



JAUNE = il est temps de verser
ROUGE = c'est le dernier !



Editorial

LE SUCRE

L'HISTOIRE NE SE REPETE PAS, ELLE BAFOUILLE



Edito	17
Nouvelles du front... de la publi- vigilance	19
Flashs	19
La marchandisation des soins	20
Un nouveau médicament pour arrêter de fumer	21
Breve	22
Révolution dans le traitement des troubles du souffle ?	23
Oseltamivir : indications et effets indésirables parfois sévères ...	25
Pharmacie clinique et soins phar- maceutiques... Pourquoi ? Comment ?	26
Surveillance des dispositifs mé- dicaux : l'exemple des endopro- thèses coronariennes	29
Les neuroleptiques atypiques ne présentent pas d'avantage théra- peutique par rapport aux neuro- leptiques de première génération	30
Brève	31

Au Royaume des betteraves, le sucre peut rapporter gros. Celui des personnes diabétiques aussi.

Le nombre de personnes souffrant de diabète - et le mot souffrance n'est pas, dans ce cas, une figure de style - ne cesse d'augmenter.

Pour l'industrie pharmaceutique, ce marché potentiel ne peut que susciter un grand intérêt : maladie fréquente et chronique, d'incidence croissante.

Fin du siècle dernier, les thiazolidinediones ont fait leur apparition.

La troglitazone en tête, rapidement retirée du marché pour hépatotoxicité : 130 cas d'hépatopathie dont 6 décès (1).

La rosiglitazone et la pioglitazone ont suivi, rapidement enregistrées et louangées par les experts diabétologues aussi influents que nombreux.

Dès le départ pourtant, la presse de l'International Society of Drugs Bulletin insistait sur la trop faible évaluation de ces médicaments (2-5) puis sur les effets indésirables faisant leur apparition (6-8), la liste s'allongeant au fil des années.

Sont ainsi actuellement répertoriés, les effets indésirables suivants : in-

suffisance cardiaque, troubles de la fonction hépatique, oedèmes maculaires avec baisse de l'acuité visuelle, augmentation de l'incidence des fractures distales (avant-bras, poignets, mains, jambes, pieds) chez les femmes, augmentation des cancers de la vessie (pour la pioglitazone) et fort récemment, à la suite d'une méta-analyse publiée online par le New England Journal of Medicine (9) un risque significativement accru d'infarctus du myocarde et aussi, probablement, de décès d'origine cardiovasculaire avec la rosiglitazone.

Remettons tous ces éléments en perspective.

Des preuves initiales sur des critères intermédiaires (glycémie, HbA_{1C}) et de belles promesses en termes de prévention de morbidité ou de mortalité dans le traitement du diabète, mais sans aucune preuve.

Pour tenter d'apporter ces preuves, les firmes mettent sur pied certaines études, l'étude PROactive (10) par exemple, étude que nous avons analysée dans La Lettre du GRAS (11).

Cette étude montrait une absence de

(suite page 18)

bénéfice statistiquement significatif pour le critère de jugement primaire composite pourtant très large (toute cause de mortalité, infarctus du myocarde non fatal, syndrome coronarien aigu, intervention cardiaque, y compris pontage coronarien ou coronaroplastie percutanée, accident vasculaire cérébral, amputation majeure du membre inférieur (au-dessus de la cheville), pontage ou revascularisation dans le membre inférieur).

Le critère secondaire (composite également) pour lequel l'étude montrait un résultat positif ne pouvait avoir que valeur d'hypothèse; en outre, il avait été construit de toute pièce après l'élaboration initiale du protocole, ce qui est contraire aux règles en vigueur.

Manipulations méthodologiques inacceptables, et donc toujours absence de preuve d'un bénéfice cardiovasculaire.

Au contraire, un risque cardiovasculaire accru lors d'un traitement par des glitazones, au moins de la rosiglitazone est maintenant montré.

Deux éditorialistes (12) commentent la méta-analyse de Nissen et coll. en insistant sur la faiblesse du dossier d'enregistrement initial, ce que la presse ISDB avait souligné d'emblée au grand dam des experts dans le domaine.

Les agences nationales ou internationales retiennent-elles la leçon, que ce soit celle du Rofécoxib ou celle des glitazones ?

Non. Elles ont accepté (ou sont sur le point de le faire) des médicaments qui sont les premiers représentants d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, les gliptines qui agissent par la voie des incrétines, hormones intestinales intervenant dans l'homéostasie du glucose.

Les experts nous annoncent une quinzaine de médicaments de cette nouvelle classe en essai clinique... il faut bien que tout le monde se sucre.

Les dossiers sont-ils plus solides ?

Ce n'est pas l'avis d'un expert, qui déclare pourtant ses conflits d'intérêt avec les firmes pharmaceutiques, et souligne, preuves à l'appui (13) dans

le New England Journal of Medicine, la faiblesse des données publiées concernant la sitagliptine lors de son approbation par la FDA.

Une enquête récente (14) montre une situation guère plus brillante en Europe : moins de la moitié des nouveaux médicaments arrivant sur le marché ont été comparés aux médicaments existants.

Ces études comparatives ne sont publiées et donc publiquement accessibles que pour 27% de ces médicaments.

Est-ce le sucre qui rend la langue pâteuse et provoque un tel bafouillage des Agences ?

Pierre Chevalier.

Références

1. Martindale The complete Drug Reference Troglitazone. 35th edition.
2. GEBU; Prikbord. Rosiglitazon. GEBU 2001;35(3):31-3.
3. GEBU. Prikbord: Pioglitazon. GEBU 2002;36(4):46-7.
4. LRP. Rosiglitazone pioglitazone; deux nouveaux antidiabétiques oraux trop peu évalués. Revue Prescrire 2002;22(231): 569-77.
5. Folia. Les glitazones dans le diabète de type 2. Folia Pharmacotherapeutica 2001;28(4):32.
6. ADRAC. The glitazones - early experience. Austral Adv Drug Reactions Bul 2003;22(2):6.
7. Folia. Insuffisance cardiaque et troubles de la fonction hépatique causés par les glitazones. Folia Pharmacotherapeutica 2004 ; 31(6) :54.
8. LRP. Ni seules, ni associées: pas de glitazones pour les patients diabétiques. Revue Prescrire 2007;27(283):333.
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes N Engl J Med 2007;356:doi May 22.
10. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-89.
11. Chevalier P. Ne pas rester passif devant PROactive ! Lettre GRAS 48.
12. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and Cardiovascular Risk. N Engl J Med 2007;356:doi May 22.
13. Nathan DM. Finding New Treatments for Diabetes - How Many, How Fast . . . How Good ? N Engl J Med 365:437-40.
14. Luijn JCF van, et al. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. Br J Clin pharmacol 2007;63:159-62.

Comité de lecture: avant publication, tout article est « peer-reviewed ». Le comité de lecture permanent est constitué par : François Baivier, Marc Bouniton, Pierre Chevalier, André Crismer, Monique Debauche Patricia Eeckeleers, Jeannine Gailly, Axel Hofmann, et Michel Jehaes. Des lecteurs « extérieurs » sont sollicités à la demande suivant les articles.

ACTION n° 87: TRANSPARENCE DANS LES DECISIONS OFFICIELLES BELGES: Directive CEE 2004/27/EC sur le médicament :

"Les Etats membres veillent à ce que l'autorité compétente rende accessible au public(...) l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, le détail des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires ».

Lettre à Monsieur le Ministre Demotte ce 24 novembre 2005 lui demandant les dispositions prises par la Belgique, et plus particulièrement par ses services, pour l'application de cette directive.

Réponse du Ministre de la Santé belge, Rudy DEMOTTE, au GRAS ce 19.03.2007 :

« Les nouvelles dispositions européennes transposées récemment dans le droit belge imposent aussi plus de transparence au niveau des décisions prises par les autorités en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

Le résumé des caractéristiques du produit et la notice des médicaments autorisés doivent être rendus immédiatement accessibles au public et il est prévu de les publier sur le site web de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé au cours de l'année 2007.

Le rapport public d'évaluation doit aussi être rendu accessible.»

ACTION N° 91 : ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET SPONSORING DE FIRMES PHARMACEUTIQUES : attention aux liaisons

dangereuses ! (12/2005).

