



BIP, 2000, 3, Juillet, 5-6

## ASMR DE NOUVEAUX MEDICAMENTS

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).

- **Zoxan LP<sup>®</sup>** cp (doxazosine)  
α bloquant indiqué dans le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate.  
ASMR V (pas d'amélioration) par rapport aux autres α bloquants.
- **Agrastat<sup>®</sup>** solution pour perfusion (chlorhydrate de tirofiban)
- **Integrilin<sup>®</sup>** solution injectable et solution pour perfusion (eptifibatide)  
Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa indiqués dans la prévention de la survenue d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu au cours des 12 heures (Agrastat<sup>®</sup>) ou 24 heures (Integrilin<sup>®</sup>) précédentes et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.  
Pour ces 2 médicaments :  
ASMR V (pas d'amélioration) par rapport au Réopro<sup>®</sup> (abciximab) chez les patients souffrant notamment d'un angor instable et chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée.  
ASMR III (amélioration modeste) par rapport à la prise en charge médicale habituelle (aspirine + héparine de bas poids moléculaire) chez les autres patients.
- **Remicade<sup>®</sup>** poudre pour perfusion (infliximab)  
Anticorps monoclonal indiqué d'une part dans le traitement de la maladie de Crohn active sévère chez les patients n'ayant pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, et d'autre part dans la maladie de Crohn fistulisée chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit. Le traitement ne pourra être proposé qu'une seule fois, compte tenu de la possibilité de réaction d'hypersensibilité retardée au cas de réinjection ultérieure.  
ASMR I (apport thérapeutique majeur) chez les patients réfractaires aux autres traitements de la maladie de Crohn active sévère ou fistulisée.
- **Novonorm<sup>®</sup>** cp (répaglinide) Inducteur de la sécrétion d'insuline indiqué d'une part dans le traitement du diabète de type 2 lorsque le contrôle glycémique ne peut pas être obtenu de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids, et d'autre part en association avec la metformine chez les diabétiques de type 2 non contrôlés de façon satisfaisante par la metformine seule.  
ASMR IV (amélioration mineure) par rapport aux sulfamides hypoglycémisants compte tenu de l'efficacité de Novonorm<sup>®</sup> et de sa commodité d'emploi liée à la flexibilité d'administration en fonction des repas.

## PHARMACODEPENDANCE

Soumission chimique : A connaître et à reconnaître

L'administration de psychotropes à l'insu d'une victime est un mode d'agression méconnu des médecins, pharmaciens et

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. Tel: 05 61 25 51 12  
E-Mail : pharmvig@cict.fr  
Centre de Pharmacodépendance  
Tél : 05 62 26 06 90r  
E-Mail : pharmdep@cict.fr

surtout du grand public... On distingue deux tableaux cliniques : d'une part, les victimes "endormies" présentant sédation, troubles de conscience autorisant vols et abus sexuels et d'autre part, les victimes "actives", conscientes, mais commettant des actes contre leur volonté propre sous le contrôle de leur agresseur (signature de chèques, utilisation de cartes bancaires...). Ce dernier aspect, lié aux propriétés des produits utilisés actuellement est nouveau et le plus déroutant. Les femmes seules, les enfants et les personnes âgées sont particulièrement vulnérables.

Les benzodiazépines s'utilisent majoritairement du fait de leur propriétés amnésiantes, sédatives mais aussi désinhibitrices (triazolam HALCION<sup>®</sup>, flunitrazépam ROHYPNOL<sup>®</sup>, oxazépam SERESTA<sup>®</sup>...). D'autres médicaments tels que les analogues des benzodiazépines (zopiclone IMOVANE<sup>®</sup>, zolpidem STILNOX<sup>®</sup>), les anesthésiques généraux (surtout le gamma hydroxybutyrate ou GHB), les antidépresseurs, les morphiniques et autres stupéfiants peuvent être aussi en cause. La prise en charge efficace des victimes suppose des prélèvements biologiques répondant à des règles strictes (précocité, volume suffisant, conservation...). Le recours à des techniques analytiques chromatographiques de référence s'avère indispensable et un relais médico-légal est utile afin de ne pas compromettre une enquête judiciaire ultérieure. Une information de l'ensemble des services concernés et du grand public faciliterait une prise en charge précoce des victimes "droguées" à leur insu. (D'après Lagier et al. Médecine Légale Hospitalière 1999 ; 6 : 113-4).

