



# BULLETIN D'INFORMATION DE PHARMACOLOGIE

BIP ... BIP ... BIP ... BIP ... BIP ... N°4 Juin 1996

Le Service de Pharmacologie clinique du CHU, publie régulièrement avec InterMED un bulletin relatif à ses activités et travaux, à des informations utiles et pratiques pour l'ensemble de la communauté médicale. Inséré désormais dans notre publication, voici le premier numéro de l'année 96.

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

\* Classification des médicaments selon leur utilisation.

On peut définir comme de bon usage, l'administration d'un médicament apte à guérir ou à améliorer une maladie ou à supprimer un symptôme désagréable à la dose minimale requise, et avec un risque d'effets indésirables minimal par rapport au but thérapeutique poursuivi.

D'après leur usage, on peut distinguer différentes catégories de médicaments :

**1. Médicaments qui guérissent** (« médicaments curatifs »). Ce sont essentiellement les médicaments qui tuent ou qui paralysent des envahisseurs étrangers de l'organisme : anti-parasitaires, antifongiques, antibactériens, antimitotiques... Leur nombre est très faible par rapport au nombre total de médicaments.

**2. Médicaments qui améliorent** (« médicaments palliatifs »). Leur effet disparaît avec l'arrêt de leur administration. Ces médicaments comprennent, par exemple : les tonicardiaques, les diurétiques, les antiparkinsoniens et aussi les substituants qui remplacent des hormones, l'insuline ou des vitamines.

**3. Médicaments qui soulagent** (« médicaments symptomatiques »). Ce sont les médicaments les plus largement utilisés et commercialement les plus importants. Les catégories les plus importantes de médicaments symptomatiques sont « les analgésiques » — ou les médicaments qui calment et, à plus forte dose, provoquent le sommeil (« sédatifs-hypnotiques ») — et, finalement, la grande classe des médicaments anti-inflammatoires.

**4. Médicaments qui consolent** (« placebos »). Cette catégorie comprend — en fait sinon en statistique de vente — l'écrasante majorité de tous les médicaments utilisés. Il convient de distinguer des placebos purs donc des médicaments qui ne contiennent certainement pas de doses de substances pharmacologiquement actives capables de produire un effet quelconque, et des placebos impurs, c'est-à-dire des médicaments qui contiennent des substances pharmacologiquement actives et pour qui les doses utilisées ou la nature de leurs effets n'expliquent pas l'action escomptée ou obtenue par des mécanismes physiologiques.

**5. Médicaments qui protègent** (« médicaments préventifs »). De tels médicaments existent en nombre restreint et sont probablement la seule catégorie de médicaments utilisés moins

qu'ils ne devraient l'être du point de vue médical : par exemple les désinfectants, anticoagulants...

**6. Médicaments qui aident le médecin** (« médicaments-diagnostiques »). Ils permettent d'établir ou de confirmer un diagnostic (produits de contraste radiologique, exploration hormonale...).

**7. Médicaments qui embellissent la vie** (« soma »). Le « soma » de la mythologie indienne était un médicament permettant aux hommes de se sentir égaux aux dieux : la caféine, la nicotine et l'alcool entrent dans cette catégorie. Les amphétamines (« amines de réveil »), qui ont aussi été utilisées pour diminuer l'appétit des obèses, entraînent une sensation de bien-être marquée, et causent des dépendances médicalement parfois très graves. Quelques substances provoquent des hallucinations et sont utilisées pour des « voyages » : ce sont surtout le lysergide (« acide »), la mescaline, l'hallucinogène des peintres du début du siècle, la psilocybine des Indiens d'Amérique centrale, la phéncyclidine (« poudre d'ange ») mais aussi la noix de muscade utilisée dans les prisons américaines. La plupart des hallucinogènes n'entraînent pas de dépendance mais présentent le danger d'accidents dus aux hallucinations ou de suicides dus aux mauvais voyages.

## PHARMACOEPIDEMOLOGIE

*Statines et prévention des maladies cardiovasculaires :  
A quel prix ?*

Deux études récentes de prévention primaire et secondaire ont montré une efficacité des statines (pravastatine et simvastatine) sur la survie de patients présentant une hypercholestérolémie.

