

BIP 2002, 8, 3 9-12 Bulletin d'Informations de Pharmacologie

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse
Faculté de Médecine, 37, allées Jules-Guesde, BP 7202, 31073 Toulouse CEDEX 7

Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)

Tel : 05 61 25 51 12 - Fax : 05 61 25 51 16

Mel : crpv.toulouse@cict.fr

Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances (CEIP)

Tel : 05 62 26 06 90 - Fax : 05 61 25 51 16

Mel : ceip.toulouse@cict.fr

ASMR DE NOUVEAUX MEDICAMENTS (V. Bongard)

L'A.S.M.R. apprécie l' "Amélioration du Service Médical Rendu " par un médicament par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe médicamenteuse. L'AFSSAPS évalue l'ASMR en 5 niveaux en terme d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de la commodité d'emploi. On doit distinguer l'A.S.M.R. du S.M.R. (" Service Médical Rendu "). Le SMR, établi par l'AFSSAPS lors de la réévaluation des médicaments déjà commercialisés, évalue le produit sur les critères suivants : efficacité, sécurité, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection et intérêt en terme de santé publique. Le SMR ne compare pas le médicament par rapport aux autres produits mais permet de définir un taux de remboursement. Il s'exprime en différents niveaux : important (taux de remboursement à 65%), modéré (35%), faible (35%) ou absence de SMR. On peut consulter les scores de l'ASMR et du SMR sur le site de l'AFSSAPS (en cliquant sur Avis de la Commission de Transparence) : <http://agmed.sante.gouv.fr>

Voici, une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par la Commission de Transparence de l'AFSSAPS. :

- **A.S.M.R. de niveau I (Progrès thérapeutique "majeur")**

DIGIDOT® (fragment d'anticorps antidigitalique ovin) poudre pour solution pour perfusion.

Digidot® est indiqué dans les intoxications digitaliques mettant en jeu le pronostic vital ou potentiellement graves. Il s'agit du seul traitement spécifique de l'intoxication digitalique, l'amélioration du service médical rendu est majeure.

- **A.S.M.R. de niveau III (Amélioration niveau "modérée")**

OMACOR® (concentré d'acides gras oméga-3 polyinsaturés) capsules.

Autorisation de mise sur le marché dans le traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence. Amélioration " modérée " du service médical rendu dans cette indication en terme d'efficacité thérapeutique, compte tenu de la faible réduction de la mortalité observée et de sa place dans la stratégie thérapeutique.

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

INEXIUM® (ésoméprazole) comprimés à 20 et 40 mg.

Inhibiteur de la pompe à protons indiqué dans le traitement de l'œsophagite érosive par reflux, dans le traitement d'entretien et de prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien et dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien. En association à une antibiothérapie appropriée l'ésoméprazole est également indiqué dans l'éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal et dans la prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*. L'amélioration du service médical rendu est " mineure " par rapport au Mopral® 10 et 20 mg en termes de rapidité d'installation des effets maximaux.

- **A.S.M.R. de niveau V (Absence d'amélioration)**

DUOVA® (valérate d'œstradiol + acétate de médroxyprogestérone) comprimés à 1 ; 2,5 et 5 mg.

Œstrogène et progestatif en association fixe pour administration continue dans le traitement des symptômes de carence œstrogénique et dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées depuis plus de trois ans, non hystérectomisées. Duova® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments comparables.

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

LA GLYCOPROTEÏNE P ET SON IMPORTANCE DANS LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (C. Monchaud, M.A. Tran)

La glycoprotéine P (PGP) est une protéine transmembranaire de 170 kDa, composée de 1280 acides aminés. Sa structure est caractéristique des systèmes de transport ATP-dépendants : elle traverse douze fois la membrane et ses deux régions situées à la face interne de la membrane portent des sites de liaison à l'ATP.

Elle est présente au niveau des cellules intestinales (jéjunum, colon), des tubules rénaux, des canalicules biliaires, mais aussi de la barrière hémato-encéphalique, où elle assure une fonction de détoxification. La PGP limite donc l'absorption intestinale des médicaments en favorisant leur passage dans la lumière de l'intestin, favorise leur élimination en les transportant dans la lumière des canaux biliaires et tubulaires, et s'oppose à leur pénétration dans le système nerveux central, diminuant leur distribution.