Réponse du Ministre de la Santé belge, Rudy DEMOTTE, au GRAS ce 19.03.2007 :

« Si la publicité auprès du public est interdite pour les médicaments sur prescription, nous savons tous que les firmes diffusent auprès de ce public de l'information sur les maladies ou la santé humaine soit directement, soit parfois en accordant un financement pour ce faire à des associations scientifiques ou professionnelles.

Les informations relatives à la santé ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence, même indirecte, à un médicament ne sont pas soumises à la législation sur la publicité pour les médicaments.

Ces informations, qui ne répondent pas à la définition de la publicité, peuvent toutefois émaner de firmes de manière directe ou indirecte via par exemple le parrainage d'associations scientifiques ou professionnelles.

C'est la raison pour laquelle j'ai voulu soumettre ces campagnes d'information non publicitaire, quelle que soit la qualité de l'annonceur, à un certain nombre de critères communs avec ceux de la publicité pour les médicaments destinée au grand public et, notamment, à l'obtention d'un visa préalable lorsque ces campagnes sont diffusées à la radio ou à la télévision.

Dans ces cas, le visa est accordé sur avis de la Commission de contrôle de la publicité des médicaments. Ces obligations ont été transcrites dans l'Arrêté Royal du 22 décembre 2006 modifiant l'A.R. du 7 avril 2006 relatif à l'information et à la publicité concernant les médicaments à usage humain.»



F L A S H S



Médicaments calmant la toux.

Nous avons déjà insisté, dans La Lettre du GRAS (Lettre du GRAS N° 29, 2001, pages 4-6) sur les risques liés à une utilisation des antitussifs chez les bébés, en même temps que sur l'inadéquation de certaines notices de ces médicaments. Une revue membre de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) tout comme la nôtre, Worst Pills, Best Pills News, rappelle ce danger (1). En 2004 et en 2005, ce sont plus de 1.500 bébés de moins de deux ans qui ont été présentés dans des services d'urgence aux Etats-Unis pour administration de

doses trop fortes ou pour survenue d'effets indésirables avec des médicaments pour la toux ou pour les refroidissements. Sur cette même période, trois décès d'enfants âgés de moins de six mois sont incriminés à l'administration de tels médicaments: pseudoéphédrine, dextrométhorphane, antihistaminiques. La revue rappelle toutes les recommandations officielles soulignant le danger des antitussifs chez les jeunes... tout comme l'absence de preuves de leur efficacité !

Références : (1) WPBP. Adverse reactions to cough and cold meds sent 1500 babies to the emergency room in 2004, 2005 Worst Pills, Best Pills News 2007 ;13(3) :17-9.

La marchandisation des soins

La libéralisation du marché est une réalité de plus en plus présente dans nos vies, au niveau des sources d'énergie, des moyens de télécommunication entre autres.

Les soins de santé n'échappent pas à l'intérêt de milieux financiers. Étonnant non ? Dans nos pays industrialisés, les soins de santé ont la réputation d'être un puits sans fond. Comment imaginer qu'ils puissent être « rentables » et apporter un bénéfice à un investisseur ?

La Mutualité Chrétienne, en collaboration avec la Croix Jaune et Blanche flamande, a organisé ce vendredi 16 février 2007 un symposium sur la marchandisation des soins.

Ce symposium a fait le point sur de nombreux aspects de ce sujet : les craintes « à priori », les espoirs, les possibilités, les projets en cours.

La marchandisation vise tant le secteur de l'assurance des problèmes de santé que l'offre de soins.

Les principales craintes.

Dans un système privatisé, l'offre de soins ne se fera pas, pour des raisons de rentabilité, en fonction des besoins mais bien en fonction d'une réponse proposée aux souhaits des plus nantis, avec un risque réel, aussi, de demande plus large induite par l'offre (marchandisation de l'offre qui rejoint le disease mongering).

Dans un marché libre, les personnes qui offrent des soins ciblent les patients et les secteurs de soins en fonction de bénéfices possibles.

Viser un but lucratif plutôt qu'un objectif social ne peut aboutir qu'à un certain nombre de laissés pour compte.

Dans un but de rentabilité, la recherche de la meilleure efficacité est la règle ; il ne s'agit cependant pas nécessairement d'une meilleure qualité, notion complexe souvent difficile à mesurer et à comparer.

Dans un système privatisé, le montant de la facture pour le patient qui doit recourir à des soins sera plus élevé et directement (soins à payer) et indirectement (prime d'assurance).

De réelles menaces.

L'évolution du service de santé en Angleterre (NHS) ou du même service en Hollande, dans la foulée du système américain, montre la voie de

la privatisation.

L'organisation initialement basée sur une planification géographique sous la responsabilité du Ministre de la Santé (années 1948 à 1991), ensuite partiellement privatisée avec découpage des services locaux offerts (années 1991-2003), est gérée par des trusts financiers qui fournissent des soins de santé et régulent des services hospitaliers (très) spécialisés, indépendants financièrement, des contrats précis avec les pratiques de médecine générale, avec les pharmaciens, les dentistes, les opticiens, etc...

L'état apporte une importante partie du financement mais l'organisation des soins (et les bénéficiaires éventuels) va donc aux investisseurs privés.

Ces sociétés privées occupent déjà le terrain, de façon plus ou moins importante, en Europe (en France, dans les pays nordiques) comme en Angleterre ou aux Etats-Unis, et leur appétit est grand. Elles ont le soutien manifeste de plusieurs gouvernements.

La Communauté Européenne serait prête à régler certains types de services hospitaliers spécialisés, manière indirecte d'offrir ces domaines à des investisseurs privés, en dehors d'une politique globale de santé.

D'autres services (pédiatrie, gériatrie, psychiatrie) seraient ainsi délaissés par manque de rentabilité prévue par les investisseurs et laissés au secteur public.

Au Royaume Uni, l'opposition est très importante en Écosse et dans d'autres régions de l'Angleterre. L'Écosse ne s'oriente pas vers ce choix de privatisation et souhaite en revenir à l'organisation initiale, plus géographique, des soins de santé.

Réflexions socio-économiques et éthiques.

L'accroissement du coût des soins de santé est une réalité, comme l'est l'accroissement des dépenses dans d'autres domaines, les loisirs par exemple (hôtels, voyages, ...).

Une meilleure efficacité technique peut très probablement être obtenue. Elle est nécessaire mais non suffisante.

Ce n'est pas l'augmentation des dépenses qui pose problème mais bien l'acceptation de son financement par la société, dans un contexte de diminu-

(suite page 21)

nution progressive du sentiment de solidarité au plus celle-ci devrait s'éloigner du noyau familial : ce sentiment est en effet plus faible pour des voisins que pour des membres de sa famille et encore plus ténu quand il s'agit d'immigrants.

Une régulation semble donc indispensable pour les économistes ainsi qu'une recherche d'efficience.

Un choix sélectif, par les investisseurs, des secteurs rentables et/ou des personnes à moindre risque est donc prévisible, opposé au principe d'équité.

Si la majorité des économistes n'excluent pas la possibilité ou nécessité d'une privatisation, de nom-

breux autres continuent à réclamer que le principe d'efficience aille de pair avec celui d'équité et que les modifications soient réalisées dans le cadre d'une politique de santé cohérente, avec le respect de la place centrale du patient.

La privatisation ne s'est pourtant pas toujours montrée, à ce jour, d'un meilleur rapport coût/efficacité qu'un financement et une gestion publiques : plus favorable pour des maisons de repos, moins favorable pour des services hospitaliers.

Pierre Chevalier.

Un nouveau médicament pour arrêter de fumer !

En théorie ?

Il s'agit de la Varénicline, un agoniste partiel des récepteurs à l'acétylcholine.

La Commission Européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament en septembre 2006 (1).

La structure de la nicotine (amine tertiaire) est analogue à celle de l'acétylcholine, expliquant son affinité pour le récepteur cholinergique (2).

Lors de sa liaison à ces récepteurs, la varénicline agit de deux façons : elle agit comme la nicotine (agoniste partiel), ce qui aide à soulager les symptômes de manque, mais elle agit également contre la nicotine (antagoniste) en prenant sa place, ce qui permet de réduire les effets de plaisir liés au tabagisme (1).

