



Pages 2 - 3 - Récupération des accidents toxiques dus aux anesthésiques locaux : intérêt des émulsions lipidiques

Pages 4 - 6 - L'industrie pharmaceutique et la crise. Quelle crise ?

Supplément 30ème anniversaire pages 7 - 10 : Fac-Similés des "Unes" apparaissant sur cette page.



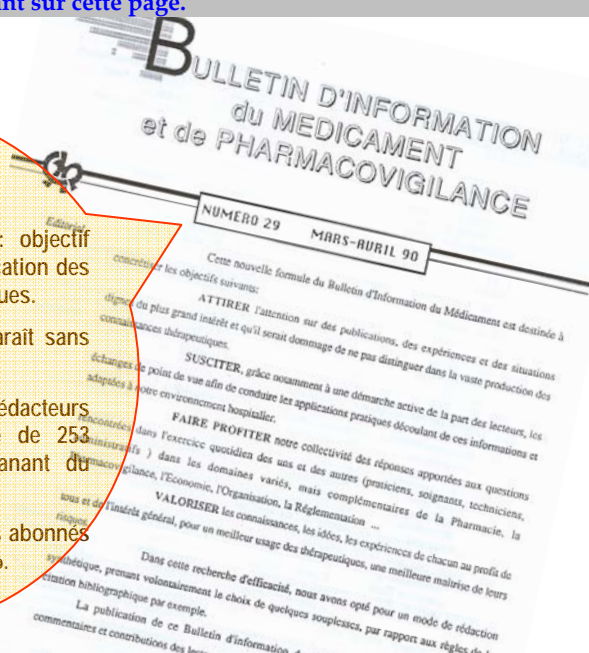
N° 29 - mars 1990

Nouvelle formule 4 pages : objectif transmission et aide à l'application des recommandations thérapeutiques.

Depuis 19 ans, le Bulletin paraît sans interruption 6 fois par an.

Au total 196 articles, 100 rédacteurs différents pour une somme de 253 contributions (dont 210 émanant du CRIM) et 235 lecteurs.

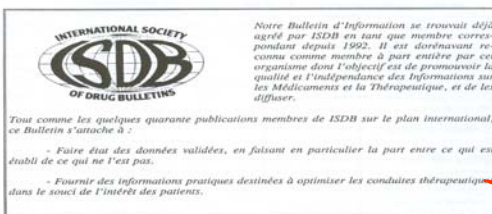
Souscription payante pour les abonnés extérieurs au CHU depuis 1996.



N° 1 - juin 1979

Lancée en juin 1979 au rythme de 4 n°s annuels, la parution s'essoufle : seulement 4 n°s entre septembre 1986 et avril 1990.

Fac-Similé page 7



Fac-Similé page 8

Obtention de l'agrément ISDB en 1994.

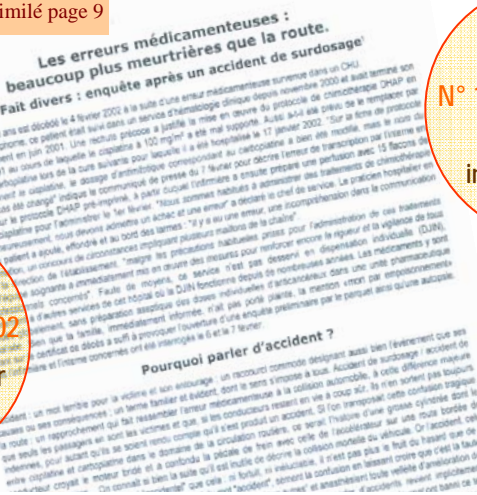


Fac-Similé page 9



N° 100 - mars 2002

tirage en couleur



N° 129 - janvier 2007

diffusion par intranet / internet

Fac-Similé page 10



Merci pour votre intérêt et vos contributions



Récupération des Accidents Toxiques dus aux Anesthésiques locaux : Intérêt des Emulsions Lipidiques

TOXICITE DES ANESTHESIQUES LOCAUX (AL) ^{1,2}

| | |
|-----------------------------------|--|
| <i>Toxicité systémique sévère</i> | Estimation : 1 à 4 pour 10 000 (épidurales) ; 10 à 20 pour 10 000 (blocs nerveux périphériques). |
| <i>Causes</i> | Administration inadvertante par voie intravasculaire (délai d'apparition rapide : parfois quelques secondes), ou résorption tissulaire (délai retardé : de quelques minutes à plusieurs heures). |
| <i>Mécanismes</i> | Ils sont nombreux et complexes. L'inhibition de la dépolarisation via les canaux sodiques, ainsi que le blocage de diverses étapes du métabolisme oxydatif mitochondrial des acides gras semblent prépondérants. Les organes fortement demandeurs en énergie aérobie et peu résistants à l'hypoxie, comme le cerveau et le myocarde, sont donc naturellement les plus sensibles à la toxicité tissulaire des AL. |
| <i>Signes cliniques</i> | Dans la logique de ce qui précède, les signes de neurotoxicité seront les plus précoces (sensation d'ébriété, altération de l'état mental, troubles de la parole et de la vue, agitation) ; ils devancent les signes de cardiotoxicité (tachycardie, hypertension). Mais cette transition est d'autant moins nette que l'AL en cause est lipophile : il y a ainsi moins de signes neurologiques prémonitoires avant l'apparition des premiers signes cardiaques avec la bupivacaïne, qu'avec la lévobupivacaïne ou la ropivacaïne par exemple. L'aggravation de l'atteinte toxique est marquée par la perte de conscience, l'apparition de convulsions, les troubles de la conduction et de la contractilité, qui peuvent conduire à l'arrêt cardiaque. |

