



# L'Observatoire

La Lettre de l'Académie nationale de pharmacie

NUMÉRO 9 ||| [www.acadpharm.org](http://www.acadpharm.org) - 4 avenue de l'Observatoire  
Mars 2009 ||| 75270 PARIS cedex 06

## éditorial



### Une veille scientifique

Puisque le nom d'Observatoire a été pris pour notre communication extérieure, il faudra en trouver un autre pour souligner le rôle d'observatoire scientifique de l'Académie dans ses domaines de compétence. Car c'est aussi la mission implicite des académies que d'observer le monde scientifique et technique et d'évaluer ce qu'on appelle « le progrès » avec ce double objectif : en faire partager l'actualité à ses membres et, le cas échéant, réagir aux évolutions observées ou proposées.

La « veille » doit mettre en œuvre des techniques de collecte et d'acquisition (la lecture est un bon moyen) puis d'analyse d'informations (confrontations bibliographiques), concernant une découverte, une mise au point, une nouveauté (procédé, état de l'art, évolution de l'environnement scientifique, technique, industriel ou commercial). La troisième étape consiste à organiser et diffuser les informations pertinentes afin de les faire partager à la communauté.

Pour l'Académie nationale de Pharmacie, la veille scientifique doit être « alimentée » des données provenant essentiellement de sources fiables publiées dans la littérature nationale ou internationale. Le problème posé par une veille de qualité consiste à extraire d'une quantité innombrable d'informations celles qui, forcément peu nombreuses, font une actualité forte dans le domaine des sciences pharmaceutiques et biologiques. Le défi est démesuré. Comment embrasser l'ensemble de ce qui se publie ? Comment en extraire une quintessence à usage pharmaceutique ?

Je suggère qu'une commission issue des diverses sections s'érige en groupe de réflexion sur ce thème. Je pense que cette orientation est importante pour l'Académie. Mais, pour être viable elle doit être « portée » par un nombre significatif de membres.

FRANÇOIS CHAST  
VICE-PRÉSIDENT

## actualité

### Le médicament : facteur d'insécurité à l'hôpital ?

*La sécurisation du circuit du médicament doit être au centre des préoccupations du pharmacien. Mais, à l'hôpital, il lui faut mettre en œuvre de nombreux acteurs : patients et soignants : médecins et infirmières; trois équipes par jour, divers intervenants extérieurs au service où le malade est hospitalisé, etc. Par ailleurs, les médicaments sont de plus en plus difficiles à manier et exigent un acte de conseil de plus en plus développé avec un suivi attentif et bien organisé. Pour sécuriser le circuit du médicament, les établissements de santé ont signé avec les Agences régionales d'hospitalisation un « Contrat de bon usage » qui porte sur la prescription, la dispensation, l'administration et le suivi du médicament.*



**En ce qui concerne la prescription**, compte tenu de la généralisation des présentations génériques et des conséquences des appels d'offre, le prescripteur n'écrit pas toujours le nom de la spécialité disponible, même avec un logiciel de prescription. Il y aurait, par ailleurs, beaucoup à dire sur l'informatisation de la prescription quand on mesure la pauvreté des ressources informatiques de l'hôpital.

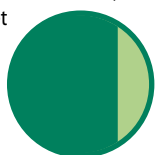
**Lors de la dispensation**, après validation de la prescription, l'équipe pharmaceutique doit souvent modifier le libellé du médicament (par exemple : Mopral® « devient » Inipomp®). Pour optimiser et sécuriser le circuit, la dispensation nominative doit être privilégiée au détriment de la délivrance globale.

**Le stockage des médicaments** au niveau des unités de soins doit être le plus rigoureux possible. Mais, rien n'est simple. Ainsi, les présentations de céfoxitine, céfazoline et céfamandole sont quasi identiques ; en outre, l'ordre de rangement des spécialités change constamment : une boîte de Xylocaïne® sera rangée à « L » (lidocaïne) et non à « X », et le Zophren® est placé à « O » (ondansétron). Les listes de commande doivent donc être actualisées en permanence. Dans ce contexte, l'harmonisation de l'étiquetage de plus de 40 médicaments injectables imposée par l'AFSSAPS, au 1<sup>er</sup> trimestre 2009, va provoquer des turbulences. C'est pourquoi, la lecture attentive des étiquettes doit demeurer la règle à respecter avant toute administration. Cette phrase est martelée dans tous les textes. Enfin, avant l'administration, il ne faut pas négliger de vérifier l'identité du patient.

