

Association nationale des Assistants et Anciens Assistants en pharmacie hospitalière

Assiphar

Bulletin n°16 – septembre 2004

LE MOT DU PRESIDENT

Chers amis,

Rappelez vous, juin 2004, nous nous sommes réunis à Rueil Malmaison pour une nouvelle journée de formation. Ainsi vous trouverez le nouveau bulletin, le numéro 16 rédigé par les nouveaux membres du Bureau. Ce nouveau Bureau accueille donc trois nouvelles drôles de dames : Christelle, Emmanuelle et Elise. Quant à moi je récupère le flambeau de la flamme olympassipharique de notre ancienne Présidente. Mireille nous te remercions de cette présidence que tu as dirigée avec rigueur et humour.

Ce bulletin est destiné à vous rapporter les éléments forts des différents intervenants de cette journée. Nous les remercions de leur active participation. Néanmoins la qualité des orateurs ne peut vous être ici intégralement retranscrite. Le thème de la psychiatrie a été abordé dans la matinée et plus particulièrement la schizophrénie et la maladie d'Alzheimer. L'après-midi, deux dossiers ont été exposés : le Crestor®, la nouvelle statine à la mode et les dispositifs médicaux du système cardio-vasculaire.

Rappelez vous, juin 1995, une poignée d'assistants dynamiques, motivés (merci Hervé Trout !) fondent une association : l'ASSIPHAR. Leur concept : promouvoir l'assistantat en pharmacie hospitalière et la formation professionnelle des assistants. Pratiquement 10 ans après, leur objectif est largement atteint. Et pour cause, nous nous apprêtons à fêter ce digne anniversaire avec tous les membres depuis la genèse de notre belle association. Quand ça ? début septembre 2005. Nous vous communiquerons la date précise de ce week-end de festivités dans quelques semaines. N'oubliez pas de la noter dans vos agendas. Ce sera véritablement mémorable. Un élément important : la bonne humeur sera requise !

Schizophrénie et Maladie d'Alzheimer : où en est-on ?

Le patient psychotique et la schizophrénie : aspects cliniques

Dr J.Y. LOZE, Médecin de recherche clinique, laboratoires BMS

La schizophrénie est une maladie mentale chronique grave. Elle perturbe profondément le rapport à la réalité du patient; elle est à l'origine de situations personnelles et familiales dramatiques. On ne guérit pas de la schizophrénie, mais on peut espérer une rémission, à savoir une insertion dans le tissu social.

Définitions :

Au 19ème siècle, Bleuler a introduit cette notion de schizophrénie (schizein + phrèn) en expliquant cette notion

de dissociation mentale dans le domaine des idées, de l'affect, du développement psychomoteur.

Pathogénie : Nombreuses hypothèses à ce sujet (hypothèse infectieuse, facteurs environnementaux ou génétiques)

Epidémiologie : prévalence : 1% de la population au niveau mondial

Incidence : 0,2 à 0,6 pour mille, avec une tendance à la baisse.

En France, on compte 300 000 schizophrènes, dont 225 000 sont traités et pris en charge.

Le coût de la prise en charge est élevé. Il est représenté par les coûts directs médicaux (hospitalisations, consultations, traitements....) et non médicaux (prise en charge sociale) et par les coûts indirects tel que la perte de productivité, les coûts supportés par la communauté.....A titre indicatif un coût annuel direct de la prise en charge en 1992 d'un patient était de 8805 Euros.

Age de début de la maladie :

Il s'agit d'une maladie de l'adulte jeune aux alentours de 20 ans.

(avant 16 ans , on parle de schizophrénie d'âge de début précoce et après 45 ans de schizophrénie d'âge de début tardif). L'âge de début est plus tardif chez la femme.

Les critères diagnostiques se définissent par :

- une perturbation grave de la vie psychique durant au moins 6 mois avec des signes et des symptômes caractéristiques évoluant pendant une période d'au moins 1 mois (troubles psychotiques),
- un dysfonctionnement social ou une perturbation des activités et une élimination de toute autre cause.

Les symptômes caractéristiques présents lors de la phase d'état sont : les idées délirantes, les hallucinations, le discours désorganisé, le comportement désorganisé ou catatonique, les symptômes négatifs (émoussement affectif, perte de volonté...).

Le patient schizophrénique peut présenter les deux types de symptômes (positifs et négatifs) avec la même importance. Parfois les symptômes négatifs prédominent ; le patient présente alors un repli inexpliqué.

Classification des schizophrénies :

5 sous types sont définis en fonction de la prédominance de la symptomatologie :

type paranoïde, type désorganisé, type catatonique, type indifférencié et type résiduel.

L'évolution de la maladie se caractérise par des rechutes : évolution épisodique avec symptômes résiduels entre les épisodes, sans symptômes résiduels entre les épisodes, en rémission partielle ou continue.

Pronostic de la maladie :

La schizophrénie est une maladie grave et chronique : 74 % des patients vivent des aides sociales ; 12 % seulement des patients en âge de travailler ont une activité professionnelle.

On note parmi ces patients une surconsommation de toxiques. La surmortalité est 2 fois plus importante que dans la population générale et due notamment à des maladies cardio-vasculaires et morts violentes. 38% des causes de décès sont imputables au suicide.

L'espérance de vie des patients est réduite de 20% par rapport à la population générale.

Facteurs de bon pronostic de la maladie :

Mode de début aiguë, âge de début tardif, sexe féminin, troubles de l'humeur associés, phases actives brèves, bon fonctionnement entre les épisodes, symptômes résiduels minimes, absence d'anomalies cérébrales structurelles, pas d'anomalies neurologiques, pas d'antécédents familiaux de schizophrénie.

Principes du traitement :

Il repose essentiellement sur la prescription d'antipsychotiques :

- Antipsychotiques classiques, les plus anciens, efficaces mais souvent mal tolérés (ex chlorpromazine)

- Antipsychotiques atypiques, plus récents, tout aussi efficaces et mieux tolérés (rispéridone, olanzapine ..)

Seule la clozapine a une efficacité reconnue en cas de résistance à deux traitements consécutifs bien conduits.

La mise en place du traitement doit être la plus précoce possible.

En pratique il peut s'écouler plusieurs semaines, voire plusieurs mois, ce qui explique une mise en place souvent tardive.

Le choix du produit se fait en fonction des symptômes, de l'histoire du patient ; les neuroleptiques atypiques sont préférés.

