



BIP

Bulletin d'Informations de Pharmacologie

BIP 2005, 11, (1), 1-6

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique et du Centre de Pharmacovigilance
du CHU de Toulouse,

Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, BP 7202, 31073 Toulouse Cedex 7, France

-Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacopépidémiologie et d'Informations sur le Médicament
(CRPV) : Tel: 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : crpv.toulouse@cict.fr

-Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP) :

Tél : 05 62 26 06 90; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : ceip.toulouse@cict.fr

-Site Internet : www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr



PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les corticoïdes augmentent la mortalité à la phase aigüe d'un traumatisme crânien ! (C. Brefel-Courbon)

Il était jusqu'alors admis de prescrire des glucocorticoïdes à la phase aigüe d'un traumatisme crânien afin de limiter l'hypertension intracrânienne résultat de troubles inflammatoires, d'altérations de la coagulation et de la perte de l'autorégulation du débit sanguin cérébral. En 1997, confortant cette idée, une méta analyse révélait que le risque de mortalité après un traumatisme crânien était abaissé de 1 à 2% dans le groupe traité par corticoïdes (avec toutefois un intervalle de confiance allant de -6 à +2%) (*BMJ*, 1997, 314,1855). Récemment l'essai CRASH, multicentrique, avec tirage au sort, en double insu, comparatif versus placebo, a infirmé ces données : 10008 traumatisés crâniens datant de moins de 8 heures (avec un score de Glasgow < 14) ont été inclus (*Lancet*, 2004, 364, 1321). 5007 patients ont reçu la méthylprednisolone IV (2 g en 1 h puis 0.4g/h pendant 48 h). Le critère principal d'évaluation était le décès dans les 15 premiers jours et le décès et/ou des séquelles dans les six premiers mois. L'essai a été prématurément stoppé au vu des résultats de l'analyse intermédiaire : la méthylprednisolone entraîne une surmortalité significative 15 jours après le traumatisme crânien (26% versus 21%, risque relatif : 1.18, IC₉₅ : 1.09-1.27 ; p = 0.0001). Cette surmortalité est présente quelle que soit la sévérité du traumatisme, le délai de traitement et le type de lésions visibles au scanner. Les données à 6 mois sont en cours d'analyse. Les causes de cette surmortalité restent difficiles à établir. Il est donc recommandé de ne plus prescrire des corticoïdes à la phase aigüe d'un traumatisme crânien. On ne peut que regretter d'avoir attendu près de 30 ans un essai de ce type [qui devrait éviter 2500 décès/an (calcul à partir de l'estimation du taux de décès attribuable aux corticoïdes)] (*Lancet*, 2004, 364, 1291).

Quels vrais nouveaux médicaments en 2004 ?

(J.L. Montastruc)

1. Nouveauté ne veut pas dire progrès thérapeutique !

1.1. Exemple des hypolipémiants :

La commercialisation de la 6^{ème} statine *rosuvastatine Crestor*^o n'a rien apporté pour les malades ou leurs médecins. Ce médicament a été uniquement étudié sur des critères intermédiaires (le cholestérol, un critère biologique, sans pertinence clinique) et non sur des critères cliniques de morbi-mortalité (les seuls importants). La simvastatine et la pravastatine restent les seuls médicaments à prescrire dans cette classe pharmacologique (car les seuls évalués sur le critère dur de mortalité). Les effets indésirables de la rosuvastatine correspondent à la survenue de protéinurie avec risque d'insuffisance rénale. Ses effets musculaires graves (risque de rhabdomyolyse) sont décrits dans le chapitre « pharmacovigilance ».

L'ézétimibe Ezetrol^o est un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol. A la différence de la cholestyramine *Questran*^o, il n'inhibe pas l'absorption des vitamines liposolubles E. C'est pourquoi, il semble déterminer moins de flatulence et de constipation. Ses effets indésirables musculaires et hépatiques s'avèrent cependant à surveiller. Comme la rosuvastatine, l'ézétimibe n'a été évaluée, en association aux statines, que sur le cholestérol plasmatique (à l'exclusion de tout effet clinique). Il faut attendre de connaître ses effets sur la morbi-mortalité avant de prescrire cet hypolipémiant.

