



BULLETIN D'INFORMATION DE PHARMACOLOGIE

BIP ... BIP ... BIP ... BIP ... BIP ... N° 1 MAI 1994

POURQUOI BIP ?

En ouvrant ce premier numéro du BIP, le Service de Pharmacologie Clinique souhaite rappeler sa mission: développer le bon usage du médicament, décourager son utilisation inappropriée. De simple curiosité physiopathologique et d'agent thérapeutique indiscuté, le médicament est devenu au fil du temps objet scientifique soumis aux exigences modernes de l'évaluation. Face à la multiplication et à la sophistication toujours croissante des données entourant le médicament, l'information pharmacologique doit dépasser le cadre de la rumeur ou du simple cas clinique isolé et correspondre à des données validées et pertinentes susceptibles d'aider à la prescription thérapeutique. Ainsi, quatre fois par an, BIP proposera des informations de pharmacodynamie, de pharmacocinétique, de pharmacovigilance, de pharmacopidémiologie et de pharmacoeconomie... propres à guider l'évaluation des rapports bénéfice/risque et coût/utilité désormais indispensables à tous. BIP, bulletin de dialogue, sera ouvert au témoignage de tous, praticiens ou personnel para-médical intéressés par le médicament.

Professeur J.L. MONTASTRUC

Pharmacodépendance

ATTENTION : ORDONNANCES HOSPITALIÈRES FALSIFIÉES !

Depuis trois ans, le Centre Midi-pyrénées d'Évaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances (CEIP), mène une enquête auprès des pharmaciens d'officine de la région concernant les **ordonnances falsifiées**, considérées comme indicateur de l'utilisation abusive de médicaments. Sur 211 ordonnances recueillies, 14 émanent de structures hospitalières (dont 57% du CHU). Il s'agit d'ordonnances volées ou d'ordonnances rédigées sur papier à entête. Le tampon du service y est apposé. Parmi les médicaments concernés, on retrouve (comme pour les ordonnances de médecins libéraux) la buprénorphine (TEMGESIC), le flunitrazepam (ROHYPNOL) et autres benzodiazépines, des associations amphétamine/barbiturique (ORTENAL)... Notons que les établissements du centre ville sont les plus exposés!

Pharmacologie Clinique

QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT ORPHELIN ?

L'expression "orphelin de la santé", initialement employée aux États-Unis, désigne certains patients atteints d'une maladie grave pour laquelle il n'existe pas de traitement efficace ou aisément disponible. Les médicaments orphelins ("orphan drugs" des Anglo-saxons), définis comme des "produits utilisables dans le diagnostic ou le traitement de cas de si faible incidence que leur

prix de revient doit être amorti par une autre source que celle de leur vente" ne constituent pas une classe pharmacologique nouvelle mais un groupe de médicaments aux structures, propriétés et indications thérapeutiques variées. Ils appartiennent à l'une des quatre catégories suivantes :

1) médicaments applicables au traitement de maladies rares elles-mêmes qualifiées d'orphelines (maladies métaboliques ou génétiques par exemple) ;

2) médicaments retirés du commerce en raison de leurs effets indésirables graves, mais dont on a découvert ultérieurement une nouvelle propriété utilisable pour traiter certaines maladies (thalidomide par exemple) ;

3) antidotes spécifiques de l'intoxication aiguë;

4) produits aidant au diagnostic d'affections rares ou réservés à des explorations difficiles.

A la différence des États-Unis, il n'existe pas en France de structure officielle chargée du développement des médicaments orphelins. Ceux-ci sont distribués en France par la pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris ou l'industrie pharmaceutique elle-même.

Pharmacoeconomie

IMPLANTS MAMMAIRES EN SILICONE : LES FABRICANTS VONT VERSER 4,7 MILLIARDS DE DOLLARS.

