



BIP, 1999, 4, septembre, 7-8

Nouveaux médicaments et ASMR

Avec ce numéro du BIP, nous inaugurons une nouvelle rubrique en reproduisant les avis de la Commission de la Transparence de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) à propos des niveaux d'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) des nouveaux médicaments.

Ces données devraient vous aider dans vos activités quotidiennes de prescription ou de dispensation.

L'ASMR, appréciée selon l'efficacité et le profil d'effets indésirables du médicament par rapport aux autres médicaments jugés comparables, comporte 5 niveaux :

- I : Progrès thérapeutique majeur
- II : Amélioration importante
- III : Amélioration modeste
- IV : Amélioration mineure
- V : Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables.

Plavix[®] 75mg/cp (Clopidogrel)

• Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, indiqué dans « la réduction des événements liés à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès d'origine vasculaire) chez les malades présentant des antécédents de manifestations cliniques d'athérosclérose définies par un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois), un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie ».

• ASMR de niveau II (importante) « en terme d'amélioration de l'efficacité par rapport à l'aspirine, médicament de référence, dans la prévention secondaire des événements ischémiques liés à l'athérosclérose, la sécurité d'emploi étant du même ordre que celle de l'aspirine chez les patients tolérant cette dernière ».

Comtan[®] 200mg/cp (Entacapone)

• « Inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase, indiqué comme adjuvant aux traitements standards par lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de doses qui ne peuvent être stabilisées avec des associations ».

• ASMR de niveau III (modeste) « en terme de tolérance par rapport à la bromocriptine et aux autres agonistes dopaminergiques ».

Nabucox[®] 1g/cp (Nabumétone)

• Anti-inflammatoire non stéroïdien, indiqué dans le « traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, de certaines arthroses invalidantes et douloureuses, notamment coxarthroses et gonarthroses, et dans le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose ».

• ASMR de niveau IV (mineure) « en raison de sa tolérance digestive par rapport aux médicaments directement comparables de la classe pharmaco-thérapeutique de référence ».

Zyprexa[®] cp (Olanzapine)

• Neuroleptique, indiqué dans le « traitement de la schizophrénie ; chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette

Comité de Rédaction: Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine 37, allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex
 Fax : 05 61 25 51 16
 Centre de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament (CRPV). Tel: 05 61 25 51 12
 E-Mail: pharmvig@cict.fr
 Centre d'Evaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances (CEIP). Tel: 05 62 26 06 90
 E-Mail: pharmdep@cict.fr

amélioration clinique au long cours ».

• « En termes d'efficacité et de tolérance, ASMR de niveau II (importante) par rapport à l'halopéridol et de niveau IV (mineure) par rapport à la risperidone, car l'amélioration de l'efficacité n'a été observée que pour certains sous-groupes de répondeurs ».

S. GAUBERT

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Prescription et consommation des antidépresseurs

Après un premier rapport sur la prescription des antibiotiques, l'Observatoire National des Prescriptions et des Consommations des Médicaments a travaillé sur les antidépresseurs. Pourquoi, en 1997, les antidépresseurs représentaient-ils en France 51% en valeur du marché des psychotropes (soit une hausse de 97% en six ans)? A quels besoins une telle consommation peut-elle correspondre dans la population française?

Pour répondre à ces questions, l'Observatoire a consulté les données provenant des Caisses d'Assurance Maladie, de la littérature, de l'industrie pharmaceutique et les données sur les habitudes de prescription des médecins généralistes français, allemands et du Royaume-Uni.

Les données sur l'épidémiologie de la dépression et les modalités de son traitement sont très peu nombreuses et de fiabilité souvent discutable. En France, la dépression n'a pas été étudiée sur une population représentative de la population nationale. Les études réalisées en milieu urbain montrent une prévalence de l'ordre de 5%, avec peut-être une légère augmentation au fil des années, qui ne peut cependant expliquer la croissance de la consommation d'anti-dépresseurs.

Surtout, une mauvaise adéquation entre le diagnostic de dépression et la prescription d'antidépresseur explique cette augmentation. Plusieurs enquêtes montrent en effet que plus d'un tiers des antidépresseurs sont prescrits en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : environ 20% sans diagnostic psychiatrique et 10% avec un diagnostic psychiatrique autre que celui de dépression. La durée de prescription excède 1 an dans plus de 50% des cas.

Paradoxalement, malgré ces excès de prescription, une part des dépressions caractérisées ne semble pas prise en charge médicalement.