Des études animales permettent d'émettre l'hypothèse que la dépendance à la nicotine serait principalement due à cet effet agoniste.

L'activation du récepteur cholinergique augmente la libération de dopamine dans le nucleus accumbens et le cortex préfrontal, un effet commun avec de nombreuses substances donnant lieu à un usage abusif.

Au cours du sevrage, le taux de dopamine chute et on pense que cette chute est associée au désir obsédant de fumer. La nicotine est un agoniste complet, ce qui entraîne une libération de dopamine proportionnelle à la dose. Avec un agoniste partiel, l'effet n'augmente plus au-delà d'une certaine dose. L'hypothèse physiologique est donc tentante : on espère maintenir un taux de dopamine suffisant pour diminuer l'envie obsédante de fumer, sans

atteindre les taux responsables des troubles psychomoteurs (3).

Quelle efficacité en pratique ?

Une récente méta-analyse de la Cochrane (4) fait la synthèse des études actuellement parues sur la varénicline.

Cinq études comparent l'efficacité de la varénicline au placebo.

L'odds ratio pour une abstinence continue durant 12 mois pour la varénicline versus placebo est de 3.22 (IC 95% 2.43-4.27).

La varénicline semble efficace versus placebo.

Trois de ces études incluent un groupe expérimentant le bupropion. Par rapport au bupropion, l'odds ratio est de 1.66 (IC 95% 1.28-2.16).

Des études complémentaires sont cependant nécessaires avant d'affirmer que la varénicline serait un peu plus efficace que le bupropion.

Il n'y a pas actuellement pas de résultats d'études comparant la varénicline aux substituts nicotiques (premier choix de traitement pour le sevrage tabagique).

Une étude concerne la prévention des rechutes et compare la varénicline au placebo. L'efficacité de la varénicline dans la prévention des rechutes n'est pas établie.

Les auteurs (4) concluent qu'il est nécessaire d'avoir des études indépendantes de la varénicline versus placebo pour tester ces résultats préliminaires.

Il est également nécessaire d'avoir des comparaisons directes avec les substituts nicotiques et des

(suite page 22)

études complémentaires par rapport au bupropion pour connaître l'efficacité relative de ce nouveau traitement par rapport aux traitements existants.

Quels effets indésirables ?

10.7% des patients traités par la varénicline ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable en relation avec le médicament (1).

Les effets indésirables constatés sont la nausée (légère à modérée), des céphalées, des insomnies, des perturbations de rêves et des symptômes de sevrage (irritabilité et troubles du sommeil) ; ce dernier point suggérant la possibilité d'une dépendance physique à la varénicline.

Une éventuelle toxicité cardiaque au long cours n'est pas exclue (incidence des accidents ischémiques et des troubles du rythme plus importante dans les groupes traités) (3).

Y penser et déclarer les effets indésirables qui surviennent...

Le rapport de l'EMA (1) précise que les études effectuées ayant exclu certains groupes de patients (personnes âgées, patients présentant une maladie cardiaque ou pulmonaire ou d'autres pathologies dont la psychose, ainsi que les femmes enceintes), la société se doit de réaliser d'autres études et de surveiller l'utilisation chez ces patients afin de garantir l'identification précise des effets secondaires chez ces patients.

De plus le rapport demande une information sur la faisabilité d'une étude évaluant une réduction progressive des doses (tapering) versus une arrêt brutal du traitement en termes d'efficacité.

Que conclure ?

Rien ne permet d'affirmer que la varénicline est aussi (ou plus efficace) que les substituts nicotiques, qui restent le premier choix.

Les effets indésirables potentiels de la varénicline sont à surveiller. Ils n'ont de plus pas été étudiés chez des patients présentant une pathologie associée.

La varénicline est une nouvelle arme thérapeutique

dans le sevrage tabagique, à manier avec prudence. Elle n'est actuellement certes pas un traitement de première intention.

Quelle attitude par rapport à l'arrêt du tabac ?

Le plus important dans l'arrêt du tabac reste l'intervention brève : prendre quelques minutes avec chaque fumeur pour augmenter la motivation à l'arrêt de tous les fumeurs.

Cela permet d'arrêter plus tôt, de raccourcir le temps individuel d'exposition et donc de réduire les risques liés au tabac.

Certains arrêteront seuls, sans aide. D'autres consulteront.

Les médicaments ne sont alors qu'une partie de l'aide ; le soutien motivationnel comptant pour beaucoup dans la réussite.

Si l'on considère la balance bénéfice/risque individuel pour le fumeur, un traitement bien conduit par substituts nicotiques reste actuellement le premier choix de traitement médicamenteux.

Si l'échec d'un traitement préalable par substituts nicotiques peut être attribué à une mauvaise conduite du traitement, à un manque d'accompagnement psychologique du fumeur, à un contexte temporel ou social (« ce n'était pas le bon moment ») ou à une motivation personnelle déficiente, une nouvelle tentative dans de bonnes conditions devrait être menée avant de passer à un traitement médicamenteux alternatif dont la balance bénéfices/risques reste actuellement moins favorable.

Jeannine Gailly.

Références

(1) Rapport européen public d'évaluation (EPAR) EMA/H/C/699 www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-fr1.pdf

(2) Martinet Y, Bohadana A. Le tabagisme, de la prévention au sevrage. Abrégés Masson. 2^{ème} édition 2001.

(3) La Revue Prescrire. Varenicline. Sevrage tabagique : pas mieux que la nicotine. Rev Prescrire 2006 ; 26 (276) : 645-648.

(4) Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane database of systematic reviews 2007. Issue 1.

B R E V E

Les nouveaux collyres coûtent jusqu'à 1 € la goutte.

Pas étonnant à ce prix que les firmes pharmaceutiques puissent inviter gracieusement les ophtalmologistes belges au congrès international sur le glaucome tenu à Athènes du 28 au 31 mars 2007.

B R E V E

UNE FIRME PHARMACEUTIQUE FORME LES MEDECINS A LA LECTURE CRITIQUE :

Certains membres de notre réseau ont été approchés pour animer des réunions de médecins consacrées à la lecture critique d'articles scientifiques. Rétribution : 350 € plus frais de déplacement... bonjour les conflits d'intérêts !

REVOLUTION DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DU SOUFFLE ?

SMART MET LE TURBO :

On s'y attendait depuis longtemps à entendre le discours des délégués médicaux et au vu des prescriptions des pneumologues : sur base d'une procédure de reconnaissance mutuelle au niveau européen, le Symbicort® a obtenu l'enregistrement de l'indication « traitement des symptômes en cas d'asthme et de BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive) ».

Arguant de sa commodité d'emploi, Astra Zeneca a désormais les mains libres pour promotionner le Symbicort (association fixe de budésonide et de formotérol) à la demande, en traitement de la crise de dyspnée chez l'asthmatique et le patient BPCO. Encore manque-t-il le remboursement INAMI qui n'intervient que pour le traitement d'entretien et sous conditions bien stricte...(1)

Et Astra Zeneca (AZ) met le turbo pour cette promotion du Symbicort® en utilisation à la demande. Pour ce faire, AZ reprend et modifie le sens de l'acronyme SMART de l'étude du même nom (Salmeterol Asthma Research Trial) qui mettait en doute l'innocuité du Salmétérol dans le traitement de l'asthme.

Cette étude SMART a été prématurément arrêtée et pose beaucoup plus de questions qu'elle n'apporte de réponses avec preuves suffisantes.

Le Salmétérol, inclus dans le Seretide®, est le principal concurrent du formotérol.

Ce qui donne in fine « Symbicort Maintenance And Reliever Therapy »: cette figure de style s'appelle un retournement en son contraire. Par delà cette molécule et cette étude SMART, l'innocuité des Beta₂mimétiques de longue durée d'action (LABA) employés seuls sans corticoïde inhalé (cfr. ACTION N°92 dans La Lettre du GRAS N° 50, P. 34-35 et N°49 p.9-10) était mise en cause dans le traitement de l'asthme (<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/formoterolHCP.pdf>).

