovigilance. Ce sont justement les conditions de prescription et de délivrance, notamment l'inscription sur la liste des substances vénéneuses. C'est aussi gradé, ça peut aller jusqu'à la prescription par un type de médecins particuliers, voire à l'extrême, dans des conditions particulières données, en exigeant une information complète du patient. C'est un cas extrême, mais ça arrive de plus en plus.

Ensuite il y a des mesures qui peuvent être vraiment techniques, comme la modification d'un conditionnement. Un exemple, le Di-Antalvic, qui a été récemment retiré du marché. En France nous avons été relativement épargné parce qu'il était conditionné sous forme de blisters, contrairement aux pays anglo-saxons où on utilise beaucoup le pilulier, qui permet d'être avalé facilement par poignée. C'est tout bête, mais ça a une importance fondamentale.

Quand on est arrivé à ces mesures et qu'on voit finalement que le signal persiste, cela implique une révision du bénéfices/risques, et que l'on voit que le signal monte par rapport à l'intérêt thérapeutique, on recalcule l'analyse bénéfices/risques faite lors de la mise sur le marché, aussi bien au niveau France que de l'Europe. A l'extrême, cela peut déboucher sur la mesure d'arrêt de commercialisation ou de retrait du marché.

Une chose qui découle aussi d'une autre crise internationale, celle de l'anti-inflammatoire Vioxx commercialisé à la fin des années 2000, où dès le début on avait des suspicions d'effets cardiovasculaires, on avait des bases théoriques, des bases pharmacologiques pour suspecter mais on n'avait pas la preuve en clinique. Après cette crise on s'est demandé comment prévenir les accidents qu'on suspecte mais qui n'ont pas été mis en évidence lors des essais cliniques. C'est la notion de *plan de gestion des risques*. On met en place un ensemble de mesures, dès la commercialisation de toutes nouvelles substances actives avec une surveillance spécifique où on va s'attacher à aller chercher les signaux pour lesquels on a quelques suspicions. On va également faire des enquêtes spécifiques, voire demander au fabricant - puisqu'on lui demande lors de son dépôt d'AMM les mesures qu'il compte prendre - de mettre en place des études spécifiques qui sont parfois des prolongements des études déjà fournies pour l'AMM ; et également faire des études de prévention : quand on suspecte fortement un effet, de prendre des mesures qui sont susceptibles de les minimiser, ne serait-ce que par bonne information du patient. C'est une étape qui a été vraiment importante puisqu'il n'y avait plus une scission entre la phase des essais cliniques et le passage à la pharmacovigilance classique.

Je vous rappelle que le système de pharmacovigilance se situe maintenant dans un environnement européen. Il y avait différents types de médicaments, parmi les dix mille spécialités qui sont commercialisées en France, et un grand nombre sont des médicaments qui ont été enregistrés en procédure franco-française. Mais de plus en plus de molécules, en particulier les molécules innovantes, arrivent par l'Europe, c'est-à-dire qu'elles sont évaluées par l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne, il y a généralement deux co-rapporteurs, et ensuite la commercialisation impose une vie commune pour ce médicament dans l'ensemble de l'Union Européenne.

En pratique, en quoi consiste la pharmacovigilance ?

Pour les professionnels de santé - à savoir les médecins prescripteurs, les prescripteurs "occasionnels" comme les chirurgiens dentistes ou les sages-femmes, mais aussi les infirmières et les pharmaciens, dispensateur du médicament - c'est une obligation pour tout effet indésirable grave ou inattendu.

Qu'est-ce qu'on entend par effet grave ou inattendu ?

- L'effet grave, peut mettre la santé du patient en danger, entraîner une hospitalisation ou un décès.
- L'effet inattendu, c'est celui dont on n'a pas la notion, ni dans le RCP*, ni dans la notice. Donc un effet qui n'avait pas été identifié lors des essais cliniques, ou dans les éventuelles modifications survenues ensuite au cours de la vie du produit.

Comment les professionnels de santé les déclarent-ils ?

A l'aide d'un formulaire *cerfa*, un peu long à remplir mais on y cherche quatre notions absolument indispensables : le notificateur (la personne qui a identifié l'effet indésirable), les caractéristiques du patient, le produit suspecté, ce qu'il s'est passé de façon succincte.

A partir de ces quatre éléments, on peut déjà prendre en compte un certain nombre de signaux. Donc, en ce qui concerne les notifications faites par les professionnels de santé, on peut considérer que pratiquement les deux tiers des signalements reviennent de l'hôpital, la part de la ville est extrêmement faible. Vous avez par exemple les 9% qui proviennent des généralistes, les pharmaciens 15%, ils sont plus nombreux mais il y a dans ce pourcentage les pharmaciens hospitaliers. Et il y a d'autres professionnels de santé, et dans un certain nombre de cas, les patients eux-mêmes.

Particularité du système français, c'est l'existence de centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), c'est une spécificité qui permet une certaine proximité géographique, avec un réseau qui permet d'améliorer l'évaluation et l'expertise. Si un centre de pharmacovigilance reçoit un signalement il peut revenir plus facilement vers le médecin du CHU ou du territoire géographique proche. Ce sont aussi des centres de renseignements à la disposition des professionnels de santé et des patients eux-mêmes. Il y a plusieurs pistes de recueils des effets indésirables, mais cela converge vers une seule base.

Par exemple les médecins ont la possibilité de déclarer les effets indésirables aux laboratoires pharmaceutiques. Donc en parallèle du circuit des CRPV, il existe une remontée des effets indésirables par les laboratoires pharmaceutiques. Tout cela est consolidé par une base européenne qui est gérée par l'Agence Européenne du Médicament mais de toute façon la finalité c'est que tout converge vers une seule base, quelle que soit l'origine du signal.

En ce qui concerne le patient. Il est impliqué depuis pas mal d'années dans le développement de la déclaration des effets indésirables. De nombreuses réflexions ont été menées, tant au niveau français qu'européen. En France il y a eu notamment avec les associations de patients atteints du VIH un certain nombre d'expérimentations menées avec l'AFSSAPS et qui ont permis l'identification de décalages existants entre ce qui était observé par les professionnels de santé suite à la prescription de traitements antirétroviraux, et ce qui était rencontré par les patients. Les mêmes que dans PRELUDE.

De la même manière qu'avec la crise du Distilbène, à chaque fois une analyse des signaux qui était le fait d'associations de patients. Donc nous nous sommes dit qu'il fallait organiser cela de manière plus transversale, avec une collaboration avec les associations et un groupe spécifique s'est mis en place pour réaliser une étude. Une vingtaine d'associations très variées (patients atteints de maladie osseuses/articulaires, maladie de Parkinson, maladies rares, accidents, etc.) sont rentrées dans

cette étude et ont colligé via une fiche expérimentale. Cela a démarré en 2006, on a rentré 200 effets indésirables. On s'est arrêté volontairement à 200, et ce qu'on a pu constater c'est que finalement un petit nombre de cas étaient déjà signalés, même s'il s'agissait de cas relativement grave. On a vu que 60% des évènements indésirables qui nous étaient signalés étaient des évènements qui répondaient aux critères de gravité que je vous ai présentés tout à l'heure mais finalement une très grande majorité avaient échappé au système de pharmacovigilance.