**La diffusion de l'information** est redoutablement compliquée : il faut capter l'attention des acteurs dans un bruit de fond généralisé. En dépit des nombreux supports écrits, dont nous n'avons jamais l'assurance qu'ils sont vus et/ou lus, le mieux est sans doute la communication orale. Cette communication est chronophage mais, comme la visite médicale, c'est celle qui permet le plus d'échanges. Sachant aussi que toutes les équipes sont constituées d'un nombre important d'intérimaires, de suppléant(e)s ou de personnels en formation hypothèque le suivi du message.

**Sécurité et qualité sont indissociables**. Pour que le bon médicament parvienne au bon moment, au bon patient avec le meilleur suivi, toute une chaîne doit être établie, solidement, et régulièrement évaluée. C'est une question de pugnacité et de vigilance.

PIERRE FAURE



## Médicaments de substitution aux opiacés et santé publique

Actuellement, en France, entre 150 000 et 180 000 personnes consomment régulièrement des opiacés, dont l'héroïne qui passe pour être une des drogues les plus dures et les plus dangereuses pour la santé publique. Les 2/3 sont sous traitement à l'aide de produits de substitution – méthadone et subutex – délivrés par des médecins. Ces traitements de substitution aux opiacés ont été développés pour lutter contre la toxicomanie, dans le cadre d'une politique de réduction des risques.

### Un bilan positif

Apparue au milieu des années 90, la mise en place des traitements de substitution s'est véritablement développée devant la nécessité de faire face à l'épidémie liée au VIH et à la survenue de surdoses mortelles en nombre important (le taux de séropositivité au VIH des toxicomanes injecteurs avoisinait alors les 33%). Après 12 ans d'expérience, le bilan est positif en termes d'amélioration de l'accès aux soins, de l'état de santé des usagers avec une réduction de la morbidité infectieuse, de la mortalité liée aux surdoses, et une baisse de la criminalité.

### De nouveaux mésusages ?

La prévalence du VHC reste élevée parmi ces patients, soulignant l'insuffisance des stratégies de prévention dans ce domaine même si les traitements substitutifs jouent un rôle essentiel dans l'amélioration de l'observance pour les traitements anti-VIH et anti-VHC ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des toxicomanes. Un détournement (revente, trafic...) et un mésusage (sniff, inhalation et injection pour la buprénorphine, prises fractionnées, excessives ou associées à d'autres substances psychoactives) sont cependant apparus parallèlement.

### Prise en charge

Les demandes des usagers de la substitution et le dispositif sanitaire de pris en charge de la toxicomanie sont parfois divergents, source de conflit entre professionnels et usagers, et générateur de dysfonctionnements. Par exemple, l'absence de substitution injectable en France conduit certains usagers à injecter leur substitution et à être en porte à faux vis à vis du pharmacien et du médecin, qui, souvent, ne savent pas comment réagir. Certains a priori, même chez les professionnels, et le manque de formation aux addictions dans les cursus de pharmacie ou de médecine peuvent aussi mettre en danger l'usager : ainsi, des médecins qui croient bien faire en prescrivant une trop petite dose de substitution risquent de renvoyer les usagers vers le marché noir à la recherche d'un complément à leur traitement.

FRANÇOIS CHAST



cliché D.Rodde

## Recommandations

*L'Académie nationale de pharmacie, consciente de ce bilan positif mais aussi de ses dysfonctionnements :*