Pour justifier cet élargissement d'indication accepté par les autorités belges de l'enregistrement en 12.2006, AZ a produit 5 études (4-8) d'efficacité et de tolérance en double aveugle portant sur 4447 asthmatiques sous Symbicort® en traitement d'en-

retien et des symptômes pendant 6 ou 12 mois comparés à des patients sous Symbicort à dose fixe plus traitement bêta₂ complémentaire.

Toutes ces études sont financées par AZ et montrent une amélioration significative de différents paramètres cliniques sous Symbicort® à la demande pour une moindre consommation moyenne de corticoïdes inhalés. Mais aucune de ces études ne compare l'usage à la demande de Symbicort® à l'usage à la demande de corticoïdes inhalés associés à un bêta₂mimétique de courte durée d'action comme enseigné aux patients asthmatiques dans les plans thérapeutiques actuels et les recommandations GINA (<http://www.ginasthma.com>).

Chez les BPCO, le bénéfice du Symbicort® reste marginal (3). Les conclusions récentes de l'étude TORCH (2) ne montrent ni bénéfice ni augmentation de risque en termes de décès sous fluticasone, sous salmétérol ou sous association des deux. Cette étude apporte une question supplémentaire : une augmentation des cas de pneumonie sous corticostéroïdes inhalés qui demande donc des investigations complémentaires et incite, en attendant ces résultats, à plus de prudence dans l'emploi des corticoïdes inhalés chez les BPCO.

On aurait attendu des autorités européennes de l'enregistrement qu'elles imposent à la firme de réaliser des études d'observation des patients sous Symbicort®.

Ces études devraient suivre particulièrement les patients qui présentent un risque cardiovasculaire potentiellement majoré par l'utilisation de bêta₂mimétiques et enregistrer scrupuleusement l'incidence des exacerbations sévères de l'asthme sous formotérol ainsi que l'évolution de la mortalité totale et de l'incidence des infections respiratoires basses sous traitement combiné à la demande.

Cette promotion va aussi imposer un produit plus cher au détriment du Ventolin® (Salbutamol) comme traitement « de secours ».

De plus, des inconnues persistent quant aux risques liés à une augmentation de l'usage et des doses de LABA au vu des avertissements diffusés en avril 2007 par GSK concernant les risques du Ventolin® (Bêta₂mimétique de courte durée d'action) chez les personnes présentant des problèmes d'is-

(suite page 25)

chémie myocardique (Lettre de GSK aux médecins belges du 27 avril 2007). AZ risque de profiter des études SMART et TORCH qui défavorisent son concurrent direct, le Seretide® (association fixe de salmeterol et de fluticasone) de GSK pour promouvoir son Symbicort®.

Ce serait oublier de rappeler que ces molécules en -ol sont toutes des bêta₂mimétiques susceptibles d'exposer aux mêmes effets secondaires.

(1) Au 12.05.2007, en Belgique, la spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que si elle est utilisée pour le traitement de fond de l'asthme qui n'est pas sous contrôle avec une faible dose par inhalation de stéroïdes (équivalent à < 500 µg de béclo méthasone dipropionate).

Ou si elle est utilisée pour le traitement symptomatique de patients atteints de BPCO sévères à très sévères (FEV1 <50% ou <30% de la valeur normale attendue) et en cas d'antécédent d'exacerbations répétées, chez des patients qui ont des symptômes significatifs en dépit d'un traitement régulier par bronchodilatateurs à longue durée d'action (directives GOLD stades III et IV). Les critères diagnostiques de l'asthme et de la BPCO sont bien précisés.

(2) Cfr article dans ce numéro de La Lettre du GRAS : « L'éclairage de la TORCH ».

(3) Notice scientifique belge du Symbicort® mise à jour octobre 2006, point 5.1.

(4) RABE KF et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma : a randomized, double trial *Chest* 2006;129:246-256.

(5) O'BYRNE PM et al. Budesonide/formeterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:129-136.

(6) RABE KF et al. Effect of Budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations *Lancet* 2006;368:744-753

(7) SCICCHITANO R et al. Efficacy and safety of budesonide/formeterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma *Curr Med Res Opin.* 2004 Sep;20(9):1403-1418

(8) VOGELMEIER C et al. Budesonide/formeterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option ? *Eur Resir J.* 2005;26:819-828.

L'ECLAIRAGE DE LA TORCH :

L'étude TORCH (1) « Towards a Revolution in COPD Health » vient d'être publiée dans le New England Journal et porte bien son nom: ses résultats annoncent un renversement de tendance dans l'utilisation des combinaisons corticoïdes inhalés – LABA (Bêta₂ mimétiques à longue durée d'action) chez les patients souffrant de BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive). Financée par GSK, cette étude multicentrique en double aveugle analysée en intention de traiter, compare 4 groupes d'environ 1528 de patients pendant 3 ans soit sous salmeterol 50 µg + fluticasone 500 µg deux fois par jour, soit un placebo, soit sous salmeterol 50 µg seul soit sous fluticasone 500 µg seul.

La mortalité globale, critère de jugement principal, n'est pas statistiquement modifiée dans aucun des groupes mais le taux de perdus de vue avoisine les 40% ce qui diminue la puissance de l'étude, sa capacité a démontrer un bénéfice d'un des traitements étudiés.

Les critères de jugement secondaires rapportent une légère mais significative amélioration d'une échelle de qualité de vie, du VEMS et du taux des exacerbations.

Le nombre moyen des exacerbations annuelles (1,85/an sous placebo) était significativement réduit sous Symbicort® (1,4/an), le bénéfice clinique de cette différence étant discutable. Mais le nombre de pneumonie augmente fort dans les groupes sous corticoïdes inhalés : 12,3% des patients sous placebo, 19,6% sous traitement combiné (2), 18,3% sous fluticasone (3) et 13,3% sous salmétérol seul (non significatif).

Etonnament la mortalité de cause respiratoire n'en n'est pas influencée. Précisons que les critères diagnostiques de pneumonie n'avaient pas été précisés dans le design de l'étude.

C'est la première fois qu'une étude chez les BPCO rapport ce genre de complication sous corticoïdes inhalés.

Alors pourquoi continuer à prescrire ce genre d'association chez les BPCO alors que la mortalité totale n'en n'est pas modifiée et que le modeste gain en terme de qualité de vie est contrebalancé par des effets secondaires non négligeables ?

Les auteurs de l'article en appellent eux-mêmes à la réalisation d'études de plus grande envergure et l'éditorialiste du NEJM du 22 février 2007 annonce

(suite page 25)

que « les corticoïdes inhalés ne doivent pas être recommandés chez les BPCO ».

Dans le doute, n'est-il pas plus raisonnable de recommander un moratoire chez les BPCO dans la prescription de corticoïdes inhalés et donc des combinaisons fixes qui les incluent (Seretide®, Symbicort®) ?

Au vu des effets secondaires décrits par GSK concernant le salbutamol et les suspicions créées par l'étude SMART concernant les LABA employés seuls chez les asthmatiques et quoique l'étude TORCH ne démontre pas d'effets secondaires avec le salmétérol, il serait prudent d'étendre la portée de ce moratoire à la prescription des LABA employés seuls chez les BPCO et les asthmatiques. La conclusion d'une récente métaanalyse (5) va dans le même sens : augmentation du nombre de

décès respiratoires sous bêta₂mimétiques par rapport au placebo chez les BPCO.

Marc Bouniton.

Références

- (1) CALVERLEY P., ANDERSON J & all. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease NEJM 2007; **356**: 775-89.
- (2) Le p est inférieur à 0,001 par rapport au groupe placebo et au groupe salmétérol seul.
- (3) Le p est inférieur à 0,001 par rapport au groupe placebo.
- (4) Lettre de GSK aux médecins belges du 27 avril 2007.
- (5) SALPETER SR et all. Meta-analysis: Anticholinergics, but not Beta²-agnists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.

OSELTAMIVIR : indications et effets indésirables parfois sévères

Lors de la récente poussée de grippe saisonnière, la recommandation de prescription systématique d'oseltamivir a été imposée dans de nombreuses institutions, particulièrement les Maisons de Repos et de Soins. Sur quelles bases ?