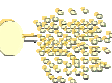
BASES DE L'EMPLOI D'EMULSION LIPIDIQUE EN CAS D'ACCIDENT TOXIQUE SOUS AL ^{1,9}

La découverte d'un éventuel intérêt de lipides IV dans ce type de situation est fortuite, et relève de ce que les anglosaxons appellent *serendipity** : un adolescent souffrant de déficit sévère en carnitine avait développé les signes classiques d'une toxicité à la bupivacaïne suite à l'administration par voie sous-cutanée d'une très faible dose de cet AL (22 mg). Cet événement fit penser à une interaction de la bupivacaïne avec le métabolisme de la carnitine ; il devait effectivement s'avérer par la suite que la bupivacaïne inhibait fortement la carnitine-acylcarnitine translocase, enzyme essentielle dans le métabolisme mitochondrial des acides gras. Les personnes atteintes de mutations génétiques de cette enzyme souffrent d'ailleurs de nombreux signes similaires à ceux observés lors d'intoxications à la bupivacaïne : bradyarythmies, défauts de conduction et troubles de la contractilité cardiaque.

Le premier travail expérimental de Weinberg, en 1998, suggère un effet préventif puis curatif de l'Intralipide® 20 % (IL) dans un modèle d'intoxication cardiaque à la bupivacaïne. Depuis, des travaux expérimentaux ont précisé cet effet de correction de l'intoxication cardiaque à la bupivacaïne par l'IL.

Le mécanisme d'action ne semble pas encore clairement défini.

Il pourrait s'agir d'un simple mécanisme de "complexation" des AL circulants (pour partie déjà liés aux protéines plasmatiques) par les gouttelettes lipidiques. Cette captation des AL diminuerait la quantité de forme libre cardiotoxique, et pourrait secondairement déplacer la bupivacaïne déjà fixée sur les cellules myocardiques.



* La **sérendipité** — de l'anglais "serendipity" — est un **néologisme** forgé en anglais par **Horace Walpole** en 1754 pour signifier des "**découvertes inattendues**". Walpole renvoyait au **conte persan** intitulé *Les Trois Princes de Serendip*, où les héros, tels des **chasseurs**, utilisaient des **indices** pour décrire un animal qu'ils n'avaient pas vu. Il y a donc, dès l'origine, une ambiguïté dans le terme de "sérendipité" : s'agit-il simplement d'un synonyme du **hasard**, pour décrire des coïncidences inattendues permettant des découvertes ? Ou bien s'agit-il d'une forme d'**intuition** ou de **connaissance** ? Le terme "**zadigacité**", en référence au **Zadig** (1747) de **Voltaire**, serait synonyme dans un de ces cas.

In Wikipédia

<http://fr.wikipedia.org/wiki/S%C3%A9rendipit%C3%A9>

Directeur de Publication : A. Fritz, Directeur Général CHU Rennes
Comité de Rédaction : M. Le Duff, H. Lepont-Gilardi, S. Ménard, A. L. Deniau, Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU Rennes
Pr E. Bellissant, E. Polard, Centre Régional de Pharmacovigilance Rennes Tel 02.99.28.43.63
Correspondances : Bulletin d'Information du Médicament CRIM CHU Hôtel-Dieu CS 26419 - 2 rue de l'Hôtel-Dieu 35064 Rennes cedex France
Tel 02.99.87.34.07 fax 02.99.87.34.08 Ligne directe : Demandes de Renseignements Tel 02.99.87.34.10 crim@chu-rennes.fr
N° de CPPAP : 1108 B 06677 Bimestriel http://www.chu-rennes.fr/sections/professionnels_de_sa/crim



Un autre mécanisme est évoqué. Il pourrait correspondre à un apport d'énergie lipidique au myocarde bloqué par les AL. Cette action ressemble aux résultats de détoxification observé avec l'apport d'insuline-glucose selon le même modèle d'intoxication.

Les premiers cas cliniques d'arrêts cardiaques prolongés, secondaires à une intoxication aux AL, semblent confirmer l'efficacité des émulsions lipidiques intraveineuses à chaînes longues sur les intoxications à la bupivacaïne, ainsi qu'à la ropivacaïne.

Depuis, les cas rapportés sont beaucoup plus discutables car le traitement a été réalisé par des lipides intraveineux, sans que le type ou la composition en soient précisés, en présupposant de leur équivalence d'efficacité.

Récemment, Mazoit a fait état de l'utilisation satisfaisante d'émulsion lipidique à chaînes moyennes (Médialipide® 20 %), lors d'un surdosage en mepivacaïne. Des travaux in vitro de la même équipe ont cependant montré que l'épuration des AL est 2,5 fois plus importante par Intralipide® 20 % que par Médialipide® 20 %, et que, de par leur plus grande lipophilie, bupi- et lévobupivacaïne sont plus rapidement extraites que la ropivacaïne.

Niveaux de preuves : Les lipides IV ont été utilisés à différents stades de l'intoxication (convulsion, bradycardie et non plus arrêt cardiaque) pour différents AL : mepivacaïne-bupivacaïne, ropivacaïne, mepivacaïne-prilocaine, ropivacaïne-bupivacaïne. Les observations cliniques se limitent cependant à des cas isolés et aucune étude méthodique n'a été publiée à ce jour.

PLACE ET MODALITES DU RECOURS A L'ADMINISTRATION D'EMULSION LIPIDIQUE IV LORS D'EVENEMENTS CARDIOTOXIQUES SOUS AL ^{1, 10}

Avant de parler de traitement curatif par Intralipide®, il faut clairement rappeler les précautions de base permettant de minimiser le risque de survenue d'un accident de nature cardiotoxique lors d'une anesthésie locorégionale.