1. constate avec satisfaction la baisse spectaculaire de la mortalité liée à l'usage des opiacés depuis la mise sur le marché des médicaments de substitution aux opiacés,
2. souhaite cependant que les traitements de substitution (BHD et méthadone actuellement intégrés aux statistiques de morbidité / mortalité dans la rubrique « opiacés ») fassent l'objet d'un suivi individualisé quant au rôle qu'ils pourraient avoir dans le regain tout récent de la mortalité liée à l'usage des opiacés,
3. souhaite que les comorbidités notamment psychiatriques et virales fassent l'objet d'une évaluation par les institutions de santé publique et que la politique de prévention soit renforcée.
4. est favorable à une clarification du rôle des instances chargées de la mise en œuvre des politiques publiques en matière de lutte contre les toxicomanies, mise en œuvre de la prévention, organisation de la substitution.
5. est favorable au maintien de la BHD sur la liste I des substances vénéneuses.
6. est favorable à la mise en place d'un parcours de soins incluant un médecin et un pharmacien référent, nominativement désigné sur l'ordonnance. En l'absence de désignation nominative du pharmacien sur l'ordonnance, la dispensation de BHD doit être limitée à une seule unité du plus petit conditionnement disponible.
7. est favorable à la mise en place d'un quota limitant le nombre de malades suivis par praticien, médecin ou pharmacien, le dépassement de ces quotas pouvant être soumis à autorisation ordinaire.
8. est favorable au renforcement du dispositif pénal relatif aux infractions délibérées portant sur la prescription et la dispensation de buprénorphine.
9. est favorable à la mise en place d'un honoraire de responsabilité pour chaque dispensation, afin d'accroître la responsabilisation des professionnels de santé à l'égard de la dispensation des traitements de substitution.
10. est favorable au respect du dispositif de vigilance mis en place à l'égard des gélules de méthadone qui sont commercialisées depuis le printemps 2008,
11. est favorable à une harmonisation de la durée de prescription et de dispensation des différents traitements de substitution,
12. est opposée à la possibilité d'une primo-prescription de la méthadone hors d'un centre spécialisé.
13. est attentive aux évaluations d'autres options thérapeutiques en matière de substitution aux opiacés susceptibles d'être effectuées, en particulier : d'une part l'association de BHD et de naloxone, d'autre part l'héroïne comme traitement de substitution en milieu médicalisé, qui fait l'objet d'expérimentation chez certains de nos voisins européens.

Rapport : « Bilan des politiques publiques en matière de traitements de substitution aux opiacés ».  
Séance thématique du 28 janvier 2009

## question d'expert

### Chiralité et médicament

Lorsque, dans un réductif de l'École Normale Supérieure, Louis Pasteur séparait à l'aide d'une pince de minéralogiste deux sortes de cristaux hémiédriques de tartrate d'ammonium et de sodium, pour en isoler un acide tartrique dextrogyre et un acide tartrique lévogyre, il créait la stéréochimie et mettait en évidence ce qu'on appellerait la chiralité moléculaire, du grec *h ceir, keir*, la main. Deux molécules chirales ont des structures qui sont l'image l'une de l'autre dans un miroir, non superposables. Les conséquences de cette dissymétrie moléculaire s'avèrent rapidement essentielles pour la chimie du médicament. Les récepteurs biologiques, cibles des médicaments, ont, en effet, eux-mêmes des structures chirales. Une complémentarité structurale entre la molécule et sa cible est indispensable. On distingue l'eutomère, qui est l'énantiomère responsable de l'activité thérapeutique recherchée, et son image dans un miroir, le distomère, qui peut être, suivant les cas, moins actif, inactif ou toxique.

Lorsque l'on découvre un nouveau composé actif chiral, plusieurs attitudes sont possibles : rechercher des molécules d'activité comparable mais dépourvues de chiralité ; réaliser les essais exigés pour chacun des deux énantiomères, et apporter la preuve de l'innocuité du mélange racémique ; utiliser des méthodes de préparation d'énantiomères purs. En raison de la stéréospécificité de la réaction enzymatique, le métabolisme des molécules chirales fait apparaître des différences notables entre les énantiomères. La pharmacocinétique, elle-même, est influencée par la chiralité. La synthèse chimique livrant le plus souvent les produits sous forme de mélange racémique, l'habitude fut prise de commercialiser ces mélanges après incorporation dans des formes galéniques. Les dramatiques accidents survenus avec le thalidomide amenèrent à exiger soit la mise sur le marché de médicaments à base d'énantiomères purs, soit la réalisation d'essais de toxicité et de tératogénicité de chacun des énantiomères avant toute utilisation en thérapeutique du mélange racémique. C'est pourquoi la communauté scientifique s'est émue de l'ambiguïté de la définition européenne des médicaments génériques qui autorisait le remplacement d'un isomère par un autre. La définition initiale a donc heureusement été revue avec une restriction dans le cas où cette modification occasionnerait des « propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité » (directive 2004/27).