On a également observé qu'au niveau de la qualité du remplissage, on avait au moins 20% des déclarations qui étaient pratiquement l'équivalent de ce qu'on peut retrouver dans une fiche de déclaration faite par un professionnel de santé.

Ensuite on a eu un deuxième évènement qui nous a permis de mesurer l'efficacité de cette déclaration des évènements indésirables, c'était cette pandémie grippale d'il y a deux ans, l'épidémie H1N1, qui n'a heureusement pas été la pandémie que l'on attendait, mais qui a quand même donné lieu à l'administration d'antiviraux et surtout une vaccination à large échelle.

On a mis en place immédiatement le même système de déclarations qu'on avait utilisé avec les associations de patients et on a eu une remontée des évènements indésirables qui étaient de 1/4 des notifications. Il y a eu quand même 4500 de déclarations d'évènements indésirables suite à cette vaccination contre le H1N1. Et 1/5^{ème} des déclarations ont été directement faites par le patient, avec là aussi un profil qualitatif extrêmement proche de ceux qu'ont remonté les professionnels de santé.

Enfin, le dispositif a été formalisé l'an dernier, et inscrit dans la Loi HPST*, le principe était posé, et les décrets d'application ont été signés en Juin 2011 que l'on trouve sur le site internet de l'Afssaps.

On est loin de penser qu'on est arrivé au bout du chemin avec cette déclaration, mais ça a le mérite de l'avoir formalisée. De pouvoir la rendre opérationnelle tout de suite mais il est bien évident qu'il y a possibilité d'amélioration technique, on va s'acheminer vers un portail de déclarations, où l'on pourra faire des déclarations électroniques, en ligne. Tout cela avec comme objectif de converger vers le système national de pharmacovigilance. Il y a aussi des mesures qui sont mises en place au niveau européen, puisqu'une directive prévoit que tous les Etats européens proposent à terme un portail de déclaration. Toutefois cette déclaration, on a tout à fait conscience qu'elle nécessite un accompagnement des patients, il faut que les patients soient sensibilisés à la nécessité de déclarer, aux enjeux que cela représente, il y a toute une démarche didactique qui est encore à faire, il faut bien le dire. Et ce n'est pas parce que j'ai été invité par une association ce soir, mais nous pensons et là je reviens encore à une spécificité française que les associations ont un rôle particulier, justement dans ce rôle d'accompagnement des patients et d'éducation à la possibilité de déclarer les effets indésirables. Cette possibilité a été inscrite dans la Loi, non seulement pour les patients eux-mêmes

mais aussi pour les associations de patients et de malades. Je vous remercie.

Question de la salle

Je suis journaliste et ma question est en rapport avec les chiffres de déclarations des effets indésirables. On dit souvent qu'il y a une sous-notification de ces effets indésirables.

Est-ce que vous avez des chiffres un petit peu plus précis?

Bernard Delorme

J'imagine que vous parlez de l'étude que je vous ai montrée, l'étude PILOTE. Ce n'était pas du tout l'objectif. Le quantitatif n'était pas l'objectif, l'idée était de vraiment voir en pratique comment on pouvait mettre en place la déclaration directe par les patients, et comment on pouvait mettre en place autant que possible une évaluation de la qualité.

Sur le problème de la sous-notification, problème très général, qu'on a abordé au travers de la présentation de Xavier Rey-Coquais. La très grande majorité des déclarations, qui sont au nombre de 20 000 par an, provient des professionnels de santé. Vous avez vu qu'à travers l'origine des déclarants, on ne correspond pas du tout à la population médicale (les médecins généralistes sont très sous-représentés). Donc, il y a déjà probablement des freins qui sont liés à la pratique de ville, peut-être moins une moindre sensibilisation, c'est moins facile... On a très souvent mis en avant la différence de perception sur l'aspect qualitatif ; il est très net parfois même dans la tête du médecin. Les effets indésirables qui ne remontent pas sont considérés comme intrinsèquement liés au produit. Je prendrai l'exemple des anticoagulants. Un patient qui fait une hémorragie, on voit très bien que toutes les hémorragies sous anticoagulants ne nous remontent pas. Globalement, on n'a jamais de dénominateur c'est ce que je vous disais tout à l'heure. Il n'est pas possible de faire une évaluation très précise. Néanmoins au travers des études épidémiologiques qui ont pu être menées, on situe cette fourchette entre 8-10% seulement de signalement par rapport à la réalité des effets indésirables. Cela peut paraître ridicule, néanmoins encore une fois, l'originalité de la pharmacovigilance, c'est de récupérer des signaux, et de faire des analyses tout à fait pertinentes sur ce pourcentage qui peut paraître infime. Et également de disposer de signaux précoces. C'est une des pistes importantes d'évolution de la pharmacovigilance.

Par exemple, dans le cadre de la pandémie grippale, les patients ont déclaré en même temps que les professionnels de santé. C'était vraiment sur une période de temps relativement court, et en l'occurrence ce fut une pharmacovigilance relativement "pauvre" avec peu d'effets indésirables liés à ces vaccins. Mais s'il y avait vraiment eu un signal, on aurait pu espérer qu'il y ait eu une remontée un peu plus précoce de la part des patients.

Question / Sibylla Peron-Garvanoff

Les professionnels de santé ont donc la possibilité de faire une déclaration soit à l'Afssaps/ANSM, soit aux laboratoires pharmaceutiques. Mais est-ce que l'on

peut avoir la certitude que toutes les informations faites aux laboratoires soient transmises par eux à l'Afssaps ?

Y a-t-il en ce moment une réflexion de l'Afssaps vis-à-vis des médecins généralistes ?

Bernard Delorme

Ce n'est pas un cas isolé la France, la sous-notification est plutôt la même dans tous les pays européens. En ce qui concerne la notification par les professionnels de santé, et cela a été pointé lors des *Assises du Médicament*, il est certain que leur formation initiale ne les sensibilise pas suffisamment à l'intérêt de la pharmacovigilance. Je pense que cette année, les médecins généralistes ne pourront plus ignorer l'existence d'un formulaire puisqu'il est dans le *Vidal* et il y a une sensibilisation à faire auprès de tous les professionnels de santé.

Je comprends votre réaction. Sachez qu'il y a des inspections, il y a un système qui est extrêmement cadré, qu'il y a une directive de pharmacovigilance que je vous ai citée tout à l'heure, dans laquelle il y a tout un chapitre sur les *bonnes pratiques* de pharmacovigilance qui s'appliquent aux fabricants. Et il y a donc une inspection du système par des inspecteurs de l'Afssaps spécialisés dans ce domaine.

De surcroît la récente loi de renforcement de la sécurité du médicament a renforcé aussi les sanctions c'est-à-dire que maintenant, si pour une raison ou pour une autre un laboratoire pour lequel aurait été mis en évidence un défaut de signalement, non seulement on lui demande de redresser ses dysfonctionnements, mais en plus on peut le sanctionner financièrement.

