

BIP 2003, 9, (1) ,1-4 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

PHARMACOLOGIE SOCIALE

Compte rendu de la Conférence de Gilles Bardelay, le 27 Novembre 2002, Quatrième rencontre de Pharmacologie Sociale, Toulouse

La Quatrième Rencontre de Pharmacologie Sociale de Toulouse a connu un grand succès, puisque nous avons accueilli plus de 350 participants. Nous vous proposons, au-delà d'un simple résumé, quelques mots et propositions marquants du conférencier.

- La Pharmacologie sociale, c'est entrevoir plus loin que le quotidien.
- Attention aux mots qui recouvrent plusieurs sens, tel que "nouveauté" : nouveauté n'est pas forcément progrès.
- Quatre critères d'évaluation du progrès thérapeutique : efficacité, effets indésirables, praticité (c'est-à-dire commodité d'utilisation) et coût.
- Pour une firme pharmaceutique, vendre des médicaments à coût nul à l'hôpital, c'est un "deal" des médicaments envers la ville. Si le coût direct hospitalier est nul, le coût indirect pour la société peut s'avérer très élevé (surtout si le médicament n'a pas d'intérêt démontré ou présente des effets indésirables).
- Un générique d'un médicament inefficace est toujours trop cher !
- Un générique d'un médicament efficace et sans effet indésirable, mais dont la praticité est nulle, est également trop cher.
- En quoi un médicament diffère-t-il d'un autre produit de consommation courante (voiture)? En ce que celui qui consomme n'est pas celui qui choisit, celui qui choisit n'est pas celui qui paie, et celui qui paie ni ne choisit ni ne consomme...
- Parfois le placebo peut être un progrès thérapeutique...
- Recherche ou prestation de service ? Qui décide et paie la recherche clinique ? Pour quel objectif ? Pour quels résultats espérés ?
- Les pathologies varient selon les cultures nationales : ainsi, en France, on se plaint fréquemment du foie, en Allemagne du cœur, en Grande-Bretagne des bronches...
- Dans l'avenir, le poids des associations de malades sera de plus en plus grand. Mais comment vont-elles préserver leur indépendance vis-à-vis des firmes (finances, information, etc.) ?
- Les industriels cherchent la rentabilité rapide, et possèdent une impressionnante "plasticité" d'adaptation à toutes les situations.
- L'étude de la réglementation européenne actuelle indique que la réévaluation comparative de la balance bénéfices-risques des médicaments n'est pas prévue.
- Actuellement, aux Etats-Unis d'Amérique, et pour les médicaments de prescription, les firmes pharmaceutiques dépensent plus d'argent pour la publicité directe auprès du public que pour celle destinée aux médecins.
- En raison des règles actuelles de délivrance des AMM, les Agences ne se préoccupent que d'un minimum de garanties permettant la liberté du commerce. Le progrès thérapeutique n'est pas l'objet des préoccupations des Agences ".

ASMR DE NOUVEAUX MEDICAMENTS (A. Pathak)

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 peut consulter les scores d'ASMR 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")

-**GLIVEC**° (imatinib) gélules : Indiqué comme traitement de la leucémie myéloïde chronique, en cas de résistance au traitement conventionnel, l'amélioration du service médical rendu est " majeure " .

• A.S.M.R. de niveau II (Amélioration "importante")

-**FLUDARA**° (phosphate de fludarabine) comprimés : Indiqué dans le traitement des leucémies lymphoïde chroniques chez les patients ayant une résistance médullaire suffisante en rechute ou résistante après au moins un protocole standard comportant un agent alkylant..

-**EBIXA**° (memantine) comprimés ou solution buvable : Antagoniste des récepteurs NMDA apporte une amélioration importante lors de la prise en charge des formes sévères de la maladie d'Alzheimer.

• A.S.M.R. de niveau III (Amélioration "modeste")

-**KETEK**° (telithromycine) : Dans les pneumonies communautaire de gravité légère ou modérée, ce macrolide apporte une amélioration " modeste " par rapport aux autres macrolides.
A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration "mineure")

-**VENOFER**°(complexe d'hydroxyde ferrique et de saccharose, solution injectable par voie IV pour les anémies post opératoires),

-**KEPPRA**°(levatiracetam, antiepileptique) apportent des améliorations " mineures " .

