



## . Polypill : le débat continue

Une étude pharmaco-économique récente, belgico-hollandaise<sup>1</sup>, a calculé le coût de la *Polypill* à partir des données de la cohorte de Framingham : les auteurs concluent que le coût de la *Polypill* pourrait bien être là où le bât blesse. Pour un sujet ayant à 10 ans un risque cardio-vasculaire important (> 20%), le coût annuel serait de 310 et 410 euros pour un homme de respectivement 50 et 60 ans. Pour un risque cardio-vasculaire plus faible (10 à 20%), le coût serait 2 à 3 fois plus faible.

La *Polypill*, concept apparu en 2003<sup>2</sup>, est, selon ses inventeurs, capable de réduire de 80% la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Mais de quoi s'agit il ? Tout simplement une panacée comportant une statine (au choix atorvastatine 10mg/j, ou simvastatine ou lovastatine - cette dernière non commercialisée en France - 40mg/j le soir ou 80 mg/j le matin, trois antihypertenseurs (par exemple un thiazidique, un bêta-bloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion, à la moitié de la posologie habituelle), de l'acide folique (0,8mg/j) et de l'aspirine (75mg/j), agissant sur quatre facteurs de risque cardio-vasculaire (LDL-cholestérol, pression artérielle, homocystéine et agrégation plaquettaire). Par des calculs à partir des données des essais cliniques, on arrive à la conclusion que l'on obtiendrait une réduction de 88% (IC95% : 84-91) des événements cardio-vasculaires (ECV) et de 80% des accidents vasculaires cérébraux (AVC) (IC95 : 71-87). Toujours par des calculs théoriques, on peut conclure que la *Polypill* serait bénéfique chez un tiers des sujets à partir de 55 ans et allongerait en moyenne de 11 ans la vie sans ECV ou AVC de ces sujets. Encore et toujours par des calculs théoriques, il y aurait des effets indésirables de la *Polypill* chez 8 à 15% des sujets traités (selon la composition choisie). L'idée est séduisante, mais a néanmoins soulevé de nombreux débats, courriers, etc. dans de grands journaux : qui veut tuer la médecine (et les médecins) si l'on se met à traiter les populations et non plus les malades ? La polyprescription, largement répandue dans tous les pays chez le « cardio-vasculaire », revient à peu près à cette *Polypill*. Qui veut engranger les royalties du brevet ? Qui veut jouer à l'apprenti sorcier ? Les sujets traités seront ils plus heureux et auront ils une meilleure qualité de vie ? Pourquoi pas la *Polypill* dans le biberon ? Interprétation très optimiste des essais cliniques, etc. Évidemment, seuls des anglais pouvaient proposer la *Polypill*...compte tenu de la mortalité cardio-vasculaire, du fait qu'ils ont récemment mis la simvastatine en vente sans ordonnance, etc.

Le plus amusant des articles parus est la contre-proposition belgico-hollando-australienne de *polymeal*<sup>3</sup>, que les auteurs présentent comme plus naturel, plus sûr et plus goûteux que la *Polypill*. Ils proposent 150 ml de vin/j, du poisson 4 fois /semaine, 100g de chocolat noir/j, 400g de fruits et légumes/j, 2,7g d'ail frais/j, 68g d'amandes/j. Les calculs, faits à partir de résultats de la cohorte de Framingham (ce sont les mêmes auteurs qui viennent de publier sur le coût de la *Polypill*), laissent supposer une diminution de 76% (IC95% : 63-84) du risque cardio-vasculaire et remarquent que ne pas prendre de vin est la variable qui a l'effet le plus important sur la diminution du risque cardio-vasculaire (de 76 à 65%) (est-ce la raison de la présence d'une co-auteure australienne ?). Ils notent qu'aux « posologies » recommandées, la survenue d'effets indésirables est peu probable, à l'exception de l'haleine « fétide » et de l'odeur corporelle caractéristiques de la prise d'ail frais. (Les auteurs notent d'ailleurs, très justement, que cet effet n'est plus perçu si tout le monde mange de l'ail !) Ils notent aussi le risque, rare, d'allergie à l'un des composants (eh oui, les sulfites du Sauternes !). Ils estiment, sur la base des prix pratiqués dans un supermarché de Rotterdam, que le coût du *polymeal* serait de l'ordre de 21,60 par semaine. Sans recommander de marque particulière, ils précisent qu'un bon vin et un bon chocolat, même si la dépense est un peu plus importante, pourraient améliorer la qualité de vie... Tout cela nous éloigne un peu de la *Polypill*, de la pharmacologie et de la « pillulisation » de la prévention; en tout cas, c'est actuellement un des bons filons pour publier en s'amusant.