Marie-Elise Llaou

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

A propos des critères de jugement  
" combinés "

Il est toujours difficile au prescripteur de se faire un avis objectif de l'intérêt d'un nouveau médicament lors de sa mise sur le marché. Le médecin attend des comparaisons fondées sur des essais cliniques rigoureux, étayés par des critères de jugement cliniques, répondant aux attentes des malades.

On assiste actuellement, malheureusement, dans la présentation des résultats des essais cliniques, à l'utilisation de critères de jugement dits " combinés ". Ces " combinaisons " associent des événements distincts voire disparates, intentionnellement incomplets. On utilise cet artifice pour augmenter la probabilité de mettre en évidence une différence " statistiquement significative " entre les médicaments comparés, tout particulièrement lorsque l'essai est de taille réduite ou lorsque les médicaments, d'action voisine, s'avèrent difficiles à départager. On associe donc dans ces critères " combinés " des situations hétérogènes comme décès, morbidité ou encore nombre d'hospitalisations ou de réhospitalisations... Ces différents événements n'ont bien sûr rien à voir entre eux : ils ne revêtent pas la même importance pour le médecin ou le malade. Ce recours aux critères " combinés " permet ainsi de distinguer " statistiquement " et artificiellement certains médicaments entre eux sans que ceci corresponde à une différence véritable en clinique...

En définitive, il faut proscrire dans l'évaluation des médicaments l'utilisation des critères de jugement " combinés " pour utiliser des critères cliniques pertinents (c'est-à-dire importants pour le malade et le médecin) et surtout validés (les critères " combinés " ne sont généralement pas validés, c'est-à-dire vérifiés). En pratique, il faut toujours bien distinguer la différence " statistiquement significative " de celle qui s'avère cliniquement significative : c'est de la seconde, et uniquement de la seconde dont nous avons à nous soucier !

Jean-Louis Montastruc

## PHARMACOEPIDEMOLOGIE

### Prescription et consommation des médicaments « vasodilatateurs »

En septembre 1999, l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a présenté son rapport sur les médicaments vasodilatateurs en médecine ambulatoire, en retenant les vasodilatateurs à action à la fois centrale et périphérique, prescrits dans l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs, le "déficit intellectuel pathologique du sujet âgé", les suites d'accidents vasculaires cérébraux, les troubles neuro-sensoriels présumés d'origine vasculaire (sensations vertigineuses et/ou acouphènes) ou encore le syndrome de Raynaud. En 1998, les « vasodilatateurs » ont constitué 2,6 % des ventes en quantité des spécialités remboursables, soit 3,6 milliards de francs en prix public TTC. La prescription de ces médicaments a représenté pour l'ensemble des régimes d'assurance maladie, un coût d'environ 2,7 milliards de francs.

Comme pour les "veinotoniques", on retrouve une spécificité franco-française de la prescription des ces médicaments "vasodilatateurs". Il existe en effet une grande disparité du nombre des spécialités commercialisées selon les grands pays européens. Cependant, la France réalise le chiffre d'affaire le plus important en matière de médicaments "vasodilatateurs" par rapport à ses partenaires européens.

L'Observatoire souligne que le traitement de l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs repose "avant tout sur la prise en charge de la maladie athéromateuse, avec l'utilisation des anti-agrégants plaquettaires en association avec les indispensables règles hygiène-diététiques : principalement, arrêt du tabac et activité physique. A côté de ce traitement de fond et des techniques de revascularisation (stades avancés de l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs), la place des "vasodilatateurs" dans cette stratégie est limitée à celle d'un traitement purement symptomatique".

