Mediator : le VIH entre dans la partie

- VIH/Sida - Informations médicales -

Seronet - 27 janvier 2011

Avant son interdiction en 2009 en raison de sa toxicité pour les valves cardiaques, le Mediator a, outre son usage comme médicament antidiabétique, été utilisé dès 1998 dans les traitements de complications liées aux lipodystrophies. C'est le cas de Laurence, séropositive, qui témoigne. Isabelle Poizot-Martin, chef de service de l'Hôpital Sainte Marguerite à Marseille, fait le point sur ce que les personnes vivant avec le VIH ayant pris ce médicament doivent faire.

Mediator : repères de crise... sanitaire

Mediator, médicament des laboratoires Servier indiqué dans le traitement du diabète mais très largement utilisé comme coupe-faim, a été retiré du marché en novembre 2009. En cause ? Certains de ses effets secondaires rares, entrainant un dysfonctionnement des valves cardiaques ("valvulopathie") et/ou une hypertension artérielle pulmonaire. Ces complications peuvent se traduire cliniquement par un essoufflement. Un bilan cardio vasculaire est alors nécessaire

Pour comprendre ce que sont et à quoi servent les valvules, le plus simple est de consulterla page Wikipedia. Les valvules particulièrement concernées sont les valvules mitrales (numéro 7) et aortiques (numéro 8).

En novembre 2009, étant donnée la faible efficacité de ce médicament (le "service médical rendu"), le rapport bénéfice/risque - évalué pour chaque médicament - a été jugé négatif par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'agence chargée de la régulation du médicament, qui a demandé son retrait. Pas de panique néanmoins : toutes les personnes ayant pris du Mediator n'ont pas développé de valvulopathie ou d'hypertension artérielle pulmonaire, qui, de plus, restent sans conséquences cliniques dans la majorité des cas. Reste que selon les chiffres communiqués fin 2010 par l'Afssaps, chez celles qui ont pris du Mediator pendant au moins trois mois, ce médicament entraine l'hospitalisation d'environ une personne sur 2000 par an. Prescrit à plus de 2,9 millions de personnes, le médicament serait au total responsable de 500 à 2 000 morts, selon les estimations.

Que faire si vous avez pris du Mediator plus de 3 mois ?

L'Afssaps recommande à toute personne ayant pris du Mediator pendant plus de trois mois de consulter son médecin. Celui-ci recherchera notamment des essoufflements à l'effort, oedème (gonflement) des membres inférieurs ou fatigue inexpliquée, et en cas de suspicion de valvulopathie ou d'hypertension artérielle pulmonaire, prescrira une échographie cardiaque. Pour plus de détails,lire le point d'information Mediator sur le site de l'Afssaps.

L' "inexplicable tolérance" de l'Agence du médicament

Là où le bât blesse, c'est que, selon un rapport de l'Inspection générales des affaires sanitaires et sociales (Igas) rendu public le 15 janvier, le Mediator aurait pu être retiré du marché depuis 1999. Ce rapport n'épargne personne. Ni les laboratoires Servier "qui dès l'origine du médicament ont poursuivi un positionnement du Mediator en décalage avec sa réalité pharmacologique". Ni l'Agence chargée du médicament "inexplicablement tolérante à l'égard d'un médicament sans efficacité thérapeutique réelle". Ni le système de pharmacovigilance, "incapable d'analyser les graves risques apparus en termes de cardiotoxicité du Mediator". Ni les ministres chargés de la Sécurité sociale et de la Santé "gérant avec lenteur les déremboursements de médicaments à service médical rendu insuffisant, aboutissant dans le cas du Mediator à des résultats inverses de ceux recherchés".

Le rapport de l'Igas souligne notamment que les autorités de santé connaissaient la proximité chimique du benfluorex (nom générique du Mediator) et de l'Isoméride, un autre coupe-faim, qui lui, avait été retiré du marché dès 1997, parce qu'il pouvait provoquer de l'hypertension artérielle pulmonaire et des atteintes cardiaques. C'est le même composé, engendré par la dégradation de ces deux médicaments dans notre corps, qui est toxique pour les valvules. En fait, ces deux molécules appartiennent à la classe des amphétamines. Le suffixe "-orex" du benfluorex correspond d'ailleurs, dans la nomenclature de l'Organisation mondiale de la santé, aux "coupe-faim" (anorexigène, en terme savant). En 1973, les laboratoires Servier avait été jusqu'à demander que la molécule soit rebaptisée "benzaflumine" ou "benflurate". Cela leur avait été refusé. Pour l'Igas, il s'agit d'"une tentative de désinformation de l'administration".