L'étude WOS (West of Scotland Study) porte sur la prescription de pravastatine (40 mg par jour) chez des hommes âgés de 45 à 64 ans, sans antécédent d'infarctus du myocarde et ayant un taux de cholestérol supérieur à 6,5 mmol/L. Elle indique, dans le groupe pravastatine, une réduction de 22 % de la mortalité globale, de 32 % de la mortalité spécifique par accident cardiovasculaire et de 31 % de l'incidence des pathologies coronariennes. Ceci correspond à un gain moyen de neuf vies pour mille patients traités pendant cinq ans. Une autre enquête, l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) évalue les effets de la simvastatine en prévention secondaire. Elle permet de mettre en évidence un gain moyen de quatre vies pour cent patients traités pendant cinq ans.

Selon ces deux études, la prescription de statines apparaît cinq fois plus efficace en prévention secondaire qu'en prévention primaire. On a tenté d'évaluer le coût de tels programmes de prévention. Au Royaume-Uni, la prescription pendant un an de 40 mg par jour de pravastatine coûte 700 livres Sterling par patient (5 400 francs français)\*. Si l'on étend ce traitement à l'ensemble de la population cible mise en évidence par l'étude WOS, on arrive à un coût annuel pour le pays de plus de un milliard de livres Sterling (7,7 milliards de francs français)\*.

Une analyse économique de l'étude 4S estime entre 4 000 et 6 800 livres Sterling (31 000 à 52 000 francs français)\* le coût par « année de vie sauvée » lors de la prescription de simvastatine en prévention secondaire. Ces chiffres ont été évalués en tenant compte de la réduction des dépenses pour hospitalisation et pour procédure de revascularisation observée chez les patients traités par simvastatine. A titre de comparaison, on estime à 15 000 livres Sterling (115 000 francs français)\* le coût par « année de vie sauvée » d'un traitement pour hypertension artérielle légère chez le sujet âgé.

D'après : *SCRIP* 1995, 2080 et *SCRIP* 1995, 2061, 23

\* Conversion établie sur le cours de la bourse au 31/01/1996 :

£1,00 pour 7,70FF.

## PHARMACOVIGILANCE

\* *Moclobémide et hypertension artérielle.*

Le Moclobémide (Moclamine<sup>®</sup>) est un inhibiteur sélectif et réversible des MAO-A utilisé dans le traitement de la dépression. Le caractère réversible et sélectif de la liaison de moclobémide sur les MAO s'avère parfois mis en avant comme le garant de l'absence des effets indésirables imputés classiquement aux anciens IMAO.

Plusieurs publications récentes remettent en question cette affirmation au moins en ce qui concerne les effets de ce médicament sur la pression artérielle. Ainsi, Coulter et Pillans (*Lancet* 1995 ; 346 : 1032) rapportent six observations d'hypertension artérielle imputables au moclobémide utilisé seul ou en association à d'autres médicaments antidépresseurs. Boyd signale 10 cas d'hypertension artérielle relevés par le système australien de pharmacovigilance (*Lancet* 1995, 346 : 1498). Ces données, ainsi que celle de Versiani et coll (*Acta Psychiatr Scand* 1990 ; 360 : 21-28) et celles de l'OMS, indiquent que entre 0,5 et 5/1000 patients recevant du moclobémide présentent une élévation significative de la pression artérielle. La survenue d'un tel effet, aux conséquences parfois dramatiques, semble être favorisée par l'ingestion d'aliments riches en tyramine (effet « fromage ») et par l'association à des psychotropes augmentant la transmission sérotoninergique.

Ces observations illustrent le caractère théorique de l'intérêt du développement de molécules « sélectives » et permettent de moduler le rapport bénéfice/risque de ce type de médicament par rapport aux inhibiteurs anciens des MAO. Elles soulignent par ailleurs la nécessité d'une surveillance de la pression artérielle chez les patients traités par moclobémide, et les précautions à respecter dans les associations médicamenteuses (antidépresseurs sérotoninergiques, certains opiacés — tels que la péthidine ou le dextrométhorphan — autres IMAO y compris les IMAO-B « sélectifs » — tel que la sélegiline).