Ainsi, l'inhibition de la PGP facilite l'absorption et la distribution des médicaments, et réduit leur élimination, contribuant à une élévation de leur concentration plasmatique. Ce phénomène peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses de nature pharmacocinétique. La ciclosporine, la quinidine, le vérapamil, l'amiodarone, les antifongiques azolés, les macrolides inhibent la PGP. A l'inverse, la rifampicine l'activerait.

L'ADRAC (Agence du Médicament Australienne) a décrit deux cas d'intoxication par la digoxine chez des patients sous roxithromycine, chez lesquels la digoxinémie est retournée à des concentrations plasmatiques dans la fourchette thérapeutique à l'arrêt du macrolide. L'augmentation de la concentration plasmatique en digoxine était, dans les deux cas, due à une inhibition de la PGP par la roxithromycine, entraînant une augmentation de l'absorption intestinale conjuguée à une majoration de l'élimination rénale de la digoxine.

Des médicaments inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 agissent de façon similaire sur la PGP, pouvant entraîner une confusion dans l'interprétation des interactions. Les praticiens devraient donc désormais connaître l'implication de la glycoprotéine P dans les interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

NOUVEAUTE N'EST PAS SYNONYME DE SECURITE ! (A. Dugué)

Certains effets indésirables graves ou inattendus des médicaments non mis en évidence lors des essais cliniques peuvent se révéler après leur commercialisation à grande échelle. Afin de déterminer leur fréquence, une équipe américaine a analysé les mises en garde majeures et les retraits du marché survenus entre 1975 et 2000 des 548 nouveaux principes actifs ayant reçu une AMM aux Etats Unis entre 1975 et 1999 (Lasser et al. JAMA, 2002 ; 287 : 2215-20).

Sur cinq ans, 45 nouveaux médicaments (8,3%) ont acquis une ou plusieurs mises en garde et 16 (2,9%) ont été retirés du marché. 50% des retraits ont eu lieu dans les deux premières années de commercialisation et 50% des mises en garde dans les sept premières années. Celles-ci concernent le plus souvent un risque cardio-vasculaire (21%), hépatique (19%), hématologique (16%) ou des effets indésirables pendant la grossesse (9%). Par exemple, le dernier médicament retiré du marché

américain est une fluoroquinolone, la grépaflxacine, en raison d'un risque de torsades de pointe (retrait 2 ans après sa mise sur le marché).

Dans cette liste, la plupart des médicaments retirés du marché n'étaient pas des innovations thérapeutiques (4 AINS, 2 fluoroquinolones, 2 antihistaminiques H1).

Cet article rappelle les évidentes limites des essais cliniques : ceux-ci ne peuvent détecter les effets indésirables graves et rares. Il souligne également la nécessité de la notification spontanée, seul moyen d'améliorer nos connaissances sur l'utilisation du médicament en situation réelle et donc la qualité de l'Information en Pharmacovigilance.

MEDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

A VOTRE SANTE !
(C. Damase-Michel)



Patientes et professionnels de santé s'interrogent fréquemment sur les risques liés à l'exposition aux médicaments, aux solvants, aux drogues illicites pendant la grossesse. En revanche, la prise d'un certain nombre de produits de consommation courante n'est pas toujours envisagée avec lucidité.

Ainsi, si la majorité des femmes disent réduire leur consommation de boissons alcoolisées pendant leur grossesse, près de 4 % des femmes enceintes déclarent consommer au moins un verre d'alcool par jour. Or, l'alcool représente l'un des produits les plus tératogènes connu. Cette molécule de petits poids moléculaire est très lipophile et traverse sans encombre le filtre placentaire et se retrouve dans la circulation fœtale et le liquide amniotique à des concentrations comparables à celles de la mère. L'exposition au premier trimestre lors de la période d'embryogénèse, conduit à un syndrome malformatif touchant notamment le crâne, la face et les membres. L'exposition plus tardive lors des phases de croissance et de maturation des organes en place aura des conséquences plus difficiles à objectiver à la naissance mais qui se traduiront dans les premières années de vie par des retards du développement intellectuel, une hyperactivité, des troubles du langage, des difficultés d'apprentissage scolaire. Les retards de croissance observés chez les nouveau-nés semblent proportionnels à la quantité d'alcool absorbée. L'ensemble de ces anomalies traduit le syndrome d'alcoolisation fœtale qui touche 1,3 à 3,5 naissances pour 1000 par an. Ce syndrome s'exprime clairement pour une consommation quotidienne de 3 verres de vin mais les premières anomalies s'observent à partir de 2 verres. Des niveaux de consommation inférieurs n'ont cependant pas fait la preuve de leur innocuité.