Dans un récent rapport (1), le centre d'Expertise Fédéral (KCE) conclut :

- un traitement de l'influenza avec les INAs (NDRL Inhibiteurs des Neuraminidases) diminue la durée des symptômes mais il n'existe pas d'évidence que ce traitement diminue significativement la mortalité ou les complications sévères comme la pneumonie.

- en utilisation prophylactique avant ou après exposition les INAs permettent de prévenir l'influenza (nombre à traiter pour prévenir un cas : 25, et 15 respectivement).

- de manière générale il n'est pas recommandé de traiter avec des INAs des adultes et des enfants présentant un syndrome grippal.

- l'utilisation des INAs peut uniquement être recommandée au cas par cas dans la prophylaxie ou le traitement de l'infection par influenza saisonnière chez les patients à haut risque présentant des co-morbidités.

- l'utilisation des INAs dans les résidences pour personnes âgées et dans les hôpitaux devrait être guidée par le plan institutionnel de contrôle des maladies infectieuses.

Des informations récentes concernant la sécurité de l'oseltamivir ne sont cependant pas incluses dans le rapport du KCE.

La FDA a signalé, en novembre 2006 déjà, des effets indésirables sévères potentiels.

La plupart des notifications proviennent en fait du Japon, pays dans lequel la prescription d'oseltamivir est beaucoup plus fréquente.

Ont ainsi été signalés : nausées, vomissements, comportement anormal, décès brutal suite à une dépression respiratoire, troubles neuropsychiatriques (2).

Des informations encore plus récentes (3) font état d'un risque dans la tranche d'âge des adolescents avec risque de mise en jeu de sa propre vie, voire de risque suicidaire.

Références

- (1) VAN DE VYVER NATHALIE, JANSSENS WIM, DE SUTTER ANN, MICHIELS BARBARA, GOVAERTS FRANS, HULSTAERT FRANK, LAMBERT MARIE-LAURENCE, PELEMAN RENAAT , RAMAEKERS DIRK. Médicaments antiviraux en cas de grippe saisonnière et pandémie. Revue de littérature et recommandations de bonne pratique. KCE reports vol. 49B
- (2) FDA. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4180b_06_01_Nov18
- (3) Justin McCurry in Tokyo and Sarah Boseley. Tamiflu warning in Japan after child suicides and injuries. The Guardian Thursday March 22, 2007.

Pharmacie clinique et soins pharmaceutiques...

Pourquoi ? Comment ?

En guise d'introduction...

La pharmacie clinique, aussi appelée « soins pharmaceutiques », se définit comme l'ensemble des activités par lesquelles un pharmacien (appelé pharmacien clinicien) travaille en collaboration avec les autres professionnels de la santé et les patients pour établir un plan de traitement, le mettre en œuvre, et en assurer le suivi.

Le concept de pharmacie clinique et son développement sont principalement d'origine nord-américaine (Etats-Unis, Canada) et anglaise.

Cette pratique pharmaceutique s'est développée en grande partie suite à la publication d'études ayant mis en évidence un besoin urgent d'optimisation de la qualité d'utilisation des médicaments (que ce soit en terme de prescription, d'administration, ou de suivi), et ce afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité des traitements, ainsi que d'en diminuer les coûts.

Progressivement donc, au cours des 30 dernières années, des services de pharmacie clinique se sont développés dans les pays anglo-saxons.

Ces derniers ciblaient dans un premier temps des patients hospitalisés, mais se sont ensuite étendus à des patients en ambulatoire.

Aujourd'hui, et à titre d'exemple, 94% des hôpitaux canadiens disposent de services de pharmacie clinique (Bussière, 2001), et des pharmaciens cliniciens participent aux tours de salle dans 80% des gros hôpitaux américains (Pedersen, 2005). De quoi faire pâlir les pharmaciens hospitaliers européens, qui passent encore la majorité de leur temps de travail à des tâches de distribution et de préparation des médicaments.

Concrètement, que fait un pharmacien clinicien ?

Le pharmacien clinicien fournit ce que l'on appelle des « soins pharmaceutiques ».

Tout d'abord, cela peut se faire de façon « horizontale », c'est-à-dire que le pharmacien va intervenir dans l'optimisation du traitement de patients hospitalisés (en priorité des patients considérés comme ayant un risque non négligeable d'évé-

nements iatrogènes) dans un ou plusieurs services hospitaliers particuliers (par exemple médecine interne, chirurgie, soins intensifs, gériatrie, ...).

Le pharmacien y consacre une partie ou la totalité de son temps de travail.

Par exemple, dans une étude réalisée à l'UCL dans un service de gériatrie aiguë, le pharmacien clinicien – présent 4 jours par semaine dans l'unité – faisait pour chaque patient les choses suivantes : (1) anamnèse médicamenteuse à l'admission, afin de clairement identifier les médicaments pris par le patient, et d'éventuels problèmes de compliance ; (2) analyse du traitement prescrit et interventions auprès du prescripteur, et en collaboration avec celui-ci, afin d'optimiser le traitement à court, moyen, et long terme; (3) conseil sur le traitement de sortie, et transfert d'informations au médecin généraliste sur les changements de traitements opérés et le suivi proposé.

Le pharmacien répond également à l'ensemble des questions posées par les autres professionnels, en rapport avec les médicaments.

Il s'agit donc bien d'une approche centrée sur le patient, en collaboration proche avec le prescripteur et les autres membres de l'équipe soignante.

Ensuite, la pharmacie clinique peut s'opérer de façon « verticale ». Il s'agit alors d'intervenir dans l'optimisation de l'utilisation d'un (groupe de) médicament(s) particulier(s). A titre d'exemple, cela se fait le plus couramment pour les antibiotiques, les anticoagulants, les médicaments du diabète, de l'insuffisance cardiaque, etc...

L'objectif est de cibler des médicaments connus pour être fréquemment à l'origine d'événements iatrogènes, ou étant coûteux pour la société.

A ce stade, il me paraît essentiel d'insister sur le fait que l'activité du pharmacien clinicien n'a absolument pas pour but d'empiéter sur le travail des autres professionnels.

Il s'agit au contraire d'une activité tout à fait complémentaire, notamment à celle des médecins et infirmiers, qui s'inscrit dans le cadre d'une volonté d'amélioration de la qualité d'utilisation des médicaments, de par l'apport de compétences spécifiques et complémentaires à celles des autres intervenants.

(suite page 27)