## PHARMACOECONOMIE

\* *Actualités de pharmacologie boursière*

La lecture de la presse économique et financière des premières semaines de l'année 96 éclaire l'actualité de l'industrie pharmaceutique et des médicaments. Depuis le début de l'année, les journaux financiers insistent sur les inévitables restructurations du secteur de la pharmacie encore très fragmenté. La récente fusion Ciba-Sandoz qui représente la plus

importante opération jamais tentée dans ce domaine (135 milliards de francs) placera le nouveau groupe pharmaceutique, Novartis au deuxième rang mondial derrière Glaxo-Wellcome. Des opérations similaires sont attendues en France et pourraient toucher Sanofi, Synthélabo, ou encore Guerbet.

La bourse réagit également aux informations sur le rapport bénéfice-risque des médicaments. Ainsi, l'annonce de l'arrêt — pour absence d'efficacité — des essais cliniques de l'éliprodil dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux a été marquée par une chute immédiate de 6,8 % du cours de l'action Synthélabo à la bourse de Paris faisant ainsi rebondir les rumeurs sur la volonté de L'Oréal de se débarrasser de sa filiale. Dans un autre domaine, la médiatisation de l'efficacité annoncée des antiprotéases dans le traitement du Sida soulève quelques interrogations sur les modalités de l'attribution d'autorisations accélérées de mises sur le marché devant l'absence de définition précise de la population cible ou d'évaluation des effets indésirables. Un article récent paru dans le quotidien *Les Echos* (1996, 17082 : 9) relate les vicissitudes de la recherche menée par Synthélabo. Sa société mère — L'Oréal — se méfierait désormais de l'investigation pharmaceutique et de ses risques très élevés. Ces réticences renforcent les rumeurs insistantes d'une OPA sur Synthélabo. Ainsi se généralise, semble-t-il, le désengagement des grands de la Chimie, qui tendent à abandonner leurs jardins, filiales ou familles pharmacologiques. Air Liquide a vendu Lipha, ICI s'est séparé de Zeneca, Bayer a isolé Bayer Pharma... entre autres exemples.

## PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

\* *Le cannabis et ses dérivés mimeraient les actions d'un neurotransmetteur.*

Parmi les grands événements pharmacologiques de cette fin du deuxième millénaire, figure la découverte des récepteurs opiacés et de leurs agonistes endogènes : les enképhalines, véritables morphines produites par le cerveau. Le cannabis et ses dérivés miment les effets d'une molécule cérébrale naturelle l'andanamide (de *andané* qui signifie *félicité, agrément*) et le cerveau contient des récepteurs des cannabinoïdes dans des zones spécifiquement impliquées dans la physiologie de l'émotion et de la cognition. La ressemblance structurale entre les cannabinoïdes et l'andanamide peut donc permettre au récepteur de reconnaître l'un ou l'autre de ces molécules de la félicité (*Di Morso et coll. Nature*, 1994, 372, 686). Ainsi, pourquoi le système nerveux possède-t-il des récepteurs destinés (?) à se lier avec des principes psychoactifs venus de plantes cultivées sur une partie restreinte du globe terrestre ? Et pourquoi le système nerveux possède-t-il des récepteurs aptes à reconnaître les produits anti-douleurs ou anti-anxiété de fabrication humaine ?

### Comité de 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

LA RESPONSABILITÉ ORDINALE  
SE PRÉOCCUPE DE L'IMPRUDENCE

Le nouveau code prévoit les infractions à la déontologie médicale pour le dépassement de ses connaissances dans l'acte médical, et le fait de faire courir un risque injustifié au patient. C'est donc bien « d'imprudence » qu'il s'agit.

L'article 70 du Code de déontologie prévoit que :  
« *Tout médecin ne doit pas, sauf circonstances exceptionnelles, entreprendre ou poursuivre des soins, ni formuler des prescriptions dans des domaines qui dépassent ses connaissances, son expérience et les moyens dont il dispose* ».