Un fonds d'indemnisation

Dernier problème, le lien entre valvulopathie et Mediator ne sera pas nécessairement facile à établir formellement chez chaque personne. En effet, les valvulopathies sont naturellement présentes chez environ 2,5 % de la population générale, et cette proportion augmente avec l'âge, jusqu'à atteindre 13,2 % après 75 ans, selon les données communiquées par l'Afssaps en novembre 2010.

De vifs débats sont donc à prévoir en ce qui concerne l'indemnisation des victimes du Mediator. Cette question n'est, à ce jour, pas totalement réglée, même si le ministre de la Santé Xavier Bertrand a déclaré le 15 janvier vouloir créer un fonds d'indemnisation des victimes du Mediator. Le 18 janvier, plusieurs associations ont réclamé la mise en place d'un tel fonds, "seul susceptible [à leurs yeux] d'apporter rapidement la compensation des dommages qu'elles ont subis". Estimant que le laboratoire Servier doit y contribuer, elles demandent "la réparation intégrale des préjudices" et "ne recommandent pas le recours à des transactions amiables directes avec le laboratoire".

Le lendemain, le ministre propose "l'utilisation d'un fonds existant, géré par exemple par l'Oniam (Office national d'indemnisation des accidents médicaux), qui permettrait d'accélérer, d'anticiper l'indemnisation" pour accélérer les procédures. Le 24 janvier, Servier s'est finalement déclaré "prêts à participer à la mise en oeuvre d'un fonds d'indemnisation"... quelques jours après avoir été condamné à indemniser la famille d'une femme décédée en 1995 après avoir pris de l'Isoméride pendant plusieurs mois.

Le Collectif interassociatif sur la santé (Ciss), dont Aides fait partie, s'est aussi saisi de la question. Il a pour sa part mis en place deux groupes de travail, l'un sur le suivi clinique, l'autre sur l'indemnisation pour examiner les différents scénarios d'indemnisation possibles.

Le point avec Isabelle Poizot-Martin

Seronet - 27 janvier 2011

Que sait-on de l'utilisation du Mediator chez les personnes vivant avec le VIH ? Quelles seront les conditions de prise en charge des personnes concernées ? Le Dr Isabelle Poizot-Martin, chef du service d'immuno-hématologie clinique de l'Hôpital Sainte Marguerite à Marseille, qui avait testé l'intérêt de cette molécule dans les traitements de complications liées aux lipodystrophies en 2003, fait le point pour Séronet.

Dans quelles indications le Mediator a-t-il été utilisé chez les personnes vivant avec le VIH ?

Il l'a été dès 1998, pour prendre en charge les syndromes de lipodystrophies observés chez les patients traités avec certaines des molécules les plus utilisées entre 1998 et 2005 - la stavudine (Zerit), l'AZT (Rétrovir), l'indinavir (Crixivan). Ces lipodystrophies associent des anomalies de la répartition du tissu graisseux et des troubles du métabolisme des sucres (avec des insulino-résistances particulièrement sévères, des intolérances au glucose, voire des diabètes) et des lipides (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie). A l'époque, la prise en charge de ces complications n'était pas tout à fait établie.

C'est alors que vous envisagez l'utilisation du Mediator pour diminuer ces troubles...

Oui. En France, le benfluorex (nom générique du médiator, commercialisé par les laboratoires Servier) avait une autorisation de mise sur le marché en France (AMM) comme antidiabétique (précisément, comme "adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies et chez les diabétiques avec surcharge pondérale"). Des essais cliniques avaient montré qu'il faisait baisser les triglycérides, avec une augmentation du HDL-cholestérol [le "bon" cholestérol, NDLR] et la sensibilité à l'insuline. Le Mediator a été préféré à l'époque à un traitement par un autre antidiabétique, la metformine, parce que cette dernière présente un risque d'acidose lactique, un trouble [certes rare, NDLR] mais grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital, et qui s'ajoutait au risque d'acidose induit par Zerit et Rétrovir eux-mêmes ! A l'époque, en dehors de la metformine et du benfluorex, aucune autre classe thérapeutique n'était disponible. Jusqu'en novembre 2009, interdiction du Mediator en France en raison du risque d'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire ou de survenue de valvulopathies cardiaques, aucune information officielle n'a été adressée aux cliniciens prescripteurs sur les risques potentiels liés à son utilisation.