<p>Elle constitue donc, pour le patient, une valeur ajoutée.</p> <p>Qu'est-ce que cela apporte au patient, et à la société ?</p> <p>De nombreuses études, de nature observationnelle ou expérimentale (y compris des études randomisées contrôlées) ont permis de démontrer que les services de pharmacie clinique sont bien acceptés par les autres professionnels de la santé, qu'ils permettent d'améliorer l'efficacité des traitements, ainsi que d'en réduire les risques et les coûts. Davantage d'informations au sujet de ces études se trouvent dans deux articles de revue récents en français (Spinewine, 2003 ; Ampe, 2007). Un bénéfice en terme de qualité de vie pour les patients a également pu être démontré dans certaines études.</p> <p>Le point sur la situation en Belgique.</p> <p>Au cours des 5 dernières années, plusieurs projets pilotes de pharmacie clinique ont été menés, essentiellement en milieu hospitalier universitaire, et dans une moindre mesure dans des hôpitaux non universitaires. Une enquête réalisée en 2006 a montré qu'on retrouve dans certains hôpitaux universitaires jusqu'à 3 équivalents temps-plein pharmacie clinique, avec en plus des pharmaciens impliqués dans des projets de recherche, ainsi que des pharmaciens en formation clinique. A l'UCL par exemple, le premier poste de pharmacie clinique (temps-plein, durée indéterminée) a été créé il y a 2 ans et demi, un deuxième a vu le jour en janvier 2007, et d'autres postes sont en discussion pour le courant de l'année. Parmi les incitants au développement de tels projets, on retrouve entre autres : la volonté politique d'améliorer la qualité des traitements et d'en réduire les coûts, la réduction programmée du nombre de médecins, le projet de forfaitarisation des dépenses liées au médicament. A l'inverse, les barrières que les initiateurs des différents projets ont du prendre en compte étaient les suivantes : manque de temps et moyens mis à la disposition des pharmaciens hospitaliers, formation insuffisante, et crainte de difficultés d'acceptation de la part du corps médical. Avec les quelques années de recul dont on dispose depuis la mise en place et l'évaluation des premiers projets pilotes, on peut dire que l'acceptation</p>	<p>par le corps médical et infirmier est généralement excellente, pour autant que les objectifs et les modalités de la collaboration aient été clairement définis au départ. Des preuves solides existent également pour démontrer que la qualité des soins est améliorée (Spinewine, 2007).</p> <p>Les autorités de Santé ont été sensibilisées à cette évolution récente, et le Ministère vient de dégager un budget important pour financer de nouveaux projets pilotes à plus large échelle dans le pays. Il s'agit d'une étape importante dans le développement et la reconnaissance de cette nouvelle pratique.</p> <p>En parallèle, certaines universités ont mis sur pied des formations spécifiques qui permettent aux pharmaciens hospitaliers d'acquérir les compétences nécessaires à la réalisation de soins pharmaceutiques, et les programmes de formation de base pour les futurs pharmaciens sont également modifiés en ce sens.</p> <p>Soins pharmaceutiques et médecine générale : bien au-delà de la « concurrence ».</p> <p>Les soins pharmaceutiques peuvent être délivrés à des patients ambulatoires, et ce dans plusieurs contextes différents :</p> <p>1° Au sein de centres multidisciplinaires ouverts aux patients ambulants, services de soins pharmaceutiques où les pharmaciens tiennent une consultation, par exemple dans le cadre de cliniques pour patients diabétiques, insuffisants cardiaques, ou sous anti-coagulants ;</p> <p>2° Au sein de pratiques de médecine générale de groupe, où le médecin généraliste demande la collaboration du pharmacien par exemple en cas de polymédication complexe, de mauvaise compliance du patient dans la prise de ses médicaments ;</p> <p>3° Dans les maisons de repos et de soins (MRS), où le pharmacien peut intervenir auprès des infirmiers et des médecins généralistes, afin d'optimiser différents points du circuit médicamenteux (p. ex. administration des médicaments, prescription, ...).</p> <p>A titre illustratif, aux États-Unis des pharmaciens appelés « pharmaciens consultants » sont financés pour revoir au minimum une fois par mois l'ensemble du traitement de chaque résident ;</p> <p>4° Dans les officines ouvertes au public : les études étrangères montrent que les soins pharmaceutiques donnés dans le cadre d'officines ouvertes au public peuvent également donner lieu à une valeur</p> <p>(suite page 28)</p>
---	--

ajoutée importante, et améliorer la qualité de la dispensation.

C'est par ailleurs l'objectif des campagnes récentes de l'Association Pharmaceutique Belge, par exemple en rapport avec l'arrêt du tabac, ou l'utilisation des benzodiazépines.

Cette approche est d'autant plus pertinente que les patients consultent fréquemment leur pharmacien pour obtenir des informations et des conseils sur l'usage des médicaments.

La difficulté actuelle réside dans le fait que les pharmaciens d'officine ne disposent pas toujours d'informations suffisantes sur le patient (y compris antécédents) pour pouvoir faire des interventions appropriées, et que, de plus, ils n'ont pas ou trop peu de contacts directs avec les prescripteurs.

Face à ces perspectives d'une plus grande implication du pharmacien dans la prise en charge du traitement de patients ambulants, beaucoup de médecins généralistes se montrent réticents, d'une part parce qu'ils ont l'impression que le pharmacien va empiéter sur leur travail, et d'autre part parce qu'ils doutent que les pharmaciens aient les connaissances, compétences ou attitudes adéquates pour s'investir de cette façon dans la prise en charge du patient.

A l'inverse, d'autres généralistes se montrent très désireux de tenter l'expérience...

Sans vouloir entrer dans un trop long débat, je souhaiterais insister sur les points suivants.

Tout d'abord, il n'est pas question pour le pharmacien de « marcher sur les plates bandes » du médecin généraliste, mais au contraire de pouvoir, en communiquant avec le médecin généraliste, apporter certaines compétences qui lui sont propres (en connaissant ses limites), pour arriver à une collaboration qui constitue une valeur ajoutée pour le bien-être du patient.

Ensuite, il est certain que les pharmaciens ont besoin d'une formation spécifique plus poussée en termes de soins pharmaceutiques et de pharmacothérapie, et qu'ils doivent être prêts à jouer un rôle proactif dans la prise en charge des patients. La formation des futurs pharmaciens a été adaptée en ce sens au cours des dernières années dans plusieurs universités belges.

Enfin, une composante essentielle de la réussite d'une collaboration entre médecins généralistes et pharmaciens sera la communication et l'écoute, afin dans un premier temps de se mettre d'accord sur les rôles de chacun, et, dans un deuxième temps de pouvoir arriver, ensemble, à une meil-

leure prise en charge thérapeutique.

Plusieurs initiatives de dialogue « pour mieux se comprendre » existent, et devraient être plus largement implémentées, telles que les cours de prescription communs pour futurs médecins généralistes et futurs pharmaciens à l'UCL, et les GLEMs communs pharmaciens – médecins.

Mieux se comprendre pour mieux s'investir et mieux soigner nos patients, n'est-ce pas un objectif intéressant pour nous tous ?

Références

Ampe E, Spinewine A, Wilmotte L, Hecq JD, Tulkens PM. La Pharmacie clinique: un développement récent de l'activité des pharmaciens pour une prise en charge optimisée des patients du point de vue médicamenteux. *Louvain Médical* (2006) 125:275-290.

Bussièrès, JF. Perspective canadienne et québécoise de la pratique de la pharmacie en établissement de santé 1999-2000. *Pharmactuel* 2001 ; 34 : 19-24.

Pedersen, C.A.; Schneider, P.J.; Scheckelhoff, D.J. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing—2004. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 378-390.

Spinewine A. La pharmacie clinique, une nouvelle orientation pharmaceutique au service des patients: Réalisations à l'étranger et possibilités en Belgique. *Louvain Medical* 2003;122:127-39.

Spinewine A, Dhillon S, Mallet L, Tulkens PM, Wilmotte L, Swine C. Implementation of ward-based clinical pharmacy services in Belgium - Description of the impact on a geriatric unit. *Ann Pharmacother* 2006;40:720-8.

Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachege J, Wilmotte L, Tulkens PM. Impact of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients. A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007; in press.

Pour plus d'informations sur la pharmacie clinique :

Articles

Ampe E, Spinewine A, Wilmotte L, Hecq JD, Tulkens PM. La Pharmacie clinique: un développement récent de l'activité des pharmaciens pour une prise en charge optimisée des patients du point de vue médicamenteux. *Louvain Médical* (2006) 125:275-290.

Spinewine A. La pharmacie clinique, une nouvelle orientation pharmaceutique au service des patients: Réalisations à l'étranger et possibilités en Belgique. *Louvain Medical* 2003;122:127-39.

Site internet : Centre de Pharmacie Clinique de l'UCL :

<http://www.md.ucl.ac.be/pharma/cfcl/intro.htm>

Contact : anne.spinewine@facm.ucl.ac.be

Anne Spinewine.

Pharmacien clinicien et docteur en Sciences Pharmaceutiques à l'Université catholique de Louvain.

Surveillance des dispositifs médicaux : l'exemple des endoprothèses coronariennes (stents)

Avertissement : cet article ne vise pas une synthèse des indications actuelles des endoprothèses coronariennes (stents). Il se limite à illustrer comment, dans le domaine de la surveillance des dispositifs médicaux, quels qu'ils soient, un strict respect des indications étudiées et une évaluation continue rigoureuse sont indispensables.

Les stents coronariens sont, à ce propos, un exemple très illustratif.

Percée thérapeutique

Les endoprothèses coronariennes (alias stents) métalliques sont utilisées depuis de nombreuses années (premières études publiées en 1993).

En 2003-2004, sont apparues les endoprothèses coronariennes libérant un médicament (sirolimus ou paclitaxel) sensé éviter la formation d'une nouvelle sténose à l'endroit de l'endoprothèse, complication observée avec le stent métallique. Ces endoprothèses sont appelées drug-eluting stents ou DES en anglais.