En conséquence, on peut rappeler la nécessité (1) d'évaluer clairement la prise d'alcool par les femmes enceintes (celle-ci n'étant pas toujours avouée), (2) d'éviter la prescription de certaines préparations médicamenteuses contenant de l'alcool et (3) d'informer sur les risques d'ingérer des boissons alcoolisées même à des quantités qui peuvent sembler très raisonnables à certaines patientes... tout en rassurant cependant une patiente inquiète quant à une prise ponctuelle.

PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

LES STATINES PEUVENT-ELLES ENTRAINER DES POLYNEUROPATHIES ?
(A. Dagué)

Quelques observations et une étude pharmaco-épidémiologique ont mis en évidence une relation entre l'utilisation des statines et la survenue de neuropathies.

Afin d'estimer le risque relatif des polyneuropathies chez les patients traités par statines, une équipe danoise a mené une étude cas-témoins de 1994 à 1998 sur la population du comté de Funen (Gaist et al. Neurology, 2002 ; 58 : 1333-7). 166 cas de polyneuropathies ont été retenus et classés en trois groupes en fonction des critères diagnostiques et l'exclusion d'autres étiologies potentielles: les neuropathies "vraisemblables" (35), "probables" (54) et "possibles"(77). Pour chaque cas, les auteurs

ont sélectionnés 25 témoins de manière aléatoire dans la population source et les ont appariés selon l'âge, le genre et la durée du traitement.

Pour l'ensemble des cas, le rapport de cotes (RC) est de 3,7 avec un intervalle de confiance à 95% (IC) de 1,8 à 7,6. Le RC est de 14,2 (5,3-38) lorsqu'on inclue uniquement les cas "vraisemblables" (où toutes les autres étiologies de neuropathies ont été écartées). Pour les patients traités par statines depuis au moins deux ans, le RC chez les cas vraisemblables est de 26,4 (7,8-89,4) contre 6,6 (2,6-16,5) chez tous les cas.

Ainsi, une exposition au long cours par les statines peut augmenter de manière significative le risque de survenue de polyneuropathies.

PHARMACODEPENDANCE

ANESTHESIQUES GENERAUX : DE NOUVELLES DROGUES DE SYNTHESE

(I. Lacroix)

Depuis 1997, des anesthésiques généraux [kétamine, tilétamine et Gamma HydroxyButyrate (GHB)] circulent dans le milieu festif. Ils font l'objet de consommation occasionnelle par des jeunes présentant le même profil que les consommateurs d'ecstasy.

La kétamine est un anesthésique réservé à l'usage hospitalier ou vétérinaire circulant sous le nom de " spécial K ", " Ketty ", " la golden ", " l'anglaise " ou " la vétérinaire ". Les consommateurs la sniffent (poudre), l'ingèrent (poudre, comprimés) ou se l'injectent par voie intramusculaire. Ce dernier mode d'administration semble en progression. La tilétamine est un anesthésique vétérinaire identifié pour la première fois en février 2002 dans un échantillon collecté en Bourgogne. La kétamine et la tilétamine procurent une sensation de bien-être et entraînent des hallucinations. A des doses élevées, elles conduisent à un état comateux. Les consommateurs parlent d'expérience de " voyage aux confins de la mort ". Comme tous les anesthésiques généraux, ces produits peuvent provoquer des vomissements, des troubles psychiques (attaque de panique, anxiété), une perte de connaissance (avec un risque d'asphyxie en cas de vomissements associés), des convulsions et en cas de surdosage un arrêt respiratoire.