- L'utilisation des molécules les moins cardiotoxiques (lévobupivacaïne et ropivacaïne à la place de la bupivacaïne) doit être constante, ainsi que le respect des doses maximales avec une bonne gestion des volumes et des concentrations :

→ ainsi, la concentration de ropivacaïne 0,75 % n'apporte pas de bénéfice en comparaison de la concentration 0,50 %.

→ exemples de doses indicatives d'anesthésiques locaux à ne pas dépasser pour éviter la toxicité par résorption lors d'une anesthésie locorégionale, pour une 1^{ère} injection chez un adulte de 50 kg et plus (source Comedims CHU Rennes mai 2008) :

| Agent | Bloc membre supérieur | Bloc membre inférieur |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Lidocaïne adrénalinée | 500 mg (7 mg.kg ⁻¹) | 700 mg (10 mg.kg ⁻¹) |
| Mépivacaïne | 400 mg (5-6 mg.kg ⁻¹) | 400 mg (5-6 mg.kg ⁻¹) |
| Lévobupivacaïne | 150 mg (2 mg.kg ⁻¹) | 180 (2,5 mg.kg ⁻¹) |
| Ropivacaïne | 225 mg (3 mg.kg ⁻¹) | 300 mg (4 mg.kg ⁻¹) |

- Le monitoring doit être complet et prolongé ; les tests aspiratifs ou le contrôle des injections sous échographie sans compression veineuse, ainsi que la gestion des échecs par la conversion raisonnée à l'anesthésie générale constituent des mesures préventives efficaces.

Dans le traitement curatif, malgré la tentative d'utilisation précoce d'IL, son utilisation ne doit intervenir qu'après la mise en route d'une classique réanimation cardiovasculaire : liberté des voies aériennes, oxygénation, massage cardiaque externe, cardioversion électrique et amines vasoactives.

Ainsi, il a été montré, expérimentalement, que l'administration précoce (avant la dégradation hémodynamique) de l'IL ne suffisait pas à prévenir l'arrêt cardiaque. À l'inverse, son association avec le massage cardiaque aide à rattraper la situation. Cette réanimation peut parfois être très prolongée (> 80 min) et l'utilisation des amines vasoactives doit être plus titrée que pour les autres formes d'arrêt cardiaque afin d'éviter le phénomène de use-dependance (effet aggravant de l'augmentation de la fréquence).

Quelques dosages sanguins espacés de l'AL (dont le premier le plus précocement possible) peuvent aider au diagnostic : taux toxiques ou non, et détermination éventuelle de l'origine de l'intoxication (injection intravasculaire ou résorption).

- Faute de données cliniques comparatives, la spécialité pharmaceutique de référence pour cet usage est l'Intralipide® 20 % (hors AMM). Il est classique de dire que le propofol n'a pas d'action malgré son véhicule lipidique, car la dose à administrer serait trop importante.

- La recommandation d'utilisation d' Intralipide® 20 % est :
 - l'injection d'un bolus IV de 1,5 ml/kg sur 1 mn environ, soit répété au besoin,
 - soit suivi d'une perfusion continue de 0,25 ml/kg/min.

La recommandation britannique détaillée de prise en charge des toxicités sévères aux anesthésiques locaux est disponible via le lien apparaissant en référence 10.

Dr Jean-Pierre Estèbe
Anesthésiste-Réanimateur CHU Rennes

Bibliographie

1. Corman SL, Skledar SJ. Use of lipid emulsion to reverse local anesthetic-induced toxicity. *Ann Pharmacother* 2007 ; 41 : 1873-7
2. <http://www.lipidrescue.org/> (consulté le 9 juin 2009)
3. Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev* 2006 ; 25(3) : 139-45
4. Cho HS, Lee JJ, Chung IS, Shin BS, Kim JA, Lee KH. Insulin reverses bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 1096-1102
5. Kim JT, Jung CW, Lee KH. The effect of insulin on the resuscitation of bupivacaine-induced severe cardiovascular toxicity in dogs. *Anesth Analg* 2007 ; 99 : 728-33
6. Rosenblatt MA, Abel M, Fisher GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 217-8
7. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anesthesia* 2006, 61: 800-1
8. Charbonneau H, Pham Marcou TA, Mazoit JX, Zetlaoui PJ, Benhamou D. Early use of lipid emulsion to treat incipient mepivacaine intoxication (letter to the editor). *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2009 ; 34 (3) : 277-8
9. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009 ; 110 (2) : 380-6
10. The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity <http://aagbi.org/publications/guidelines/docs/latotoxicity07.pdf> (consulté le 9 juin 2009)

L'Industrie Pharmaceutique et La Crise.

Quelle Crise ?

Article issu de la veille documentaire du CRIM sur la période mars 2008 – juin 2009. Principales sources (disponibles sur demande) :

- Littérature biomédicale : British Medical Journal, New England Journal of Medicine, The Lancet, La Revue Prescrire, ...
- Presse économique et financière : La Tribune, Le Point, L'Expansion, ...
- Publications web : IMS Health, Ernst & Young, Mutualité Française, APM, Pharmacritiques, ...



CRISE FINANCIÈRE ?

Le séisme qui a ébranlé le secteur bancaire en 2008 s'est traduit par un tarissement brutal de l'offre de crédit, que les états ont cherché à compenser par injection directe de dizaines de milliards dans les circuits financiers.