• A.S.M.R. de niveau V (Pas d'amélioration)

-**INIPOMP**°(pantoprazole), inhibiteur de la pompe à protons indiqué comme antiulcéreux
-**KETEK**°(telithromycine) dans les sinusites, pharyngites, angines et exacerbation des bronchites aiguës n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments comparables.

Fondaparinux(Arixtra°):pas d'ASMR mais quelques interrogations ! (H.Bagheri)

Le 22 janvier 2003, la mise à jour de l'avis de la Commission de Transparence pour plusieurs médicaments a été diffusé sur le site de l'AFSSAPS (<http://www.afssaps.sante.fr>). Voici l'extrait de l'avis d'ASMR concernant le fondaparinux (Arixtra°) datant du 16/10/2002 :

" L'efficacité du fondaparinux (Arixtra°) est supérieure à celle de l'énoxaparine en terme de réduction des Thromboses Veineuses Profondes radiologiques dans le cadre d'un traitement préventif n'excédant pas 9 jours. La différence entre les 2 groupes en terme de mise en route d'un traitement curatif rend la comparaison difficile. En l'état actuel des données, il n'est pas possible de préciser le bénéfice clinique apporté par fondaparinux par rapport à l'énoxaparine " .

Cet avis paraît surprenant lorsqu'on prend connaissance du prix de ce médicament proposé pour environ 10,00Euros les 2,5 mg/0,5ml (90 Euros par patient pour une durée de 9 jours) par rapport aux Héparines de Bas Moléculaire bradées à l'hôpital. On peut légitimement s'interroger sur les arguments motivant le prix accordé à ce médicament. Faut-il démontrer " le plus " avec des données cliniques objectives et pertinentes ou suffit-il d'affirmer qu'on est un " pentasaccharide inhibant électivement le facteur Xa " ?

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

DEXTROPROPOXYPHENE:LE POINT SUR CET ANTALGIQUE DE PALIER (JL Montastruc)

A la suite de questions de beaucoup d'entre vous, nous proposons une mise au point actualisée de pharmacologie clinique du dextropropoxyphène. Cet antalgique opiacé (du palier 2 de la classification de l'OMS) est disponible en association avec le paracétamol dans Diantalvic°, Dialgirex° Gé, Algoced° Gé, Dextropropoxyphène-paracétamol MSD°, Di-Dolko° Gé, Diadupsan° Gé, Dioalgo° Gé. Cette même association est aussi présentée avec de la caféine (inutile et illogique) sous le nom de Propofan°. Plusieurs aspects méritent d'être rappelés :

Le dextropropoxyphène est un opiacé, de structure chimique proche de la méthadone ne déterminant pas, aux doses usuelles, de pharmacodépendance (il est inscrit sur la liste I). Mais, en cas d'usage prolongé, on voit fréquemment survenir une pharmacodépendance, difficile à distinguer des sujets abusant des antalgiques. A forte posologie, les effets psychodysléptiques s'objectivent avec le dextropropoxyphène, comme avec tous les opiacés.

Les intoxications (par prise volontaire ou non) au dextropropoxyphène se caractérisent par leur extrême gravité. On retrouve les signes morphiniques à type de dépression respiratoire, troubles de la conscience, myosis, collapsus, troubles du rythme cardiaque et toxicité centrale à type de crise comitiale. Ces effets du dextropropoxyphène sont fortement potentialisés par l'alcool et les autres dépresseurs centraux. Aux Etats-Unis d'Amérique, le dextropropoxyphène est classiquement une des causes les plus fréquentes de mort par surdosage médicamenteux.

La pertinence de l'association paracétamol + dextropropoxyphène mérite d'être discutée. Si sur le plan pharmacodynamique, l'association de deux antalgiques au mécanisme et au sites d'action différent est logique, il n'en n'est pas de même de l'aspect pharmacocinétique. Les deux principes actifs du Diantalvic° (et autres présentations) possèdent des demi-vies très différentes : celle du dextropropoxyphène est de 15 heures (et celle de son métabolite actif le norpropoxyphène de 23 heures). La demi-vie du paracétamol est de 2 heures. Une telle association n'a donc aucune logique pharmacologique car elle conduit à un risque d'accumulation du dextropropoxyphène, un opiacé en cas de prise prolongée et répétée. Par exemple, au bout de 4 jours, la concentration plasmatique de dextropropoxyphène est 5 à 7 fois celle notée après prise unique. On doit également rappeler que l'efficacité clinique antalgique (en terme de synergie de l'analgésie) de l'association paracétamol + dextropropoxyphène est mal évaluée (à la différence de celle utilisant la codéine).