Le GHB (" Liquid Ecstasy ", " Fantasy "), découvert dans les années 1960 par le professeur Henri Laborit (par ailleurs " père " du Largactil et des neuroleptiques), a été utilisé comme anesthésiant et comme traitement de l'insomnie et de la dépendance à l'alcool. Par la suite, les culturistes l'ont employé comme dopant (le GHB entraîne une libération d'hormone de croissance). Il se présente sous forme de poudre (sniffée ou ingérée) ou de liquide (ingéré). Le GHB est relaxant, sédatif, hallucinogène et présente un effet désinhibiteur. Il peut provoquer des troubles cardio-vasculaires (hypotension accompagnée de tachycardie), des vomissements, des vertiges et une dépression respiratoire. On a rapporté plusieurs cas de décès notamment chez des sujets ayant associé le GHB à des opiacés (risque accru de dépression respiratoire). Le GHB a également été impliqué dans des cas de soumission chimique (administration de substances psychoactives à des victimes à leur insu, à des fins surtout de vol ou de viol). Il présente une demi-vie courte (27 minutes) rendant difficile sa détection dans les prélèvements biologiques des victimes.

PHARMACOVIGILANCE

LE POINT SUR LES EFFETS INDESIRABLES SU BUPROPION-AMFEBUTAMONE (ZYBAN®)

(J.L. Montastruc)

Le bupropion est indiqué dans l'aide au sevrage tabagique. On dispose désormais des données de pharmacovigilance durant les 6 premiers mois de commercialisation en France (août 2001-février 2002). Près de 700 effets indésirables ont été notifiés dont 121 " graves " (et 8 décès) pour des chiffres de vente correspondant à plus de 226.000 patients. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les effets neurologiques (30 cas dont 19 convulsions), cutanés (50 cas dont 19 oedèmes de Quincke/oedèmes de la face, 12 urticaires et 9 maladies sériques/hypersensibilité), psychiatriques (13 cas dont 8 tentatives de suicide/idées suicidaires). Par ailleurs, on a rapporté 7 syndromes de sevrage : les signes, persistant de 7 jours à 1 mois après l'arrêt, sont essentiellement à type d'irritabilité, nervosité, angoisse, syndrome anxio-dépressif. On

retrouve également 16 effets indésirables cardiovasculaires (dont 9 cas d'infarctus du myocarde/angor (1 décès) et 2 décès par hypertension artérielle/rupture d'anévrisme et arrêt cardiaque).

Le premier bilan souligne certaines préoccupations concernant le bupropion : effets indésirables neuropsychiatriques (convulsions, dépression, idées suicidaires), réactions anaphylactiques (angio-oedèmes) et aussi effets cardiovasculaires (à type d'infarctus ou d'hypertension artérielle). La particularité de la population traitée sur le plan cardiovasculaire et les conditions propres à l'état de sevrage tabagique sont des facteurs de risque à connaître lors de la prescription du bupropion. On doit également rappeler que ce médicament est une amphétamine (DCI : amfébutamone) et que les effets indésirables de type cardiovasculaire sont donc " attendus " avec ce médicament (comme avec tout sympathomimétique).

MEDICAMENTS EN CAUSE DANS LA SURVENUE D'UNE PUSTULOSE EXANTHEMATIQUE AIGUË GENERALISEE (P. Olivier)

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est une éruption caractérisée par la survenue brutale d'un érythème rouge vif, œdémateux, souvent au tronc et dans les plis axillaires et inguinaux, qui se parsème de pustules blanchâtres non folliculaires dans les heures ou les jours suivants. L'éruption se dissémine en quelques heures au tronc puis aux membres inférieurs. La fièvre et l'hyperleucocytose sont constantes, et la déshydratation due à l'atteinte cutanée expliquerait l'insuffisance rénale fonctionnelle. La guérison est spontanée en une dizaine de jours après arrêt des médicaments responsables, les pustules laissant place en quelques jours à une desquamation annulaire. L'évolution peut être fatale, notamment chez les sujets âgés. La mortalité serait de 1 à 2%.

Dans plus de 90% des cas, la PEAG est d'origine médicamenteuse. Le délai de survenue de l'éruption est soit bref (dans les 48 heures suivant l'introduction d'un médicament) soit plus long (15 à 21 jours), ce qui correspondrait à deux situations : les patients ayant déjà pris le médicament en cause (c'est à dire sensibilisés) et ceux non sensibilisés. Les autres causes de PEAG sont plus rares (entérovirus, cytomegalovirus ou allergènes alimentaires).