1.2. *L'aprépitant Emend*^o est indiqué dans les vomissements aigus et retardés post-chimiothérapies contenant du cisplatine. Le fait qu'il présente, au sein des antiémétiques, un mécanisme d'action nouveau [antagonisme des récepteurs de la neurokinine 1 (substance P)] ne signifie pas obligatoirement un

apport pratique supplémentaire. En effet, si ce médicament, en association avec les corticoïdes et les sétrons, prévient mieux les vomissements que la simple bithérapie (de l'ordre de 5 à 10 %), il s'avère très difficile à manier en raison de ses interactions avec les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques. Pour la majorité des patients, son risque s'avère donc supérieur à son bénéfice.

1.3. Fausses nouveautés : non progrès thérapeutique. L'année a été riche en commercialisation de multiples « me-too » : vardédafil Lévitra[°] (3^{ème} inhibiteur de la phosphodiesterase dans la dysfonction érectile), almotriptan Almogran[°] (5^{ème} triptan pour la crise migraineuse), éthinyloestradiol + norelgestromine Evra[°] (contraceptif transdermique non étudié sur le risque thrombotique à terme), bimatoprost Lumigan[°] (3^{ème} analogue des prostaglandines antiglaucomeux), pramipexole Sifrol[°] (6^{ème} agoniste dopaminergique antiparkinsonien), nébivolol Nébilox[°] (xième bêta-bloquant antihypertenseur), les associations antidiabétiques rosiglitazone + metformine Avandamet[°] et glibenclamide + metformine Glucovance[°], parécocixib Dynastat[°] (premier coxib injectable commercialisé dans le « traitement des douleurs post-opératoires » non comparé avec la référence kétoprofène, faisant courir le même risque que les autres AINS injectables et 10 fois plus cher que la référence kétoprofène). Dans ces « non-nouveautés », on peut citer encore : olopatidine Opatonol[°] et kétotifène Zadinen[°] (xièmes collyres antihistaminiques H1 indiqués dans les conjonctivites), acéclofénac Cartrex[°], xième AINS, me too du diclofénac), olméstartan Fornet[°], Alteis[°] (xième sartan antihypertenseur), oseltamivir Tamiflu[°] (antiviral, indiqué seulement dans la prophylaxie post-contact chez les sujets à risque), testostérone en gel Androgel[°] dans l'hypogonadisme, oestradiol + némégestrol Naemis[°] et oestradiol + dénigest Climodiem[°] (oestroprogestatif mal évalué pour les symptômes de la ménopause), dutestéride Avodart[°] (inhibiteur de la 5 alpha-réductase pour l'hypertrophie bénigne de la prostate, analogue du finostéride Chibroproscar[°]). On retrouve encore deux antidépresseurs, me too de produits déjà existants, le mésylate de paroxétine Divarius[°] (identique au Déroxat[°]) et l'escitalopram Seroprex[°], isomère du citalopram (Séropam[°]).

2. Médicaments insuffisamment évalués. A éviter... pour le moment.

Le tacrolimus Protopic[°] est un macrolide immunosuppresseur commercialisé par voie dermique pour la dermatite atopique chez l'enfant de plus de 2 ans après échec des corticoïdes. On peut regretter que ce libellé d'AMM n'ait pas été étudié dans les essais cliniques ! En première ligne, il n'est pas plus efficace qu'un dermocorticoïde fort (hydrocortisone) et fait courir le risque d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du cytochrome 3A4 par passage transcutané. Surtout, le risque à long terme de cancer cutané (ou de lymphome) est inconnu. Il en est de même de son analogue, pimécrolimus Elidel[°].