Enfin, conséquence inattendue de la chiralité, lorsqu'un médicament, dont le principe actif est sous forme de mélange racémique, tombe dans le domaine public, sa vie peut être prolongée en mettant sur le marché un nouveau médicament renfermant l'eutomère seul. C'est le « chiral switch ».

OLIVIER LAFONT



## profession pharmacien

### Pharmacien de 1<sup>er</sup> recours

D'expert, de scientifique garant de la bonne dispensation du médicament, le pharmacien est aussi progressivement devenu un conseil en santé, dans un périmètre d'attribution de plus en plus étendu. Dans 20% des cas, les patients sollicitent leur pharmacien en première intention. C'est dans cette dimension de conseil que s'inscrit aujourd'hui la notion de premier recours. Jusqu'à présent, la pharmacie d'officine ne jouait qu'un rôle de « gare de triage » pour aiguiller la demande après en avoir évalué la nature et/ou le degré de gravité afin d'apprécier si le pharmacien était capable de traiter lui-même ou s'il convenait de s'adresser à un médecin. De manière générale, les équipes officielles effectuent encore assez peu elles-mêmes les premiers soins (plaies, coupures, brûlures, égratignures, entorses...). Mais, le premier recours va plus loin, si l'on considère l'officine comme la première porte d'accès dans le système de santé utilisée par les patients. La DDASS de Champagne Ardennes et de la Marne vient ainsi de publier une enquête qui met en évidence la forte implication des pharmaciens d'officine dans ce domaine. Neuf officines sur dix estiment en effet que « la mise en œuvre des premiers secours à l'officine relève du rôle propre du pharmacien ». Dans la conjoncture démographique médicale actuelle, le premier recours apparaît surtout comme une solution pour désengorger aussi bien les urgences que les cabinets médicaux. A condition que les missions restent bien définies. La complémentarité entre professionnels de santé a été démontrée lors d'une étude pilote menée à Toulon en 2008 avec une équipe de six pharmaciens d'officine, six médecins généralistes, un médecin du sport et un urgentiste, sur la prise en charge d'une entorse de cheville (UTIP et Fondation Sophia). Mais, une urgence reste toujours une urgence médicale. Le pharmacien doit apprendre à en apprécier la gravité pour l'orienter plus rapidement et rendre ainsi un nouveau service au patient, sachant que les urgences vitales en pharmacie sont rares. La formation des équipes officielles s'impose. C'est déjà reconnu dans les textes (arrêté du 3 mars 2006). Par ailleurs, les facultés de pharmacie sont en train de mettre en place pour la première fois des formations de premier recours.

Dans un deuxième temps, les officines sont incitées à s'équiper du matériel nécessaire à la prise en charge efficace des urgences vitales, comme les défibrillateurs, par exemple... sans toutefois qu'un financement ait été prévu. Un premier recours bien dans l'esprit, sinon encore la lettre, de la loi « Santé, patients et territoires »...

MARTINE BAUMGARTEN



## information

### Mélatamine de Chine



Pour améliorer la qualité de laits médiocres, les dirigeants d'une vingtaine d'entreprises laitières chinoises, dont ceux de la marque principale incriminée Sanlu, n'ont rien trouvé de mieux que d'y ajouter de la mélatamine en tant que complément protéique. Ce composé chimique simple, qui n'est en aucun cas autorisé comme complément alimentaire, est surtout connu comme composant d'un polymère très en vogue dans les années 50, le formica. Seulement, la mélatamine a comme « défaut » d'être très riche en azote, de sorte que son addition au lait induit des dosages des protéines artificiellement erronés. Plus grave, la mélatamine est métabolisée par des enzymes désaminases en un composé voisin, l'acide cyanurique et le mélange mélatamine-acide cyanurique, le cyanurate de mélatamine, co-cristallise au niveau des tubules rénaux des mammifères.