Question / Hélène Hazera, d'Act Up-Paris

Ma première question concerne le Sustiva et les personnes bipolaires. Il y a quelques années, si on voulait prendre le « tout-en-un » et qu'on avait un traitement de lithium, il y a des endroits où ça vous était conseillé et d'autres où ça ne l'était pas. Je suis allée sur un réseau d'échanges entre séropos poser la question et la majorité des personnes qui m'ont répondu disaient de ne pas utiliser ces deux médicaments ensemble. Une personne a même raconté, "*Avec le Sustiva, j'ai giflé un policier et au tribunal j'ai eu des circonstances atténuantes*".

J'ai un ami dont le médecin a été moins bon conseiller, et bien j'ai dû l'emmener à l'hôpital et il a été interné trois mois.

Ce que je ne comprends pas, c'est qu'une fois que le problème de dysfonctionnement a été remarqué, et je crois que c'est le cas avec le *Sustiva* pour les personnes maniaco-dépressives, pourquoi les laboratoires ne sont-ils pas alertés ?

Jacques Gasnaut, Neurologue

Sur ce problème d'interaction potentielle entre les molécules du *Sustiva* et les médicaments prescrits pour traiter les troubles bipolaires, on l'a dit, il y a nécessité d'un dialogue entre les différents prescripteurs, celui qui prescrit le *Sustiva* et celui qui prescrit le lithium. A partir du moment où il y a discussion, dialogue entre eux et compte tenu des alternatives possibles, cela devrait pouvoir

déboucher sur des solutions de changement de traitement.

Question / Hélène Hazera, d'Act Up-Paris

Ma deuxième question ce sera sur la prise d'hormones pour les personnes trans. Act Up-Paris a beaucoup milité sur la question et un texte a pu paraître dans le *Rapport du groupe d'experts (Yéni)*. Il dit qu'effectivement, quand on prend des antirétroviraux et une hormono-thérapie avec les prises d'œstrogènes, surtout pour les femmes trans, les risques sont extrêmement graves. Act Up-Paris a alerté sur cette question puisque des amies sont mortes à cause de ça. Le seul ennui c'est que depuis, personne ne travaille sur les interactions entre les antirétroviraux et les œstrogènes.

Cécile Goujard

C'est à la demande d'associations que la partie sur les problèmes spécifiques liés aux traitements chez les personnes Trans a été rajoutée dans le dernier *Rapports d'experts Yeni*. Malheureusement, il y a très peu de données, parce qu'il y a peu d'études et que c'est difficile d'en faire. Les problèmes hormonaux et leurs traitements sont compliqués et doivent être traités par les spécialistes. Là aussi, il faudrait une initiative, soit d'un groupe de patients, soit d'un groupe de médecins qui réunissent leur expérience pour essayer d'avancer.

Question / Gérard

Dans l'une des diapositives de Bernard Delorme sur la pandémie grippale, on a vu apparaître quelque chose de très important, *les effets indésirables non graves*. Je me demande s'il n'y a pas une réflexion à mener autour de la pharmacovigilance inattendue mais ce qui nous pourrit la vie au quotidien. C'est peut être considéré comme sans intérêt, mais est-ce qu'une diarrhée c'est un effet indésirable grave ou pas ? Quand on s'installe dans une maladie chronique sur 20 ans, 30 ans...est-ce que ce n'est pas un sujet qu'il faudrait revisiter ? Et qui doit s'en occuper ?

Bernard Delorme

La pandémie grippale ce n'est pas un bon exemple. Il est certain que l'ouverture de la déclaration au patient peut permettre de détecter des effets indésirables qui « pourrissent la vie du patient » et engendrer une différence de notification, particulièrement dans des domaines qui sont moins évidents à déclarer à son médecin parce qu'ils touchent à la sphère sexuelle par exemple. Et également, je dirais à l'extrême, des effets indésirables qui ne sont pas complètement perçus par le patient : des modifications comportementales, on a eu des exemples avec les antiparkinsoniens qui provoquaient des troubles du comportement assez graves, et qui ont pu être identifiés par l'entourage qui a pu faire des déclarations d'évènement indésirables.

Question / Gérard

J'aimerais partager cette expérience, il se trouve que j'ai ouvert un dossier pharmaceutique, mon pharmacien me l'a proposé, sur ce grand danger des

interactions médicamenteuses, qui permet quand même une rétrospective, de Marseille à Lille, de voir ce qu'on a dispensé dans différentes pharmacies, c'est un enjeu majeur. Alors est-ce que là-dessus l'Afssaps a un peu la main, ou est-ce que tout dépend du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens et de chaque pharmacien ? Car ce système permet de réduire les risques et éviter les problèmes.

Bernard Delorme

Effectivement mentionner que dans le dossier pharmaceutique il y a une potentialité du système qui est énorme, que si on arrive à Marseille ou à Dunkerque, si on a pris deux médicaments incompatibles dans les trois ou quatre mois qui précèdent, on est capable de les détecter. Donc c'est vrai que c'est un outil qui permet au pharmacien de délivrer l'information.

Et si je peux me permettre de compléter, c'est que non seulement on peut détecter les interactions, mais en plus on peut détecter les redondances, et ce n'est pas négligeable puisqu'on sait très bien qu'il y a des médicaments peu toxiques, le paracétamol, par exemple, et maintenant il y a de plus en plus de formes de paracétamol qui sont identifiés sous des noms fantaisistes. Cela permet au pharmacien de voir qu'il y a eu X délivrances de paracétamol sur un petit laps de temps.

C'est effectivement un outil précieux. L'Afssaps n'a pas la main à proprement parler sur le système puisque c'est un système qui est un outil qui a été mis en place à l'initiative des pharmaciens, ils avaient déjà l'outil informatique pour s'interconnecter. Et la fonctionnalité principale c'était d'apporter une analyse pharmaceutique. Ceci étant, on s'est interrogé sur la richesse que représente cette base et il est vrai qu'il y a des interactions qui ont pu être détectées. Cela a montré finalement à grande échelle quelle pouvait être leur fréquence. C'est une donnée épidémiologique extrêmement importante et la loi du 29 décembre 2011 a officialisé pour l'Afssaps, qui va devenir l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament), de pouvoir aller chercher dans certaines bases de données des informations. Ce sont des informations venant de données pharmaceutiques -je vous rassure tout de suite ce sont évidemment des données qui sont totalement anonymisées, c'est extrêmement important de le rappeler- mais aussi des informations venant de l'Assurance maladie, et grâce à ces données, il y a récemment eu des études épidémiologiques qui ont permis l'identification de ce qu'on appelle des signaux faibles. En effet suite à l'affaire du Mediator, l'un des grands enjeux consiste à identifier précocement des effets indésirables qui sont de fréquence assez faible. On a pu mener un certain nombre d'études pharmaco-épidémiologiques à partir de cette base là. Pour vous donner un exemple récent de l'utilisation des données de la CNAM, c'est le retrait du marché de l'Actos, qui était un anti-diabétique qui entraînait de façon exceptionnelle heureusement, des cancers de la vessie. On avait certes des données de pharmacovigilance, mais qui ne nous permettait pas de montrer qu'on avait un sur-risque du à l'Actos. Et on a pu le faire grâce au

recours à l'immense base de données de l'Assurance maladie.