Le délai d'action des médicaments est variable selon les individus. L'agitation et l'angoisse vont céder en premier ; le délire et les hallucinations sont plus longs à céder

La durée de traitement est très longue ; la durée de la cure est difficile à codifier. Schématiquement, il est préconisé 1 à 2 ans de traitement après le premier accès, au moins 2 ans après le 2^{ème} accès. Si on a plus de 2 accès se pose la question d'un traitement à vie ; de même après 3 à 5 ans de parfaite stabilité on peut imaginer une diminution des posologies, voire même un arrêt du traitement. Mais en pratique, les psychiatres ont beaucoup de mal à arrêter le traitement.

En phase aiguë, on recommande des posologies élevées, d'utiliser la forme buvable ou oro-dispersible et d'associer un sédatif. Le recours à la voie IM peut être nécessaire, et la surveillance médicale doit être stricte.

En phase d'équilibration, on ne donnera qu'un seul antipsychotique (mais ceci est difficile à réaliser), la posologie minimale efficace sera recherchée, le nombre de prises quotidiennes est réduit et les formes gélules ou comprimés seront utilisées ; le recours à la forme retard est utile en cas de mauvaise compliance.

Les principaux effets indésirables des antipsychotiques sont les effets sur les capacités cognitives, surtout observés en phase aiguë. On retrouve les dyskinésies aiguës, le syndrome parkinsonien, l'akathisie (impatiences) et les dyskinésies tardives. La prise de poids peut être importante, s'ajoutent un syndrome d'aménorrhée et galactorrhée, l'apparition d'un diabète ou d'une intolérance au glucose chez les patients prédisposés, troubles du rythme cardiaque et le syndrome malin des neuroleptiques. La clozapine présente une toxicité hématologique spécifique (agranulocytose).



© Joubert / BSIP

La schizophrénie : aspects thérapeutiques

Dr. ODOU, pharmacien hospitalier, Dunkerque

Les neuroleptiques sont des psycholeptiques qui provoquent:

- 1) la création d'un état d'indifférence psychomotrice (neutralité émotionnelle, lenteur des mouvements, baisse de l'initiative) sans altération de la conscience et de l'activité intellectuelle.
- 2) une action inhibitrice des états d'excitation, d'agressivité, d'agitation et réduction des états maniaques.
- 3) une réduction des symptômes des psychoses aiguës et chroniques.
- 4) des effets secondaires neurologiques et neurovégétatifs
- 5) et qui ont une action sous corticale dominante

Pendant des décennies, la thérapeutique des troubles psychotiques et de la schizophrénie a été fondée sur **l'hypothèse de l'hyperdopaminergie** et l'utilisation des **neuroleptiques «classiques»** à propriétés anti-dopaminergiques, mais bloquant sans spécificité une large variété de récepteurs, responsables des effets thérapeutiques, mais également de nombreux effets indésirables.

MECANISME D'ACTION DES NEUROLEPTIQUES

Sur le système dopaminergique

Effets antidopaminergiques par blocage des récepteurs dopaminergiques centraux post et pré-synaptiques ayant une action sur 4 voies :

- **Aires méso- limbique et méso-corticale** entraînant des effets antipsychotiques et antidéficitaires, et ayant des impacts sur la cognition
- **Effets sur la zone nigrostriée** entraînant des effets moteurs extrapyramidaux
- **Voie tubéro-infundibulaire** entraînant des effets neuro-endocriniens

Sur les 5 sous-types de récepteurs D1 à D5, les Neuroleptiques conventionnels bloquent D1 et particulièrement D2 non sélectivement. Les taux sanguins sont corrélés au blocage et le blocage est lui-même corrélé à l'activité neurologique.

Sur le système noradrénergique

Le blocage des récepteurs α centraux et périphériques entraîne une modulation de la transmission dopaminergique. On peut observer en conséquence une augmentation de l'expression de D1 (rôle dans mémoire de travail), un effet favorable sur les signes déficients (synergie D1-D2) ainsi que sur les signes négatifs et symptômes anxio-dépressifs (transmission sérotoninergique favorisée), ainsi que des effets indésirables centraux (sédation) et périphériques

(hypotension artérielle, tachycardie) par effet adrénolytique $\alpha 1$.

Sur le système cholinergique

Ils ont un rôle sur l'équilibre de balance acetylcholine/dopamine et ont des effets parasympatholytiques ou anticholinergiques centraux (troubles cognitifs, de la mémoire) et périphériques

Sur les récepteurs histaminiques H1: antagonisme (sédation, augmentation de l'appétit, gain de poids)

Sur le système glutamatergique: rôle dans la balance glutamate/dopamine

Hypothèse dopaminergique et schizophrénie

La schizophrénie est associée à une hypodopaminergie mésocorticale (D1) responsable de symptômes déficients ainsi qu'une hyperactivité dopaminergique mésolimbique responsable de symptômes productifs (D2 et D4) et de symptômes déficients (D3).

D'autre part, la Schizophrénie est associée à une diminution de nombre de récepteurs 5HT2a dans cortex frontal, suite à un hyperfonctionnement sérotoninergique.

De ce fait la **Balance dopamine/sérotinine est perturbée.**

Action des Neuroleptiques

➔ Action antidopaminergique principale :

Tous bloquent D2 : aux doses thérapeutiques (occupation de 65 à 70% des récepteurs, avec effet thérapeutique sans effets indésirables), on observe un blocage préférentiel mésolimbique responsable de l'action anti-productive.

Tous, sauf amisulpride ont une affinité D1 ce qui régule le fonctionnement des D2)

Tous bloquent D3, surtout amisulpride ce qui est responsable de l'action anti-déficiente

Tous sauf amisulpride bloquent D4 ce qui entraîne une action antiproduitve.

➔ Action antisérotoninergique :

Le blocage des récepteurs 5HT2a situés sur les neurones dopaminergiques facilite la libération de dopamine et entraîne une activité antidéficiente par réduction de l'hypodopaminergie préfrontale.

L'action sur les récepteurs 5HT2c pourrait être responsable de l'anxiolyse et de la diminution de prolactinémie, mais aussi d'un effet indésirable : le gain de poids.

DES NEUROLEPTIQUES AUX ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

Les objectifs du développement des « nouveaux » neuroleptiques dits « atypiques » sont les suivants :

- Avoir une action antipsychotique à doses qui n'induisent que peu ou pas d'effets extrapyramidaux.
- Avoir une efficacité aussi bien sur symptômes positifs que négatifs et déficients, ainsi que cognitifs.