Les femmes, dont le système immunitaire a été dérégulé par les implants mammaires, se verront proposer une indemnisation sur trente ans. L'accord doit cependant encore être finalisé, confirmé par les diverses parties et validé par la justice américaine. Règlement en vue pour l'énorme litige opposant depuis plusieurs années les fabricants américains d'implants mammaires en silicone à des milliers de femmes qui estiment que ces produits ont provoqué des dérèglements de leur système immunitaire. Dow Corning, Bristol-Myers, Squibb et Baxter ont annoncé qu'un accord préliminaire en vue d'une solution à l'amiable avait été conclu avec les représentants des plaignantes. Celles-ci ont accepté le principe proposé en septembre dernier, d'un fonds de 4,7 milliards de dollars (28 milliards de francs) financé par les fabricants d'implants et destiné à indemniser durant trente ans les victimes de ces techniques.

Pharmacopidémiologie

LE MÉDECIN ET L'ANTALGIQUE

Un article paru dans le New England Journal of Medicine de mars 1994 rapporte les résultats d'une enquête menée par l'Eastern Collaborative Oncology Group auprès de 1308 patients cancéreux métastatiques, examinés entre Septembre 1990 et Octobre 1991. Soixante sept pour cent de ces patients rapportaient des douleurs dans la semaine précédant l'interroga-

toire, et pour 36% des sujets, ces douleurs présentaient un retentissement fonctionnel important. Le niveau de douleur évalué par le sujet lui-même à l'aide d'échelles analogiques visuelles comparé à la prescription de l'antalgique le mieux adapté a permis de construire un index de prise en charge de la douleur. L'analyse des valeurs de cet index a montré que 42% des sujets douloureux n'ont pas reçu une thérapeutique analgésique adaptée à leur souffrance. Certains facteurs aggravent cette inadéquation du traitement : l'appartenance à une minorité ethnique (noirs, hispaniques), le sexe féminin, l'âge supérieur à 70 ans, la gravité moins importante de la maladie cancéreuse et une douleur non rattachée au cancer par le médecin examinateur. Enfin, le degré de discordance entre l'évaluation de la douleur par le médecin et par le patient apparaît comme le facteur d'inadéquation le plus puissant. La France se situe au quarantième rang mondial dans la consommation des antalgiques morphiniques, bien loin derrière les États Unis où cette étude a été réalisée. L'hypothèse d'une situation encore plus dramatique dans notre pays paraît vraisemblable. Une sensibilisation des médecins à la prise en charge thérapeutique de la douleur, mais aussi à l'écoute des patients, revêt un caractère d'urgence.

D'après : CS. Cleeland et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N. Engl. J. Med., 1994, 330 : 592-6.

Pharmacovigilance

EVALUATION DES SYNDROMES DE LYELL ET DE STEVENS-JOHNSON

Une étude épidémiologique multicentrique de type "Cas-Témoin" s'est déroulée en FRANCE de mai 1990 à janvier 1993, dans le but d'évaluer l'incidence de survenue des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ainsi que les facteurs de risque. L'incidence de survenue des syndromes de Lyell s'avère de 1,2 cas/million/an en FRANCE et en ITALIE, de 0,93 cas/million/an en ALLEMAGNE. Le syndrome de Stevens-Johnson survient dans 1,1 cas/million/an en ALLEMAGNE et dans 4,8 cas/million/an aux U.S.A.

Pour les deux pathologies, le profil reste le même: sex ratio = 1, âge moyen = 42,5 ans, antécédents d'herpès = 18%, prise d'un médicament suspect = 56%, récurrence de la pathologie = 2%. Aucun risque significatif ne peut être attribué aux facteurs suivants: alcool, café, tabac, exposition solaire, atopie, herpès, infection récente, prise d'aspirine, de paracétamol, de sulfamides diurétiques.