Question / Une participante

Je voulais juste faire un petit commentaire par rapport la déclaration que peuvent faire les médecins aux laboratoires. Quand on regarde les chiffres, la grande majorité des déclarations sont faites par les médecins aux laboratoires et ça pose la question de pourquoi les médecins spontanément vont plutôt déclarer ces effets indésirables aux laboratoires pharmaceutiques plutôt qu'à l'agence nationale de pharmacovigilance pour qu'elle puisse traiter ces déclarations.

Bernard Delorme

Votre parenthèse n'est pas si anodine que ça. Environ 1/3 des déclarations d'évènement indésirable remontent par le système des centres régionaux de pharmacovigilance et 2/3 remontent par les laboratoires pharmaceutiques.

Dans les critères d'imputabilité, il y a des critères temporels, des critères liés au contexte épidémique du patient, il y a toute une analyse faite par les centres de pharmacovigilance. Mais parfois c'est extrêmement simple, les gens qui font par exemple une hypotonie, dix minutes après qu'on leur ait administré un vaccin, l'imputabilité est évidente. L'imputabilité est recherché de façon secondaire et nécessite ensuite une enquête plus fine. La première fonction du système de pharmacovigilance c'est de bien identifier le signal et de le faire remonter : quel type d'effet indésirable est-ce ? D'identifier des signaux forts, sans pour autant faire une analyse fine de chaque cas, analyse qui de toute façon est faite par les centres de pharmacovigilance.

Cécile Goujard

L'Afssaps est aussi facilement identifiable.

Question / Une participante

Est-ce que vous avez des chiffres, parce que là on parle de notification mais les effets indésirables déclarés n'ont pas à être considérés comme imputables à une substance ou à un produit qui a été administré au patient. Comment le dossier d'imputabilité, ou en tout cas comment un effet indésirable pouvait être imputé à un produit ? Par exemple on parle de pandémie grippale. Est-ce que ce n'est pas un peu compliqué d'imputer l'effet indésirable à un médicament ? Comment ça se passe, est-ce que vous pouvez nous expliquer un peu cela ?

Bernard Delorme

C'est un peu compliqué de vous donner tous les critères d'imputabilité, il y a des critères temporels, des critères aussi liés au contexte épidémique du patient, il y a toute une analyse faite par les centres de pharmacovigilance.

C'est parfois extrêmement simple, les gens qui font par exemple une hypotonie*, dix minutes après qu'on les ait vaccinés, on ne va pas chercher loin l'imputabilité, on sait quand même que c'est lié à la vaccination. Mais cela peut être beaucoup plus compliqué.

Encore une fois, l'imputabilité, c'est quelque chose qui est recherché de façon un peu plus secondaire, et qui nécessite vraiment une enquête fine. La première fonction du système de pharmacovigilance, c'est de remonter des signaux, c'est donc de bien identifier le signal : qu'est-ce que c'est comme type d'effet indésirable ? Et rien que cela, souvenez-vous des quatre critères, cela permet d'identifier des signaux forts, sans pour autant faire une analyse fine de chaque cas.

Analyse qui de toute façon est faite par les centres de pharmacovigilance.

Alpha Diallo

Dans ce cadre, l'ANRS répertorie les EIG (Evènements Indésirables Graves) remontant des investigateurs, c'est-à-dire des médecins choisis dans le cadre de l'essai clinique – dans le cas par exemple d'un essai médicament expérimental. Ils font donc la première imputabilité. Nous faisons une évaluation soit de la tolérance et de l'efficacité, soit d'une stratégie thérapeutique lorsqu'on a un nouvel antirétroviral qu'on souhaite comparé avec un ancien (médicament comparateur), soit quand on a deux lignes thérapeutiques et que l'on veut savoir quelle est la ligne thérapeutique la plus efficace, ou parfois des thérapeutiques de simplification. Ensuite nous recueillons, au niveau de la pharmacovigilance de l'ANRS l'ensemble de ces EIG et c'est là que commence la deuxième imputabilité.

Il peut y avoir des EIG qui sont tout simplement liés à l'évolution naturelle de la maladie ; parfois à des traitements concomitants parce que les patients VIH peuvent prendre d'autres médicaments pour d'autres pathologies ; et parfois il y a d'autres pathologies sous-jacentes qui peuvent être vraiment les causes des évènements indésirables graves. Pour affiner les choses, nous éliminons des facteurs confondants, des facteurs de risques présents, et à partir de là, nous faisons l'imputabilité en tenant compte de ce qui avait déjà été fait par l'investigateur. En aval de tout cela, on décide si les EIG sont liés ou pas. Si ils le sont on regarde le RCP, si l'effet indésirable y figure nous dirons que c'est lié, et si il n'y figure pas, nous faisons une déclaration à l'Agence Européenne du Médicament dans un premier temps et dans un second temps nous rapportons l'information à l'Afssaps.

Par exemple à l'ANRS les données sur les déclarations initiales montrent que nous avons eu environ 700 cas qui nous ont été rapportés l'année dernière. Nous avons déclaré une quarantaine de cas en effet indésirable grave et inattendu. Ceci étant, on peut avoir aussi des effets qui sont tout à fait décrits dans le RCP ou la brochure investigateur et ces effets là ne sont pas déclarés automatiquement tout de suite à l'Afssaps. On va les inclure dans un deuxième temps, lorsqu'on va faire une réévaluation de la balance bénéfices/risques dans ce qu'on appelle le *Rapport annuel de sécurité*. Ces effets qui sont à ce moment étudiés, affinés. L'objectif étant de s'assurer que la balance bénéfices/risques ne devienne pas défavorable aux personnes qui sont exposées dans le cadre de l'essai. Donc on peut tout à fait faire une imputabilité,

et avoir un certains nombres d'effets qui ne sont pas soumis à une déclaration immédiate au niveau des autorités.

Xavier Rey-Coquais

Des associations ont remonté pas mal de choses sur les effets secondaires, mais aussi d'idées pour faire évoluer des dispositifs et il existe aux Etats-Unis des sites de partage d'expériences des patients (avec des maladies différentes). Il ne m'a pas semblé qu'il y ait ça en France. Il y a bien *doctissimo* mais ce n'est pas aussi pertinent que ce que font les américains où il y a la photo de la personne qui dit "*l'aspirine ça me fait ci, ça me fait ça*". Ce sont des bases qui me semblent, certes peut-être de signaux faibles, mais qui pourraient être intéressantes.

Bernard Delorme

Des forums d'échanges ont déjà été développés dans certains pays comme sources de signalements. Pour l'instant, c'est vrai qu'ils sont peut-être moins développés en France, mais nous sommes à l'étape d'investigation. Il n'y a absolument rien d'opérationnel.

Xavier Rey-Coquais

Par ailleurs, j'ai cru comprendre que quand on prenait du Truvada et beaucoup d'ibuprofène, il y avait un grave risque, mais je n'ai rien vu d'écrit là-dessus. Avez-vous des renseignements?