Tériparatide Forsteo[°] : cet analogue de la parathormone est indiqué dans « l'ostéoporose post-ménopausique avérée ». Son efficacité est supérieure à celle de l'alendronate Fosamax[°] sur la densité minérale osseuse (DMO) rachidienne (n'oublions pas que la DMO reste en pharmacologie un critère intermédiaire non corrélé avec l'effet clinique des médicaments). Ses risques d'effets indésirables correspondent à la survenue d'hyperparathyroïdie. Un certain nombre d'essais cliniques ont été arrêtés en raison d'un risque carcinogène chez l'animal. Il s'avère plus difficile à manier que l'alendronate, car il doit être maintenu au froid et administré par voie sous-cutanée. Dans l'ostéoporose post-ménopausique avérée, l'alendronate (en association avec le calcium et la vitamine D), mieux évalué, reste la référence.

3. Améliorations en terme de praticité

Budésonil + formotérol Symbicort[°] : 2 prises par jour par rapport à 2 prises des 2 composants.

Lévodopa + entacapone Stalevo[°] : moins de prise chez les parkinsoniens malgré une équivalence des doses difficile à établir.

Calcipotriol + bétaméthasone Daivobet[°] : pommade antipsoriasique plus facile à utiliser, déterminant moins d'effets indésirables que la référence.

Fentanyl transmuqueux Actiq[°] : forme galénique originale (sucette !) commercialisée dans les accès douloureux aigus chez les patients cancéreux.

En conclusion, l'année 2004 a apporté peu de réelle innovation pour les malades. Face à tout nouveau médicament, rappelons-nous que nouvelle AMM ne signifie pas forcément progrès thérapeutique. Celui-ci reste rarissime. *Résumé de la Conférence du 21 octobre 2004 au Forum Médical de la Faculté de Médecine de Rangueil.*



**PHARMACOVIGILANCE/
PHARMACOEPIDEMOLOGIE**

Statines et polyneuropathies (H Bagheri)

Les effets indésirables musculaires des statines sont bien décrits. Les neuropathies périphériques avec cette classe pharmacologique restent néanmoins moins connus. Chong et al (*Pharmacotherapy*, 2004, 9 :1194) ont réalisé une revue de la littérature. Une étude épidémiologique suggère une incidence de neuropathie périphérique de 1,2/10000 patients-année pour les statines et de 0,7/10000 patients-année pour les hypolipémiants, le risque relatif étant estimé à 2,5 [CI : 0,3-14,2]. Cependant, l'hypercholestérolémie est aussi suggérée comme facteur favorisant de neuropathie. Une autre étude cas-témoin réalisée chez 1084 patients avec diagnostic de neuropathie

idiopathique indique un risque relatif de 4,6 (CI : 2,1-10) de neuropathie chez les utilisateurs de statines avec une augmentation du risque au delà de 2 ans d'exposition. Le mécanisme évoqué serait une réduction de l'ubiquinone intervenant dans la chaîne mitochondriale et entraînant un déséquilibre énergétique au niveau du neurone. D'autres études à long terme pourraient mieux quantifier une relation causale éventuelle et préciser les facteurs de risque.

Certains médicaments font-ils bailler ? (A. Sommet, M. Desplas)

Le baillement est un comportement stéréotypé complexe, dont la signification physiologique reste peu connue. Il peut survenir au cours de processus physiologiques (faim, hypoglycémie, sédation, ...) ou pathologiques (pathologies neurologiques, infectieuses, métaboliques, psychiatriques). Différents neurotransmetteurs sont impliqués, comme la dopamine, l'acétylcholine, la sérotonine ou des neuropeptides. Les médicaments provoquant ce type de réaction sont encore mal identifiés. Jusqu'en décembre 2004, 28 cas de baillements induits par des médicaments ont été identifiés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance. Dix-sept hommes étaient concernés. Quarante médicaments étaient impliqués : des sérotoninergiques (inhibiteurs de recapture de la sérotonine), des dopaminergiques (levodopa, agonistes dopaminergiques, inhibiteurs de la MAO B), des opiacés (morphine, méthadone, buprénorphine, dextrométhorphan), des benzodiazépines et des inhibiteurs des canaux calciques (lidocaïne, flécaïne). L'évolution était favorable dans la plupart des cas, après arrêt du médicament. Il semble donc que la stimulation des récepteurs centraux à la dopamine ou à la sérotonine favorise le baillement chez l'homme, tandis que le rôle des opiacés serait inhibiteur. En effet, la majorité des observations rapportées survenaient lors du sevrage opiacé.