L'industrie pharmaceutique est épargnée par cette raréfaction de liquidités, car au regard des autres secteurs d'activités elle dispose de trésoreries pléthoriques (10 à 25 % du chiffre d'affaires). Très faiblement endettés (6 % en moyenne pour les 20 premiers d'entre eux, contre 95 % pour la moyenne des institutions financières), les laboratoires pharmaceutiques ont pu puiser dans leur cash (estimé à 25 milliards de dollars pour Pfizer par exemple), et surfer sur la vague de la crise pour :

- soutenir leurs capitalisations boursières en rachetant leurs propres actions dont les cours et le rendement ont de la sorte continué à augmenter : + 12,3 % de bénéfice moyen par action sur le secteur Europe pour l'exercice 2008.
- poursuivre leur stratégie de mégafusions en menant des OPA colossales : 41 milliards de dollars US pour le rachat de Schering-Plough par Merck & C° en mars 2009 ; 68 milliards US\$ pour celui de Wyeth, numéro 10 mondial, par le N° 1 Pfizer, en début d'année 2009, avec une progression du cours de l'action de 28 % en 2 jours.
- s'emparer à bas prix des entreprises et start-ups de biotechnologie, étranglées par la crise du crédit : si Roche a dû déboursier 48 milliards US\$ en mars 2009 pour racheter sa filiale Genentech, il lui a suffi de 50 millions pour faire tomber Memory Pharmaceuticals dans son giron. En plus de l'apport de nouveaux produits dans leur portefeuille, dont le pipeline s'assèche notablement, cette stratégie de diversification permet également à l'industrie pharmaceutique traditionnelle de moderniser ses savoir-faire en préemptant l'expertise du secteur des nouvelles technologies. Takeda, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Glaxo-SmithKline et plusieurs autres gros labos ont procédé ces derniers mois à de telles acquisitions, pour des montants allant de 10 millions à près de 9 milliards de dollars US.

La crise financière mondiale n'est donc pas sans présenter d'effet d'aubaine pour Big Pharma, et pour certains, comme le suisse Novartis, 2008 aura été l'année des bénéfices record.



CRISE ÉCONOMIQUE ?

Habitée à une croissance soutenue des ventes de médicaments, l'industrie pharmaceutique s'émeut d'un taux de progression historiquement bas en 2008.

Elle reste pourtant relativement préservée, dans un contexte mondial de récession économique : l'évolution est de + 6,8 % sur les 15 principaux marchés en 2008, et devrait rester supérieure à + 5 % en 2009.

| Classement 2008 | Millions de dollars | Evolution 2008/2007 (%) |
|------------------|---------------------|-------------------------|
| 1. USA | 290 980 | 1 |
| 2. Japon | 77 041 | 17 |
| 3. France | 42 200 | 10 |
| 4. Allemagne | 41 291 | 12 |
| 5. Italie | 26 644 | 12 |
| 6. Chine | 24 543 | 39 |
| 7. Royaume Uni | 22 323 | - 5 |
| 8. Espagne | 20 966 | 16 |
| 9. Brésil | 19 181 | 20 |
| 10. Canada | 18 723 | 7 |
| 11. Mexique | 11 031 | 0 |
| 12. Turquie | 10 624 | 12 |
| 13. Corée du Sud | 9 823 | - 5 |
| 14. Inde | 9 697 | 4 |
| 15. Australie | 9 311 | 11 |

Source IMS World Review 2008

D'autres menaces pèsent davantage et de plus longue date sur la poule aux œufs d'or surexploitée par l'industrie :

- la tombée dans le domaine public des brevets de nombreux blockbusters. On appelle ainsi les médicaments dépassant un CA annuel d'1 milliard US\$; ils sont environ 80, avec pour chef de file, dépassant les 10 milliards US\$ Lipitor® (atorvastatine) de Pfizer (= Tahor® en France), dont le brevet expirera en 2010. Au total, entre 2007 et 2012, les 50 premiers labos à l'échelle mondiale devront partager avec les génériques un monopole estimé à 115 milliards US\$ (l'absorption de ces empêcheurs de tourner en rond étant d'ailleurs une façon efficace de s'en protéger).
- le renforcement de la pression réglementaire, de celle sur les prix et les conditions de remboursements, dont le signal est donné par la nouvelle politique américaine.
- le peu de véritables progrès thérapeutiques réels, les rapports bénéfices-risques douteux, assortis de retraits du marché, souvent retentissants (Vioxx®, Acompli®).

Autant de raisons pour les laboratoires d'assainir leurs coûts de fonctionnements à tous les étages : sur le patrimoine et le standing immobiliers, gonflés par les opérations de fusions successives, comme sur les approvisionnements en matières premières, les chaînes de production et de conditionnements, le marketing, et même les études cliniques (des pays comme l'Inde occupant désormais une place majeure dans le recrutement des sujets).

Comme dans les autres secteurs on licencie, on délocalise : 8000 emplois en moins (dont 700 en France ?) chez Pfizer et fermeture de 5 usines sur 46. Suppression de 1000 postes chez Sanofi-Aventis. Entre 5 000 et 6 000 emplois de visiteurs médicaux en danger en France. Mais dans le même temps où il licencie en Allemagne, Astra Zeneca recrute allègrement en Chine.

Comme pour d'autres secteurs d'activités, la crise économique a bon dos pour faire passer certaines réorganisations stratégiques dans l'industrie du médicament, qui s'en tire pourtant moins mal.



CRISE MORALE ?

L'industrie pharmaceutique est bien connue pour son art de l'influencement, que ses cibles soient les professionnels (prescripteurs, et notamment leaders d'opinion ; étudiants, et, plus nouvellement, infirmières et para-médicaux, dans les pays où la possibilité de prescription leur a été accordée) ou le grand public (associations de patients, publicité déguisée, etc).

