



BIP fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament.



# BIP



## Bulletin d'Informations de Pharmacologie

**Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique  
et du Centre de Pharmacovigilance du CHU de Toulouse  
Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France**

- ✧ Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)  
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : [crpv.toulouse@cict.fr](mailto:crpv.toulouse@cict.fr)
- ✧ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP)  
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)
- ✧ Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

**Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr), site d'informations indépendantes et validées sur le Médicament rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse**

### Congrès P2T 2007

Le deuxième congrès commun de la Société de Physiologie et de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) a été organisé par les équipes de Physiologie (Pr Rivière) et de Pharmacologie à Toulouse, du 11 au 13 avril 2007. Nous en avons extrait quelques présentations utiles pour la pratique.

#### Pression de prescription... de la part des patients ?

A Sommet, G Mauraizin

Plus de 3/4 des consultations de médecine générale s'achèvent par la prescription d'au moins un médicament. Cette importante prescription peut être due à une pression effectuée par les patients auprès de leur médecin. Nous avons exploré cette hypothèse à l'aide d'une étude regroupant des patients de médecine générale et leurs médecins (échantillon sur la région Midi-Pyrénées). Seulement 12% des patients ont affirmé attendre un médicament à chaque consultation, alors que 41% des praticiens étaient convaincus que leurs patients associaient chaque consultation à une prescription de médicament. Les patients s'avèrent pragmatiques : ils attendent en priorité un diagnostic (56%), et non une écoute comme le pensent leurs médecins (56%). Parmi leurs attentes, les patients font la différence entre un traitement (attente prioritaire chez 32% d'entre eux) et un médicament (attente prioritaire chez 5%). Les patients affirment majoritairement (83%) respecter les recommandations de leur médecin lorsque ce dernier ne leur prescrit aucun médicament. Dans cette situation, les médecins préconisent en premier lieu (41%) un recours aux médecines « douces ». Cette étude suggère que la pression de prescription exercée sur les médecins ne provient pas exclusivement de leurs patients (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, suppl. 1, 53). D'autres facteurs restent encore à explorer : pression médiatique, pression des visiteurs médicaux, pression des autres médecins...

#### Pensons-nous à adapter les posologies en fonction de la clairance de la créatinine ? Pas toujours...

A Sommet

Afin d'évaluer l'adaptation posologique des médicaments selon la fonction rénale chez les personnes de plus de 70 ans, le CRPV de Tours a réalisé une étude auprès de 50 médecins généralistes (*Fund Clin Pharmacol* 2007, 21, suppl. 1, 50). La majorité des médecins (80%) disent prendre en compte la clairance de la créatinine (et non la créatininémie seule) pour leurs prescriptions, mais seulement 14% d'entre eux la calculent effectivement devant un cas clinique. 1/4 des médecins consultent le Vidal avant d'effectuer une prescription médicamenteuse en cas de diminution du débit de filtration glomérulaire. Toutefois, la posologie de certains médicaments n'est pas systématiquement diminuée dans cette situation : allopurinol (pas de diminution dans 54% des cas), sotalolol (64%), digoxine (44%), levofloxacine (48%). Face à un cas d'insuffisance rénale sévère, certaines prescriptions sont effectuées malgré une contre-indication : dextropropoxyphène (86%), celecoxib (38%) et nadroparine à dose curative (74%). Ce travail souligne l'intérêt de prendre en compte la clairance de la créatinine dans la pratique clinique, afin d'éviter certaines prescriptions à risque. Ce message connu n'est pas assez appliqué !

#### Connaitre les effets indésirables (EI) neuropsychiatriques des Fluoroquinolones

JL Montastruc

Les CRPVs de Montpellier et de Nantes ont recensé, entre 2002 et 2006, dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance, 258 notifications d'EI psychiatriques de ces antibiotiques. Il existe une légère prépondérance féminine (142 observations chez la femme). L'âge moyen est de 76 ans. La moxifloxacine (Izilox®) a été la plus souvent imputée, suivie de la ciprofloxacine (Ciflox®). La nature des EI diffère selon l'âge. Chez le sujet jeune, il s'agit le plus souvent de crises comitiales (22%) puis de confusion mentale (21%) et d'hallucinations (19%). Chez le

sujet âgé, les tableaux confusionnels dominant (52%) suivis de manifestations épileptiques (35%) et d'euphorie (25%). L'EI survient en moyenne 5 jours après le début de la fluoroquinolone. L'évolution s'avère favorable dans plus de 90% des cas à l'arrêt de la fluoroquinolone en cause. Le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé a été, une nouvelle fois, l'absence d'ajustement de la dose prescrite à la fonction rénale (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, suppl. 1, 61).