On retrouve la coprescription d'un anxiolytique dans la moitié des prescriptions d'antidépresseur. La comparaison avec les habitudes de prescription des médecins généralistes du Royaume-Uni ou d'Allemagne montre qu'il s'agit là d'une habitude française. De même, parmi les patients diagnostiqués déprimés, la proportion de sujets recevant des antidépresseurs s'avère supérieure en France (93%) par rapport au Royaume-Uni (86%) et à l'Allemagne (62%).

Enfin, l'augmentation rapide en valeur de la prescription d'antidépresseurs correspond surtout à une augmentation des ventes des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine Prozac[®] et autres). Les comparaisons contenues dans le rapport font apparaître que les médecins britanniques privilégient également cette classe d'antidépresseurs, alors que les médecins allemands préfèrent les omopraminiques et la phytothérapie.

Les habitudes françaises de prescription dans la dépression s'avèrent donc pour le moins non rationnelles, mal établies et à discuter (d'après Rapport de l'Observatoire et Rev Prescr, 1999, 19, 302).

J.L. MONTASTRUC

Combien de médicaments sont prescrits pendant la grossesse?

La sécurité d'emploi de nombreux médicaments reste très incertaine chez la femme enceinte. Les histoires du thalidomide et du diéthylstilbestrol, restent dans les mémoires. Une étude française montre que cela n'empêche pas un grand nombre de prescriptions plus ou moins hasardeuses durant la grossesse.

Les auteurs (Service de Pharmacologie Clinique de la Faculté de Médecine de Toulouse) ont utilisé le fichier de la Caisse Primaire d'Assurance Malade de la Haute-Garonne pour identifier 1000 femmes ayant accouché en 1996. Puis, ils ont recensé toutes les prescriptions reçues pendant leur grossesse dont la Caisse avait eu connaissance (ce qui laisse notamment de côté les prescriptions établies durant une hospitalisation, les ordonnances non présentées au remboursement, les médicaments non remboursables conseillés par les pharmaciens d'officine et l'automédication).

En moyenne, chaque femme a reçu 8,2 ordonnances pendant sa grossesse : seulement 10 femmes n'ont eu aucune prescription de médicaments. A l'inverse, 4 ont reçu plus de 30 ordonnances. Le nombre moyen de spécialités prescrites durant la grossesse a été de 13,6 (5,2 pendant le premier trimestre, 7,1 pendant le deuxième trimestre, 6,6 pendant le troisième trimestre), correspondant à 15,8 principes actifs par femme. Les prescripteurs étaient essentiellement des médecins généralistes (49%) et des gynécologues (42%).

990 spécialités pharmaceutiques différentes ont été recensées. Les substances les plus souvent prescrites ont été le fer (Tardyferon^o ou autres) (75% des femmes), le paracétamol (Doliprane^o ou autres) (62%), la vitamine C (59%), l'acide folique (57%), le magnésium (38%), la progestérone (Utrogestan^o) (33%, sans précision quant au stade de la grossesse), l'oxacéprol (Jonctum^o) (32%, sans précision quant à la forme), le phloroglucinol (Spasfon^o), (30,5%).

Soixante dix-neuf pour cent des femmes qui ont eu au moins une prescription au cours de leur grossesse d'un médicament non évalué pendant la grossesse, tel la méphénésine (Décontractyl^o) ou des produits à base de plantes type Euphytose^o ou Daffon^o.

Quelques dizaines de femmes ont été exposées à des médicaments dont les effets indésirables dans l'espèce humaine sont connus et parfois graves. Ainsi, 27 femmes ont reçu au troisième trimestre de grossesse un anti-inflammatoire non stéroïdien par voie générale (non compté l'indométacine (Indocid^o ou autres), parfois proposé en tant que tocolytique). Sept femmes ont reçu une ordonnance de phénobarbital, à visée tranquillisante et non anticonvulsivante (Natisédine^o). Trois femmes ont été exposées à la quinine en « traitement » de crampes (Hexaquine^o). On a recensé dix prescriptions d'estriol par voie vaginale (Trophicrème^o, et associé dans Trophigil^o). On a prescrit des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont été prescrits à 2 femmes après le premier trimestre ainsi que du misoprostol (Cytotec^o) à une femme au deuxième trimestre de grossesse, et du clomifène (Clomid^o, Pergotine^o) à 3 femmes.

Ces résultats montrent un nombre non négligeable de prescriptions regrettables ou hasardeuses. Retenons que prescrire uniquement quand le bénéfice prévisible l'emporte franchement sur les risques encourus, permet de simplifier beaucoup d'ordonnances et de ne pas faire prendre bien des risques inutiles.