L'article 40 du Code de déontologie stipule que :  
« *Le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié* ».

À n'en pas douter ces deux articles peuvent permettre de qualifier une faute déontologique pour un chirurgien qui pratiquerait des actes de laparoscopie sans avoir les connaissances ou l'expérience nécessaire.

#### ◆ Ainsi en matière de laparoscopie :

- la « maladresse » et la « négligence » sont les fautes techniques qui menacent le plus le chirurgien ;
- le consentement doit être d'autant plus précis que l'indication n'est pas encore évaluée ;
- l'extension de la responsabilité administrative pèse lourd sur les techniques nouvelles ou non évaluées
- l'ordre des médecins, enfin, pourra sanctionner les « imprudences » lors de la réalisation d'un tel acte sans les connaissances nécessaires.

Pr. D. ROUGE

Unité Médico-Judiciaire – C.H.U. Ranguel Toulouse

Pr. J. ESCAT

Chirurgie Digestive – C.H.U. Ranguel Toulouse

#### Bibliographie

Adams P. C., *Malpractice claims and canadian gastroenterology* ; Can. J. Gastroenterol. 1993, 713 p. 306-310.

ANDEM *Évaluation des méthodes cœlioscopiques en chirurgie digestive*, juin 1994.

Testas P., *Chirurgie par voie cœlioscopique et responsabilité médicale* ; Ann. Chir. 1992, 46, N° 3, p. 205-207.

Gründfest W., *Laparoscopic surgery : the need for self-control* ; J. Laparosc. Surg. 1992, June Vol. 2 (3) p. 131-132.

Suarez C.A., *Training, credentialing, economics and risk management in operative laparoscopy* ; Int. Surg. 1994, July-September, Vol. 79 (3) p. 268-272.

LA DERNIÈRE FISTULE  
DU DOCTEUR  
TON THAT

La veille de l'arrêt de son activité hospitalière, H. Ton That — néphrologue mais aussi volontiers chirurgien vasculaire « parallèle » — a réalisé avec succès sa dernière fistule artério-veineuse radiale. « La plus difficile », nous a-t-il d'ailleurs confié. Voilà 30 ans, il introduisait — avec J. Escat — cette technique d'accès aux vaisseaux en vue de dialyse chronique, dans notre pays.

Parcours « magique » pour le jeune étudiant annamite du début des années 50, débarqué après quatre jours de voyage épuisant, en avion, de Saïgon à Paris. Parti pour sept ans d'études, il restera quarante ans sans revoir ni ses parents ni son pays. Entre temps, pour satisfaire à son désir de vivre la jeune néphrologie en expansion, il aura dû tirer des bords entre l'anesthésie, la cardiologie, l'INSERM, une longue période de vacataire à titre étranger ; et ce avant de devenir français et d'intégrer le cadre des médecins des hôpitaux (PH) en 1975.

#### Fondateur pour la dialyse chronique

Pendant toute cette période, il aura maîtrisé la dialyse aiguë, la réanimation néphrologique, fondé la dialyse chro-

nique en Midi-Pyrénées, participé activement aux premières transplantations rénales. Il aura consacré enfin plus de dix années au Centre d'Entraînement des Insuffisants Rénaux à la dialyse à domicile et à l'auto-dialyse qu'il dirige toujours.

Lorsqu'on regarde le livre d'or qui a été ouvert le jour de son départ, revient un maître mot : « enseignement ». Voilà un praticien hospitalier, chargé de cours « non rémunéré » pendant 20 ans sur « la pathologie de l'eau et des électrolytes », qui a laissé une trace indélébile dans l'esprit des néphrologues de la région Midi-Pyrénées et du sud de la France. Il les a formés à la dialyse et au « management » de l'insuffisance rénale chronique.

Il n'est pas question de souhaiter une paisible retraite à un homme aussi « aventureux », car on sait que d'autres tâches — humanitaires au Vietnam et associatives à Toulouse — vont l'accaparer. Le premier jour de sa retraite se passait au ministère de la Santé dont il est l'un des experts.