Derrière l'arbre des dégraissages dans la visite médicale, il y a la forêt des nouvelles méthodes d'infiltration, via internet et les nouveaux vecteurs de promotion :

- l'e-detailing est à la visite médicale ce que l'e-learning est à l'enseignement (où le meilleur côtoie le pire).
- les blogs et sites institutionnels font florès, ainsi que, plus insidieusement, ceux qui se cachent derrière des apparences de forums ou de réseaux, y compris sur Facebook et YouTube, et au travers desquels on peut faire subtilement passer des messages commerciaux pour des témoignages de patients ou des pétitions à l'appui de causes de santé publique.
- à titre d'exemple, Abbott a écopé d'une amende de 875 millions US\$ pour avoir retouché les informations relatives aux effets indésirables dans les notices de ses spécialités Humira® et Sibutral® sur Wikipédia.

Cette surenchère de dérives se rajoute, sans s'y substituer, aux grosses ficelles habituelles, sans que les amendes qui pleuvent sur ceux qui ont la malchance de se faire pincer ne semblent suffire à moraliser les pratiques :

- 95,5 millions US\$ à Sanofi-Aventis en mai 2009 pour surfacturation à des organismes de protection sociale aux USA (après de précédentes amendes pour le même motif en 2007 et 2008, d'un montant total dépassant déjà 200 millions).
- 430 millions US\$ à Parke-Davis pour les nombreuses fraudes et bidouillages conçus pour promouvoir le Neurontin® dans des utilisations hors indications.
- 1 400 millions US\$ de dédommagements à l'amiable consentis par Eli Lilly à plus de 28 000 patients américains, pour défaut d'information sur les effets indésirables métaboliques du Zyprexa®.
- 5 000 millions US\$ pour Merck dans l'affaire Vioxx®, sans que le feuilleton ne semble sur le point de se clore ; dernière révélation en date : le financement en sous main, et la rédaction par le laboratoire, sous la signature de prête-noms réputés, de la revue : *Australasian Journal of Bone and Joint Medicine*, publié entre 2000 et 2005 par Elsevier, éditeur ayant pignon sur rue.

Le lobbying intensif s'accroît au plus haut niveau :

- auprès du pouvoir politique : le secteur de la santé en général, et les laboratoires pharmaceutiques en particulier, sont en tête des donateurs aux partis politiques aux USA (devant ceux de la finance, l'assurance, le pétrole ou l'armement) : 230 millions US\$ en 2007, et certainement beaucoup plus en 2008, année électorale.

- auprès des agences, financées à hauteur de 50 % à 100 % par les redevances et droits d'enregistrement payés par les laboratoires ; des taxes supplémentaires peuvent servir à raccourcir les délais d'instructions des dossiers. Voir en encadré, page 6, l'exemple de la sitagliptine (Januvia® Merck, comarkétée en France par Pierre Fabre sous le nom de Xelevia®).

Curieusement, dans un contexte affiché d'exigences grandissantes quant aux niveaux de preuve de l'efficacité et de l'utilité de nouveaux médicaments, l'agence britannique du médicament accorde, pour la 1^{ère} fois en avril 2009, une autorisation à un médicament homéopathique (granules d'Arnica 30 CH ...).

Dernier coup en date (8 avril 2009), la 1^{ère} attribution par la FDA du prix de l'intéressement (100 millions US\$) au développement de nouveaux médicaments destinés aux populations pauvres, a récompensé Novartis pour son antipaludéen Coartem® (arthéméter-luméfantine), commercialisé en ... 1999.

Malgré tout, aux Etats-Unis, 32 laboratoires regroupés dans l'Association PhRMA ont, depuis janvier 2009, décidé de respecter le code d'éthique médicale de l'American Medical Association. Celle-ci considère comme acceptable la remise de cadeaux aux professionnels de santé dont la valeur ne dépasse pas 100 US\$ (livres, stylos, mugs, post-its), dans la mesure où ils sont en rapport avec l'exercice professionnel. Plusieurs institutions déclarent vouloir aller plus loin : restrictions d'accès pour les visiteurs médicaux, limites au financement de la formation continue, dissuasion de participer à des séminaires-labos, par exemple. Quelques états ont abaissé la barre à 50 US\$ et prévu des amendes de 5 000 US\$ en cas de violation.

Il n'est pas bien précisé si ces gratifications ne portent que sur les relations commerciales ou de marketing, ou si elles englobent les fonctions de consultants ou de conférenciers (rémunérées en moyenne entre 400 US\$ pour 1 heure à 2 500 US\$ pour une conférence, selon des chiffres cités dans *British Medical Journal* en juin 2008).

Certains groupes envisagent de rendre publics les sommes et honoraires payés aux médecins américains. GSK plafonne à 150 000 US\$ le montant annuel de ses versements ... par médecin.

Ces annonces surviennent dans le cadre d'enquêtes ou de divulgations de sommes perçues par des pontes de la médecine :

- au moins 1,2 million US\$ au Dr Nemeroff, psychiatre (Emory University, Atlanta ; Georgie).
- 1,35 million US\$ au Dr Jarvik, inventeur du cœur artificiel, pour être apparu sur une publicité pour Lipitor®, que le laboratoire Pfizer a dû rapidement retirer de la circulation (la pub, pas le médicament).
- 4,2 millions US\$ au Dr Biederman, et 2 de ses collègues professeurs de psychiatrie à l'Université d'Harvard.

On ne peut donc pas vraiment encore parler de crise de conscience.

L'exemple du lancement de Januvia® (Sitagliptine, Merck)

La FDA a accordé, en octobre 2006, l'autorisation de mise sur le marché de la sitagliptine 3,8 ans après la découverte de la molécule. Par comparaison il n'avait déjà fallu que 5 ans au rofécoxib (le fameux Vioxx®) en 2001, contre 14,2 ans en moyenne pour les médicaments commercialisés entre 1990 et 1999.