On insiste depuis plusieurs années sur l'importance et la gravité des effets indésirables du dextropropoxyphène. Ceux-ci sont de plusieurs ordres :

* depuis plus de 20 ans, on connaît les anorectites nécrosantes en cas d'usage prolongé de suppositoires contenant du dextropropoxyphène. De tels effets indésirables et mésusages peuvent favorisés par une dépendance au dextropropoxyphène. Le traitement par suppositoires ne doit donc pas dépasser 10 jours.

* Le dextropropoxyphène détermine, par lui-même, des effets indésirables hépatiques comme vient de le rapporter, à partir de 4 cas français, le Centre de Pharmacovigilance de Saint-Etienne (Bergeron et al., Thérapie, 2002, 57, 464-472). Ces notifications françaises s'ajoutent à près de 30 autres cas internationaux. Les atteintes hépatiques, plus fréquentes chez les sujets âgés et les femmes, peuvent mimer une pathologie des voies biliaires mais être parfois plus silencieuses, voire asymptomatiques. Les examens biologiques montrent soit une cholestase, soit une cytolysse, soit une atteinte mixte. L'histologie met en évidence une cholestase centro-lobulaire parfois à type de cholangite. L'évolution est favorable à l'arrêt du médicament. Le mécanisme, encore discuté, évoque un phénomène immuno-allergique (par liaison covalente du métabolite réactif sur les protéines hépatiques) et un effet dose-dépendant.

L'association paracétamol + dextropropoxyphène s'avère donc doublement dangereuse sur le plan hépatique ! (effets indésirables hépatiques du paracétamol + ceux du dextropropoxyphène).

* Risque de céphalées : parmi les céphalées d'origine médicamenteuse, le premier rang revient, sans nul doute, aux médicaments antalgiques. Une enquête du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance en 2001 a montré la présence dans un tiers des observations de céphalées d'origine médicamenteuse du dextropropoxyphène.

* Risque d'hypoglycémie : au sein des hypoglycémies dues aux médicaments non hypoglycémisants, le dextropropoxyphène tient une place importante. On a rapporté de nombreuses observations d'hypoglycémie chez des sujets âgés, des insuffisants rénaux ou encore des toxicomanes utilisant des posologies élevées de dextropropoxyphène.

* Risque d'interactions médicamenteuses avec de nombreux produits dont en particulier la carbamazépine (Tegretol®). Cette association conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (troubles cérébelleux, troubles de la conscience...). Cette interaction s'explique par une inhibition du métabolisme hépatique de la carbamazépine par le dextropropoxyphène.

En définitive, l'ensemble de ces données souligne le mauvais rapport bénéfice/danger de l'association paracétamol + dextropropoxyphène par rapport à l'autre association du palier II de l'OMS, paracétamol + codéïne, mieux évaluée en terme d'efficacité comme de sécurité.

LES DIURETIQUES THIAZIDIQUES, ENCORE ET TOUJOURS DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE! (JL Montastruc)

Les résultats de l'étude ALLHAT, réalisée sur plus de 30.000 patients hypertendus âgés de 55 ans et plus, rappellent que les diurétiques sont parmi les médicaments dont le rapport bénéfice/danger reste le mieux établi dans le traitement de l'hypertension artérielle (JAMA, 2002, 288, 2981-97).

Cette étude a comparé 15.255 patients recevant le diurétique thiazidique, chlortalidone, 9.054 traités par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, lisinopril (Zestril®, Prinivil®) et 9.048 sous l'anticalcique de la famille des dihydropyridines, amlodipine (Amlor®).

Dans cet essai clinique, on ne retrouve aucune différence entre les trois antihypertenseurs sur le critère principal d'évaluation, un critère combiné (donc critiquable) associant survenue de maladies coronaires fatales et infarctus du myocarde non fatals. La chlortalidone prévient mieux que l'amlodipine la survenue de l'insuffisance cardiaque (d'environ 25 %). Les patients traités par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion ont 6 fois plus de risque de survenue de maladie cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance cardiaque que ceux traités par la chlortalidone. La pression sanguine artérielle systolique est significativement plus élevée sous l'anticalcique et l'inhibiteur de l'enzyme de conversion que sous le diurétique. En matière d'effet indésirable, on retrouve 4 fois plus d'angioedèmes sous lisinopril que sous chlortalidone.