Avez-vous évalué cette approche thérapeutique ?

Oui. Devant l'amélioration clinique et biologique observée chez les premiers patients traités (des résultats présentés et publiés en 2000 et 2004), nous avons, comme il se doit, voulu évaluer cette approche thérapeutique dans le cadre d'un essai clinique répondant aux meilleurs standard, à savoir un essai randomisé en double aveugle versus placebo. Réalisé à Marseille, cet essai pilote a concerné 24 personnes sous traitement antirétroviral efficace qui présentaient une insulino-résistance ou un trouble de la tolérance au glucose. Elles ont été traitées pendant 6 mois soit par le Médiator soit par un placebo. Les résultats, publiés dans la revue médicale HIV Clinical Trials en janvier 2009, sont une diminution significative de la résistance à l'insuline chez les patients traités par le Mediator. En revanche, la diminution de graisse abdominale n'était pas significativement différente, tout comme les résultats des niveaux de lipides dans le sang.

L'utilisation du Médiator est-elle proposée dans le rapport du groupe d'experts français sur la prise en charge du VIH ?

Non, ces recommandations s'appuient sur des données d'essais cliniques randomisés publiés, ce qui n'était pas le cas en 2004, 2006 et 2008 pour le Mediator. Quant aux recommandations 2010, elles proposent un traitement par metformine pour les patients présentant un syndrome de lipohypertrophie et un diabète.

Selon vous, rentrait-elle cependant dans les pratiques cliniques des médecins VIH français ?

Je ne pense pas que la prescription du Mediator ait été réalisée en "routine" pour cela par les spécialistes du VIH français, ni pour un effet "coupe faim". Dans mon service, elle était effectuée par un médecin spécialiste en nutrition clinique et maladies métaboliques, en concertation avec le médecin référent VIH. Elle se basait sur les résultats d'un bilan clinique (mesures des tours de taille, de hanche, de cuisse...), d'un bilan biologique (tolérance au glucose, bilan lipidique...), analyse de la composition corporelle, enquête diététique et H. Cette organisation de la prise en charge des syndromes de lipodystrophie n'est pas appliquée dans tous les services référents. La gestion des syndromes de

lipodystrophie et des troubles métaboliques a varié selon les centres de prise en charge. Vraisemblablement, tous n'ont pas utilisé le Mediator. Elle a aussi évolué au fil du temps, avec la disposition de nouvelles molécules antirétrovirales mieux tolérées sur le plan métabolique et la commercialisation d'autres agents antidiabétiques. Je ne peux donc pas être plus précise sur le volume de prescripteurs potentiels.

A-t-on une idée précise du nombre de personnes vivant avec le VIH concernées par la prise du Mediator ?

Je ne crois pas qu'on puisse le savoir de façon exhaustive sur le plan national. [Contactée par Seronet, l'Afssaps indique ne pas disposer des données relatives à l'utilisation du Mediator chez les personnes vivant avec le VIH, NDLR]. L'Assurance maladie ne conserve les données personnelles que pendant une période limitée. C'est pourquoi seuls les patients traités ces deux ou trois dernières années ont reçu à leur domicile un courrier rédigé par l'Afssaps précisant la conduite à tenir en cas d'exposition à ce médicament.

Les services VIH pourraient-ils disposer de cette information ?

Cela dépendra des centres, certains auront pu garder les données. Dans mon service de l'hôpital Sainte Marguerite, sur une file active de près de 1 000 personnes, quarante environ étaient traitées par Mediator en novembre 2009. Elles ont été contactées et adressées en consultation auprès de l'endocrinologue qui assurait leur suivi sur le plan métabolique pour examen clinique et adaptation du traitement. Un cas de valvulopathie a été identifié à ce jour (lire le témoignage de Laurence) et sera déclaré au centre de pharmacovigilance. Mais on ignore à ce jour si cette valvulopathie peut être imputée au Mediator. Les dossiers des personnes exposées au médicament sont en cours d'évaluation.