## Tableaux démentiels induits par les médicaments

*JL Montastruc*

Face à une altération des fonctions cognitives, on doit *a priori* rechercher une origine curable. Les médicaments sont, souvent, les premiers en cause. Le CRPV de Poitiers a présenté une étude cas/non-cas réalisée à partir de la Banque Nationale de PharmacoVigilance (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, suppl 1, 68). L'âge moyen des démences médicamenteuses était de 66 ans. Les médicaments retrouvés ont été le valproate (Dépakine® et autres, OR 14,9), le trihexyphenidyle (Artane®, OR 9,2), le lithium (Teralithe®, OR 8,9), la buprenorphine (Subutex® OR 8,9), l'acéprométazine (dans Mépronizine®, Noctran®, OR 7,9), le zolpidem (Stilnox® OR 5,9), le lorazépam (Temesta® OR 4,7). Parmi les classes pharmacologiques, les auteurs ont aussi mis en évidence une association avec les antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine Prozac® et dérivés), les hypnotiques, les neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine Largactil® et dérivés) et les anxiolytiques, mais aussi des médicaments non psychotropes : interféron alpha 2B (OR 9,2), vancomycine (OR 3,8) ou allopurinol (Zyloric® OR 3,6). Des données à ne pas oublier !

## Gare aux interactions médicamenteuses avec les anticholinestérasiques (ChEIs)

*N. Tavassoli*

Les ChEIs [donépézil (Aricept®), galantamine (Reminyl®) et rivastigmine (Exelon®)] possèdent des propriétés pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques complexes, à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses potentielles (IMs). Une analyse récente (2006) de la Base Nationale de PharmacoVigilance montre que parmi 1058 observations enregistrées comprenant des ChEIs, 376 (35,5%) contenaient au moins une IM et 118 (11,2%) étaient à l'origine d'effets indésirables (EIs) dont 88 « graves ». Les interactions de mécanisme pharmacodynamique s'avéraient les plus nombreuses (247 cas, 67,7%). Les médicaments les plus impliqués étaient les bradycardisants (205 cas, 54,5%) puis les anticholinergiques (118 cas, 31,4%). Cette dernière interaction, illogique, est aussi à l'origine de réduction de l'efficacité (déjà modérée !) de ces médicaments. Les EIs les plus rencontrés liés aux IMs étaient cardiovasculaires (67 cas, principalement bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, hypotension artérielle) et neurologiques (33 cas, principalement confusion mentale). Avant de nous précipiter sur les fausses « nouveautés », pensons déjà à bien utiliser les médicaments existants (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, suppl 1, 67).

## Thiocolchicoside et grossesse

*I. Lacroix*

Le thiocolchicoside, myorelaxant très utilisé en France dans les contractures musculaires douloureuses, entraîne à fortes doses des effets tératogènes et foetotoxiques chez l'animal. Aucune donnée humaine n'a été publiée dans la littérature. Le Centre de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens a analysé les cas d'exposition au thiocolchicoside enregistrés dans la base de données Terappel (*Fund Clin Pharmacol*, 2007, 21, suppl. 1, 57). Les CRPVs enregistrent dans cette base toutes questions posées par les professionnels de santé sur « médicaments et grossesse » et les issues de ces grossesses obtenues auprès du demandeur. Cent seize questions ont été enregistrées dans Terappel et dans 74 cas l'issue était présente : 57 naissances, 10 fausses-couches spontanées, 6 interruptions volontaires de grossesse et une interruption médicale de grossesse (pour cause maternelle). Parmi les 57 nouveau-nés, aucun n'a présenté de malformation majeure. Un enfant avait une luxation de la hanche. Ces premières données humaines sur thiocolchicoside et grossesse, rassurantes mais insuffisantes, ne doivent cependant pas justifier son utilisation (pendant ou en dehors de la grossesse) en raison d'une efficacité mal étayée (peu d'études cliniques, Service Médical Rendu "faible").

## L'ajout d'un inhibiteur du CYP2C9 peut-il diminuer les hypersensibilités retardées (HSR) au sulfaméthoxazole-triméthoprim (SMTP) chez les patients VIH traités pour une pneumonie à *P carinii* ?