Parmi les facteurs favorisants non médicamenteux on retrouve: l'infection H.I.V., une maladie auto-immune. Parmi les médicaments constituant un facteur de risque arrivent en tête: les sulfamides anti-infectieux (cotrimoxazole, adiazine, fansidar), les A.I.N.S (principalement les oxicams), la chlormézanone, l'allopurinol, les anti-comitiaux (carbamazépine, barbituriques).

Ces deux pathologies restent sur le plan physiopathologique très proches l'une de l'autre puisqu'il n'a pu être déterminé un facteur différentiel réel.

Pharmacoeconomie

LES GRANDES MANOEUVRES DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Les autorités sanitaires tentent de contrôler les dépenses médicales en agissant sur l'importance des dépenses liées aux médi-

caments (accord prix/volume, plan Clinton...),. Devant la perspective de bénéfices remis en cause, les firmes pharmaceutiques réorientent leur activités. Parmi les stratégies déjà engagées, certaines comme le développement des médicaments non remboursés, l'automédication (pharmacie OTC) et l'entrée des laboratoires pharmaceutiques dans le domaine de la distribution méritent l'attention.

Par exemple, la firme Merck a récemment acquis le premier distributeur américain, Medco, opération dont le coût évalué à 6 milliards de dollars vise à conforter la place de cette industrie au premier rang mondial. La société française privatisée Rhône-Poulenc tente d'entrer dans le jeu de la distribution essayant de racheter un de ses partenaires, la Cooper, chargé de la distribution de son antalgique vedette, le Doliprane®. L'inverse s'avère également vrai puisque les informations financières récentes soulignent les regroupements des divers distributeurs et les efforts de certains d'entre eux pour passer du stade de distributeur à celui de fabricant. Ainsi, le distributeur allemand Gehe a-t-il racheté le répartiteur français OCP !

Ces différentes manoeuvres suggèrent dans un avenir proche la création des "concentrations verticales" détenant sans solution de continuité le médicament depuis sa fabrication jusqu'à sa commercialisation. Cette stratégie, alliée au contrôle des génériques et à la multiplication des produits exonérés, tels que les antalgiques ou antiulcéreux, ne laisse rien présager de bon quant à la rationalisation de l'usage des médicaments dans l'avenir proche. On comprendra également pourquoi les mesures réglementaires visant à réduire le volume des prescriptions médicamenteuses risquent de n'avoir que peu d'effets sur la consommation.

Pharmacologie fondamentale

NEUROPEPTIDES ET ASTHME

Les progrès des techniques biochimiques, immunologiques et de la biologie moléculaire ont permis, ces dernières années, d'isoler et de localiser de nombreux peptides dans les voies aériennes de plusieurs espèces de mammifères dont l'homme.

Deux composantes du système nerveux non-adrénérgique non-cholinérgique (NANC) ont donc été individualisées. La première, bronchodilatatrice, médiée par les fibres cheminant dans le nerf vague libèrent le "vasoactive intestinal peptide" (VIP), le peptide histidine-méthionine (PHM) et peut être le "nitric oxide" (NO). La deuxième, bronchoconstrictrice, médiée par les fibres C amyéliniques, libère les neurokinines: substance P (SP), neurokinine A (NKA) et le "calcitonine generated peptide" (CGRP).

Ces neuropeptides possèdent, "in vitro" comme "in vivo" de multiples effets: bronchoconstriction, vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire et de la sécrétion de mucus, activation des cellules de l'inflammation. La stimulation des fibres C provoque leur libération à partir des terminaisons stimulées mais aussi à partir des fibres collatérales par un réflexe court à conduction antidromique appelé réflexe d'axone.

Selon Barnes, l'asthme pourrait être, dans un certain nombre de cas, la conséquence de ce réflexe d'axone.

Rédaction : Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex - Tél. : Pharmacovigilance et Informations sur le Médicament : 61 25 51 12 (permanence téléphonique) - Tél. : Pharmacodépendance : 62 26 06 90 - Fax : 61 25 51 16