#### Un lourd bilan

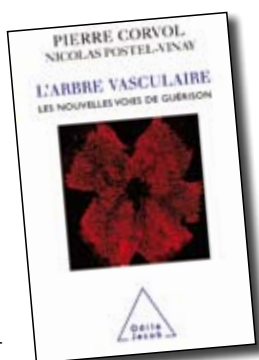
En 2007, la mélatamine ajoutée au gluten destiné à des aliments pour animaux avait déjà provoqué une hécatombe chez les chats et les chiens, aux Etats-Unis. Ce qui n'a pas empêché, en 2008, des dirigeants laitiers peu scrupuleux d'en incorporer à des laits pour bébés. Bilan : quatre décès, 13 000 hospitalisations et près de 100 000 intoxications. La même année, on découvrait de la mélatamine dans des œufs vendus en Chine, puis dans des tourteaux de soja destinés à l'alimentation de volailles « bio » en France... Les matières premières pharmaceutiques n'ont pas été à l'abri. En février 2008, principalement chez Baxter aux Etats-Unis, des taux de 5 à 20% de chondroïtine persulfatée furent découvertes au sein d'héparines destinées aux dialysés. Bilan : 19 décès et environ 450 cas de réactions allergiques graves. En a-t-on fini avec ces fraudes criminelles ? Le 26 septembre 2008, en France, un arrêté a signé la suspension de mise sur le marché des produits laitiers d'origine chinoise et ordonné le retrait des denrées alimentaires fabriquées à partir de ces produits. De leur côté, les autorités chinoises ont voulu marquer les esprits en prononçant des sanctions allant de la prison à vie pour l'ancienne directrice de Sanlu jusqu'à la peine de mort pour des trafiquants mêlés à l'affaire.

CLAUDE MONNERET



## Les fruits de l'arbre vasculaire

Depuis la découverte du VEGF (1988) une quinzaine d'années seulement se sont écoulées avant la commercialisation des premiers anti-angiogéniques (2005). Leurs applications thérapeutiques concernent actuellement le cancer et la dégénérescence maculaire liée à l'âge, mais pourraient s'orienter vers de nouvelles voies ; obésité, états inflammatoires, diabète, sclérose latérale amyotrophique... Intervenir sur les processus d'angiogénèse anormaux sous-tend la compréhension des actions du VEGF et de ses différents types qui conditionnent la formation et le remodelage des vaisseaux, irriguant telle ou telle partie du corps (rétine, tumeur, adipocytes, plaque athéromateuse...).



Au delà de la compréhension (et de la maîtrise ?) des processus biologiques en jeu, cette voie thérapeutique est devenue un enjeu de société. Médias, économistes, politiques et patients débattent de ses avantages, de son coût et de ses effets indésirables. Ses derniers sont nombreux et variés, en particulier l'hypertension artérielle, qui peut être contrôlée par des antihypertenseurs.

En revanche, les complications hémorragiques sont plus redoutées. Rare, la perforation digestive est grave. Signalons aussi la possibilité d'un accroissement du risque d'accidents thrombo-emboliques. En sus de ces effets sérieux, les anti-angiogéniques sont à l'origine de divers effets dits mineurs : altération des cheveux, fatigue, anorexie, nausées, douleurs abdominales, diarrhée, épistaxis, dermatites, raucité de la voix, etc.

Au-delà de l'analyse bénéfice/risque, ils posent un défi économique. « Je ne sais pas quelle somme d'argent il faut consacrer à tout cela, mais il y a forcément une limite » commentait un cancérologue interrogé par The New York Times en juillet 2005. Les débats se poursuivent sur les forums Internet où les malades utilisateurs de ces nouveaux médicaments échangent leurs espoirs et leurs déconvenues.

Certains hôpitaux n'hésitent pas à s'afficher sur le web, se vantant d'être à la pointe de l'actualité en promettant à leurs patients, questions/réponses à la clé, l'accès aux anti-angiogéniques. Mais, quand Judath Folkmann émet l'hypothèse de l'intérêt d'assécher les vaisseaux sanguins alimentant le cancer, faut-il la diffuser aussi largement sur internet ? Au risque de découvrir que la nouvelle est prématurée même si James Watson, prix Nobel de Médecine, est allé jusqu'à déclarer : « Judath va guérir le cancer d'ici deux ans »...

PIERRE CORVOL  
ET NICOLAS POSTEL-VINAY

L'ARBRE VASCULAIRE.  
LES NOUVELLES VOIES DE GUÉRISON  
ODILE JACOB, 2008



## Sous le signe de l'innovation

Face au déclin de l'innovation thérapeutique en France, un groupe de réflexion issu de la Commission Recherche a récemment rédigé un rapport renfermant un certain nombre de propositions destinées à pallier ce problème. Dans le suivi de cette action, présentation fut faite du pôle de compétitivité, Alsace Biovalley, lors de la séance solennelle de janvier dernier.