*P. Olivier*

C'est la question à laquelle a tenté de répondre le CRPV de Dijon (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, suppl 1, 12) constatant qu'un des facteurs de risque des HSR au SMTP était une surproduction de produits de dégradation toxiques pour la peau, métabolisés via le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). De plus, la production d'un de ces métabolites toxiques serait diminuée chez des patients HIV co-traités par SMTP et fluconazole, un inhibiteur du CYP2C9. De façon rétrospective (1995-2005), 59 patients HIV+ traités par SMTP (pour une pneumopathie à *P carinii*) ont été inclus dans l'étude. Chez chaque patient, les données suivantes étaient recueillies : caractéristiques des patients, données sur les médicaments (SMTP, administration concomitante ou non d'un inhibiteur du CYP2C9), données cliniques d'une éventuelle toxicité cutanée. Sur les 29/59 patients ayant présenté une toxidermie au SMTP, 5 était également traité par fluconazole et 24 non. Le délai moyen d'apparition de la toxidermie était de 9,6 jours. L'analyse statistique était en faveur du rôle protecteur de l'inhibiteur du CYP2C9 vis-à-vis de la survenue d'une toxidermie sous SMTP. La voie de métabolisation du CYP2C9 semble ainsi jouer un rôle dans la survenue des toxidermies au SMTP. Ces résultats intéressants, sur une petite série, avec les biais d'une étude rétrospective, sont à confirmer avec une étude prospective sur un plus grand échantillon.

## Quoi de neuf en pharmacodépendance ? Comparaison du potentiel d'abus des médicaments psychoactifs à partir du comportement de « polyprescription »

M. Lapeyre-Mestre

Le « doctor shopping » (recours simultané à plusieurs prescripteurs pour obtenir un même médicament en plus grandes quantités) constitue un des principaux moyens de détournement. L'analyse de ce phénomène à partir des bases de données de remboursement de l'assurance maladie de 5 classes de psychotropes en région PACA a permis de mettre en évidence un « palmarès » des médicaments les plus abusés en 2005. Ainsi la proportion (en nombre de doses journalières délivrées) obtenue par « doctor shopping » représentait 12,1% pour les médicaments de substitution, 3% pour les benzodiazépines, 2,1% pour les psycho-stimulants, 1% pour les neuroleptiques et 0,8% pour les antidépresseurs. Les médicaments les plus concernés étaient la buprénorphine (14,4% de doses journalières obtenues par « doctor shopping »), le flunitrazepam (30,3%), le méthylphénidate (2,4%), la cyamemazine (1,4%), et la tianeptine (2%) (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, suppl. 1, 150)

Cette approche originale permet de montrer que le potentiel d'abus en conditions réelles reste élevé pour les médicaments de substitution et les benzodiazépines, et pour les psycho-stimulants malgré des règles strictes de prescription et de délivrance. Enfin, dans la classe des médicaments antidépresseurs, seule la tianeptine présente un potentiel d'abus significatif.

**IMPORTANT :** Ce bulletin sera désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [montastruc@cict.fr](mailto:montastruc@cict.fr) en indiquant votre spécialité. Cependant, vous pouvez continuer à recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frâs d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur J.L. Montastruc, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

## Pharmacovigilance

### Risque de suicide sous antidépresseurs

J.L. Montastruc

On admet une probabilité de suicide similaire sous antidépresseurs imipraminiques et sérotoninergiques. Le risque lié à l'utilisation de la venlafaxine Effexor®, un autre antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine (mais aussi de la noradrénaline), reste méconnu. Une étude de cohorte réalisée dans la base anglaise de prescription GPRD (et financée par la firme fabriquant la venlafaxine) a démontré une élévation du risque de suicide (réussi ou non) (à 7 et 14 jours) avec des valeurs de risque significativement élevées comprises entre 1,20 et 1,45 par rapport au citalopram Seropram®, à la fluoxétine Prozac® ou à la dosulépine Prothiadem® (*BMJ*, 2007, 334, 242). Ces résultats

méritent cependant discussion : les sujets recevant la venlafaxine présentaient plus de facteurs de risque suicidaire que les autres. Ils ont cependant le mérite de rappeler que cet effet (ô combien indésirable) doit être présent à l'esprit de tout prescripteur d'antidépresseur (quelle que soit sa famille pharmacologique).

