

RETRAIT de NOCTRAN et MEPRONIZINE : la "révolution" post-MEDIATOR à l'œuvre

Mardi 26 juillet 2011 par le Docteur [Marc Girard](#)

Naguère présenté par ses propres journalistes comme un "Bulletin de l'UMP" (*Médiapart*, 13/12/10), *Le Figaro* avait sonné la charge :

"Comment l'AFSSAPS va faire le tri dans les médicaments" (et surtout ceux « *qui augmentent la mortalité des seniors* »).

On commence à voir "comment"...

La presse nous apprend que **2 somnifères, NOCTRAN** (commercialisé par **Ménarini**) et **MEPRONIZINE** (commercialisé par **SANOFI**), vont être **retirés du marché** en raison, [dixit](#) l'AFSSAPS, "*des risques de cumul d'effets indésirables graves ou de mésusage*" - chapeau pour la syntaxe...

Tout cela, bien entendu, après "*analyse des dernières données de pharmacovigilance disponibles*" : à la différence de, disons au hasard, Gardasil (cf. [Les Perles](#), 23/07/11), la conclusion des autorités - ou de ses supporters - ne laisse ici aucune place au **doute**.

Sans entrer dans la confidentialité des données que l'AFSSAPS se garde bien de rendre publiques, comparons ce qui est comparable et examinons le sort de **2 somnifères** produits par le **même fabricant** : **MEPRONIZINE**, retiré du marché pour les raisons susdites, et **STILNOX**, qui a été et reste un **blockbuster** pour **SANOFI**.

Risque d'effets indésirables

L'interrogation banale de la base Pubmed "**ZOLPIDEM** side effects" (effets indésirables du **ZOLPIDEM**, la dénomination commune internationale de **STILNOX**) rapporte 503 références. La même interrogation avec "**méprobamate**" (le sédatif actif dans **MEPRONIZINE** [1]) rapporte 542 références, soit **kif-kif** - mais pour un médicament introduit sur le marché mondial plus de 30 ans *avant* **STILNOX**.

Ces constats quantitatifs valent ce qu'ils valent compte tenu de tous les biais connus, entrons un peu plus dans le qualitatif : ainsi, la **revue SCRIP** du 06/07/2007 informe que sur les 3 mois qui ont précédé, en **AUSTRALIE**, une association de consommateurs a reçu plus de **650 notifications d'effets indésirables** avec **STILNOX** [2] (pour mettre les choses en perspective, rappelons que l'Australie compte à peu près **3 fois moins d'habitants que la France**). Organe coûteux et respecté d'information professionnelle qui n'a jamais été suspecté d'activisme antipharmaceutique, la revue **SCRIP** en profite pour rappeler qu'en 7 ans, **STILNOX** a déjà fait l'objet de **2 mises en garde** par les autorités sanitaires australiennes - tout en relevant que les problèmes de tolérance posés par ce médicament font également l'objet d'un suivi attentif ailleurs, aux **USA** en l'occurrence [3].

Il suffit, de toute façon, de se reporter à **PUBMED** pour constater que les **effets indésirables** rapportés avec **STILNOX** concernent tout particulièrement les **phénomènes paradoxaux** (**irritabilité, agressivité, etc.**), **les réactions de somnambulisme, la dépendance et... les chutes** [4].

D'où l'on tire au passage que, malgré ce dernier risque, le **ZOLPIDEM** ne fait pas partie de ces médicaments suspectés par **Le Figaro** (06/07/11) ou les autorités françaises "**d'augmenter la mortalité des seniors**" : on finirait par se demander pourquoi si je n'avais pas déjà fourni [la réponse](#) [5]...

Un autre risque de **STILNOX** est moins connu : celui qui concerne le **FOIE**. Déjà bien coincées par le précédent, les autorités françaises affectent d'oublier que, **chimiquement**, **STILNOX (ZOLPIDEM)** est la grande sœur d'**ANANXYL (ALPIDEM)**, très rapidement **retiré du marché** après son autorisation en 1991 en raison de sa **toxicité hépatique** : une **toxicité hépatique** dont l'expert rapporteur auprès des autorités lors de l'AMM m'a assuré ensuite qu'il "l'avait toujours dit" - comme d'habitude en pareille matière [6]... **L'ALPIDEM** n'ayant pas eu le temps d'être significativement commercialisé à l'étranger, le rapprochement entre les 2 structures **chimiques** est rarement fait par les auteurs, mais il est néanmoins possible de trouver dans la littérature quelques cas **d'hépatotoxicité** imputée à **ZOLPIDEM** [7] [8].