- Avoir une absence d'augmentation de sécrétion de prolactine.
- Avoir une absence de dyskinésies et dystonies tardives.
- Avoir une localisation de l'action différente des NL classiques.
- Avoir une balance entre activité antidopaminergique et antisérotoninergique (hypothèse d'une dysrégulation de la balance 5HT/Dopamine).
- Avoir des effets antidépresseurs et normothymiques

Principaux neuroleptiques dits atypiques :

Amisulpride (SOLIAN*), Clozapine (LEPONEX*), Risperidone (RISPERDAL*), Olanzapine (ZYPREXA*), Aripiprazole (ABILIFY®)

En développement : Quétiapine (SEROQUEL), Ziprasidone (ZELDOX), Sertindole (SERLECT*), Ziprasidone (ZELDOX*), Zotépine.*

Ils présentent selon les molécules des profils pharmacologiques très différents selon leur affinité pour les différents récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques ou encore histaminiques, ce qui permet d'expliquer les différences d'activité.

En conséquence il n'y a **pas de substitution possible** des ces neuroleptiques.

La référence dans un dossier pharmaceutique reste l'halopéridol.

Le dernier né, l'Aripiprazole, possède un profil pharmacologique particulier : c'est un agoniste partiel. Son activité est fonction de l'environnement (avec ou sans agoniste). Il appartient à la « Classe des stabilisateurs de la dopamine », ce qui entraîne selon le besoin un effet antagoniste antiproductif ou au contraire un effet agoniste antidéficitaire, et peu d'effets extrapyramidaux, ni d'hyperprolactinémie.

TOLERANCE DES ANTIPSYCHOTIQUES

Profil d'effets indésirables des neuroleptiques:

- Sédation
- Effets neurologiques
- Augmentation de la prolactinémie / troubles sexuels
- Prise de poids
- Perturbations métaboliques: hyperglycémie, hyperlipémie, hypercholestérolémie
- Effets anticholinergiques – Effets cardiovasculaires

De même, le profil d'effets indésirables est très variable d'une molécule à une autre et peut être dose dépendant.

Concernant l'**hyperglycémie**, il est important de savoir que les schizophrènes ont un risque de diabète et que les antipsychotiques augmenteraient ce risque.

Les mécanismes invoqués seraient une sensibilité à l'insuline diminuée (indépendant du traitement), une résistance à l'insuline augmentée (liée au traitement antipsychotique, avec risque accru de diabète réversible à

l'arrêt du traitement), des effets des APA sur les récepteurs à la sérotonine (blocage 5HT1a) entraînant la réduction de capacité de réponse des cellules β du pancréas, une prise de poids et une toxicité pancréatique des médicaments.

Les facteurs de risque retrouvés sont obésité, facteurs ethniques, antécédents familiaux et personnels de diabète ou d'hypertension; prise de poids durant le traitement, réduction d'activité physique, mauvaise alimentation, maladies concomitantes, traitements associés (divalproate, lithium..)

De ce fait, une surveillance du poids, index de masse corporelle, bilan lipidique, glycémie (surtout sous clozapine et olanzapine) est recommandée chez patients sous APA.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les APA sont pour la plupart métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes P450: 1A2 (clozapine, olanzapine), 2D6 (rispéridone, olanzapine, aripiprazole), 3A4 (clozapine, rispéridone, aripiprazole), ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses, notamment avec le traitement somatique.

Les associations avec les antipsychotiques contre-indiquées ou déconseillées inscrites au Vidal® sont peu nombreuses : **alcool, antiparkinsoniens dopaminergiques (sauf pour dropréridol, thioxanthène, antipsychotique atypique), L Dopa** (sauf pour pimozide, clozapine et olanzapine), **sultopride** (pour les phénothiazines), **Lithium** (pour Chlorpromazine, fluphénazine, thioridazine, dropréridol, halopéridol), et pour le sultopridespécifiquement: **antiarythmique de classe I, antidépresseurs imipraminiques, bradycardisants, amiodarone, bépridil, dysopyramide, érythromycine IV, quinidiniques, sotalol, vincamine.**

En revanche, il existe de nombreuses associations à prendre en compte ou entraînant des précautions d'emploi.

CHOIX D'UNE VOIE D'ADMINISTRATION

1) Les formes orales sèches ne sont pas toujours acceptées par les schizophrènes: traitement quotidien par comprimés monotone et fastidieux d'où des prises parfois anarchiques: massives ou plus fréquemment oubliés, +/- volontaires.

Les formes orales liquides permettent une adaptation fine et précise en fonction de l'évolution clinique, et peut favoriser l'observance notamment grâce au ressenti par le patient d'une certaine personnalisation du traitement. Elles ont un intérêt lorsque les patients sont réfractaires au traitement, refusant ou feignant de prendre le médicament.

Mais les 2 inconvénients majeurs de ces formes sont :

- les problèmes d'instabilité physico-chimique (incompatibilités ou préparation à l'avance)
- les problèmes d'hygiène des flacons entamés, surtout en milieu hospitalier.

2) Les formes injectables à libération immédiate sont utilisées principalement par voie IM, pour débiter un traitement si patient trop réticent à la voie orale, ou en cas de violence, la voie IM pour sa rapidité d'action.

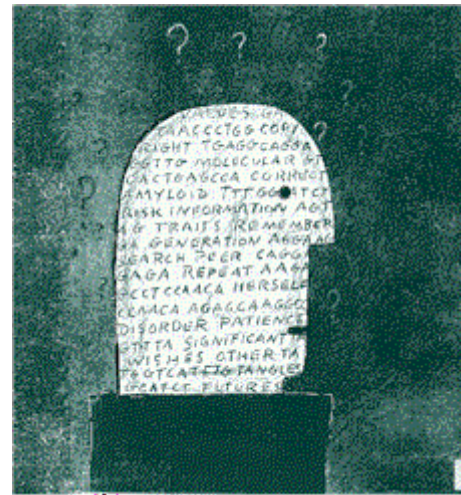
→ **ZYPREXA IM ®** : traitement des psychoses agitées

3) Les formes injectables à libération prolongée, souvent improprement appelées "retard", sont efficaces entre 2 et 4 semaines. Elles sont principalement indiquées chez les patients réfractaires aux antipsychotiques oraux ou ayant fait l'objet de nombreuses rechutes sous thérapeutiques orales alors que la pathologie était stabilisée en milieu hospitalier.

→ **Risperidal Constat**® 1 injection tous les 15 jours si traitement oral plus possible

L'intérêt réside essentiellement dans le taux d'observance nettement amélioré (taux d'inobservance de 10 à 15 % après 2 ans de traitement contre 40 à 60 % après 6 semaines de traitement oral), ce qui est corrélé à un nombre de rechute nettement diminué.

Il y a néanmoins des inconvénients : la longue durée d'imprégnation en cas d'effet indésirable grave ainsi que la formation de granulomes invalidants en cas d'injections répétées.