Dès l'obtention de l'AMM, le laboratoire MERCK a lancé une campagne de promotion tous azimuts centrée sur le caractère "innovant" de cette nouvelle classe d'antidiabétiques oraux (inhibiteurs de la dipeptylpeptidase -4) :

- dans les 48 heures, des séminaires de présentation ont été organisés ; les délégués médicaux ont effectué leurs premières visites ; des annonces radios ont été diffusées ainsi que des spots via internet à destination des producteurs de soins et investigateurs.
- le site web du produit a ouvert dans les 90 minutes suivant l'approbation, et dès la 1^{ère} semaine, Merck avait touché 70 % des médecins-cibles et approvisionné les pharmacies.
- en 14 jours, les discussions avec les organismes couvrant 73 % des assurés étasuniens (188 millions de personnes) étaient bouclées.
- le labo avait aussi conclu un partenariat avec l'Association Américaine du Diabète afin de distribuer du matériel éducatif et des guides destinés aux patients, des programmes de formation pour les éducateurs, axés sur l'incitation au dépistage et le repérage des diabétiques mal équilibrés.

Du fait que 30 % des diabétiques ignorent leur maladie et que 50 % n'atteignent pas les objectifs glycémiques escomptés, ces stratégies visaient en priorité à une extension du marché. En mettant de plus l'accent sur la propriété du produit de pouvoir être utilisé aussi bien en monothérapie qu'en association, il pouvait concerner potentiellement près d'un patient diabétique de type 2 sur deux.

Le succès de cette campagne n'a pas tardé à se manifester :

- un mois après la commercialisation, une enquête a montré que la sitagliptine entrait dans 14 % des nouvelles prescriptions d'antidiabétiques de type 2 par les généralistes, et dans 20 % de celles des endocrinologues (19 % pour la rosiglitazone et 16 % pour la metformine).
- fin 2007, 3 millions de prescriptions avaient été effectuées, plaçant la sitagliptine au 2^{ème} rang des hypoglycémisants oraux aux USA.
- le montant des ventes (42 millions US\$ au cours du dernier trimestre 2006 ; 272 millions US\$ pour le 1^{er} trimestre 2008) avait propulsé la sitagliptine dans le club des blockbusters dès sa 2^{ème} année de commercialisation.

D'après D. Kao; What can we learn from drug marketing efficiency ? BMJ 2009 ; 338 : 141-143

Michel Le Duff
Pharmacien

Supplément Spécial 30ème Anniversaire

Quelques dates – clés dans l'histoire du Bulletin



bulletin d'information du médicament pharmacovigilance

Centre Hospitalier Régional de RENNES

sommaire

La place du médicament dans le budget général hospitalier devient sans cesse de plus en plus importante, c'est pourquoi le médicament doit être considéré en termes à la fois économiques et médicaux.

Le pharmacien hospitalier est aujourd'hui à la tête d'une véritable entreprise où les produits sont comptabilisés par centaines et où le budget se chiffre par millions.

Cette évolution spectaculaire répond à des besoins nouveaux mais exige aussi des méthodes nouvelles. Des mesures permettant d'optimiser l'emploi du médicament doivent être mises en oeuvre ; elles sont de deux ordres :

- L'approvisionnement rationalisé se basant sur une liste limitative de médicaments, établie conjointement par les pharmaciens et les médecins assurant une meilleure efficacité thérapeutique et économique.

- La distribution des médicaments doit être améliorée en perfectionnant les systèmes informatiques déjà utilisés par la Pharmacie Centrale pour son système de gestion.

L'information sur le médicament rejoint tout naturellement ces mesures de rationalisation. Elle doit permettre aux cliniciens de mieux connaître l'arsenal thérapeutique mis à leur disposition et d'en apprécier les coûts.

Ce souci permanent du rapport coût/efficacité thérapeutique rejoint les préoccupations très actuelles en matière d'économie de la santé.

La diffusion d'un bulletin d'information du médicament donnant toutes les indications objectives nécessaires aux cliniciens marque donc un nouveau pas en avant.

Je suis très heureux de remercier MM. Les Professeurs VAN DEN DRIESSCHE, TREBAUL et leurs collaborateurs de leur heureuse initiative qui fera date. Leur bulletin devra prendre la place qu'il mérite et je souhaite qu'il devienne l'oeuvre de tous pour le bien de nos malades.

LE DIRECTEUR GENERAL PAR INTERIM,

P. CHARLOUX.

juin 1979

n° 1

BULLETIN D'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE



NUMERO 29 MARS-AVRIL 90

Editorial

Cette nouvelle formule du Bulletin d'Information du Médicament est destinée à concrétiser les objectifs suivants:

ATTIRER l'attention sur des publications, des expériences et des situations dignes du plus grand intérêt et qu'il serait dommage de ne pas distinguer dans la vaste production des connaissances thérapeutiques.

SUSCITER, grâce notamment à une démarche active de la part des lecteurs, les échanges de point de vue afin de conduire les applications pratiques découlant de ces informations et adaptées à notre environnement hospitalier.

FAIRE PROFITER notre collectivité des réponses apportées aux questions rencontrées dans l'exercice quotidien des uns et des autres (praticiens, soignants, techniciens, administratifs) dans les domaines variés, mais complémentaires de la Pharmacie, la Pharmacovigilance, l'Economie, l'Organisation, la Réglementation ...

VALORISER les connaissances, les idées, les expériences de chacun au profit de tous et de l'intérêt général, pour un meilleur usage des thérapeutiques, une meilleure maîtrise de leurs risques.

Dans cette recherche d'efficacité, nous avons opté pour un mode de rédaction synthétique, prenant volontairement le choix de quelques souplesses, par rapport aux règles de la citation bibliographique par exemple.

La publication de ce Bulletin d'information du Médicament sera bimestrielle. Tous commentaires et contributions des lecteurs seront les bienvenus.