Le rapport souligne également les évidentes insuffisances de l'évaluation de ces médicaments au cours des essais cliniques. Le principal paramètre étudié concerne le périmètre de marche. L'Observatoire souligne la nécessité de discuter la pertinence et la portée cliniques de ce paramètre quantitatif. Les experts poursuivent : "dans ces conditions, il est injustifié de privilégier, comme il est observé, la prescription des "vasodilatateurs" par rapport à l'indispensable prise en charge globale des patients. Un certain décalage entre les habitudes thérapeutiques et l'évolution des connaissances scientifiques, l'absence de mise en route systématique de programme d'entraînement physique et les résultats insuffisants de la lutte contre le tabagisme, pourraient expliquer la situation actuelle".

Dans le syndrome de Raynaud, il est rappelé que la prise en charge consiste avant tout en des mesures générales comportementales. "Le traitement médicamenteux, éventuel, repose essentiellement sur l'utilisation des inhibiteurs calciques. La place des "vasodilatateurs" dans les thérapeutiques médicamenteuses du syndrome de Raynaud apparaît donc très marginale alors qu'en pratique ils sont largement prescrits, souvent au détriment de l'instauration du traitement médicamenteux de première intention actuellement recommandé".

Dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, les troubles intellectuels du sujet âgé ou les troubles neurosensoriels, l'Observatoire rappelle l'absence de place, "même limitée" des "vasodilatateurs" dans la prise en charge thérapeutique actuelle.

En conclusion, cette nouvelle étude rappelle, une fois de plus, le décalage entre les données actualisées de la science (c'est-à-dire les résultats des essais cliniques bien menés) et la prescription en pratique quotidienne.

Jean-Louis Montastruc

## PHARMACOVIGILANCE

### Purpura thrombotique thrombocytopenique et Clopidogrel

Le clopidogrel (PLAVIX<sup>®</sup>) est un nouvel antiagrégant plaquettaire inhibant la fixation de l'adénosine diphosphate à son récepteur plaquettaire. Sa structure chimique est proche de celle de la ticlopidine (TICLID<sup>®</sup>). Il en partage le même mécanisme d'action. Le clopidogrel est de plus en plus prescrit à la place de la ticlopidine en raison d'un moindre risque supposé d'effets indésirables, en particulier de purpura thrombotique thrombocytopenique.

Une publication récente d'un groupe de Chicago (Bennet et al., N Engl J Med 200, 342, 1773-1777) vient de rapporter 11 cas de purpura thrombotique diagnostiqués par une pharmacovigilance active de la part de Directeurs des Centres de Transfusion Sanguine (3 cas), d'Hématologistes (6

cas) et du fabricant (3 cas). Dix de ces 11 patients ont reçu le clopidogrel pendant 14 jours au moins avant le début du purpura thrombotique thrombocytopenique. Un patient est décédé malgré la pratique des échanges plasmatiques très rapidement après le diagnostic. Les auteurs concluent que le purpura thrombotique thrombocytopenique peut aussi survenir avec le clopidogrel, surtout durant les 2 premières semaines de traitement. Dans l'avenir, on devra comparer par des études pharmacoépidémiologiques à large échelle l'incidence estimée des purpuras thrombotiques thrombocytopeniques sous ticlopidine (1 pour 1600 à 5000 patients traités) à celle observée sous clopidogrel.

Jean-Louis Montastruc

### Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et interactions médicamenteuses

Les statines, inhibiteurs compétitifs de l'HMG-CoA réductase, constituent une classe pharmacologique dont la prescription ne cesse de croître ces dernières années. Les effets indésirables de ces médicaments sont représentés généralement par l'élévation des transaminases, généralement modérée et spontanément réversible, et par l'élévation de la créatine phosphokinase d'origine musculaire (environ 1 % des patients traités), pouvant parfois évoluer vers une authentique rhabdomyolyse avec insuffisance rénale secondaire par nécrose tubulaire aiguë. Les dysthyroïdies, l'insuffisance rénale chronique, la pratique intensive d'un sport et surtout les interactions médicamenteuses impliquant le cytochrome P4503A4 (CYP 3A4) constituent des circonstances favorisant la survenue des effets indésirables musculaires.