La maladie d'Alzheimer : aspects cliniques

Dr. Dujardin, neurologue, Evreux

Rôle du glutamate au niveau du système nerveux central

Le glutamate est un des principaux neuromédiateurs excitateurs du Système Nerveux Central (SNC), en particulier dans l'hippocampe. A ce niveau, sa neurotoxicité affecte l'apprentissage et la mémoire.

Il existe 4 types de récepteurs activés par le glutamate :

- NMDA
- AMPA
- Récepteur kainate
- Récepteur métabotropique = mGLU

Physiologiquement :

Au repos, le neurone post-synaptique est polarisé et les ions Mg^{2+} bloquent le canal cationique des récepteurs NMDA. La concentration intracellulaire de Ca^{2+} dans le neurone post-synaptique est faible. Le neurone post-synaptique ne reçoit aucun signal, de sorte que le bruit de fond est faible.

En cas d'activation pré-synaptique, le neurone pré-synaptique libère transitoirement du glutamate. Il s'ensuit une dépolarisation de la membrane post-synaptique. Cette dépolarisation provoque à son tour un déplacement voltage-dépendant des ions Mg^{2+} . Le canal n'étant plus bloqué, les ions Ca^{2+} entrent dans le neurone post-synaptique. L'élévation de la concentration de Ca^{2+} déclenche une cascade de signaux qui facilite la mémorisation et l'apprentissage.

En présence de troubles neuro-dégénératifs du SNC, tels que la maladie d'Alzheimer :

On observe une libération pathologique et soutenue de glutamate par les neurones. La dépolarisation est suffisante pour déplacer quelques ions Mg^{2+} des canaux du récepteur NMDA. L'entrée dans le neurone post-synaptique, par l'intermédiaire des canaux ioniques, des ions Ca^{2+} est alors accentuée. La concentration en ions Ca^{2+} augmente suffisamment pour déclencher les cascades de signaux inappropriés créant un bruit de fond néfaste.

Qu'est-ce que la mémantine ?

C'est un antagoniste non compétitif, à affinité modérée des récepteurs NMDA glutamate, qui agirait en tant que régulateur de ce bruit de fond. Vieux produit (de plus de 20 ans), il est dérivé de l'amantadine (agoniste dopaminergique utilisé dans la maladie de Parkinson).

Au repos, la substance active de la mémantine, le 3,5-diméthyl-l-adamantamine hydrochloride se lie au récepteur NMDA et bloque son canal ionique de façon voltage-dépendante. La libération pathologique soutenue de glutamate par les neurones se poursuit. La concentration est suffisante pour déplacer les ions Mg^{2+} des canaux récepteurs NMDA, mais insuffisante pour déplacer la mémantine. Les canaux ioniques demeurent bloqués de sorte que la concentration post-synaptique du calcium, et donc le bruit de fond, restent faibles.

En cas d'activation pré-synaptique, comme dans les neurones normaux au cours des processus d'apprentissage et de mémorisation, le glutamate est transitoirement libéré dans la synapse. La dépolarisation est alors suffisante pour déplacer transitoirement la mémantine du canal ionique. La mémantine a une cinétique de blocage/déblocage rapide. Le canal n'étant plus bloqué, les ions Ca^{2+} entrent dans le neurone post-synaptique. L'élévation de la concentration du

Ca²⁺ déclenche une cascade de signaux qui facilite la mémorisation et l'apprentissage.

De 1999 à 2002, 7 études cliniques versus placebo ont été conduites, sur des patients diagnostiqués Alzheimer ou/et démences vasculaires. L'évaluation a été faite selon les études sur une période de 6 à 28 semaines, ce qui est suffisant pour démontrer un gain. Les résultats lus de façon globale montrent une amélioration significative de l'état clinique global, de l'état fonctionnel, de l'état comportemental, de l'autonomie, de l'état cognitif et de la vigilance. On peut cependant regretter, que dans toutes ces études, le MMSE (Mini Mental State Examination) des patients soit inférieur à 15 (peut-être pour se positionner hors du champ des anticholinestérasiques où MMSE < 26), car c'est donc dans cette population que l'AMM a été accordée, alors que cette molécule est intéressante dans les autres formes de la maladie (moins sévère).

Pourquoi est-ce que la mémantine ne marche pas tout le temps ?

D'après les études cliniques, plus de 10% des patients sous placebo sont améliorés versus 30% sous mémantine. Il en reste donc 70% qui n'ont aucun bénéfice.

La maladie d'Alzheimer ne se résume pas à un problème membranaire. Il existe également une surcharge des cellules nerveuses en substance amyloïde. D'autre part, 2 notions sont à prendre en compte :

- La notion de réserve cérébrale, liée au nombre de neurones et à l'importance de l'arborisation dendritique, capital de départ et acquis « éducationnels », qui s'amointrissent modérément avec les années.
- La notion de réserve cognitive, liée à la « plasticité neuronale », à savoir la création de nouveaux circuits neuronaux, faisant appel au recrutement d'autres régions cérébrales, à l'établissement de nouvelles stratégies alternatives, par le biais de nouvelles connexions synaptiques.

Ainsi, meilleure est la réserve neuronale et meilleure est la réserve cognitive, meilleurs sont les résultats globaux des traitements. Mais gagner 10% de 100 est moins intéressant que gagner les mêmes 10% de 10. C'est probablement une explication de la plus grande efficacité de ces médicaments sur les sujets les plus faibles.

Conclusion

En pratique, quand ce traitement marche, il marche très bien et à l'inverse, il ne sert à rien de maintenir un traitement inefficace. Les résultats sont encore meilleurs en association aux anticholinestérasiques (études récentes très démonstratives en particulier avec le donepezil et la galantamine). Il est nécessaire de prévenir l'entourage des patients lorsqu'un traitement par EBIXA® est initié, en raison d'une phase d'excitation importante au départ.

La maladie d'Alzheimer : aspects thérapeutiques

Dr. ODOU, pharmacien hospitalier, Dunkerque

En l'absence de thérapeutiques spécifiques curatives et préventives de la maladie d'Alzheimer, le traitement reste symptomatique. La prise en charge est multifactorielle et les traitements actuels ont pour objectif d'améliorer le bien-être et la qualité de vie des patients et tenter de rendre l'aggravation la plus lente possible.

Traitements symptomatiques des troubles du comportement

Ils permettent de réguler le comportement du patient, mais sont susceptibles d'aggraver les troubles cognitifs.

1) Les neuroleptiques

Ils permettent de traiter les symptômes hallucinatoires, les épisodes délirants et les troubles du sommeil.