Cécile Goujard

Ce sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens, ce sont donc des médicaments dangereux même s'ils sont en vente libre en pharmacie et l'on peut prendre la posologie que l'on veut. Les problèmes des anti-inflammatoires, c'est que c'est toxique pour le rein et que quand on a déjà une maladie rénale, ou qu'on prend d'autres médicaments qui sont potentiellement toxique pour le rein, c'est là que l'on peut soit, réveiller quelque chose qui existait auparavant mais qui était latent, soit aggraver une situation qui préexistait. Les anti-inflammatoires, c'est un médicament classiquement dangereux dans la population générale et il y a beaucoup d'alertes -le Vioxx, dont on a parlé tout à l'heure, c'était un anti-inflammatoire-, il faut toujours les utiliser avec précaution, et encore plus quand on prend d'autres médicaments. Avec les antirétroviraux c'est indéniable qu'il faut faire attention.

Question / Une personne dans la salle

Je voudrais savoir si l'âge de la personne entre en question ou non au moment de la prescription d'un médicament.

Cécile Goujard

Oui, on prend en compte l'âge, le poids, la situation du rein, du foie, et c'est aussi le travail des pharmaciens, ils savent que les doses de certains médicaments doivent être diminuées pour les personnes âgées par exemple ou pour les enfants.

Jacques Gasnaut

Effectivement, le facteur insuffisance rénale est extrêmement important puisqu'on considère qu'une

personne âgée de plus de 75 ans a perdu la moitié de ses capacités d'extraction. Il y a donc une évaluation chez la personne, mais il y a aussi une réévaluation de ce qu'elle a pris au cours du temps. C'est-à-dire que ce qu'elle a pris à 65 ans, il faut se poser la question de la pertinence de continuer à prendre ce traitement 5 ou 10 ans plus tard.

Jonas Le Bail, Act Up-Paris

Bernard Delorme a parlé de la question du conditionnement qui paraît parfois presque trivial. Or la revue indépendante *Prescrire* n'a pas remis cette année sa traditionnelle *Pilule d'Or*, mais a décerné une *Lanterne-Rouge* pour un médicament pédiatrique extrêmement difficile à doser du fait qu'il était particulièrement mal conditionné.

Concernant l'alerte sur le stylo ViraferonPeg servant à l'injection de l'interféron pour les personnes souffrant d'une hépatite C, on voit que malgré l'enthousiasme de tout le monde sur la dernière loi sur le médicament, la question des enquêtes post AMM se pose – avec quoi les laboratoires ne veulent pas s'embêter et que, par ailleurs, on attend toujours le décret du Conseil d'Etat sur cette question. Il me semble important donc de rappeler qu'il n'y a pas que les molécules actives qui entrent en jeu et qui peuvent avoir des effets néfastes mais que le conditionnement aussi est très important.

Par ailleurs je soutiens ce qui a été dit, à savoir que si la majorité des déclarations sont faites auprès des laboratoires, c'est que de mon point de vue il y a un problème. Si les médecins, ou les personnels infirmiers, les pharmaciens ou les malades ne se tournent pas en priorité vers l'Afssaps c'est qu'il y a un problème d'identification. Et il me semble que la fiche de déclaration patient n'est facilement accessible sur son site internet que depuis peu.

Bernard Delorme

C'est un cas un peu extrême mais qui est intéressant où le médicament n'est absolument pas mis en cause, mais le dispositif. Il faut maintenant essayer de récupérer les signaux car souvent dans l'esprit des utilisateurs, parfois même des professionnels de santé, quand un dispositif dysfonctionne on ne le signale pas en pharmacovigilance puisque cela n'entraîne pas d'effet indésirable. Il n'empêche que ça peut justement avoir un impact sur l'utilisation et qu'on essaye d'identifier tous ces dysfonctionnements qui sont liés au conditionnement ou à la présentation du médicament, notamment via les erreurs médicamenteuses même quand elle n'est pas encore arrivée et que ce n'est qu'un risque d'erreur. On a eu des cas dramatiques d'erreurs dans les services hospitaliers, de confusion, et très souvent ça s'est arrêté parce que l'infirmière s'en est aperçue et a signalé qu'avec tel type de produit il y a un risque de confusion. Il faut donc aussi faire remonter ces signaux, qui ne sont pas *sensu stricto* des signaux de pharmacovigilance mais qui peuvent contribuer à la sécurité du patient.

Question / David Auerbach Chiffirin, de l'association Tjenbé Red prévention

Excusez-moi si la question n'est pas en lien directe. Un gars est venu nous voir, il avait les yeux jaunes soleil. Il avait appelé son médecin à l'hôpital qui lui a proposé un rendez-vous dans six semaines, il a demandé au médecin si il devait s'inquiéter avant le prochain rendez-vous, le médecin lui dit qu'il n'avait pas de place avant six semaines. Qu'est-ce qu'on fait dans ces cas là? On pousse des hurlements ? On se dit "Il sait ce qu'il fait sinon il ne serait pas médecin" ?

Cécile Goujard

Et bien il faut balancer et pousser des hurlements. Enfin, surtout dans les services hospitaliers et surtout en région parisienne où il n'y a pas qu'un seul médecin qui s'occupe des patients VIH dans un service. Si le médecin référent n'est pas là, voir si le patient est dans une situation où le traitement vient d'être changé... bon j'espère que ce n'est pas à Bicêtre, mais si c'est à Bicêtre, je vais rentrer et faire des enquêtes.

En général, il y a une équipe, il y a des infirmières, il y a des médecins, et d'autres personnes peuvent prendre en charge les urgences si le médecin référent qui a prescrit le traitement n'est pas là.

David Auerbach Chiffirin

Bicêtre ou Mondor, je ne sais plus...

Cécile Goujard

Ce doit être Mondor alors. *(Rires de la salle)*
Mais oui, dans ces cas là, il faut appeler, il faut hurler, il faut se rendre sur place.

C'est ça le problème avec les effets indésirables, souvent on sait que tel médicament va donner tel effet. Et c'est en ça que nous médecins sommes en cause dans cette sous-estimation des effets indésirables, c'est que c'est inhérent au médicament, et nous minorons sans doute des effets qui sont très mal perçus par les personnes qui sont traitées.

Mais à côté de ça, devenir jaune, ce n'est pas normal, donc ça peut-être autre chose. C'est aussi pour cette raison que nous avons du mal à analyser le pourrissement de la vie sous médicaments. On se pose sans arrêt la question: qu'est-ce qui est de l'ordre du médicament ? Qu'est-ce qui est de l'ordre d'autres types de problèmes de santé ? Ou encore, est-ce que ça n'a rien à voir ?

C'est le problème de la fatigue dont parlait tout à l'heure. C'est compliqué : Est-ce que c'est le traitement ? Est-ce que c'est le VIH ? Est-ce que c'est l'activation du système immunitaire ? Est-ce qu'en changeant le traitement on va améliorer les choses ? Est-ce qu'on prend le risque avec un traitement qui marche, d'essayer de le changer ?