Ces DES ont été considérés comme une technologie représentant une percée thérapeutique et ont été rapidement acceptés à l'enregistrement par la FDA ou les autres agences nationales.

Cet accord se basait sur des résultats d'études de suivi de 9 mois mais posait une condition : la poursuite des observations à plus long terme. La FDA, par exemple, avait exigé le suivi étroit de 2.000 patients américains durant 5 ans.

Étonnamment, les premières informations de complications plus fréquentes avec ces stents médicamenteux par rapport aux stents métalliques sont venues d'académiques et d'autres cliniciens : après 7 à 18 mois, davantage d'infarctus myocardiques non fatals, de décès de cause cardiaque, de thromboses au niveau du stent, documentées à l'angiographie.

La surveillance demandée par la FDA n'avait-elle pas été correctement effectuée ?

Son protocole n'était-il pas adéquat ?

Critères non définis et utilisation hors indication.

L'analyse de ce dossier nous révèle plusieurs éléments importants.

Tout d'abord, des critères précis permettant de clas-

sifier les thromboses au niveau d'un stent n'étaient pas déterminés, ce qui entraînait des déclarations diverses pour des observations semblables. Une classification est maintenant disponible. En deuxième lieu, le placement de ces DES est réalisé dans plus de 60% des cas, hors indication (off label) approuvée sur base des études initiales : lésion manifeste, préalablement non traitée, au niveau des vaisseaux coronariens souches.

Une utilisation de ces stents dans l'indication reconnue est associée à un bénéfice versus stent métallique dans les trois premières années post mise en place.

Après 4 ans cependant, l'incidence cumulative de thrombose du stent n'est pas différente de celle observée avec les stents métalliques, suivant la classification nouvellement établie... mais les études manquent de puissance pour montrer une différence.

Une différence est cependant observée : davantage de thromboses plus d'un an après la mise en place d'un DES. En troisième lieu, les données enregistrées suggèrent davantage de complications ou d'événements (infarctus myocardiques non fatals, décès de cause cardiaque, thromboses au niveau du stent) lors d'une utilisation hors indication... aussi bien pour le DES que pour les stents métalliques. La poursuite ou non d'un traitement antiagrégant combiné (aspirine + clopidogrel) pourrait aussi, suivant une publication récente, modifier le risque.

Risque persistant

Une autre publication récente montre que le risque de thrombose est persistant avec les DES. Une thrombose est observée chez 2,9 % des patients sur 3 ans de suivi, dans 60% des cas de manière précoce (0 à 30 jours) et dans 40% des cas plus tardivement (au-delà de 30 jours). Les facteurs indépendants prédicteurs de thrombose du stent sont un syndrome coronarien aigu initial ou un diabète.

Conclusion

La surveillance, post commercialisation, des dispositifs médicaux, quels qu'ils soient, est capitale.

Nous en avons déjà souligné l'importance dans la Lettre du GRAS (action n° 64 : INDIGENCE DE
(suite page 30)

LA MATERIOVIGILANCE BELGE).

Les résultats des observations que nous rapportons ici concernant les endoprothèses coronariennes libérant un médicament auraient du être communiquées « en temps réel » aux praticiens, décideurs et patients par les administrations d'enregistrement qui avaient elles-mêmes exigé une surveillance. Il faut également souligner, en dehors du risque humain qui est prépondérant, le risque légal d'une prescription d'un dispositif médical hors indication officielle, situation identique à celle à respecter pour les médicaments.

Pierre Chevalier.

Références

Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice : data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.

Maisel WH. Unanswered questions – Drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007;356:981-4.

Harrington RA, Califf RM. Late ischemic events after clopidogrel cessation following drug-eluting stenting. *J Amer Coll Cardiol* 2006;48(12):2592-5.

Spaulding C et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007 ; 356:989-97.

Stone GW et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356:998-1008.

Kastrati A et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1030-9.

Mauri L et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1020-9.

Lagerqvist B et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356:1009-19.

Maisel WH. Unanswered questions — Drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356:981-4.

Farb A and Boam AB. Stent thrombosis redux — The FDA perspective. *N Engl J Med* 2007; 356:984-7.

Curfman GD et al. Drug-eluting coronary stents — Promise and uncertainty. *N Engl J Med* 2007; 356:1059-60.

Les neuroleptiques atypiques ne présentent pas d'avantage thérapeutique par rapport aux neuroleptiques de première génération.

Deux études indépendantes financées par des institutions gouvernementales, l'une américaine (étude CATIE du NIMH)

et l'autre anglaise (CUtLASS) le démontrent.

L'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) publiée récemment a tenté de mesurer l'efficacité des antipsychotiques atypiques olanzapine, quétiapine, rispéridone et ziprasidone (non disponibles en Belgique) et de l'antipsychotique classique perfénazine (non disponible en Belgique) en situation réelle («effectiveness») pour le traitement de troubles schizophréniques.

Le critère d'évaluation était le suivant : l'arrêt du traitement pour n'importe quelle raison (p. ex. manque d'efficacité ou apparition d'effets indésirables).

Les résultats de cette étude randomisée étaient encourageants : plus de 70 % des patients ont arrêté

leur traitement avant d'avoir atteint la durée de traitement de 18 mois initialement prévue. L'olanzapine avait le plus faible taux d'abandon du traitement mais, par rapport aux autres antipsychotiques, elle était associée plus fréquemment à des effets indésirables métaboliques tels que prise de poids et élévation des taux d'hémoglobine glycosylée, de cholestérol total et de triglycérides [*N Engl J Med* 2005; 353: 1209-23 et : 1286-8].

L'autre étude : CUtLASS 1 [Commentary on Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study] montre comme dans l'étude CATIE que les antipsychotiques de la première génération sont aussi efficaces et aussi bien tolérés que (suite page 31)

les nouveaux.
Pour une efficacité comparable, vu les inquiétudes grandissantes concernant les effets secondaires métaboliques (obésité, diabète) et vu le coût très élevé des nouveaux médicaments (risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, et aripiprazole), il ne semble pas y avoir d'avantage à leur utilisation.

Les avantages perçus au départ résultent probablement d'une comparaison dans les études avec des doses beaucoup plus élevées d'halopéridol et de biais dans la composition des cohortes (surreprésentation de patients résistants aux neuroleptiques).

Les firmes produisant ces neuroleptiques atypiques subissent déjà des revers suite aux plaintes d'associations de patients aux USA.

Dans le New York Times du vendredi 5 janvier 2007, on peut lire :

« Eli Lilly a conclu un accord avec un groupe de 18.000 patients ayant porté plainte contre la firme après avoir développé un diabète sous Zyprexa® (dans des indications de schizophrénie ou de trouble bipolaire). Une somme de 500 millions de dollars sera versée aux plaignants pour mettre fin à la procédure.

En tenant compte des accords déjà conclu, c'est une somme totale de 1,2 milliard qui aura permis de dédommager les 28.500 personnes qui ont déclaré avoir subi des dommages suite à la prise du Zyprexa®.

Il y aurait encore 1200 plaintes en cours.

Le Zyprexa® a été utilisé par environ 20 millions de personnes dans le monde depuis sa commercialisation en 1996. »

La FDA a émis, en 2006, un avertissement concer-

nant l'Aripiprazole (Abilify®) suite à l'observation d'hypotension orthostatique importante et de rares cas de syndrome neuroleptique malin. Ce qui confirme qu'il n'y a pas de différence entre les nouveaux et les anciens neuroleptiques concernant ces effets secondaires.

Rappelons l'avertissement de l'EMA (agence européenne du médicament) de mars 2004 concernant l'utilisation du Zyprexa® chez les personnes âgées démentes ou présentant des troubles du comportement qui est associée à un risque 2 à 3 fois plus élevé d'accidents vasculaires cérébraux.

Ce risque ne peut pas être exclu pour les autres neuroleptiques atypiques, ni pour les classiques.

En conclusion, tant dans l'intérêt des patients que de la Sécurité Sociale (le coût des neuroleptiques atypiques est +/- 20 fois supérieur au coût de l'Haldol®), les prescripteurs devraient utiliser en première intention les neuroleptiques de première génération disponibles en médicaments génériques.