Hervé ALLAIN
Centre de Pharmacovigilance

Michel LE DUFF
Pharmacie Centrale - CRIM

Comité de Rédaction:

Louis TREBAUL - Michel LE DUFF - Armelle GRAVOT - Pierre LE GUEVELLO :
Centre Régional d' Information sur le Médicament
Hervé ALLAIN - Catherine BENETON - René DECOMBE - Jean-Michel NGUYEN :
Centre Régional de Pharmacovigilance

Adresser les correspondances à : Bulletin d'information du Médicament
Pharmacie Centrale - C.R.I.M.
CHR Pontchaillou - 35033 RENNES Cedex
Tel :99.28.42.51. ou 99.28.43.42

N° 55 - Sept - Oct 1994



Notre Bulletin d'Information se trouvait déjà agréé par ISDB en tant que membre correspondant depuis 1992. Il est dorénavant reconnu comme membre à part entière par cet organisme dont l'objectif est de promouvoir la qualité et l'indépendance des Informations sur les Médicaments et la Thérapeutique, et de les diffuser.

Tout comme les quelques quarante publications membres de ISDB sur le plan international, ce Bulletin s'attache à :

- Faire état des données validées, en faisant en particulier la part entre ce qui est établi de ce qui ne l'est pas.

- Fournir des informations pratiques destinées à optimiser les conduites thérapeutiques dans le souci de l'intérêt des patients.



CRIM Rennes

BULLETIN D'INFORMATION du médicament et de pharmacovigilance

N° 100

mars-avril 2002

ISSN 1169-8772



Les erreurs médicamenteuses : beaucoup plus meurtrières que la route. Fait divers : enquête après un accident de surdosage¹

Un patient de 63 ans est décédé le 4 février 2002 à la suite d'une erreur médicamenteuse survenue dans un CHU. Atteint d'un lymphome, ce patient était suivi dans un service d'hématologie clinique depuis novembre 2000 et avait terminé son premier traitement en juin 2001. Une rechute précoce a justifié la mise en œuvre du protocole de chimiothérapie DHAP en décembre 2001 au cours de laquelle le *cisplatine* à 100 mg/m² a été mal supporté. Aussi a-t-il été prévu de le remplacer par 750 mg de *carboplatine* lors de la cure suivante pour laquelle il a été hospitalisé le 17 janvier 2002. "Sur la fiche de protocole type comprenant le *cisplatine*, le dosage d'antimitotique correspondant au *carboplatine* a bien été modifié, mais le nom du produit n'a pas été changé" indique le communiqué de presse du 7 février pour décrire l'erreur de transcription par l'interne en médecine sur le protocole DHAP pré-imprimé, à partir duquel l'infirmière a ensuite préparé une perfusion avec 15 flacons de 50 mg de *cisplatine* pour l'administrer le 1er février. "Nous sommes habitués à administrer des traitements de chimiothérapie mais, malheureusement, nous devons admettre un échec et une erreur" a déclaré le chef de service. Le praticien hospitalier en charge du patient a ajouté, effondré et au bord des larmes : "Il y a eu une erreur, une incompréhension dans la communication de l'information, un concours de circonstances impliquant plusieurs maillons de la chaîne". D'après la direction de l'établissement, "malgré les précautions habituelles prises pour l'administration de ces traitements lourds, l'équipe soignante a immédiatement mis en œuvre des mesures pour renforcer encore la rigueur et la vigilance de tous les professionnels concernés". Faute de moyens, ce service n'est pas desservi en dispensation individuelle (DJIN), contrairement à d'autres services de cet hôpital où la DJIN fonctionne depuis de nombreuses années. Les médicaments y sont distribués globalement, sans préparation aseptique des doses individuelles d'anticancéreux dans une unité pharmaceutique spécialisée. Bien que la famille, immédiatement informée, n'ait pas porté plainte, la mention « mort par empoisonnement » figurant sur le certificat de décès a suffi à provoquer l'ouverture d'une enquête préliminaire par le parquet ainsi qu'une autopsie. Seuls l'infirmière et l'interne concernés ont été interrogés le 6 et le 7 février.

Pourquoi parler d'accident ?

Accident : un mot terrible pour la victime et son entourage ; un raccourci commode désignant aussi bien l'événement que ses causes ou ses conséquences ; un terme familier et évident, dont le sens s'impose à tous. Accident de surdosage / accident de la route : un rapprochement qui fait ressembler l'erreur médicamenteuse à la collision automobile, à cette différence majeure que seuls les passagers en sont les victimes et que, si les conducteurs restent en vie à coup sûr, ils n'en sortent pas toujours indemnes, pour autant qu'ils se soient rendu compte qu'il s'est produit un accident. Si l'on transposait cette confusion tragique entre *cisplatine* et *carboplatine* dans le domaine de la circulation routière, ce serait l'histoire d'une grosse cylindrée dont le conducteur croyait le moteur bridé et a confondu la pédale de frein avec celle de l'accélérateur sur une route bordée de platanes centenaires... On connaît si bien la suite qu'il est inutile de décrire la collision mortelle du véhicule. Or l'accident, celui là comme les autres, n'est pas si "accidentel" que cela : ni fortuit, ni inéluctable, il n'est pas plus le fruit du hasard que de la fatalité. De tels présupposés, dans l'usage courant du mot "accident", sèment la confusion en laissant croire que c'est la faute à "pas de chance", déforment la perception du risque qui "n'arrive qu'aux autres" et anesthésient toute velléité d'amélioration de la situation puisqu'elle serait imposée par d'imparables circonstances. Parce que parler d'accidents revient implicitement à s'exonérer de leur prévention et à en banaliser les conséquences, les rédacteurs du *British Medical Journal* ont banni ce terme des articles qui leur sont soumis à publication². Alors, si parler d'accident nosocomial renvoie à l'accident de la route, pourquoi ne pas approfondir la comparaison entre la circulation routière et le circuit du médicament, regarder où sont les similitudes, interroger les différences, bref vérifier, à partir de ce cas, si l'analogie "tient vraiment la route" ? Tout cela dans une double perspective : présenter au lecteur la problématique de l'événement iatrogène médicamenteux nosocomial et la méthodologie propre à l'erreur médicamenteuse, mais aussi les stratégies et moyens de prévention de cette catastrophe sanitaire silencieuse.