Question / David Auerbach Chiffirin

Aujourd'hui un médecin hospitalier peut recevoir un patient qui lui dit "*J'ai les yeux jaunes et ça ne passe pas*" alors qu'il a déjà à peu près 400 patients par jour.

Cécile Goujard

Oui. Un médecin hospitalier, et je dirais plutôt un service hospitalier, *a fortiori* pour le VIH, est organisé autour des services de jour qui voit principalement ce type d'urgence.

Jacques Gasnaut

Dans un cas comme celui-là, le meilleur conseil que vous pourriez donner à cette personne, c'est de se déplacer. Parce qu'effectivement, un symptôme comme ça est visible et on va peut-être imputer cet effet à un médicament (on sait que des médicaments qui peuvent avoir ce genre d'effets, sans que ce soit très grave) mais ça peut être une atteinte plus grave et il faudrait donc pouvoir l'analyser et pas attendre six semaines pour le faire.

Question de la salle

Vous parliez des effets indésirables en rapport avec les médicaments mais qu'on pouvait aussi imputer à autre chose. Alors j'aimerais parler des problèmes d'érection, en particulier. Mon médecin m'a dit que la plupart de ses patients souffraient de pannes d'érection et il imputait souvent ça à des blocages psychologiques. Alors, est-ce qu'on peut tout mettre sur le dos des médicaments ?

Ou est-ce qu'il y a autre chose puisqu'il me disait qu'il n'y avait aucune preuve scientifique que c'était les médicaments qui entraînaient ces pannes ?

Cécile Goujard

Vous avez posé la question des troubles sexuelles Xavier dans l'enquête PRELUDE ?

Xavier Rey-Coquais

Nous n'avons pas abordé la question dans l'enquête PRELUDE mais il y a beaucoup de données dans la littérature qui montreraient qu'il y a un lien entre les traitements et les pannes sexuelles. Ceci étant, je ne suis pas convaincu qu'on ait cherché au bon endroit. Les antiprotéases, et d'autres médicaments d'ailleurs, provoquent des troubles métaboliques, des diarrhées, la fatigue etc. tout cela n'encourage pas les activités sexuelles mais ça n'explique pas tout. Quand vous avez un gros ventre ou au contraire une grande maigreur, votre estime de soi baisse, vous n'avez plus envie de plaire. Tous ces phénomènes s'accumulent. Le lien avec le médicament n'est peut-être pas aussi direct, je ne dis pas que ce n'est que psychologique, je pense que c'est un ensemble de facteurs.

Très franchement quand on s'est penché sur les problèmes de diarrhées il a fallu qu'on réunisse des gens qui n'étaient pas dans le VIH, des gastro-entérologues et d'autres pour rédiger un protocole et c'est nous qui sommes allés chercher des échelles de mesures, c'est nous qui avons fait le travail. Et si les patients ne s'étaient pas battus pour qu'on trouve des bons systèmes et des bons marqueurs, on n'aurait vraiment rien pu faire.

Voilà aujourd'hui on est en mesure de faire cet essai, si vous avez 200 000€ il n'y a pas de problème on le fait demain ; on est en mesure de réduire tous les problèmes de diarrhées, en tout cas une plus grande partie.

Catherine Kapusta-Palmer, Act Up-Paris

La question traitait de quelque chose de complètement différent justement. La sexualité et son fonctionnement, c'est quand même une question bien obscure. Et c'est encore un exemple où les choses

ne se passent pas de la même manière pour les hommes et pour les femmes. Est-ce que la baisse de libido est liée aux traitements ? Est-ce que c'est lié au virus ? Est-ce que c'est lié au fait que le sida soit une maladie sexuellement transmissible avec tout ce que ça comporte ? Voilà toutes les questions que l'on se pose aussi.

Cécile Goujard

Concernant la sexualité, nous avons regardé dans la cohorte PRIMO qui est une cohorte où les personnes sont prises en charge juste dans les semaines qui suivent l'identification, le diagnostic de l'infection. Et on a vu qu'il y avait une baisse de la sexualité en termes d'actes sexuels, de nombres de partenaires etc. très très importante, et ça c'était sans traitement. Après, dans les phases de vie, je ne pense pas qu'il y ait de réponse unique pour tous les individus qui ont des troubles du sommeil, des troubles de la sexualité. Il y a le contexte et c'est là que le dialogue est important entre le malade et son médecin en considérant certes l'aspect traitement, mais pas que l'aspect traitement.

Jacques Gasnaut

C'est un peu près ce que je veux dire. Tous ces types de situations nécessitent des analyses individuelles et les troubles de l'érection par exemple peuvent avoir des origines très diverses. Effectivement il y a des médicaments, comme les psychotropes, qui peuvent entraîner des troubles de l'érection, ce sont des choses qui sont connues. Mais cela ne veut pas dire que derrière un tel trouble on va retrouver la prise de tel ou tel médicament.

Voilà pourquoi cette analyse individuelle est importante et que c'est important d'aller au fond des choses, de ne pas se contenter de semi-réponses de la part du patient. Il y a des personnes chez qui on va trouver des anomalies, par exemple, artérielles, un diabète latent qui peut avoir une incidence sur les fonctions neurovégétatives qui vont entraîner un trouble durable de l'érection.

Il n'y a pas de réponse unique à ce genre de situation.

Catherine Kapusta-Palmer

C'est la même chose pour les troubles neurocognitifs. Est-ce qu'ils sont liés aux traitements ? Au virus ? Ce sont des effets indésirables particuliers, pour lesquels on ne sait jamais où sont les limites.

Jacques Gasnaut

Pour les troubles neurocognitifs, que je connais un petit peu, il y a là encore une démarche nécessaire pour mettre derrière un tel trouble une cause. De la même manière que pour les troubles de l'érection, il n'y a pas de réponse unique à ce genre de situation. Est-ce lié aux médicaments ? Au virus ? Ce sont des effets indésirables particuliers, pour lesquels on ne connaît pas vraiment les limites et une démarche est nécessaire pour trouver la cause ou plusieurs causes associées. Par contre, si on n'essaie pas de quantifier ce qu'il y a derrière un trouble neurocognitif avec un bilan plus détaillé, éventuellement des

investigations plus poussées, on ne saura jamais car c'est à chaque fois un cas et une réponse unique.

Question / Une personne dans la salle.

Je vais peut-être sortir du contexte de notre réunion, mais je m'interroge.

Avec tous les progrès qui sont faits au niveau des médicaments, ne pensez-vous pas que c'est volontairement que toutes ces personnes qui agissent si bien pour le VIH, ne trouvent pas un remède qui guérisse définitivement? On a un peu l'impression qu'ils veulent rentabiliser leurs recherches et qu'un beau jour ils vont nous sortir quelque chose.

Jonas Le Bail

Je pense que celui qui trouvera le médicament se fera aussi beaucoup d'argent, quand même.