Y-a-t-il de meilleur symbole pour lui souhaiter un futur aussi fécond que son passé ?

RECTIFICATIF

*Une erreur d'impression s'était glissée dans le dernier numéro d'InterMED (n° 23) de décembre 1995, à propos des « Bonnes Pratiques minimales en hygiène à l'usage des Médecins ». Ce document proposé par les CLIN de Purpan, Ranguel et La Grave-Casselardit a été présenté à la CME du 5 Septembre 1995 et validé par le CLIN Central du CHU de Toulouse le 15 Novembre 1995.*

**Lutte contre les infections nosocomiales à l'usage des médecins**

Les infections nosocomiales concernent en France 5 à 10 % des malades hospitalisés : dans notre CHU, les pourcentages sont comparables : le taux de prévalence des infections nosocomiales est de 7,8 % (enquête de prévalence de tous les services du CHU en Novembre 1994).

Apparaît ainsi la nécessité de la prise de conscience de ce phénomène par l'ensemble des personnels concernés. Il est indispensable que les médecins, pour la prévention de l'infection de leurs patients, s'associent plus encore à l'ef-

fort de lutte contre les infections nosocomiales — grâce à l'application constante de mesures simples, à la portée de tous. Ces mesures simples seront suivies d'autres recommandations plus ciblées sur des pratiques médicales spécifiques.

**1-Lavage des mains**

♦ Obligatoire avant et après :

- tout acte invasif ou septique (pose de cathéters, examens de plaies opératoires...).
- l'examen d'un malade immunodéprimé.

♦ Obligatoire après l'examen d'un malade infecté,

♦ Obligatoire à l'entrée et à la sortie de tout secteur à haut risque infectieux.

À Recommandé après tout examen de malade.

**2 Port des gants**

♦ Le port de gants, stériles ou non, suppose un lavage des mains avant la pose et après le retrait de ceux-ci.

- actes invasifs : gants stériles à usage unique
- autres actes exposant au sang et liquides biolo-

giques : gants non stériles à usage unique.

Dès que le geste nécessitant le port des gants est terminé, il est indispensable de les enlever avant d'entreprendre une autre tâche (téléphone, clavier...).

**3 Visite médicale**

♦ Commencer par les malades non infectés et/ou immunodéprimés, terminer par ceux qui sont infectés.

♦ Appliquer les indications et les modalités des mesures d'isolement recommandées pour les malades à risque (infectés ou présentant une réceptivité accrue).

**4 Stéthoscope**

♦ Dans les unités de soins intensifs, ne pas utiliser son stéthoscope personnel, mais celui réservé au malade,

♦ Ailleurs, décontaminer le pavillon au moins une fois par jour à l'alcool ou à l'Hibisprint (ou équivalent), en particulier après auscultation d'un malade infecté ou colonisé par un germe résistant.

Cette décontamination doit aussi s'appliquer à

tout autre petit matériel médical (marteau...).

**4 Matériel piquant et tranchant**

♦ Après tout acte utilisant du matériel piquant ou tranchant, l'évacuer immédiatement dans les boîtes prévues à cet effet, sans le remettre dans son fourreau d'origine.

**6 Tenues vestimentaires**

♦ La blouse médicale doit être strictement réservée à l'usage professionnel.

- actes invasifs : tenue adaptée (boston, masque...)
- secteurs à risques :

\* Réanimation - Soins Intensifs - services protégés (Hématologie - Unité transplantation d'organes - Brûlés) : respecter les modalités en vigueur dans ces secteurs (pyjamas ou surblouses - masques - surchaussures).

\* Blocs chirurgicaux : tenues bleues et sabots formellement proscrits à l'extérieur des blocs.

- Laboratoires universitaires de recherche : tenue réservée à cette activité.

- Restauration : ne pas fumer et ne pas manger sur les lieux de soins ; l'accès aux lieux de restauration doit se faire en tenue de ville, internats compris.

- Réunions administratives : tenue de ville de rigueur.