### Antihypertenseurs et risque diabétogène

J.L. Montastruc

Les effets des médicaments antihypertenseurs sur l'incidence de diabète sucré restent discutés. Des auteurs états-uniens ont réalisé une revue systématique des essais avec tirage au sort incluant 143 153 participants indemnes de diabète à l'inclusion et traités par les grandes classes pharmacologiques d'antihypertenseurs. En prenant les diurétiques comme référence, le rapport de cotes était de 0,57 (0,46-0,72) pour les antagonistes des récepteurs à l'Angiotensine 2 (ARA 2 alias sartans), 0,67 (0,56-0,80) pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), 0,75 (0,62-0,90) pour les anticalciques et de 0,90 (0,75-1,09) pour les bêta-bloquants (*Lancet* 2007, 369, 201). Ainsi, les sartans, les IEC et les anticalciques réduisent le risque diabétogène par rapport aux bêta-bloquants et aux diurétiques. Ces données, malgré leur intérêt, doivent s'interpréter avec relativité : elles ne concernent qu'un critère intermédiaire (la glycémie) et non l'objectif attendu des antihypertenseurs, c'est-à-dire la réduction de la mortalité de l'hypertendu : ce critère clinique [vérifié seulement à ce jour pour les diurétiques thiazidiques ou les bêta-bloquants (chez le sujet jeune)] reste le plus pertinent et donc le seul déterminant pour notre pratique. Ne confondons pas glycémie et mortalité !

### Osteonécroses de la mâchoire et biphosphonates : le point

J.L. Montastruc

Les biphosphonates, anti-ostéoclastiques inhibiteurs de la résorption osseuse, s'utilisent largement dans l'ostéoporose, les hypercalcémies malignes, les métastases osseuses... Parmi leurs effets indésirables (EI), on a rapporté dès 2003 des ostéonécroses de la mâchoire. Dans une revue récente, le CRPV de Grenoble a recensé 184 observations publiées. Dans la plupart des cas, les patients présentaient une pathologie cancéreuse (myélome multiple ou cancer du sein). Cependant, dans 13 cas, cet EI a été rapporté chez des patients traités pour ostéoporose et dans 3 autres pour Paget. Les biphosphonates imputés appartiennent tous à la 2<sup>ème</sup> ou la 3<sup>ème</sup> génération (alendronate Fosamax®, risédronate Actonel®, zolédronate Zometa®, pamidronate Aredia®) administrés par voie parentérale le plus souvent (mais pas toujours : 11 cas après utilisation *per os*). Le délai d'apparition de cet EI, expliqué probablement par la présence d'une fonction azotée et vraisemblablement dose dépendant, varie de 1 mois à 6 ans et s'avère dans 2 cas sur 3 secondaire à une avulsion dentaire. La seule localisation décrite correspond au maxillaire inférieur (probablement en raison de l'existence d'un réseau d'artères terminales et d'une vulnérabilité spéciale due à la flore buccale). Le mécanisme reste discuté : un effet antiangiogénique (inhibition du facteur de croissance vasculaire endothélial

VEGF) a été évoqué. Il n'existe aucune donnée sur le temps nécessaire à la régression ou la stabilisation des lésions. Une amélioration spontanée à court terme après l'arrêt ne peut être attendue, étant donnée la demi-vie des biphosphonates (évaluée à plusieurs années !). Un recours chirurgical s'avère souvent nécessaire (*Thérapie 2007, 62, 49*).

### **Les neuroleptiques à l'origine de morts prématurées chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer !**

*JL Montastruc*

Le sujet reste d'actualité ! Une étude anglaise montre que les patients Alzheimer recevant des neuroleptiques meurent, en moyenne, 6 mois plus tôt que les autres. Les malades, sous neuroleptiques depuis au moins 3 mois, ont été tirés au sort pour continuer le neuroleptique ou recevoir le placebo durant 12 mois. Deux ans plus tard, la mortalité sous neuroleptique atteignait 45 %, celle sous placebo 22 %. Les auteurs ont retrouvé des différences analogues après 36 et 42 mois de suivi. Les produits étudiés dans cet essai appartenaient aussi bien aux neuroleptiques « classiques » (chlorpromazine, haloperidol, thioridazine, trifluoroperazine) qu'aux neuroleptiques (si mal dénommés) « atypiques » (rispéridone). Le mécanisme reste inconnu. On a évoqué, sans aucune certitude, une majoration des accidents thrombotiques par suite des effets sédatifs et extrapyramidaux (*SCRIP 2007, 3249, 31*). Une occasion de rappeler que les neuroleptiques n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité dans la démence... et de souligner, une nouvelle fois, le danger des prescriptions hors AMM ! Les neuroleptiques ne sont pas approuvés dans la démence (même si 45 % des patients Alzheimer en reçoivent !).