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, L. AUGEREAU, L. LEGRAND Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES
H. ALLAIN, E. POLARD - Centre Régional de Pharmacovigilance Rennes ☎ 02.99.28.43.63
Numéro réalisé avec le concours de Anne LAVOLLEE et Jean-Jacques LEVREL Délégation à la communication.
Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU CS 26419 - 35064 Rennes cedex France
☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 - Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10 crim@chu-rennes.fr

Tous sous Tamifluence ?



La grippe est une maladie contagieuse : le taux habituel d'infections grippales dans une population exposée aux virus saisonniers est de l'ordre de 10 à 20 %. Il peut dépasser 50 % en collectivités.

La vaccination apporte une protection d'efficacité importante : si elle ne réduit que de 30 % environ l'incidence des épisodes symptomatiques de la grippe, elle en diminue nettement l'importance et la gravité (- 50 % d'hospitalisation 10 pneumonies, - 80 % de décès, chez les plus de 65 ans) ¹.

L'apparition annoncée d'une pandémie grippale à virus hautement pathogène, d'origine aviaire par exemple, constituera une situation très différente. Le délai nécessaire à la production en masse d'un vaccin adapté aux souches circulantes conduit à chercher à se doter d'autres moyens de protection et de traitement. Parmi eux, la voie des médicaments antiviraux est fortement mise à contribution, via l'oseltamivir (Tamiflu®) notamment.

Les données aujourd'hui disponibles quant à l'intérêt de ce produit sont décevantes, et les connaissances issues de son utilisation grandissante soulèvent de nouvelles préoccupations.

• TAMIFLU® : peu utile dans la grippe saisonnière

- **En prévention**, un traitement de 6 semaines par oseltamivir (75 mg, 1 ou 2 fois par jour), lors d'épidémie grippale peu intense, fait passer la proportion de sujets échappant à un épisode grippal de 95 % (placebo) à 98,5 % environ ¹.
- **En curatif**, à condition d'être instauré dans les 48 heures suivant l'apparition des signes de grippe, un traitement de 5 jours fait passer la durée médiane de persistance des symptômes de 4-5 jours sous placebo à 3-4 jours ¹.

Dans aucun de ces 2 cas de figure, il n'est démontré d'efficacité sur l'importance des signes cliniques ou leur morbidité, et la commission de transparence de la HAS en a qualifié le service médical rendu (SMR) d'insuffisant ².

- **En prophylaxie post-exposition**, le SMR est jugé
 - . insuffisant chez les sujets de 13 à 64 ans, sans comorbidité
 - . faible, en cas de comorbidité associée
 - . modéré chez les sujets de plus de 65 ans, ou ceux de 1 à 65 ans à risques importants (immunodéprimés surtout) ².

• TAMIFLU® : efficacité incertaine dans la grippe aviaire

La mortalité observée parmi les 112 cas sporadiques d'infection humaine par le virus H5N1 recensés en août 2005 était de 51 % ³. Elle était de 60 % au 29 novembre 2006 (258 cas) ⁴. Lorsque l'oseltamivir a été utilisé, il n'a pas été constaté de différence de mortalité entre patients traités ou non traités ³. Mais les délais d'instauration du traitement étaient tardifs ou inconnus.

| Oseltamivir 75 mg 2 fois/j pendant 5 à 10 j | Thaïlande 2004 n = 17 | Vietnam 2004 n = 10 | HochiMinhville 2005 n = 10 |
|---|--------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Traités - décédés | 10 7 (70 %) | 5 4 (80 %) | 10 8 (80 %) |
| Non traités - décédés | 7 5 (71 %) | 5 4 (80 %) | X |
| Délai médian décès | 12 jours | 9 jours | 13 jours |

Il n'a pas non plus été mis en évidence de différence en prophylaxie post-exposition ⁵.

• TAMIFLU® : de nouveaux risques émergents

- L'oseltamivir possède des effets indésirables signalés essentiellement digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales (fréquents : jusqu'à 18 %) ⁶.
- Des résistances apparaissent in vitro et se sont également développées chez 15 à 25 % des patients infectés par la souche H5N1, qui n'apparaît plus déjà que partiellement sensible au peramivir, principal inhibiteur de la neuraminidase actuellement à l'étude ^{3,7}.
- Enfin, avec le recul désormais disponible d'une utilisation à plus grande échelle de l'oseltamivir dans la grippe saisonnière, de nouveaux effets indésirables graves sont fortement suspectés ⁸.

La FDA a publié le 20 septembre 2006 un rapport d'évaluation, suite au signalement de 129 cas de troubles neuropsychiatriques graves entre fin août 2005 et début juillet 2006 (pour 126 cas précédemment documentés depuis la mise sur le marché du Tamiflu® en 1999) ⁹. Le laboratoire Roche a dû procéder à une modification des précautions d'emploi le 13 novembre 2006 aux Etats-Unis ¹⁰. Sur les 103 dossiers exploitables, 95 provenaient du Japon, où 25 millions de prescriptions ont été dénombrées entre 2001 et 2005, car le produit est largement utilisé là-bas dans le traitement de la grippe saisonnière.

Les effets indésirables observés consistent en divers types de troubles du comportement ⁹.