### Le pionnier

L'idée de ce pôle germe dès la fin des années 80 et sa naissance devint effective en 1996 lors de la fusion des laboratoires suisses Ciba et Sandoz. Que faire alors du grand nombre de chômeurs qualifiés arrivant sur le marché de l'emploi du fait des réductions de personnel opérés par le nouveau géant Novartis ? Créer 5 000 emplois durant la période 2005 - 2015 grâce à l'innovation, tel est dès lors l'un des objectifs prioritaires des jeunes acteurs du pôle, ce qui se concrétise par la création de nouvelles entreprises, le développement des entreprises existantes par un partenariat avec le public et leur implantation sur le site.

Biovalley regroupe de part et d'autre des frontières française, allemande et suisse, environ 600 entreprises, 40 organismes de recherche, 11 parcs d'activité, 12 universités et plus de 30 plateformes technologiques. Ce pôle comprend 50 000 emplois et environ 100 000 étudiants. Alsace Biovalley coopère avec LyonBiopôle et Cancer BioSanté dans une alliance stratégique intitulée Lifescience Corridor France. Par ailleurs, Alsace Biovalley a récemment annoncé l'investissement de 11 millions d'euros pour la création d'un bâtiment dédié aux sciences de la vie et regroupant expertise, recherche et services à Illkirch (Strasbourg).

### Le seul cluster trinational au monde

C'est en 2005 que la France se lance dans l'aventure des pôles de compétitivité. L'idée est d'introduire la recherche académique et l'éducation des chercheurs au cœur des « clusters », ainsi qu'on désigne des groupements d'entreprises d'opérateurs économiques et d'institutions proches. Ces clusters ont pour but de favoriser l'innovation dans l'entreprise et d'accompagner la croissance des PME notamment au niveau international. La santé représente 13% des aides accordées par l'Etat, huit pôles ayant été labellisés dans ce domaine. Alsace Biovalley a été labellisé comme pôle à vocation mondiale, après les deux autres pôles de compétitivité mondiale, Medice Paris Région et Lyon-biopôle, au sein desquels on retrouve les principaux acteurs de l'industrie pharmaceutique et de nombreuses PME à finalité thérapeutique. Les cinq autres pôles labellisés sont le Pôle Cancer-Bio-Santé (Toulouse), Prod'Innov (Aquitaine), Atlantic Biotherapies (Pays de Loire), Nutrition Santé Longévité (Nord-Pas-de-Calais), et Orphem (axe Montpellier, Marseille, Nice).



### Transformer l'essai

En terme d'innovation thérapeutique, on ne peut que se féliciter de la mise en place de ces pôles, qui ont permis au secteur public de se constituer en générateur et en incubateur de concepts nouveaux. Il est évident que les pays les plus performants sont ceux qui entretiennent, entre secteurs public et privé, la plus grande proximité et la plus grande flexibilité. Les pôles de compétitivité ont indéniablement permis de décloisonner l'organisation de la recherche en France. Toutefois, après trois ans d'existence, une évaluation réalisée par le gouvernement en juin 2008 a montré que les pôles, tous secteurs confondus, sont trop nombreux et fonctionnent de façon très inégale. Un ajustement devrait avoir lieu en juin prochain avec les pôles version 2.0. De même, Bruxelles juge nécessaire de revenir sur les 2 000 clusters recensés en Europe et la Commission Européenne va constituer un groupe de 20 experts qui devraient, à terme, définir des labels de qualité. Telles étaient aussi, en partie, les conclusions de notre rapport sur « l'Innovation thérapeutique » (septembre 2008).

CLAUDE MONNERET



## carnet

### Nouveaux élus 2008

Membres titulaires **Non résidents**  
Daniel MARZIN (2<sup>e</sup>)

Membre associé Axel KAHN

Décès Jacques SAINT-BLANCARD

**Patrick COUVREUR**, titulaire de la chaire d'« Innovation Technologique -Liliane Bettencourt » (2009-2010) du Collège de France.

**Jean-Pierre GOULLÉ** (président de la Société Française de Toxicologie analytique)