Cécile Goujard

Vous faites partie des personnes qui font moyennement confiance à leur médecin, parce que si ce médicament là existait, non seulement il coûterait probablement très cher et ce serait très bien pour tout le monde. Mais vous pensez bien que nous les médecins, qui voyons des malades tous les jours, à chaque fois qu'on a un traitement qui permet de guérir un malade, qu'il coûte cher ou qu'il ne coûte pas cher, on l'utilise. Le bon exemple c'est l'hépatite C. Pendant très longtemps on n'a rien eu, puis on a eu un petit quelque chose, puis on a associé deux médicaments qui faisaient un peu plus que le petit quelque chose. Maintenant on a de nouveaux traitements pour l'hépatite C et j'espère qu'on va réussir à l'éradiquer.

Pour le VIH, on n'a pas ces médicaments. On les cherche, on les cherche même activement. Mais on ne les a pas encore trouvés malheureusement. Donc ne croyez pas que ces médicaments existent et qu'on les garde derrière nous. Sur cet aspect là ayez confiance en votre médecin.

Xavier Rey-Coquais

Cette question est souvent posée. C'est comme si quelque part vous considérez qu'il y avait d'une part nous, les patients, et d'autre part les médecins et les chercheurs. Et justement, l'objet du militantisme d'Act Up et d'Actif Santé c'est de gommer cette distance. Nous sommes impliqués dans la recherche. Nous sommes au courant de ce qu'il se passe, nous avons des réseaux nationaux, des structures comme le TRT-5, des contacts avec des activistes du monde entier. On savait en Janvier 1995 la date exacte de la mise sur le marché du Norvir*, parce qu'on a des « espions » au sein des labos, on sait.

Il n'y a plus comme autrefois, et ce grâce à Internet, cet écart patient/médecin. Donc ne faites pas confiance aux chercheurs et aux médecins non, travaillez avec eux ! Travaillons en partenariat, comme on l'a fait pour l'enquête PRELUDE. Ce qui est extraordinaire, c'est ce que l'on dépasse dans une relation de partenariat où on a la confiance des industriels et des médecins qui ont travaillé avec nous pour ce que soit nous qui rédigeons les questions. Nous donnions l'impulsion, l'orientation. Attention, on n'a pas voulu faire comme les

médecins, Il ne s'agissait pas de se mettre à leur place mais d'utiliser notre expérience de malade. Donc ce qui est important c'est de diminuer cette distance, pour que cette question ne se pose pas comme vous l'avez posée. Mais je ne fais aucune illusion, ils nous cachent encore des choses, mais pas beaucoup.

Cécile Goujard

Et à l'ANRS, Alpha Diallo peut confirmer, les associations de patients font partie de tous les conseils scientifiques, de tous les essais, elles sont représentées dans les commissions.

Xavier Rey-Coquais

Cela n'a pas été facile d'y accéder...

Cécile Goujard

Mais c'est fait.

Jonas Le Bail

Nous avons fait une RéPI sur l'éradication du virus. Il y a un dossier sur les vaccins thérapeutique dans le numéro 70 de Protocoles et un compte-rendu de la CROI 2012, plus détaillé sur le site internet d'Act Up.

Jérémy Chanbraud-Susini, d'Act Up-Paris.

Ma question concerne les PrEPs (Prophylaxie pré-exposition). On parle beaucoup d'effets secondaires ce soir, et les PrEPs ce serait quand même, des effets secondaires qu'on ferait subir à des personnes en bonne santé puisqu'elles sont séronégatives. J'aurais donc aimé avoir vos avis d'experts sur ces effets indésirables, en sus du chèque en blanc qu'on signerait à GILEAD.

Cécile Goujard

Alors ce qu'on appelle PrEPs, c'est effectivement le fait que des personnes qui ne sont pas infectées prennent des médicaments pour prévenir l'infection par le virus. C'est une attitude volontaire de la part d'un patient qui pense être à risque pour prendre un médicament. C'est une attitude de prévention, comme l'attitude de prendre la pilule quand on ne veut pas être enceinte ou comme le fait de mettre un préservatif pour se protéger des infections sexuellement transmissibles.

Une personne dans le fond

On ne peut pas comparer un préservatif à un médicament...

Cécile Goujard

Je parle d'une attitude de prévention.

Tout médicament a de toute façon un potentiel toxique. Le problème c'est de savoir ce qui est acceptable, c'est la notion de bénéfices/risques et le problème c'est l'information donné à la personne qui a moment prend un médicament. Ce qu'elle risque par rapport aux bénéfices qu'on peut en attendre.

La PrEP, vous parlez du laboratoire GILEAD parce que les médicaments qui ont été testés, et qui sont retenus pour la recherche - et on est encore là dans le cadre de la recherche - sont commercialisés par ce laboratoire. A ce jour, il n'y a pas d'autres médicaments du VIH que l'on puisse proposer

comme médicament préventif. Donc la PrEP, c'est une situation actuelle de recherche, qui est discutée, discutable. C'est une recherche qui est extrêmement encadrée, à la fois sur l'efficacité et sur le risque d'effets indésirables, et d'effets indésirables à long terme. Il y a déjà eu plusieurs essais qui ont été faits dans le monde avec justement des résultats d'efficacité qui ne sont pas tous équivalents. Certains semblent montrer une relative efficacité, d'autres pas d'efficacité du tout. Donc il y a plusieurs essais internationaux qui démarrent sur la possibilité pour une personne de prendre un traitement antirétroviral pour éviter d'être infectée par le VIH. Il se trouve qu'en France et au Canada, il y a un essai qui démarre dans ce contexte là. C'est une recherche.

Jonas Le Bail

Alpha Diallo veut peut-être ajouter quelque chose puisqu'il s'agit d'un essai de l'ANRS ?

Alpha Diallo

En France c'est l'essai IPERGAY, de l'ANRS, et qui n'a pas encore démarré. Le Truvada va être utilisé à la demande par rapport à une prise de risque ou pas, et sera évalué dans le cadre de cette recherche clinique. A partir du moment où un événement indésirable grave surviendra dans l'essai, la notification sera faite par l'investigateur et en fonction des critères d'imputabilité des promoteurs on décidera si il faut déclarer un événement indésirable grave et inattendu aux autorités de santé françaises, puis le Ministère fédéral canadien.

Dans tous les essais de l'ANRS, quand on est alerté sur un effet indésirable grave on le qualifie comme inattendu par rapport au document de référence, le RCP dans le cas du Truvada. On a donc la possibilité, si c'est pertinent et intéressant, de contacter le comité indépendant composé par des experts qui évaluent si c'est acceptable ou non. Cela confère une certaine sécurité par rapport aux essais cliniques de l'ANRS et qui est aussi accepté et très apprécié par l'Afssaps.

Hélène Hazera

Je crois que je suis la doyenne d'Act Up-Paris, donc j'ai beaucoup de souvenirs. J'ai vu le début de l'épidémie, toutes ces catastrophes. Et comme vous le savez, l'histoire de l'épidémie c'est une suite de rumeurs, alors j'ai vécu la rumeur au début de l'épidémie où on se disait "*oh ce n'est pas la peine de se faire dépister puisqu'il n'y a pas de médicaments*", ce qui a été une chose catastrophique puisque les gens n'étaient soignés que lorsqu'ils arrivaient à l'hôpital au dernier stade de la tuberculose.