Risque de mésusage

Avec ce risque de mésusage mis en avant par les autorités françaises pour justifier le retrait de **MEPRONIZINE**, on en arrive au Grand Guignol : selon la revue crypto-anarchiste *Le Moniteur des Pharmacies* du 28/02/2009, en effet, **STILNOX - qui reste, lui, les doigts dans le nez sur le marché français** - fait néanmoins partie du « top 10 des médicaments détournés » : c'est-à-dire des 10 médicaments le plus retrouvés sur les **ordonnances falsifiées**...

Détail : parmi ces 10 médicaments ainsi listés par la revue la plus diffusée dans les officines françaises, on ne retrouve **aucun** des 2 principes actifs (méprobamate/ acéprométazine) qui composent **MEPRONIZINE**, pourtant **retiré** en raison du risque de mésusage...

Conclusion :

le nerf de la "révolution" promise par Xavier Bertrand

Sous réserve que l'**AFSSAPS** rende publique l'intégralité des données *comparatives* qui justifient un traitement aussi différentiel entre **MEPRONIZINE** et **STILNOX**, force m'est d'aller chercher ailleurs que dans la **pharmacovigilance** (partant : ailleurs que dans la santé publique) les déterminants du retrait : il faut déboursier **plus de 30 centimes** d'euros pour acheter 1 comprimé de **STILNOX** contre **moins de 12 centimes** pour **MEPRONIZINE**...

Les membres du gouvernement ayant notoirement quelques difficultés avec la règle de trois, soufflons leur la réponse :

malgré un bilan de **pharmacovigilance** pour le moins **problématique**, **l'hypnotique** de **SANOFI** qui reste sur le marché coûte **2 fois ½ plus cher** que celui qui vient d'être **retiré** sans raison probante.

Merci Xavier. Merci Gérard...

[1] **MEPRONIZINE** associe un sédatif, le méprobamate, et un antihistaminique, l'acéprométazine.

[2] Notamment des réactions de **somnambulisme** et **d'agressivité** : un homme s'est jeté au-dessus de son balcon, une femme s'est poignardée...

[3] Six mois plus tard, les autorités **australiennes** finiront par s'aligner sur celles des **USA** en apposant sur les boîtes de **STILNOX** un "cadre noir" (*black box warning*), correspondant au symbole normalement utilisé pour signaler les **risques d'effets indésirables graves** : il s'agira en l'espèce de **comportements somnambuliques**, ainsi que du risque d'association à **l'alcool**.

[4] Convergentes dans bien des pays, ces observations de pharmacovigilance sont d'autant plus instructives que si **STILNOX** a pu devenir un **blockbuster**, c'est *via* une promotion agressive distinguant cette "innovation" (que certains observateurs avisés avaient qualifiée de "**benzodiazépine bien cachée**") des **BENZODIAZEPINES** et lui attribuant, à ce titre, un profil de tolérance débarrassé des principaux inconvénients imputés à ces médicaments plus anciens : **réactions paradoxales, somnolence, risque de dépendance...**

[5] Avec une belle hypocrisie, **l'AFSSAPS** ne manque pas, en revanche, de souligner *spécifiquement* ("en particulier") le risque de **MEPRONIZINE** "dans la **population âgée**". Pour notoire qu'il soit, le **risque de CHUTE** lié à **STILNOX** doit, lui, ne concerner que les adolescents...

[6] M. Girard, *Médicaments dangereux : à qui la faute ?*, Escalquens, Dangles, 2011 : p. 60.

[7] Karsenti et coll. **Hepatotoxicity** associated with **ZOLPIDEM** treatment. *BMJ* 1999 ; 318 : 1179. Cet article cite lui-même deux autres références.

[8] Cette rareté tient aussi aux indications différentes de ces 2 molécules sœurs : anxiolytique, **l'alpidem** était plus susceptible d'être prescrit **durablement** alors qu'en principe, au moins, le **ZOLPIDEM** ne devrait être prescrit que **ponctuellement**. Néanmoins et compte tenu de cette **parenté chimique**, on peut d'autant plus s'interroger sur le **risque hépatique** du **ZOLPIDEM** chez les consommateurs **chroniques** que, comme on vient de le dire, cet **hypnotique** expose assez nettement au risque de **dépendance**.