Docteur Monique Debauche.

Psychiatre.

Références :

A voir :

<http://www.youtube.com/watch?v=nj0LZZzrcrs>

Cbip : février 2006 : à lire sur les antipsychotiques :

<http://www.cbip.be/Folia/2006/F33F02B.cfm>

<http://www.emea.eu.int/home.htm>

<http://www.catie.unc.edu/>

<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/353/12/1209>

David Healy. Psychiatric Drugs Explained. Elsevier.2005.

B R E V E

Effet des antidépresseurs ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) sur le risque de fracture.

Une étude canadienne prospective sur 5 ans publiée récemment, effectuée sur une population randomisée de 5008 patients de 50 ans et plus a conduit aux conclusions suivantes : l'usage quotidien des antidépresseurs ISRS chez des patients de 50 ans et plus est associée avec un risque multiplié par deux de fracture liée à la fragilité osseuse. L'usage quotidien de ISRS dans ce groupe d'âge peut avoir d'importantes conséquences sur la santé publique.

B R E V E

Juste pour rire :

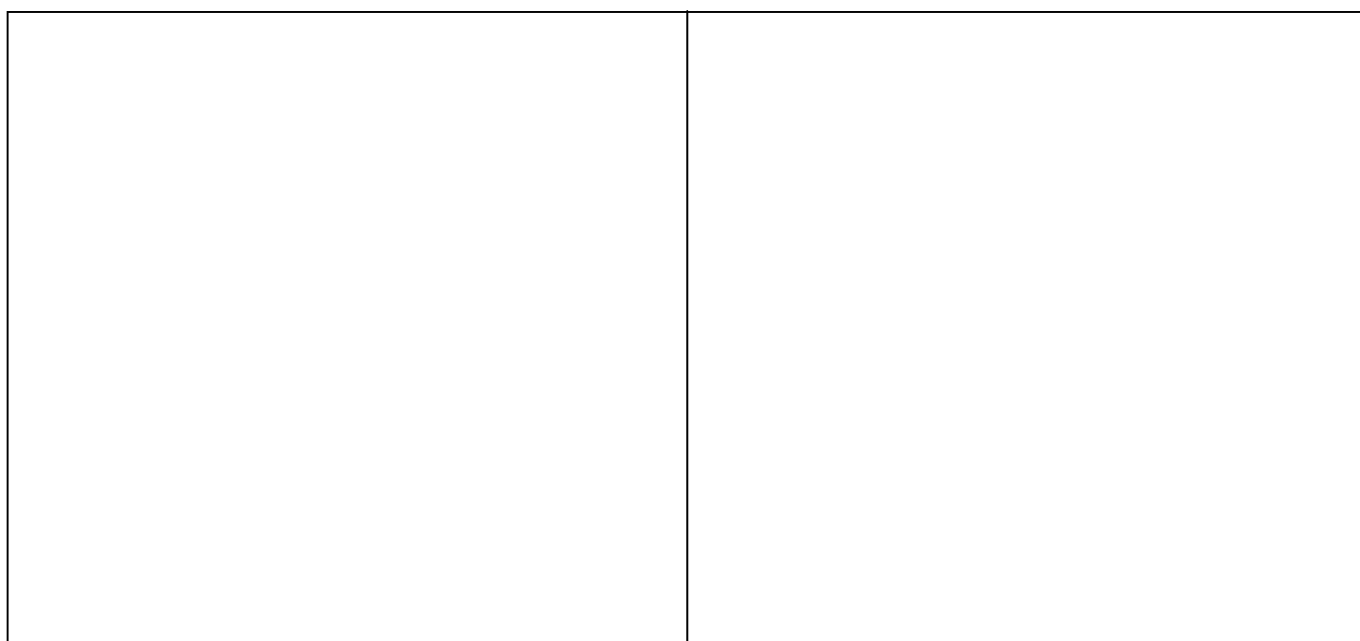
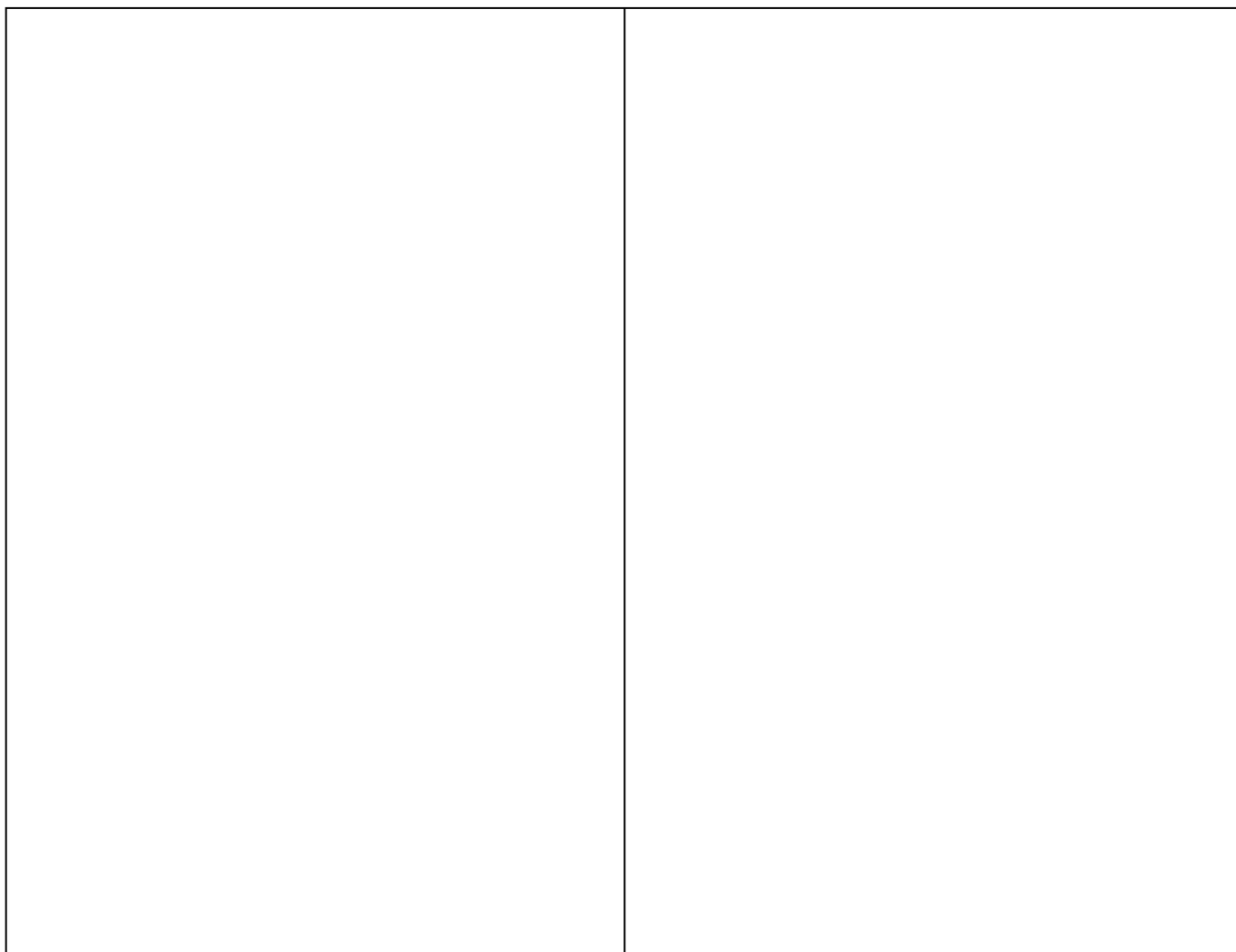
<http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/6509781.stm>

Signalons la parution en 2006 du livre « Psychiaters te koop » du Pr Walter Vandereycken de KU Leuven et de Ron van Deth (psychologue) qui dénoncent l'impact du marketing pharmaceutique sur les concepts en psychiatrie à l'échelle mondiale et les liens problématiques entre les firmes et les services de psychiatries universitaires belges en particulier (disponible sur proxis.be).

G.R.A.S.

--	--

--	--



--	--

--	--