Ex : NOZINAN®, LARGACTIL®, MELLERIL®, HALDOL®, ZYPREXA®, RISPERDAL®

2) Les anxiolytiques et les hypnotiques

Par leur action sédatrice, ils sont efficaces dans les troubles du sommeil (préférer STILNOX® à IMOVANE®). L'anxiété et l'agitation répondent bien aux anxiolytiques à demi-vie courte. Les benzodiazépines peuvent favoriser la survenue d'un état confusionnel, les molécules les moins sédatrices sont donc à préférer (XANAX®, BUSPAR®, ATARAX®).

3) Les antidépresseurs

Le début des troubles de la maladie d'Alzheimer est souvent accompagné d'un syndrome dépressif réactionnel. Son traitement améliore les fonctions cognitives et peut éviter un syndrome confusionnel et le sentiment d'abandon. Le choix du médicament doit se porter sur des molécules ne provoquant pas d'hypotension orthostatique et ayant une faible activité anticholinergique. Le traitement doit être réévalué régulièrement.

Ex : PROZAC®, FLOXYFRAL®, STABLON®, ATHYMIL®

4) Les vasodilatateurs et les anti-ischémiques pour les troubles cognitifs

Les démences séniles seraient dues à une insuffisance circulatoire cérébrale, ce qui augmenterait le débit cérébral. La majorité des molécules sont efficaces sur les troubles mnésiques expérimentaux, mais les essais thérapeutiques sont contradictoires. Les vasodilatateurs les plus anciennement utilisés n'ont aucune action spécifique sur la circulation cérébrale, ils améliorent modestement les tests cognitifs. Ils sont utilisables en adjuvant, quand la maladie d'Alzheimer est associée à une atteinte vasculaire. Un seul médicament doit être prescrit. Si le malade n'est pas amélioré de façon perceptible au bout de quelques semaines

ou quelques mois, il doit être remplacé par une molécule à mode d'action différent.

Ex : dihydroergotoxine, naftidrofuryl PRAXILENE® (300 mg / j), raubasine DUXIL®, vinburnine CERVOXAN®, nicergoline SERMION®, TANAKAN® (de nouveaux essais montrent que l'extrait de Ginko Biloba serait neuroprotecteur, anti-radicaux libre en agissant sur la peroxydation lipidique), piracetam NOOTROPYL® (8 g / j pendant une longue période)

Traitements symptomatiques substitutifs des déficits en neurotransmetteurs

Selon les recommandations de l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments, l'efficacité d'un médicament pour le traitement de la maladie d'Alzheimer doit être démontrée dans 2 études sur les 3 critères suivants : amélioration des capacités cognitives, amélioration de l'impression globale des soignants et de l'entourage et amélioration de la capacité à réaliser les actes de la vie quotidienne. Pour chaque critère, des échelles d'évaluation sont utilisées : ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale, cognitive part), MMSE, CIBIC (Clinician's Interview-based Impression of Change), IADL (Instrumental Activity of Daily Living) et PDS (Progressive Deterioration Scale). L'amélioration observée correspond à une moindre détérioration de l'état des patients par rapport au cours normal de la maladie.

Tableau récapitulatif:

	CORRECTEURS DU DEFICIT CHOLINERGIQUE				
	COGNEX®	ARICEPT®	EXELON®	REMINYL®	EBIXA®
DCI	Tacrine	Donépézil	Rivastigmine	Galantamine	Mémantine
Indication	Formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer				Formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer
Mode d'action	Inhibiteur des acétylcholine estérases Réversible Compétitif	Inhibiteur des acétylcholine estérases Réversible	Inhibiteur des acétylcholine estérases Pseudo-réversible	Inhibiteur des acétylcholine estérases Réversible Compétitif + Agoniste nicotinique	Antagoniste des récepteurs au glutamate
Cinétique BD Métabolisation Elimination	Non linéaire Faible 1A2 mixte	Non évaluée 3A4 et 2D6 urinaire	Moyenne Hydrolyse, eyp urinaire	Elevée 3A4 et 2D6 urinaire	Totale Peu métabolisée urinaire (85%) selles (15%)
Efficacité	Prouvée sur 12 mois	Prouvée sur 24 mois	Prouvée sur 12 mois	Prouvée sur 36 mois	Prouvée sur 12 mois
Effets indésirables	Troubles digestifs Troubles du rythme Hépatotoxicité Eruption cutanée	Troubles digestifs Troubles du rythme Crampes musculaires	Troubles digestifs Asthénie, vertiges, sommolence	Troubles digestifs Asthénie, vertiges, sommolence Bradycardie ++	Stimulation centrale ++ (hallucinations, confusion) Troubles centraux (vertiges, maux de tête, fatigue)
Interactions	Théophylline Cimétidine Médicaments bradycardisants Cholinomimétiques Anticholinestérasiques AINS Médicaments hépatotoxiques	Cholinomimétiques (curares, anesthésiques...) Anticholinergiques Médicaments inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450 3A4 et 2D6			Potentialisation de L-dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques Inhibitions des antipsychotiques, barbituriques Risque de psychose pharmaco-toxique avec amémantine, dextrométhorphan, kétamine

1) Les correcteurs du déficit cholinergique

Les taux d'acétylcholine, de choline acétyltransférase et d'acétylcholinestérase sont abaissés.

Des précurseurs de l'acétylcholine et des agonistes cholinergiques ont été utilisés, mais les résultats sont décevants. Seuls les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase s'avèrent efficaces. Ils inhibent la dégradation de l'acétylcholine et donc augmentent la concentration en acétylcholine cérébrale post-synaptique. Quatre médicaments sont commercialisés (cf tableau ci-dessous).

2) Les antagonistes des récepteurs au glutamate et au NMDA

Il s'agit de la memantine EBIXA® pour les formes modérément sévères à sévères. (cf sujet précédent).

3) Les inhibiteurs de la MAO B

La sélégiline DEPRENYL® est utilisée à des doses de 10mg/j en 2 prises. Elle aurait une action contre le stress oxydatif et serait neuroprotectrice.

4) Les traitements non pharmacologiques

Associés aux traitements proposés, ils prennent en compte l'aspect psychologique et comportemental de la démence, l'environnement physique, familial et social afin d'assurer une meilleure prise en charge. Sont conseillés les thérapies de la mémoire, des stimulations cognitives, de la kinésithérapie, un aménagement de l'environnement du patient et des conseils diététiques.

5) Les nouveautés

- Les inhibiteurs des récepteurs à la sérotonine

Les antagonistes 5HT3 seraient efficaces dans le traitement des troubles cognitifs en réduisant les effets inhibiteurs de la sérotonine sur les neurones cholinergiques.