Nésiritide et risque d'aggravation de la fonction rénale? (J.M. Senard)

Le nesiritide (peptide natriurétique de type B) est commercialisé aux USA depuis 2001 pour le traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée. Sa commercialisation a été accompagnée d'une mise en garde contre la possibilité d'une dégradation de la fonction rénale dose-dépendante chez les patients inclus dans les essais cliniques (PRECEDENT et VMAC) ayant conduit à l'obtention de la mise sur le marché américain. Dans un article récent publié dans (*Circulation* (2005 ; 111 : 1487), Sackner-Bernstein et al ont étudié le risque de survenue d'une aggravation de la fonction rénale sous nesiritide à partir des données d'essais cliniques contrôlés publiés et des données de la FDA (5 essais représentant 1269 patients). Les résultats indiquent que quel que soit le comparateur (médicaments inotropes ou

non) ou la dose, l'utilisation du nesiritide est toujours associée à un risque augmenté d'aggravation de la fonction rénale appréciée par la mesure de la créatininémie (RR : 1.54 [1.19-1.98]). Il reste bien entendu difficile d'affirmer que le nesiritide constitue un facteur d'aggravation de la fonction rénale chez des patients déjà à haut risque compte tenu de la méthodologie de ce travail. Notons tout de même que l'EMA attend avant de d'émettre un avis sur le dossier de ce médicament, les résultats d'un essai versus placebo évaluant non seulement le risque rénal mais également l'effet sur la mortalité à 30 jours et 6 mois.

Cet exemple illustre une fois de plus, le danger d'une extrapolation trop rapide des données expérimentales à la thérapeutique et le besoin impératif d'une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque par une approche de Pharmacologie Clinique. C'est cette évaluation et elle seule qui donnera une réponse formelle et pourra éviter que n'enfle la controverse autour de ce médicament. A cet égard, il est probable que la suspicion régnant autour des décisions discutables des Agences réglementaires américaines et européennes suite aux mésaventures de plusieurs médicaments (coxibs, antidépresseurs...) y soit pour quelque chose.

Consommation Midi-Pyrénées des antibiotiques en ville (A. Sommet, M. Lapeyre-Mestre)

Le suivi de la consommation des antibiotiques est nécessaire, au sein des établissements de santé comme dans l'ensemble de la population, en raison de l'émergence et de la diffusion de bactéries résistantes. Pour mesurer l'exposition aux médicaments, il faut disposer d'un outil de mesure validé, standardisé et reproductible. Nous avons appliqué le concept de dose définie journalière (Defined Daily Dose ou DDD : posologie journalière théorique d'une substance médicamenteuse utilisée dans son indication principale chez l'adulte) aux données de remboursement de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie de Midi-Pyrénées. Ces données ont été rapportées au nombre d'assurés sociaux, représentant environ 65% de la population de cette région. En 2001 et 2002, la consommation des antibiotiques est restée stable et élevée (35,1 DDD/1000 personnes en 2001, 35,3 en 2003) : elle concernait majoritairement des pénicillines. Après la campagne lancée par l'Assurance Maladie en octobre 2002, on observe une tendance à la diminution : 30,6 DDD/1000 personnes ont été prescrites en 2003. Cette diminution s'observe pour toutes les classes d'antibiotiques. En comparaison, une étude comparative européenne publiée récemment (*Lancet* 2005;365 : 579-87) montre que la plus importante consommation d'antibiotiques en ambulatoire se fait en France, avec un taux de 32.2 DDD/1000 personnes entre 1997 et 2002. De plus, cette étude souligne l'existence d'une corrélation entre la consommation des antibiotiques

en ville et les proportions de souches résistantes de *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* et *E. coli* : les taux de résistance sont les plus élevés en France.

Nous remercions les personnes de la Direction Régionale du Service Médical de Midi-Pyrénées de la CNAM-TS, en particulier le Dr Bourrel, pour l'accès aux données.