I. LACROIX

Prescription et consommation des antibiotiques en ville

Le second rapport publié par L'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments a été consacré à la prescription et à la consommation des antibiotiques en ambulatoire. Il s'agit d'une synthèse commentée d'études provenant de sources diverses (banques de données de l'industrie pharmaceutique, caisse d'assurance maladie, Credes, etc.).

Les ventes d'antibiotiques ont augmenté en France en moyenne chaque année de 2,1% en volume et 2,6% en valeur de 1991 à 1996. Cette augmentation semble corrélée à leur utilisation dans les infections respiratoires hautes et basses, d'origine bactérienne ou virale. Certes, le nombre de consultations pour angine, rhinopharyngite ou bronchite s'est majoré sur toute la période de 1984 à 1995. Mais ceci n'explique par entièrement

l'augmentation de la consommation des antibiotiques sur la période 1991 à 1996. Le texte remarque la grande fréquence de prescription d'antibiotiques dans les cas d'infection virale. Ainsi, 40% des rhinopharyngites aiguës et 80% des bronchites aiguës reçoivent des antibiotiques ; dans la majorité des cas, ceci n'est pas justifié.

Les comparaisons internationales citées dans le rapport montrent que les patients français consultent plus souvent que les Britanniques et les Allemands pour angine ou rhinopharyngite. Les médecins français prescrivent plus d'antibiotiques en cas de rhinopharyngite que les médecins britanniques, et nettement plus que les médecins allemands. Les médecins français se distinguent en outre de leurs homologues britanniques et allemands d'une part par un recours beaucoup plus important aux antibiotiques à large spectre et, d'autre part, par la fréquente association aux antibiotiques, antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires ou médicaments ORL...

Ce rapport, malgré ses nécessaires limites méthodologiques, doit être une source de réflexion pour le prescripteur soucieux du bon usage du médicament. (D'après Rapport de l'Observatoire et Rev Prescr, 1999, 19, 224).

PHARMACOVIGILANCE

Les médicaments cités au hit-parade des agranulocytoses

Une étude comparant la consommation médicamenteuse de 75 patients hospitalisés pour agranulocytose à celle d'une cohorte de 200.000 patients sans agranulocytose montre que le risque de développer une agranulocytose dans les 10 jours suivant la prise se multiplie par 114 [IC 95% 60-218] avec les carbimazole (Néomercazole^o), par 75 [IC 95% 36-167] avec la sulfasalazine (Salazopyrine^o), par 25 [IC 95% 11-55] avec le cotrimoxazole (Bactrim^o), par 26 [IC 95% 4-11] avec la noramidopyrine (Viscéralgine Forte^o, Avafortan^o,...) et de façon plus étonnante par 20 [IC 95% 6-57] avec la clomipramine (Anafranil^o). (D'après Arch Intern Med 1999, 159, 369-374).

J.L. MONTASTRUC

Actualités : Retraits 1999

• **Astémizole - Hismanal^o** : anti-histaminiques H1 nouvelle génération, retiré pour risque de survenue de torsades de pointe comme la terféndine (Teldane^o)

• **Trovafloxacin (Trovan^o)** : fluoroquinolone 3ème génération, à priori peu photosensibilisant mais entraînant cependant des cas d'hépatites (152 sur une période d'un an et demi) parfois graves (9 cas nécessitant une greffe ou entraînant le décès).

• **Médifoxamine (Clédial^o)** : antidépresseur au rapport bénéfice/risque défavorable. En effet, il n'existait pas de preuve d'efficacité dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Par ailleurs, 36 cas d'atteintes hépatiques souvent cytolytiques (ALAT > 10N dans 10 cas) ont été répertoriés. Trois cas d'hépatites fulminantes ont conduit à 2 décès et 1 greffe de foie.

• **Anorexigènes, suite et fin** : début septembre 1999, l'Agence Européenne a décidé la suspension de tous les anorexigènes amphétaminiques jugeant ces médicaments non efficaces dans la prise en charge prolongée de l'obésité. Par ailleurs, le profil de sécurité d'emploi demeurait défavorable (survenue d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et valvulopathies)

H. BAGHERI

Nous vous rappelons l'OBLIGATION LEGALE (décrets de 1984 et 1995) de signalement de tout effet indésirable grave (c'est-à-dire entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) ou inattendu (non signalé dans le Vidal) des médicaments ou des médicaments dérivés du sang par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...).

Cette déclaration est à faire au Centre Régional de Pharmacovigilance. (Coordonnées page 1)