- La nicotine

Une incidence plus faible de maladie d'Alzheimer a été remarquée chez les fumeurs avec une amélioration de la mémoire, une inhibition de l'anxiété, mais des effets secondaires existent (insomnie, troubles cardiaques.) et une forme galénique n'est pas envisageable.

- Les anti-inflammatoires

Une hypothèse inflammatoire a été suggérée, mais les effets secondaires sont toujours présents.

- Les inhibiteurs de l'acétyl cholinestérase

Milaméline (RU35926) - Anséculine (SCHWABE) -tartrate d'epsatigmine sont en évaluation.

Pour le Donépézil ARICEPT® des essais dans les formes modérées à graves sont en cours.

- Un agoniste spécifique des récepteurs muscariniques M1 : la Xanoméline

L'efficacité clinique est dose-dépendante mais il y a un problème de tolérance à doses élevées (hypoTA, hypersalivation, troubles gastro-intestinaux).

- La mélatonine. Elle serait efficace par son action anti-oxydante mais des effets indésirables sont risqués à la posologie étudiée.

- La DHEA (Déhydroépiandrostérone)

Les essais sont en cours pour confirmer une action sur la mémoire, avoir des effets anti-sénescence et stimuler la croissance neuronale.

- Les oestrogènes Chez les femmes ayant des formes légères à modérées, celles qui ont reçu des oestrogènes ont montré une amélioration des fonctions cognitives.

- Les antioxydants (en association) Les radicaux libres joueraient un rôle important dans la maladie d'Alzheimer.

De nombreux produits sont étudiés pour traiter la maladie d'Alzheimer. La recherche nous permettra peut-être de mettre à jour une thérapie curative ou préventive. Mais, à court terme, aucune innovation thérapeutique n'est attendue.

 ATTENTION 

PROCHAINE JOURNÉE
ASSIPHAR:

Le 28 janvier 2005

Avec au programme :

*les Nouvelles stratégies
thérapeutiques dans les mycoses
systémiques (matin)*

*et la Coordination des vigilances
(après-midi)*

*Réservez votre journée et
venez nous rejoindre .
Nous comptons sur votre
présence !*



Analyse d'un dossier « médicament » et DM

Analyse de dossier pharmaceutique: application à « Crestor »

Dr. Agnès CERTAIN, Pharmacien Praticien
CHU Bichat-Claude Bernard

1) Généralités

Ces généralités ont été discutées pour un médicament déjà corrigé en novembre 2002 IZILOX® (Moxifloxacin)

- Poser l'argumentaire et les commentaires en collant le plus possible suivant le plan du dossier.
- Toujours avoir en arrière-plan de la discussion, le critère « Bon Usage Hospitalier » (forme galénique, conditions conservation, notion d'excipient à effet notoire...).
- Placer la nouvelle molécule (ou la nouvelle association de molécules) dans l'arsenal thérapeutique actuel :
 - spectre d'action
 - originalité du mécanisme d'action
 - intérêt dans certaines situations cliniques
 - synthèse en regard des traitements conventionnels
 - évaluation selon des critères sanitaires : SMR, ASMR, rapport bénéfice/risque
 -
- Commencer à établir le début de l'argumentaire pour le COMEDIMS :
 - Synthèse sur cet antibiotique
 - Apports de la moxifloxacin
 - Contre-indications
 - Interactions médicamenteuses
 - Propositions d'utilisation
 - Propositions d'encadrement

Il est recommandé d'avoir une vision globale par « niveau » :

- un niveau médical et thérapeutique pour un patient (efficacité / tolérance ; stratégies optimales & consensuelles)
- un niveau prise en charge intra-hospitalière (multipartenariat, circuits, communications, aspects techniques...)
- un niveau prise en charge en relation avec suivi médical libéral de base (réseau, filières, partages, éducation...)
- un niveau santé publique et économie de santé

2) Application à une nouvelle statine, la rosuvastatine

- Se poser les questions de savoir quelles sont les attentes pour un hypolipémiant « hospitalier » ? Quelles sont les connaissances actuelles et les stratégies consensuelles ?
- Discuter les aspects pharmaco/cinétiques/toxicologiques en les comparant. Penser à développer les notions de tolérance, interactions et terrains particuliers
- Repérer le cadre d'utilisation proposé :
 - ✓ Hypercholestérolémie pure (IIa), dyslipidémie mixte (IIb) en complément des moyens non médicamenteux (régime, perte de poids, exercice), eux-mêmes jugés insuffisants
 - ✓ Hypercholestérolémie familiale homozygote associé à un régime et à d'autres hypolipémiants
- Définir la population hospitalière (aigu, long et moyen séjour), connaissance de certains facteurs de risque tels que l'insuffisance rénale (protéinurie), l'insuffisance hépatique (transaminases), les atteintes musculaires (CPK), patients polymédicamentés (fibrates, ciclosporine, AntiVitamines K, antiacides, macrolides, contraceptifs oraux...), la notion d'ethnie asiatique...
- Il est donc important de pouvoir repérer le cadre de vigilance. Parler du dernier communiqué de l'AFSSAPS du 10/06/04 concernant la rosuvastatine et les effets indésirables musculaires dose-dépendants.
- Dire en fin de compte que la rosuvastatine a certainement une place hospitalière très étroite.
- Poser les bases du circuit d'information en cas de nécessité de pharmacovigilance.
- Tenter d'anticiper les situations particulières, tels que : Comment gérer les traitements « personnels » des patients à l'hôpital, Quel dialogue établir avec la firme pharmaceutique, établir les relais avec les professionnels de ville, Que faire avec un patient en long séjour nécessitant ce type de molécule ?

En conclusion, il peut être possible de proposer les points à aborder lors de l'ordre du jour du prochain COMEDIMS :

- prise en charge des troubles lipidiques : données récentes
- revue de la classe des statines à l'occasion de la sortie de la rosuvastatine ; proposition de stratégie dans l'hôpital
- les déclarations de pharmacovigilance en 2003-2004

Dispositifs médicaux du système cardiovasculaire : endoprothèses et D.M. de l'angioplastie

Dr. LEBORGNE, Amiens

Les maladies coronaires sont dans 95% des cas dues à des athéroscléroses coronaires. Ces dernières sont liées à la formation des plaques d'athérome qui obstruent la lumière de l'artère coronaire. Elles constituent, par leur fréquence et leur gravité, la première cause de mortalité dans les pays industrialisés ainsi que l'une des préoccupations de santé publique. En France, elles s'avèrent responsables de 15% de la mortalité générale.