Attention à l'association dextropropoxyphène+paracétamol

(J.L. Montastruc)

L'Agence anglaise du Médicament (MHRA) a informé de sa décision de procéder, dans un délai de 6 à 12 mois, au retrait des produits contenant l'association paracétamol + dextropropoxyphène (DIANTALVIC^o plus autres). Cette décision s'explique par l'identification au Royaume-Uni d'intoxications graves, volontaires ou accidentelles conduisant chaque année à plus de 300 décès Outre-Manche consécutivement à l'utilisation de tels produits à des doses non recommandées.

En attendant les décisions de l'Agence française (AFSSAPS), rappelons que ce médicament fait courir par ailleurs le risque de pharmacodépendance (par suite de l'existence de deux composants aux demi-vies différentes), d'hépatite (au paracétamol mais aussi au dextropropoxyphène), d'hypoglycémie, d'anorexite nécosante (avec la forme suppositoire). Cette association est également la première retrouvée dans la plupart des enquêtes sur les céphalées d'origine médicamenteuse.

Cette association illogique et dangereuse doit donc être très avantageusement remplacée par l'association de paracétamol plus codéine, bien évaluée sur le plan antalgique et faisant courir de risques.



PHARMACOLOGIE SOCIALE

Compte rendu du 6^o Rencontre de Pharmacologie sociale à Toulouse :

« Europe du Médicament : qui tire les ficelles ? »

Nous étions plus de 350 le mercredi 24 novembre 2004 au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine pour écouter Danielle BARDELAY, Pharmacien, Rédacteur à la Revue Prescrire et membre du Collectif « Europe et Médicament », parler de la place Médicament en Europe aujourd'hui. Après un rappel des procédures d'AMM françaises et européennes (par reconnaissance mutuelle ou procédure centralisée), la conférencière a situé le rôle des différentes instances (Commission Européenne, Parlement Européen, Conseil des Ministres) contrôlant le médicament dans la Communauté Européenne. Elle a regretté que le médicament dépende, au niveau européen, de la Direction Générale Entreprise (DGE) et non, comme il paraîtrait logique, de la Direction Générale Santé et Protection des Consommateurs (D G Sanco).

Elle a ensuite décrit le parcours du Collectif « Europe et Médicament » qui a œuvré pour une plus grande transparence de la politique européenne du médicament. Des résultats concrets positifs ont été déjà obtenus : obligation de transparence et de publication des données par les Agences, petits progrès dans l'indépendance financière des Agences (et notamment dans le financement des activités de Pharmacovigilance), procédures centralisées (plus transparentes) désormais obligatoires pour 6 catégories de médicaments (médicaments du cancer, du SIDA et des maladies virales, neurodégénératives, du diabète, des dysfonctions immunitaires ainsi que les médicaments issus des biotechniques), délai d'examen des demandes d'AMM maintenu à 210 jours, absence d'AMM éternelle (maintien d'une réévaluation après cinq ans de commercialisation). Les retraits, refus d'AMM et obligations post-AMM seront désormais rendus publiques. L'usage compassionnel est reconnu (malgré un flou sur le financement). On note aussi l'amélioration de l'étiquetage des médicaments, un financement des activités de Pharmacovigilance par des fonds publics (et non par les redevances versées aux agences par les firmes). L'interdiction de la publicité directe auprès du public pour les médicaments de prescription et la représentation des patients et des professionnels de santé au Conseil d'Administration de l'Agence Européenne du Médicament. La conférencière a signalé un certain nombre de points encore négatifs : pas d'accès véritable aux données de Pharmacovigilance, pas de notification directe des effets indésirables des médicaments par les patients, allongement excessif de la durée de protection des données.

A la question : « *Europe du Médicament... qui tire les ficelles ?* », la conférencière a répondu : la Commission DG Entreprise et les associations européennes de firmes pharmaceutiques... surtout si on les laisse faire. Elle a conclu par un message stimulant ; on doit considérer le parcours du Collectif « Europe et Médicament » comme révélateur du fonctionnement des institutions européennes. Une forte mobilisation des citoyens conduit toujours à un résultat positif pour l'objectif recherché..