Il y a eu la rumeur, mais que j'ai entendu bien avant l'étude suisse sur les TasP (Traitement comme Prévention), c'était "*on prend du ténofovir et puis on va en backroom et puis rien ne se passe*". Alors ce que je trouve un peu ahurissant, dans cette étude IPERGAY c'est qu'elle reprend cette rumeur sur le ténofovir qui va vous protéger, vous permettre d'avoir une vie sexuelle. Le plus ahurissant c'est qu'il va y avoir un bras qui va prendre les médicaments et un autre qui va prendre un placebo, et là le niveau des effets indésirables, nous on le connaît, il s'écrit en quatre lettres, c'est sida. C'est-à-dire que les gens de

la cohorte qui vont prendre des placebo et à qui on a dit que peut-être ils avaient un médicament qui les protégeait, ils vont avoir une très sérieuse désillusion. La question, mais ce n'est pas du tout le sujet de cette RéPI, c'est comment est venu ce rejet du préservatif dans la communauté homosexuelle, et dans les autres, que moi j'appelle la présophobie. On préfère un traitement lourd, je le prends depuis 15 ans je peux vous en parler, plutôt que de mettre une très fine couche de latex sur sa bite. C'est beaucoup plus difficile à régler qu'une médication, pourquoi on ne discute pas de ça ? Pourquoi c'est un sujet qu'on ne peut pas évoquer s'en se faire traiter de *tradi-préventionniste* ?

Sur un site pour personnes séropositives dont je me suis faite renvoyer parce que précisément je tenais ce genre de propos, la réponse que j'avais souvent c'était "*plutôt mettre sa bite dans un bunker*". Alors je ne sais pas si vous voyez entre un demi-millimètre de latex et 15 tonnes de béton, il y a quand même une petite différence. Comment il peut y avoir une telle irrationalité dans le discours des gens. Une fois, je savais que j'étais méchante et que j'allais me faire insulter, j'ai dit "*Ben écoutez, il faut quand même vous le dire, le préservatif vous êtes contre mais si tous on l'avait mis, on ne serait pas là*". Et là je me suis faite insulter. Alors que oui, si je suis à Act Up-Paris c'est parce que je n'ai pas mis de préservatif, voilà.

Jonas Le Bail

Des résultats d'enquêtes montrent que le ténofovir, un des composants du Truvada utilisé dans l'essai, peut provoquer des problèmes rénaux irréversibles. Sachant que dans cet essai la prise de Truvada se fait à la demande, sera t-il possible d'avoir des données sur les problèmes rénaux à la sortie de l'essai ?

Cécile Goujard

La réponse est oui bien sûr, puisque ça va spécifiquement être observé, surveillé, et que la prescription d'une nouvelle boîte de médicaments ne se fera que si la personne a une fonction du rein parfaitement normale.

Alpha Diallo

Concernant le profil de toxicité des différents antirétroviraux, pour chacun d'entre eux vous avez à peu près un système organe qui va être ciblé et étroitement surveillé. Par exemple pour ténofovir ce sera la toxicité rénale.

Pour l'essai Ipergay, je parle sous couvert de Cécile, il n'est pas dit seulement que c'est soit le bras Truvada, soit le bras placebo. Il y a le *counselling* et l'utilisation du préservatif est conseillée dans les deux bras.

Question / Un homme dans la salle

Je reviens sur ce que vous avez dit sur l'utilisation des préservatifs. Ce qui me surprend un peu, c'est la disparité des discours de tous les hôpitaux, les hôpitaux de Paris, les hôpitaux de Province.

J'ai un ami qui vit avec une personne séronégative et son médecin lui a dit qu'à partir du moment où il n'avait pas de relation multipartenaire il pouvait

s'autoriser à enlever le préservatif, comme l'a prétendu le Professeur Hirschel. On entend plusieurs discours et on ne sait plus à quel saint se vouer.

Cécile Goujard

Tout le monde n'est pas d'accord mais l'essai de Bernard Hirschel a été mené avec des couples hétérosexuels sérodifférents.

Hélène Hazera

Hétérosexuels fidèles. Parce que tous les hétérosexuels sont fidèles...

Cécile Goujard

Pour les couples homos, les médecins peuvent avoir une idée de ce que peuvent ou non faire leur patient. Mais à vrai dire on n'a pas d'étude, sauf si vous en connaissez que je ne connaisse pas, qui nous montre que dans les couples homos stables sérodifférents, le fait d'avoir une charge virale indétectable pour la personne qui est séropositive annule le risque de transmission du VIH. Et on a tous dans nos hôpitaux des couples dans lequel la charge virale était indétectable avec pourtant une transmission du virus. Et quand on regarde le virus, c'est bien le même virus. Après la question c'est de savoir si la personne est infectée par le conjoint ayant une charge virale indétectable. Et même dans les couples hétérosexuels, ce n'est pas unanime, ça fait débat entre nous, ça fait débat entre les patients, ça fait débat entre les associations.

Jacques Gasnaut

J'aimerais juste faire une remarque. J'ai rencontré Bernard Hirschel et j'ai longuement discuté avec lui. Effectivement il était très affirmatif et il était très sûr de ses résultats. Il ne faudrait pas oublier les conditions qu'il fixe à cette non-transmission, comme être indétectable depuis plus de six mois, ne pas avoir d'autres "maladies". Ces réserves, quand on évoque ce qu'il dit, on ne les émet pas, et c'est là où effectivement on peut émettre des doutes sur la nature de l'essai et sur ses conclusions.

Cécile Goujard

Par exemple, le vaccin anti-grippale peut causer des augmentations transitoires de la charge virale. Et il y a d'autres circonstances favorisant où le virus peut être transmis.

Hélène Hazera

C'est passionnant, comment une étude devient une rumeur. Comme on fait une étude sur des hétérosexuels –le mot *stable* ou *fidèle* me gêne- une étude qui devrait parfaitement coïncider avec des partenaires homosexuels monopartenaires, et là on l'applique à une population où le multipartenariat, je suis trans, je sais de quoi je parle, est quelque chose d'assez général, en tout cas chez les jeunes.

Et il ne faut pas oublier que dès qu'on attrape une IST la charge virale augmente.

Mais pour certain on a l'impression qu'il faut absolument apporter n'importe quelle bonne nouvelle. C'est comme Edith Cresson quand elle parlait de la cyclosporine : « *Un faux espoir, c'est mieux que pas d'espoir du tout* ». Moi je ne suis pas d'accord.

COLÈRE **EFFETS INDESIRABLES**
HÉPATITES **ACCES À L'INFORMATION**
TRAITEMENTS D'URGENCE **SIDA**
MALADES **NOUVEAUX MEDICAMENTS**
ESSAIS CLINIQUES
COMME VOUS NOUS SOMMES SÉROPOSITIF-VE-S NOUS TRAVAILLONS DÉJÀ SUR CES DOSSIERS. NOUS AVONS BESOIN DE VOTRE AIDE.
REJOIGNEZ-NOUS commission traitements et recherche d'Act Up-Paris

traitements@actupparis.org / BP 287 – 75525 Paris cedex 11 / tel : 01 49 29 44 75