Afin de savoir quels médicaments sont à l'origine de ces PEAG, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours a récemment analysé, d'une part les notifications de PEAG aux CRPV français et d'autre part la bibliographie. Parmi les cas notifiés (n=107) ou publiés (n=281), les médicaments les plus mis en cause sont : l'amoxicilline (+/- acide clavulanique), la pristinamycine, l'hydroxychloroquine, le cotrimoxazole, la carbamazépine, le diltiazem, l'association spiramycine+métronidazole, la terbinafine et la nystatine. Les prescripteurs doivent connaître ce nouveau risque d'effet indésirable cutané afin de stopper rapidement le médicament en cause. Il faut aussi contre-indiquer la réintroduction du médicament suspect car même une dose faible peut reproduire une PEAG plus grave.

PARACETAMOL, ASPIRINE ET NEPHROPATHIES (C. Cabou)

On connaît le risque d'altération de la fonction rénale consécutif à une forte consommation d'antalgiques non narcotiques. Les premiers cas de néphropathies aux antalgiques ont été décrits dans la littérature avec la phénacétine (1953). Par la suite, des études ont impliqué l'aspirine et le paracétamol. Un récent travail cas-témoin, en Suède, vient de démontrer l'existence d'une association significative entre les nouveaux cas d'atteintes rénales diagnostiqués et la prise régulière de l'un de ces deux médicaments (N Engl J Med, 2001 ; 345 :1801-8). Cette association concerne plus la dose totale cumulée que de la durée de la prise, et s'avère notamment marquée avec le paracétamol. L'étude n'a pas montré d'association significative avec la consommation régulière d'un autre antalgique, comme le dextropropoxyphène, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la codéine ou les pyrazolés.

ETUDE SUR ONZE ASSOCIATIONS FORMELLEMENT CONTRE-INDIQUEES (P. Olivier)

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a présenté les résultats d'une étude sur les médicaments achetés en officine de ville. Parmi les interactions figurant sur le livret "interactions médicamenteuses" du Vidal®, la CNAMTS a choisi 11 associations formellement contre-indiquées (AFCl) pour connaître leur fréquence. Le choix des 11 AFCl s'est fondé sur le fait que la contre-indication était avérée, sur la gravité de l'effet indésirable potentiel, la notion de "médicaments prescrits en pratique de ville" et l'existence d'une alternative thérapeutique. Les AFCl ont été relevées sur une même ordonnance.

Sur l'année 2000, 38 387 patients ont été concernés par une ou plusieurs AFCl et 22 744 prescripteurs (dont 80% de médecins généralistes, soit 30% des généralistes français) ont prescrit au moins l'une des AFCl ciblées. De plus, 16 853 pharmacies de ville (70% des officines françaises) ont délivré une de ces associations au moins une fois durant l'année 2000. Au niveau national, 58 823 ordonnances contenant au moins 1 AFCl ont été repérées soit 1,9 AFCl pour 10 000 ordonnances et par an (1.2 à 2.4 pour 10 000 selon les régions).

Les AFCl les plus nombreuses étaient : 1) triptans/dérivés ergot de seigle, 2) lévodopa et agonistes dopaminergiques/neuroleptiques antiémétiques, 3) macrolides/dérivés ergot de seigle, 4) cisapride/macrolides, 5) cisapride/azolés, 6) IMAO/morphinomimétiques, 7) 2 fibrates ensemble, 8) sulfamides hypoglycémisants/miconazole. Elle concernaient majoritairement la tranche d'âge 40-64 ans. La base de données de la CNAMTS ne permet pas de savoir si ces AFCl ont eu ou non des conséquences néfastes. Les résultats de cette étude confirment la nécessité toujours renouvelée d'information et de formation sur le bon usage du médicament.

KETOPROFENE ET EFFETS INDESIRABLES CUTANES (H. Bagheri)

Le CRPV de Nantes vient de publier (Thérapie 2002, 57: 55-64) les résultats d'une enquête de pharmacovigilance réalisée de 1996 à 2000 et analysant 770 effets indésirables cutanés suivant l'emploi de kétoprofène gel (Ketumâ gel, Profenidâ gel, Topfenaâ gel). La durée moyenne de traitement est de 12 jours avec un délai d'apparition moyen de 13 jours et retardé dans ¼ des cas. Dans 50% des cas, il s'agit de photosensibilisation et 75% des cas sont survenus durant la période estivale. Les effets indésirables sont sévères dans 1/3 des cas. Plus de 80% des patients présentent des lésions extensives.