Suspension de l'essai clinique de thérapie génique DICS-X (G Durrieu)

Le Déficit Immunitaire Combiné Sévère lié au chromosome X (DICS-X), maladie génétique rare, se traduit par une altération de l'immunité cellulaire B et T et provoque une diminution sévère des moyens de défense de l'organisme contre les infections. L'essai clinique de thérapie génique, visant à traiter cette maladie, était conduit depuis 1999 à l'hôpital Necker à Paris sur 11 enfants dits « bébés-bulle ». Ce

protocole consiste à remplacer, dans les cellules médullaires CD34+, le gène défectueux par un gène sain à l'aide d'un vecteur rétroviral. Durant l'année 2002, deux enfants ont développé une prolifération non contrôlée de lymphocytes T. L'essai a été suspendu en octobre 2002 dès la notification du premier effet indésirable. Une reprise de l'essai a été autorisée en mai 2004 devant le bénéfice observé chez les autres enfants inclus et après la mise en place de modifications du protocole pour diminuer le risque de mutagenèse insertionnelle. Depuis la reprise de l'essai, un seul patient supplémentaire a été inclus et traité conformément aux amendements apportés au protocole initial. En janvier 2005, un troisième enfant, traité en 2002 à l'âge de 9 mois, a présenté une prolifération anormale de lymphocytes T. L'essai clinique a été à nouveau interrompu et des études sont en cours pour caractériser cette lymphoprolifération. La survenue de ces effets indésirables pose la question de la fiabilité et de la réalité de la thérapie génique. Le nombre des études cliniques a augmenté progressivement, pour atteindre un maximum de 117 en 1999. A partir de cette date, on constate que ce nombre décroît chaque année, 58 essais cliniques ont été déclarés en 2004. Après deux décennies de travaux, aucun résultat clinique significatif n'a été obtenu et de nombreuses inconnues persistent dans les techniques utilisées.



MEDICAMENTS et GROSSESSE

Valproate et grossesse : Effets à long terme (C. Damase-Michel)

La prise de valproate de sodium (DEPAKINE°, DEPAKINE CHRONO, DEPAKOTE°...) par une femme enceinte est associée à un risque de malformation 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale. Les malformations portent le plus souvent sur le tube neural, le cœur, la face, les membres, le système uro-génital. Le risque d'anomalie de fermeture du tube neural est voisin de 2 à 3 % et augmente avec les posologies et la co-prescription d'autres anticonvulsivants. Une supplémentation en acide folique (5 mg/jour) un mois avant et deux mois après la conception est recommandée.

Des auteurs anglais (*J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75, 1575) ont publié fin 2004 les résultats d'une étude rétrospective incluant 249 enfants exposés à divers antiépileptiques pendant la vie intra-utérine. Quarante et un d'entre eux ont été exposés au valproate de sodium. L'analyse montre une diminution du coefficient d'intelligence verbale de ces enfants par rapport à ceux traités par d'autres médicaments en monothérapie (carbamazépine, phénytoïne) ou non exposés.

Les résultats de cette nouvelle étude portant sur le développement psychomoteur et les fonctions cognitives

des enfants exposés au valproate de sodium in utero, méritent d'être confirmés mais, d'ores et déjà, on peut se rappeler ces éléments lors du choix d'un traitement antiépileptique ou normothymique chez une femme en âge de procréer.



PHARMACODEPENDANCE

Cannabis et symptômes psychotiques (A. Roussin et M. Lapeyre-Mestre)

Une étude de cohorte récente (*BMJ*, 2005, 330, 11) menée de 1995 à 1999 sur 2437 bavarois de 14 à 24 ans, a recherché les relations éventuelles entre consommation de cannabis à l'inclusion et apparition de symptômes psychotiques, en fonction de l'existence de facteurs de prédisposition.