Françoise Haramburu

1. Franco et al. *J Epidemiol Comm Health* 2006 ; 60 : 213-217 ; 2. Wald & Law. *BMJ* 2003 ; 326 : 1419 ; 3. Wald & Law. *BMJ* 2003 ; 326 : 1419

### . Mélagatran/ximélagatran et hépatite : retrait du marché par le fabricant

Ce médicament, chef de file d'une nouvelle classe, les inhibiteurs directs de la thrombine, vient d'être retiré du marché par son fabricant. Le mélagatran (forme injectable) est un métabolite actif du ximélagatran (Exanta®, forme orale). Indiqué dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou) pour une durée maximale de 11 jours, ce médicament était commercialisé en France depuis juillet 2005. Dans les communiqués de presse des Agences française et européenne, le motif invoqué pour ce retrait mondial est la survenue d'un cas d'hépatite (grave, on suppose), 3 semaines après l'arrêt du traitement, dans un essai sur la prophylaxie des accidents thrombo-emboliques après chirurgie orthopédique pour une durée de traitement allant jusqu'à 35 jours. Ce cas a été analysé en fonction des données hépatiques recueillies au cours des essais cliniques à long terme. En effet, la possible toxicité hépatique a été identifiée assez précocement. En 2005, déjà la Food and Drug Administration s'interrogeait sur le risque hépatique de ce médicament. Dans des essais à long terme (traitement de la fibrillation auriculaire et traitement curatif de la thrombose veineuse profonde), sur un peu plus de 6900 malades inclus dans différents essais, il y avait eu 0,5% de cas d'augmentation des transaminases (>3N) avec une bilirubine totale > 2N dans les groupes traités par mélagatran vs 0,08% dans les groupes traités par warfarine, soit un risque relatif de 6,6 (IC95% : 2,6-16,9). Trois décès par atteinte hépatique avaient été observés au cours des essais à long terme.

*Exit* donc ce médicament, qui s'était avéré d'efficacité équivalente à celle de la warfarine et de maniement plus facile (pas de surveillance de la coagulation). Moralité : toujours difficile de dire en termes de risques s'il vaut mieux des accidents hémorragiques (prévisibles et parfois évitables, au moins pour certains) ou des hépatites (plus rares, potentiellement mortelles et peu ou pas prévisibles). Le fabricant a tranché. Tous les essais cliniques en cours ont été arrêtés. F.H.

### . Trop de médicaments & trop de médicaments inutiles

Les ventes de médicaments continuent d'augmenter en France : + 5,5% en ville en 2005 par rapport à l'année précédente (après correction pour tenir compte de la disponibilité en ville de médicaments jusque là en réserve hospitalière). Par ailleurs, à partir du 1<sup>er</sup> mars, un peu plus de 150 médicaments ne seront plus remboursés en raison d'un service médical rendu (SMR) insuffisant. La décision est accompagnée de la publication de documents très instructifs ([www.has-sante.fr/has/transparence/index.htm](http://www.has-sante.fr/has/transparence/index.htm)). Par exemple en France, plus de 17% des ventes totales de médicaments (en nombre de boîtes) correspondent à des médicaments à SMR insuffisant vs 3% au Royaume Uni. Un français consomme 8 fois plus de boîtes de médicaments à SMR insuffisant qu'un anglais ou un canadien. Les médecins français prescrivent 10 fois plus de veinotoniques (par habitant et par an) que les médecins allemands. Conclusion : vive les bas de contention qui, eux, ont fait la preuve de leur efficacité dans la réduction du risque thrombo-embolique !

F.H.

### . Tibolone : arrêt d'un essai clinique

Le fabricant a arrêté un essai sur l'évaluation de la tibolone (Livial®) dans la réduction des fractures vertébrales chez les femmes de plus de 60 ans ayant une ostéoporose, en raison d'une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral. Rappelons qu'en France, la tibolone a pour seule indication la « correction des symptômes liés à la ménopause » et qu'il s'agit d'une hormone de synthèse aux propriétés estrogéniques, progestatives et androgéniques. F.H.

---

Les communiqués de presse ou lettres sur certains des sujets traités dans ce numéro sont disponibles sur le site de l'Agence des produits de santé ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr))

Infos est disponible sur le site web du département de pharmacologie: [www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr](http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr). Si vous souhaitez le recevoir par e-mail, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à : [pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr](mailto:pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr)

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments :

Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances) :

Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Tél : 05 57 57 46 58

Hôpital Pellegrin – CHU - 33076 Bordeaux cedex - télécopie : 05 57 57 46 60