Les auteurs de ce travail concluent : " les résultats d'ALLHAT indiquent que les diurétiques de type thiazidique doivent être considérés comme le premier traitement pharmacologique des patients hypertendus. On n'a pas fait mieux en matière d'abaissement de la pression sanguine artérielle, de réduction des complications cliniques et d'effets indésirables. De plus, les thiazidiques coûtent moins que les antihypertenseurs les plus récents ".

Comment comprendre, dès lors, que depuis plusieurs années, la chlortalidone seule (Hygroton®) ne figure plus parmi la liste des médicaments disponibles en France ? On ne la retrouve qu'associée à un bêta-bloquant : métoprolol dans Logroton®, aténolol dans Ténoretic®, oxprénolol dans Trasitensine®. A la place des médicaments bien étudiés et bien éprouvés, on préfère assurément, toujours et encore, les nouveaux produits, nécessairement insuffisamment connus. Mais, " tout nouveau n'est pas tout beau " et " tout nouveau est toujours plus cher " ! Un bel exemple d'incohérence de nos prescriptions de pays riche et d'inadaptation de l'offre pharmaceutique à la vraie demande médicale. Une fois encore, les médicaments les plus efficaces et les mieux évalués ne sont pas les plus prescrits ! Un nouveau sujet de réflexion de Pharmacologie Sociale. Les résultats de l'étude ALLHAT, réalisée sur plus de 30.000 patients hypertendus

âgés de 55 ans et plus, rappellent que les diurétiques sont parmi les médicaments dont le rapport bénéfice/danger reste le mieux établi dans le traitement de l'hypertension artérielle (JAMA, 2002, 288, 2981-97).

Cette étude a comparé 15.255 patients recevant le diurétique thiazidique, chlortalidone, 9.054 traités par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, lisinopril (Zestril°, Prinivil°) et 9.048 sous l'anticalcique de la famille des dihydropyridines, amlodipine (Amlor°).

Dans cet essai clinique, on ne retrouve aucune différence entre les trois antihypertenseurs sur le critère principal d'évaluation, un critère combiné (donc critiquable) associant survenue de maladies coronaires fatales et infarctus du myocarde non fatals. La chlortalidone prévient mieux que l'amlodipine la survenue de l'insuffisance cardiaque (d'environ 25 %). Les patients traités par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion ont 6 fois plus de risque de survenue de maladie cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance cardiaque que ceux traités par la chlortalidone. La pression sanguine artérielle systolique est significativement plus élevée sous l'anticalcique et l'inhibiteur de l'enzyme de conversion que sous le diurétique. En matière d'effet indésirable, on retrouve 4 fois plus d'angioedèmes sous lisonipril que sous chlortalidone.

Les auteurs de ce travail concluent : " les résultats d'ALLHAT indiquent que les diurétiques de type thiazidique doivent être considérés comme le premier traitement pharmacologique des patients hypertendus. On n'a pas fait mieux en matière d'abaissement de la pression sanguine artérielle, de réduction des complications cliniques et d'effets indésirables. De plus, les thiazidiques coûtent moins que les antihypertenseurs les plus récents ".

Comment comprendre, dès lors, que depuis plusieurs années, la chlortalidone seule (Hygroton°) ne figure plus parmi la liste des médicaments disponibles en France ? On ne la retrouve qu'associée à un bêta-bloquant : métoprolol dans Logroton°, aténolol dans Ténoretic°, oxprénolol dans Trasitensine°. A la place des médicaments bien étudiés et bien éprouvés, on préfère assurément, toujours et encore, les nouveaux produits, nécessairement insuffisamment connus. Mais, " tout nouveau n'est pas tout beau " et " tout nouveau est toujours plus cher " ! Un bel exemple d'incohérence de nos prescriptions de pays riche et d'inadaptation de l'offre pharmaceutique à la vraie demande médicale. Une fois encore, les médicaments les plus efficaces et les mieux évalués ne sont pas les plus prescrits ! Un nouveau sujet de réflexion de Pharmacologie Sociale.