Les risques cardio-vasculaires liés au Mediator peuvent-ils s'ajouter aux sur-risques cardio-vasculaires provoqués par l'infection à VIH et par certains antirétroviraux ?

On ne sait pas si le risque de développer une valvulopathie lors d'un traitement par le Mediator est plus élevé chez les personnes vivant avec le VIH. En revanche, on sait que les séropositifs ont plus de risque d'avoir des événements cardio-vasculaires, notamment un taux d'infarctus du myocarde plus important. C'est lié à plusieurs facteurs : le virus lui-même, qui a des effets propres sur les vaisseaux sanguins, le vieillissement accéléré des personnes séropositives, les troubles métaboliques dont le diabète, l'insulino-résistance et les troubles lipidiques, mais aussi le tabac, et les effets de certaines molécules antirétrovirales elles-mêmes... On sait aussi que l'infection par le VIH prédispose à la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire chez 0,5 % des patients. Quant aux valvulopathies, leur présence peut être secondaire à la survenue antérieure de bactériémies ou septicémies (endocardite), voire au vieillissement.

Que conseiller aux personnes vivant avec le VIH qui ont pris du Mediator ?

De suivre les recommandations générales de l'Afssaps. Toute personne séropositive ayant pris du Mediator pendant plus de trois mois doit consulter son médecin pour réaliser un examen médical. En cas de signes évoquant une valvulopathie ou une hypertension pulmonaire artérielle, le médecin prescrira une échographie cardiaque de contrôle.

En cas de valvulopathie, quelle sera la prise en charge médicale ?

La prise en charge est codifiée selon l'importance de l'atteinte des valvules et sera définie par le cardiologue.

Témoignage : Laurence, séropositive, sous Médiator pendant 7 ans

Seronet - Laurence - 26 janvier 2011

Vivant avec le VIH, Laurence est suivie à l'Hôpital Sainte Marguerite de Marseille. Elle fait partie de la quarantaine de personnes du service qui étaient sous Mediator avant son interdiction en novembre 2009. A ce jour, elle est la seule pour laquelle une valvulopathie a été diagnostiquée.

Mediator, on me l'a proposé en mars 2002, pour abaisser mon taux élevé de triglycérides et réduire mes problèmes de répartition des graisses, notamment au niveau du cou (la "bosse de bison"), du menton et du buste. Cela devenait invalidant, je me trouvais difforme, c'était insupportable. Et ça a marché : les triglycérides dans le sang ont diminué, la bosse de bison a fondu. Par la suite, entre 2005 et 2007, je ne l'ai pris que par intermittence car finalement on ne voyait pas d'effet sur ma lipodystrophie abdominale. C'était une sorte de "trêve" thérapeutique, avec quelques reprises pour relancer ma baisse de triglycérides, qui augmentait à chaque arrêt... En 2007, j'ai repris le traitement en continu, jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation en novembre 2009. C'est mon pharmacien qui m'a annoncé cette interdiction, car ma prescription était à renouveler tous les trois mois. Septembre, octobre : OK. Novembre : interdit à la vente. A la consultation suivante, j'en ai parlé aux endocrinologues et à mon médecin du service VIH.

Fatigue et essoufflements

Depuis mai 2008, je me plaignais de problèmes d'essoufflements. On a fait une batterie de tests pour en trouver la cause, notamment des examens cardiaques. Ils ont permis de déceler un problème de tension et une fuite aortique conséquente. Février 2009 : fuite aortique plus importante, on me parle du risque d'endocardite (inflammation des tissus internes du coeur). Juillet 2009 : je découvre le terme de valvulopathie. Mais le lien entre valvulopathie et le Mediator, je ne l'ai appris qu'après l'interdiction, en lisant un article de Libé, qui évoquait une association d'aide aux victimes du Mediator. J'ai pensé adhérer mais je ne l'ai pas fait car la cotisation est assez élevée, et il faut tout de même avancer les frais d'avocats. Ce n'est qu'ensuite que j'ai reçu la documentation de l'Afssaps, que je n'ai pas lue en entier, à vrai dire.