Le CYP 3A4 est l'isoforme majoritaire des cytochromes P450. Il s'agit d'une enzyme participant au métabolisme intestinal et hépatique de la plupart des statines. Il existe de nombreux inhibiteurs du CYP 3A4 comme le diltiazem (Tildiem<sup>®</sup>), le vérapamil (Isoptine<sup>®</sup>), l'érythromycine (Erythrocin<sup>®</sup>), la clarithromycine (Naxy<sup>®</sup>, Zeclar<sup>®</sup>), les antirétroviraux, le kétoconazole (Nizoral<sup>®</sup>), l'itraconazole (Sporanox<sup>®</sup>), la ciclosporine (Néoral<sup>®</sup>, Sandimmun<sup>®</sup>) et le jus de pamplemousse. L'inhibition du CYP 3A4 ralentit l'élimination des statines et élève leur concentration plasmatique, favorisant ainsi la survenue d'effets indésirables musculaires.

Les statines actuellement sur le marché peuvent être classées schématiquement en trois catégories selon leur métabolisme. La simvastatine (Lodales<sup>®</sup>, Zocor<sup>®</sup>) est métabolisée de façon prépondérante par le CYP 3A4, tant au niveau intestinal qu'au niveau hépatique. Le métabolisme de la cérvastatine (Cholstat<sup>®</sup>, Stator<sup>®</sup>) et de l'atorvastatine (Tahor<sup>®</sup>) n'est quant à lui pas exclusivement lié au CYP 3A4. Il fait appel à d'autres cytochromes pouvant éventuellement devenir des voies métaboliques prépondérantes lorsque le CYP 3A4 est inhibé. Le troisième groupe est constitué par la fluvastatine (Fractal<sup>®</sup>, Lescol<sup>®</sup>) et la pravastatine (Elisor<sup>®</sup>, Vasten<sup>®</sup>) dont les métabolismes n'interfèrent pas, ou très peu, avec le CYP 3A4. Ainsi, le risque d'interaction médicamenteuse CYP 3A4-dépendante apparaît majeur avec la simvastatine, modéré avec la cérvastatine et l'atorvastatine et quasi nul avec la fluvastatine et la pravastatine. Ceci est confirmé par les résultats d'études de pharmacocinétique effectuées chez le volontaire sain, quantifiant l'augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de ces différentes statines mises en présence d'inhibiteurs du CYP 3A4. Les ASCs de la pravastatine et de la fluvastatine ne sont pas significativement modifiées par l'administration d'un inhibiteur du CYP 3A4, alors que l'ASC de la simvastatine est multipliée par 19 en présence d'itraconazole. En revanche, en présence de ciclosporine, l'augmentation de l'ASC est du même ordre de grandeur quelque soit la statine utilisée (cérvastatine, fluvastatine ou simvastatine). Ceci résulte du fait que la ciclosporine est un faible inhibiteur du CYP 3A4, mais un inhibiteur puissant de la P-glycoprotéine qui contribue à l'élimination intestinale des statines. Une bonne connaissance des mécanismes d'interaction et du métabolisme des médicaments permet une plus grande sécurité d'emploi. La prescription de statines non métabolisées par le CYP 3A4 semble préférable chez les patients polymédicamentés. (D'après la *La lettre du Pharmacologue*, 2000 ; 14 : 64-68).

Vanina Bongard

Nous vous rappelons l'obligation légale (décrets de 1984 et 1995) de signalement de tout effet indésirable grave (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)

Si vous souhaitez recevoir le BIP par courrier électronique merci de le signaler à bagheri@...fr