ATTENTION A L'ASSOCIATION ATORVASTATINE + CLOPIDOGREL! **(A.Pathak, JM Senard)**

Le clopidogrel (Plavix°), antiagrégant plaquettaire est un promédicament métabolisé dans sa forme active par le cytochrome CYP 3A4. Des anesthésistes du Michigan (Lau et al., Circulation 2003 ; 107 : 32-7) rapportent la diminution de l'effet antiagrégant du clopidogrel lors de son association avec l'atorvastatine (Tahor°). Cette interaction s'explique par un mécanisme pharmacocinétique : l'atorvastatine, également un substrat du CYP3A4, empêche de manière compétitive la métabolisation du clopidogrel. Chez des patients sous clopidogrel, la statine " de choix " sera celle ayant fait la preuve de son " efficacité " dans les essais cliniques de morbi-mortalité (pravastatine, simvastatine) et celle non métabolisée par la voie du CYP 3 A4 , tout ceci sous couvert d' une surveillance de la fonction plaquettaire.

MEDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

HYPERTENSION ARTERIELLE GRAVIDIQUE ET ACIDE FOLIQUE (C. Damase-Michel)

Une équipe de pharmaco-épidémiologistes de Boston (Hernandez-Diaz et al, Am J Epidemiol, 2002, 156 : 806-12) a étudié l'association entre hypertension artérielle gravidique et supplémentation en acide folique. Plus de 2000 jeunes mères d'enfants non malformés ont été interrogées dans les 6 mois suivant la naissance de leur enfant. Le questionnaire portait sur des facteurs sociodémographiques, médicaux, la survenue d'une hypertension gravidique (avec ou sans pré-éclampsie) et l'utilisation de vitamines pendant la grossesse. Environ 10% des femmes interrogées (204) rapportent une hypertension gravidique (survenue après la 20ème semaine de gestation). Après ajustement sur le poids, la parité, les grossesses multiples, le diabète, le tabac, le niveau d'études et les revenus du foyer, le risque de développer une hypertension gravidique est moindre chez les femmes prenant de l'acide folique par rapport à celles n'en prenant pas (Risque relatif : 0,55 ; intervalle de confiance : 0,39 -0,79). On savait déjà que l'acide folique réduisait le risque d'anomalie du tube neural en prévention primaire et secondaire... Voici encore une " bonne raison " de recommander une supplémentation aux femmes désirant une grossesse !

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

TABAC, CAFE ET PARKINSON (C Brefel-Courbon)

Les fumeurs de tabac et les consommateurs de café sont protégés contre la survenue de maladie de Parkinson : il s'agit des conclusions d'une méta-analyse (Ann Neurol, 2002, 52 : 276-284) combinant les résultats de 44 études type cas-témoin et de 4 études de cohortes portant sur la consommation tabagique. Le risque de survenue de maladie de Parkinson est réduit de 60% chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs (risque relatif : 0.39, IC à 95% : 0.32-0.47) et de 20% chez les anciens fumeurs (risque relatif : 0.80 [0.69-0.93]. De plus, chaque 10 paquets-années détermine une réduction de risque de 20%.

L'association entre maladie de parkinson et consommation de café a été évaluée à partir de 8 études cas-témoins et 5 études de cohortes. Le risque de développer une maladie de Parkinson est 30% plus faible parmi les consommateurs réguliers de café par rapport aux non consommateurs (risque relatif =0.69, IC 95% :[0.59-0.80]). Chaque tasse de café/jour supplémentaire s'associe à une réduction de risque de 10%.

Au total, la consommation de cigarettes et de café est inversement corrélée avec le risque de maladie de Parkinson. La compréhension physiopathologique de ces associations reste à préciser. Chez l'animal, la fumée de cigarette réduirait certaines neurotoxines impliquées dans la mort cellulaire et la nicotine préviendrait l'apparition de la maladie. De même, certaines études expérimentales animales suggèrent un effet neuroprotecteur de la caféine chez la souris rendue parkinsonienne par le MPTP. S'il est difficile de préconiser comme thérapeutique le tabagisme, on peut discuter l'administration de caféine. On attend le résultat des études actuellement en cours chez le patient parkinsonien.