Cette valvulopathie, comme se traduit-elle ?

Eh bien... j'ai le souffle court quand je prends une respiration. Un sentiment d'essoufflement, comme si je ne pouvais pas respirer tout mon soûl, pas autant que je le voudrais. Je me sens fatiguée. Je dois faire attention en cas de sinusite ou de problèmes dentaires, en raison du risque d'infection vers le coeur, très problématique à cause de sa fragilité du au VIH. "Vu l'importance de la fuite que vous avez, c'est bizarre qu'aucun médecin ne l'ait vu à l'auscultation", m'a dit mon cardiologue la première fois. Selon moi, ça signifierait que c'est arrivé assez subitement. En tout cas, c'est sans lien avec la séropositivité, selon lui, et je n'avais jamais eu de problèmes cardiaques avant. Depuis, en terme de suivi, je ne suis pas encore retournée le voir, mais uniquement mon généraliste. Celui-ci m'a expliqué que l'insuffisance cardiaque, la gêne à la respiration, étaient des conséquences classiques d'une valvulopathie. Je ne connais pas les possibilités de prise en charge. Je ne sais pas s'il existe quelque chose à prendre. Je suis dans l'attente de la prochaine consultation avec mon cardio.

"J'ai envie d'être reconnue comme victime"

Comment je me sens aujourd'hui ? A vrai dire, je suis fatiguée, je ne travaille plus. Et puis, cette valvulopathie vient en plus de ma séropositivité ! Ma fragilité a été accrue. C'est dur d'imaginer avoir un souci de santé supplémentaire, à cause d'une mauvaise gestion par les autorités de santé publique, ou d'une question de lobbying pharmaceutique. Pour tout cela, j'ai envie d'être reconnue comme victime. Surtout pour ma fille... s'il devait m'arriver quelque chose ! Alors je me pose la question de porter plainte contre l'Afssaps ou le laboratoire Servier. Mais le coût et les soucis liés aux procédures me font peur et j'aimerais que les associations de patients prennent l'affaire en main sans que nous soyons obligés de payer l'avance des frais d'avocat qui sont trop élevés pour moi... J'attends de voir ce qu'il en sera des promesses d'indemnisation des victimes par le ministre de la Santé. Je n'en veux pas aux médecins du service VIH : ils n'étaient pas au courant ; ils espéraient un bénéfice de réduction des triglycérides et la bosse de bison, ils essayaient de trouver une solution à un besoin. Ces stigmates de la séropositivité, la bosse de bison et le gros ventre, c'est difficile à vivre. Si on avait su à l'époque, on n'aurait pas choisi cette solution. Peut être autre chose, comme la lipoaspiration.

Témoignage : "Quand j'ai su que c'était un coupe-faim..."

Seronet - Simon - 26 janvier 2011

On m'a proposé Mediator en 2001, pour faire baisser mes triglycérides.

J'ai 54 ans et je suis suivi à Dijon. Je l'ai pris jusqu'en 2005, puis j'ai arrêté, car la baisse était insuffisante. C'était en plus d'un autre médicament, le Vasten, et d'un régime assez contraignant, d'ailleurs. J'avais un peu maigri à l'époque, et quand, en décembre dernier, j'ai su que c'était un coupe-faim, j'en suis resté baba. J'ai appelé l'hôpital quelques jours avant Noel. Je n'ai pas été très bien reçu. Je suis tombé par hasard, sur le médecin qui m'avait prescrit Mediator à l'époque (j'en ai changé depuis), j'ai dû l'agacer. "Si vous êtes soucieux, voyez un généraliste qui vous prescrira en cas de doute une échographie du coeur", m'a-t-elle rétorqué. A vrai dire, je pensais que l'hôpital, qui me suit depuis des années, me ferait cet examen. Je n'ai pas apprécié qu'on me renvoie vers le privé, alors qu'ils ont tout ce qu'il faut pour faire les examens. Je ne suis pas encore allé voir mon généraliste. J'avais fait un test d'effort il ya quelques mois, ça allait, alors je me demande s'il y a vraiment un risque que j'ai problème sur mes valves cardiaques. Bon de toute façon, je vais voir mon nouvel infectiologue la semaine prochaine, pour mon rendez-vous trimestriel, je lui en parlerai.