Les facteurs de risque sont :

- les antécédents familiaux
- le sexe masculin
- l'hypercholestérolémie
- l'HTA
- le diabète
- le tabac

On distingue :

- les plaques stables : au repos aucun signe clinique. A l'effort, le besoin en oxygène provoque des douleurs dans la poitrine avec une ischémie. Ce qui se traduit par l'angor stable
- Lorsque la plaque se rompt, le contact de l'intérieur de la plaque avec l'artère entraîne la formation d'un thrombus qui peut être soit complet (IDM ou mort subite) ou incomplet (syndrome coronarien aigu).

Le traitement consiste à réaliser dans un premier temps une angioplastie, technique qui consiste à remodeler le conduit artériel par dilatation grâce à un ballonnet afin d'agrandir son diamètre et faciliter ou rétablir la circulation sanguine. Cette dernière est réalisée en cas de rétrécissement de l'artère coronaire. Lorsqu'il existe une sténose, la pose d'une endoprothèse ou stent coronaire s'impose. Il s'agit d'une prothèse interne constituée d'un treillis conçu pour maintenir les artères ouvertes en intravasculaire.

1) Technique de pose

Le pharmacien hospitalier n'intervient pas dans le choix de la technique de pose mais doit la connaître pour juger de la qualité du matériel qu'il achète.

Lieu de pose :

- en salle de radiographie
- sous contrôle scopique
- dans des conditions d'asepsie rigoureuse

Voies d'abord :

- Radiale (gauche ou droite) :

Avantages :

Le patient n'a pas besoin de laisser son bras plié pendant 6 heures

Mobilité

Moins de complications locales

Ne nécessite pas l'utilisation de fermeture vasculaire

Inconvénients :

Technique difficile – plus douloureuse – surveillance accrue

- Fémorale : nécessite d'utilisation de fermeture vasculaire et l'immobilité de la jambe pendant au moins 6 heures après la ponction

Il est à noter que les mêmes dispositifs médicaux peuvent être utilisés pour la voie radiale et la voie fémorale.

Dilatation coronaire : technique Seldinger

- Pose d'un introducteur artériel
- Introduction d'un guide standard 0,035 inch dans l'introducteur artériel
- Montage d'un cathéter guide sur le guide standard jusqu'à l'aorte ascendante
- Le guide standard est alors retiré
- Injection d'un produit de contraste dans l'artère coronaire pour visualiser la sténose
- Fixation d'un connecteur en Y avec valve hémostatique sur le cathéter guide
- Introduction d'un guide 0,014 inch dans le cathéter guide
- Montage du cathéter à ballonnet sur le guide. Le stent non déployé est fixé sur le ballonnet
- Gonflement du ballonnet en exerçant une pression adéquate (6 à 12 bars)
- Dégonflement du ballonnet en maintenant une pression négative
- Retrait du cathéter de dilatation en le faisant coulisser sur le guide
- Le stent reste en place
- Contrôle radiographique

2) Description des endoprothèses coronaires classiques

• Différents types

- Non auto-expansibles : montées sur ballonnet et se déploient par gonflage du ballonnet. Elles peuvent être serties soit sur ballonnet et donc prêtes à l'emploi soit à serties sur le ballonnet par l'utilisateur au moment de la pose.

- Auto-expansibles : l'expansion du ballonnet n'est pas indispensable au déploiement de l'endoprothèse. L'endoprothèse est recouverte

d'une membrane qui est gonflée avec du sérum physiologique et du produit de contraste. Le manipulateur tire progressivement la membrane. Cette dernière s'enroule et laisse l'endoprothèse progressivement se poser sur la lésion.

- **Matériaux**
 - Acier 316 L : inoxydable, biocompatible, très peu radio-opaque, résistant à la corrosion, le ratio métal / artère est important et le risque de resténose est important.
 - Alliage à base de cobalt / chrome : moins résistant à la corrosion, réduction du rapport métal / artère et donc moins de risque de resténose, biocompatible et sûr.
- **Formes**
 - Filamenteux : plus flexible, faible force radiale, taux de resténose plus élevé
 - Tubulaire : bonne force radiale, moins de risque de resténose
- **Complications**

Les risques de resténose sur le stent standard lui-même apparaissent dans 2 à 40% des cas. L'utilisation des stents actifs enduits d'un traitement anticorrosion réduit les risques de resténose.

- **Critères de choix**
 - Bonne flexibilité, pouvant se placer dans les tortuosités.
 - Bonne force radiale, permet le plaquage du stent contre la paroi vasculaire.
 - Le diamètre du stent non déployé conditionne le choix du cathéter guide.
 - Le diamètre du stent déployé conditionne le choix du cathéter d'implantation du stent.
 - La longueur du stent doit recouvrir la sténose.
 - Une bonne radio-opacité.
 - La nature du matériau conditionne le risque de resténose, qui augmente avec l'acier 316L

3) *Description des endoprothèses coronaires enduits d'un principe actif*

Les stents coronaires actifs sont des endoprothèses sur lesquelles sont fixées des substances antiprolifératives et/ou anti-inflammatoires pour limiter l'hyperplasie intimale et le risque de resténose. Le stent est recouvert d'un polymère qui contient le principe actif. La présence d'un polymère conditionne la vitesse de libération du principe actif. Deux formulations sont envisagées, une à libération immédiate et l'autre à libération prolongée (50% sont libérées dans les 15 jours après implantation et 50% dans les 30 jours).

Ils sont indiqués dans le traitement des insuffisances coronaires symptomatiques chez des patients à haut risque de resténose : patient diabétique ou ceux présentant des lésions courtes de petits vaisseaux

(moins de 15 mm de long et moins de 3 mm de diamètre).

Critères de choix :

- le principe actif qui détermine l'effet recherché (cytostatique et/ou anti-inflammatoire)
- la présence d'un polymère qui permet une libération régulière du principe actif
- le taux de resténose
- les caractéristiques techniques telles que : les dimensions (diamètre et longueur), le matériau (acier inoxydable, cobalt-chrome), la forme (tubulaire à cellules fermées) et l'épaisseur des mailles du stent, la force radiale, la radioopacité et la compliance du ballonnet .

Il en existe quatre sur le marché français qui possèdent le marquage CE :

- Les stents actifs TaxusTM (Paclitaxel: Boston Scientifique) et CypherTM (Sirolimus : Cordis), présentent un effet cytostatique et sont caractérisés par la présence d'un polymère à leur surface. De plus, ils présentent le plus faible taux de resténose (6-7% à 1 an).
- Le stent actif DexametTM (Dexaméthasone : Abbott) a l'inconvénient de n'être qu'anti-inflammatoire et de provoquer un taux de resténose supérieur (13% à 1 an).
- Le stent actif Vfex PTXTM (Tacrolimus : Cook) n'est pas recouvert de polymère, il ne délivre pas de façon régulière le principe actif.