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE CHEZ LES JOUEURS DE FOOTBALL DU CALCIO(JUVENTUS TURIN)

(G.Durrieu)

La presse " grand public "(Le Monde, 15 /01/2003 ; Libération, 6/01/2003) a publié les résultats préliminaires d'une enquête menée par un magistrat italien à la suite d'un scandale, plus connu sous le nom de l'affaire des " veuves du Calcio ". Le magistrat a enquêté sur les morts suspectes observées chez les joueurs de football de la Juventus Turin. Ce travail a porté sur 24 000 footballeurs italiens professionnels du Calcio ayant joué entre les années 1960 et 1996. Dans cette population, les taux de victimes de cancer du colon, du foie et du pancréas atteindraient des valeurs 2 fois plus élevées que celles observées dans la population normale : 13 cas de cancer du colon contre 6 attendus, 9 cas de cancer du foie contre 4 attendus et 10 cas de cancer au pancréas contre 5 attendus. L'enquête a révélé un autre fait surprenant : la déclaration de 45 cas de sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot), appelée aussi aux Etats Unis " maladie de Lou Gehrig " en référence à un joueur de base-ball légendaire mort en 1941. Le chiffre attendu pour cette affection avait été évalué à 1 cas. Une relation entre la fréquence anormale de ces pathologies et la prise de produits dopants est bien sûr suspectée. La publication prochaine de ces travaux dans une revue scientifique est attendue. Elle devrait apporter, en particulier pour la méthodologie utilisée, le complément d'informations nécessaires pour valider ces données.

PHARMACODEPENDANCE

CANNABIS ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES

(I. Lacroix)

Plusieurs études ont montré l'existence d'un lien entre consommation de cannabis et troubles psychiatriques (schizophrénie, dépression). Elles n'ont cependant pas permis de savoir si le cannabis constitue un facteur déclenchant de la maladie ou si la pathologie psychiatrique préexistante contribue à la consommation accrue de cannabis. Elles n'ont pas non plus écarté la responsabilité des substances associées au cannabis. Trois nouvelles études, publiées dans le British Medical Journal du 23 novembre, tentent de répondre à ces interrogations.

Un premier travail, reprenant les données concernant 50 087 suédois convoqués pour effectuer leur service militaire et suivis pendant 27 ans (de 1969 à 1996), trouve un risque accru de schizophrénie (RC=1.2 [1.1-1.4] pour les consommateurs en général, RC=6.7 [2.1-21.7] pour plus de 50 prises de cannabis durant la période de suivi) chez les consommateurs de cannabis, indépendamment de la consommation d'autres substances psychoactives.

Une équipe australienne a suivi 1601 étudiants de 14-15 ans pendant 7 ans (de 1992 à 1998). 60% des sujets ont expérimenté le cannabis avant l'âge de 20 ans (dont 7% de façon régulière). Les auteurs constatent une augmentation du risque de dépression et d'anxiété (RC=5,6 [2.6-12]) chez les jeunes filles consommatrices quotidiennes de cannabis, indépendamment de la prise d'autres substances (alcool, amphétamines, héroïne, LSD...).

La dernière étude, réalisée en Nouvelle Zélande, a suivi de façon prospective 1307 sujets inclus à l'âge de 11 ans et revus à 15, 18 et 26 ans. 35% ont utilisé du cannabis avant l'âge de 18 ans. Les auteurs observent une augmentation du risque de " symptômes psychiatriques schizophréniques " (Rc=4.5 [1.11-18.21]) chez les jeunes ayant débuté leur consommation avant 15 ans. On ne retrouve plus cette augmentation de risque après ajustement du Rapport de Côté sur la présence de troubles psychiatriques au moment de l'inclusion (à 11 ans).

Ces différentes publications confirment l'existence d'un lien entre troubles psychiatriques et cannabis sans permettre de conclure de façon définitive sur la responsabilité étiologique du cannabis.

BREVES DE PHARMACODEPENDANCE(H. Bagheri)

- **Erythroblastopénies sous époétine** : au 30 septembre 2002, on a répertorié 179 cas suspects d'érythroblastopénie au niveau mondial chez des insuffisants rénaux chroniques (IRC) traités par époétine alfa (Eprex^o) par voie sous-cutanée. Ces erythroblastopenies sont survenues dans un délai variable allant de 4 à 25 mois (www.afssaps.sante.fr) . Cette voie d'utilisation est désormais contre-indiquée chez les IRC. Une seule observation a été rapportée en dehors de l'indication IRC. A ce jour, l'incidence de cet effet indésirable avec les autres époétines s'avère plus faible. Le mécanisme n'est pas élucidé : un défaut de stabilité lié au retrait d'albumine humaine de la composition et de mauvaises conditions de conservation restent discutés.

-**Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause**: à la suite de publications des études récentes sur le risque d'augmentation du cancer chez les femmes traitées par un THS, l'AFSSAPS a diffusé sur son site (www.afssaps.sante.fr) une synthèse de données évaluant le bénéfice et le risque du THS.

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. 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).

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.