L'association à un autre AINS (par voie générale ou locale) ou à un fibrate (hypolipémiant) s'avère un facteur de gravité. Il existe en effet une analogie de structure chimique (avec un noyau benzoyl-cétone commun) entre le kétoprofène et les fibrates (comme le fénofibrate). De ce fait, les photo-épidermo-tests pratiqués dans 23% des cas sont en faveur d'une photo-allergie au kétoprofène et d'une réaction croisée avec l'acide tiaprofénique, le fénofibrate, l'oxybenzone et benzophénone confirmant le rôle du noyau benzophénone et non de la fonction arylpropiionique.

BREVES DE PHARMACOVIGILANCE

(H. Bagheri)

Recommandations sur la prescription et la surveillance des coxib

Deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), (rofecoxib, Vioxx® et celecoxib, Celebrex®) présentés comme anti-COX2 "sélectifs" (la sélectivité, cela n'existe pas!) sont indiqués depuis 2000 dans le "soulagement des symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde". Les données de pharmacovigilance montrent un profil qualitatif d'effets indésirables identiques aux AINS conventionnels, un taux de prescription hors AMM et de non respect des contre-indications importants. Un communiqué de l'AFSSAPS du 28/6/02 rappelle donc les règles de bon usage de ces médicaments. www.afssaps.sante.fr

Par ailleurs, nous vous invitons à lire l'article : "Célécoxib et essai CLASS, un exemple de manipulations industrielles" paru dans la Revue Prescrire, 2002, n°231, page 623 et 624 (disponible au CRPV sur simple demande).

Risque musculaire des statines

En août 2001, la cérvastatine a été retirée du marché suite à des cas de rhabdomyolyses sévères, parfois fatales. Depuis, une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ensemble des "statines" a été réalisée par l'Afssaps (diffusion du communiqué le 4 juin 2002).

Les effets indésirables musculaires des "statines" sont un effet-classe et dose-dépendant. Ils se traduisent essentiellement par des douleurs musculaires régressives à l'arrêt du médicament et rarement (1 à 2 pour 105 patients traités) par une rhabdomyolyse brutale et imprévisible avec des créatine phosphokinase (CPK) jusqu'à 30-40N.

Le dosage des CPK ne peut prédire en rien la gravité de l'atteinte musculaire. La surveillance d'un traitement par "statines" est essentiellement basée sur la clinique.

L'évaluation des données actuelles a permis de dégager des groupes à risques d'effets indésirables musculaires : insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibraté ou une statine, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans. Chez ces sujets, on recommande un dosage des CPK avant la mise en route de la statine.

Dans tous les cas, tout symptôme musculaire inexplicé durant le traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK et celui-ci doit être réalisé plus de 2 jours après un effort musculaire intense. Le médicament doit être arrêté si les CPK augmentent au-delà de 5N ou si les signes musculaires entraînent une gêne fonctionnelle quotidienne (même pour des CPK inférieures à 5N).

4° RENCONTRE DE PHARMACOLOGIE SOCIALE : A VOS AGENDAS !

Mercredi 27 Novembre 2002 à 19 heures

Organisée par le Collectif de Pharmacologie Sociale et le Service de Pharmacologie Clinique de Toulouse autour du **Docteur Gilles BARDELAY**, Co-fondateur de la Revue Prescrire.

Grand amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse, 37 Allées Jules-Guesde (possibilité de parking à l'intérieur de la Faculté)

Mercredi 27 Novembre 2002 à 19 heures.

Programme :

- 19h : " **Reconnaître les progrès thérapeutiques dans le domaine du médicament** " **Dr. G. Bardelay**

- 21h : **Rencontre avec le conférencier**

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de **répondre à vos questions sur le médicament** (effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez les sujets à risque, pendant la grossesse, l'allaitement...).

Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les **notifications d'effets indésirables médicamenteux**. La loi rend **obligatoire de tout effet indésirable "grave"** (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) ou "**inattendus**" (non mentionné dans le RCP sur le Vidal) des médicaments ou des médicaments dérivés du sang par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...) **au Centre Régional de Pharmacovigilance** (coordonnées en première page).

Si vous souhaitez recevoir le BIP par courrier électronique, merci de le signaler à bagheri@cict.fr

Afin de faciliter nos envois, si vous recevez le BIP à la fois dans sa version papier et électronique, merci de nous le signaler.