L'achat de ces dispositifs médicaux entraîne un surcoût non négligeable. En accord avec les différents acteurs de santé, le pharmacien hospitalier doit justifier les différents critères de choix au niveau du Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles afin de les inclure dans le marché.

ASSEMBLEE GENERALE

Bilan moral

Notre Vice-Président Xavier ARRAULT a rappelé et journées de formation et les différentes activités réalisées tout au long de l'année 2003-2004 par l'ASSIPHAR.

Journées de formation :

- **30 janvier 2004** : une journée à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière articulée autour de trois axes. Un premier clinique : la polyarthrite rhumatoïde (Drs CLAVEL et HUROT), un second pratique : discussion sur les modalités du concours avec deux membres du jury 2003/2004 (Drs GUERIN et FURLAN), un troisième réglementaire : le nouveau code des marchés publics (Drs PAUBEL et LEBAS).
- **12, 13 et 14 mars 2004** : ces trois journées se sont déroulées aux Arcs grâce à la collaboration des Laboratoires Novartis. Les thèmes étaient les immunosuppresseurs, la communication et la traçabilité. Une nouvelle fois nous remercions vivement Jean Bourhis pour la qualité des intervenants et l'organisation de ces journées d'hiver.
- **11 juin 2004** : à Rueil Malmaison au nouveau siège des laboratoires BMS. La matinée réalisée en collaboration avec Godefroy SCALABRE a traité de la schizophrénie et de la maladie d'Alzheimer. L'après-midi, le dossier CRESTOR® a été traité par le Dr CERTAIN puis les dispositifs médicaux du système cardiovasculaire : endoprothèses et D.M. de l'angioplastie (Dr LEBORGNE)

Envoi bisannuel des bulletins à l'ensemble des adhérents

Statuts remis à jour (intégrant les Praticiens attachés et les internes en 8^{ème} semestre)

Changement du siège social : Conseil National de l'Ordre (anciennement Hôpital Lariboisière)

Participation au conseil d'administration du CNHIM (représentation de l'ASSIPHAR par Xavier ARRAULT)

Bourse aux emplois :

Notre Présidente Mireille BARUGOLA s'est consacrée à la bourse aux emplois depuis juin 2003. Les annonces issues de l'ADIPH ou obtenues par l'intermédiaire d'autres contacts (publics et privés) sont collectées et envoyées uniquement aux membres adhérents de l'ASSIPHAR qui en font la demande. Christelle FOURNIER reprend cette activité.

Conférence ProPraticae

L'objectif de la mise en place d'une conférence de consensus réunissant syndicats et associations concernant le Concours PH n'a pu aboutir. Le projet a pris fin en février dernier.

Dix ans de l'ASSIPHAR

Sous l'impulsion du membre fondateur Hervé TROUT, une réflexion sur l'organisation d'un week-end regroupant festivité et formation a été engagée. Cet anniversaire sera célébré en septembre 2005 et regroupera Assistants et Anciens assistants.

Renouvellement du Bureau

Trois membres nous quittent :

- Mireille BARUGOLA, Présidente
- Florence DANIEAU, Trésorière
- Agnès GUIBERT, Secrétaire

Election des trois nouveaux membres :

- Elise CARTIER
- Christelle FOURNIER
- Emmanuelle PAPY

Vous trouverez les coordonnées des membres du Bureau 2004-2005 dans le tableau à la page suivante.

Bureau 2004 – 2005 :

<p>PRESIDENT</p> <p>Xavier ARRAULT</p>	<p>Groupe hospitalier BICHAT – CLAUDE BERNARD Service de Pharmacie clinique et Biomatériaux 46, rue Henri Huchard 75018 PARIS</p> <p>Tel : 01 40 25 82 58 (direct) Ou 01 40 25 80 80 Bip 5207 Fax : 01 42 63 58 25 xavier.arrault@bch.ap-hop-paris.fr</p>
<p>TRESORIER</p> <p>Abir PETIT – LAIGNEL</p>	<p>CHU Amiens – Groupe Hospitalier Sud Service Pharmacie Avenue René Laënnec 80 000 AMIENS</p> <p>Tel : 03 22 45 58 69 Fax : 03 22 45 56 78 petit.abir@chu-amiens.fr</p>
<p>SECRETAIRE</p> <p>Karine GUILLOT</p>	<p>CHG Longjumeau Service Pharmacie 159, rue du président F. Mitterrand 91161 LONGJUMEAU Cedex</p> <p>Tel : 01 64 54 30 01 / 30 02 (direct) Fax : 01.64.54.29.35 karine.guillot@ch-longjumeau.fr</p>

<p>VICE-PRESIDENT</p> <p>Christelle FOURNIER</p>	<p>Centre Hospitalier Dr Schaffner Service Pharmacie Médicaments 99, route de la Bassée BP 08 62307 LENS Cedex</p> <p>Tel : 03 21 69 10 84 Fax : 03 21 69 11 92 cfournier@ch-lens.fr</p>
<p>TRESORIER ADJOINT</p> <p>Elise CARTIER</p>	<p>CH Béthune Service Pharmacie Rue Delbecque BP 809 62408 BETHUNE Cedex</p> <p>Tel : 03 21 64 42 35 Fax : 03 21 64 44 00 ecartier@ch-bethune.fr</p>
<p>SECRETAIRE ADJOINT</p> <p>Emmanuelle PAPY</p>	<p>Groupe hospitalier BICHAT – CLAUDE BERNARD Service de Pharmacie clinique et Biomatériaux 46, rue Henri Huchard 75018 PARIS</p> <p>Tel : 01 40 25 80 05 Ou 01 40 25 80 80 Bip 5220 Fax : 01 42 63 58 25 emmanuelle.papy@bch.ap-hop-paris.fr</p>

Bilan financier

Notre trésorière Florence DANIEAU nous a présenté le rapport financier, arrêté le 11 juin 2004 :

	Débit	Recettes	Bilan
Solde au 13 juin 2003			1835.46 €
Préparation journées Assiphar (juin 2003 et janvier 2004)	1080.65 €		
Remboursement transport adhérents	1156.26 €		
Réunion téléphonique bureau	840.65 €		
Participation journée CNPH	418.00 €	875.80	
Cotisation + journées		224.00	
Membre bienfaiteurs		3713.00	
Adhésion	255.57		
Total	3751.13	6835.80	4920.13 €

Solde au 11 juin 2004 : 4 920.13 €

La grande partie des dépenses est liée à la préparation des journées, et en particulier au remboursement du transport des adhérents

Les recettes proviennent des cotisations des adhérents (à ce jour 76 membres) et des membres bienfaiteurs (industrie pharmaceutique).