Les auteurs retrouvent une incidence d'un symptôme psychotique (au moins) de 17 % après 4 ans de suivi, 13 % des sujets étant utilisateurs de cannabis à l'inclusion. Le risque relatif de la survenue de symptômes psychotiques sous cannabis a été estimé à 1.7 ([1.25 – 2.25]). Cette association augmente avec la fréquence d'utilisation du cannabis. Elle est encore plus élevée (RC d'environ 3) chez les patients utilisateurs de cannabis présentant des facteurs de prédisposition à des symptômes psychotiques à l'inclusion.

Il est nécessaire d'observer à plus long terme les effets d'une consommation régulière de cannabis sur l'apparition de symptômes évocateurs de psychose, tout en prenant garde à ne pas les assimiler à une véritable maladie psychotique. Néanmoins, l'augmentation d'apparition de ces symptômes chez les sujets prédisposés suggère la nécessité du suivi des jeunes utilisateurs de cannabis présentant des troubles de la personnalité.

A.S.M.R. DE NOUVEAUX MEDICAMENTS (A. Pathak)

L'A.S.M.R. apprécie l'amélioration du service médical rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe. La commission de transparence évalue l'A.S.M.R. en 5 niveaux en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi. L'A.S.M.R. est à distinguer du S.M.R. (service médical rendu) qui évalue un médicament (efficacité, profil d'effets indésirables, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection traitée et intérêt pour la santé publique) sans apprécier cependant l'amélioration apportée par rapport aux médicaments déjà disponibles. Le SMR permet de définir un taux de remboursement et s'exprime selon 3 niveaux : important (taux de remboursement à 65 %), modéré (35%), faible (35%) ou absence de S.M.R. On peut

consulter le S.M.R. et l'A.S.M.R. des médicaments sur le site <http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/has/sgt/html/avis/html/indavis.htm>

- **A.S.M.R. de niveau II (Amélioration importante)**
DUKORAL* (suspension et granulés effervescents pour suspension buvable, vaccin buvable contre le choléra) indiqué dans la prévention contre la maladie causée par *Vibrio cholerae* (vibron cholérique) séro groupe 01 chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans.

- **A.S.M.R. de niveau III (Amélioration modeste)**
CRESTOR* (rosuvastatine) indiqué dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote
RISPERDAL (risperidone) indiqué dans la prise en charge des troubles du comportement chez l'enfant présentant un retard mental.

- **A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration mineure)**

ADARTREL* (ropinirole) indiqué en l'absence d'alternative chez les patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère.

- **A.S.M.R. de niveau V (Absence d'amélioration)**
CRESTOR* (rosuvastatine) indiqué dans les hypercholestérolémies pures et mixtes
NEXEN* (nimésulide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles pour le traitement des douleurs aiguës et des dysménorrhées primaires.
LERCAN*, **ZANIDIP*** (lercandipine) indiqué dans l'HTA essentielle
TOCOPHEROL*, **TOCOPA*** (tocopherol) indiqué dans les carences en vitamine E

IMPORTANT : A terme, nous souhaitons privilégier l'envoi de BIP par courrier électronique en supprimant les envois papier. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à bontemps@cict.fr.

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr, site gratuit d'informations indépendantes et validées sur le Médicament animé et rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Dernière minute :

La saga des coxibs continue !

Le 8 avril 2005 la FDA a demandé à Pfizer de retirer le Valdecoxib (Bextra^o) en raison de ses effets indésirables : effets cutanés graves et risques cardiovasculaires. Ce coxib n'est pas commercialisé en France. Nous disposons seulement du Dynastat^o, promédicament intraveineux du Valdecoxib. Les effets indésirables cardiovasculaires sont donc bien un effet de classe, commun à tous la coxibs. Une raison de plus de préférer les AINS classiques en lieu et place de tous les coxibs.

Nous vous donnons déjà rendez-vous pour

la 7ème Rencontre de Pharmacologie Sociale
le mercredi 23 novembre 2005 à 19 heures
au Grand Amphithéâtre
de la Faculté de Médecine de Toulouse (allées Jules-Guesde).

Le conférencier

Barbara MINTZES

traitera de

« La Publicité de Médicaments et le Grand Public : une pilule pour chaque maladie ou une maladie pour chaque pilule ? »