### **Les nouvelles références à propos du risque thrombotique des AINS**

*J.L. Montastruc*

La polémique sur les effets indésirables thrombotiques des AINS a été longue et soutenue. L'agence Européenne du Médicament (EMEA) publie les résultats de son évaluation. D'une façon générale, ce risque potentiel est rappelé pour tous les AINS (y compris les coxibs et le diclofénac\*), surtout à fortes posologies et lors d'utilisation prolongée. Il implique donc la possibilité d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ce qui nécessite une utilisation prudente, réfléchie et contrôlée des AINS en cas d'HTA, insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique ou maladie cérébro-vasculaire. Deux AINS doivent être considérés à part : le naproxène (1000 mg/j) pour lequel le risque pourrait s'avérer plus faible. L'ibuprofène, pour lequel ce danger, suggéré à forte dose (2400 mg/j), n'a pas été mis en évidence à faible posologie ( $\leq 1200$  mg/j).

\* : le diclofénac doit sur le plan pharmacologique être assimilé à un coxib, en raison de son affinité très proche de celle du celecoxib et ses de congénères pour les sous-types de l'enzyme cyclo-oxygénase.

### **La saga du Ketek®**

*A. Gallini, A. Sommet*

La télichromycine (macrolide) a obtenu une AMM européenne en 2001. Un article récent (*NEJM 2007, 356, 1601*) relate la « saga » de sa commercialisation aux Etats-Unis. En 2001, lors de l'examen du dossier d'autorisation, la Food and Drug Administration (FDA) a émis des inquiétudes sur les risques visuels, hépatiques et les nombreuses interactions de la télichromycine. Un essai complémentaire évaluant la sécurité du médicament a donc été demandé à la firme. Une étude en ouvert, comparative, incluant 24 000 patients tirés au sort, conduite par 1 800 médecins, rémunérés 400 \$ par patient inclu, a conclu que la télichromycine n'induisait pas plus d'effets indésirables que l'amoxicilline + acide clavulanique. De graves irrégularités ont été constatées : par exemple, un médecin, ayant inclus plus de 400 patients, a été emprisonné pour falsification de données. Malgré cela, la firme a représenté le dossier en 2003 à la FDA, et a obtenu un avis favorable. Pour pallier à l'absence d'étude complémentaire clinique acceptable (les enquêteurs de la FDA ayant ensuite conclu à l'irrecevabilité de l'essai), la firme a produit les données de surveillance post-AMM de la télichromycine dans les pays européens. Le Ketek® a obtenu l'AMM le 1<sup>er</sup> avril 2004 aux Etats-Unis. Sept mois plus tard, le premier cas de décès par atteinte hépatique est rapporté sous télichromycine (*BIP 2007,14,3*). En février 2007 aux Etats-Unis, puis en avril en France, la télichromycine a fait l'objet de restrictions d'indications en raison du risque de survenue de certains effets indésirables ([www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)).

### **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 (prescription, effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez le sujet à risque, pendant la grossesse, allaitement...).

Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables.

La loi rend obligatoire la déclaration de tout effet indésirable "grave" (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) même connu des médicaments (ou des médicaments dérivés du sang) ainsi que tout effet indésirable "inattendu" (c'est-à-dire non mentionné dans le Vidal) par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). La déclaration doit se faire au Centre Régional de Pharmacovigilance (coordonnées en première page).



### Les essais pharmacologiques chez les volontaires sains sont-ils dangereux ?

J.L. Montastruc

L'observation d'effets indésirables graves (syndromes de relargage des cytokines avec choc) à Londres il y a quelques mois à la suite de l'administration d'un anticorps monoclonal à des volontaires sains, ainsi que la survenue de 3 décès aux Etats-Unis en 2001 ont fait poser la question de la sécurité des phases 1 (alias essais chez les volontaires sains). L'auteur (*Br J Clin Pharmacol* 2006, 62, 502) a recensé 15 décès pour plus de 3 millions de volontaires sains ayant participé à des phases 1 ces 30 dernières années. Un registre français mis en place depuis 2004 a mis en évidence 8 effets indésirables graves (et aucun effet léthal) au cours de ces études chez plus de 15 000 participants. Des résultats identiques ont été trouvés dans *BIP* 2007, 14, (2), Page 10 même si la surveillance doit toujours être renforcée, on peut conclure à la sécurité des essais de phase 1.

### Quelle place pour les spasmolytiques en 2007?

E. Degris, C. Damase-Michel

La consommation des antispasmodiques « à visée digestive » reste importante. Le phloroglucinol (Spasfon®) occupe la 6<sup>ème</sup> place des médicaments délivrés en officine en 2005 en France. L'efficacité des spasmolytiques reste discutée. Certaines méta-analyses retrouvent une action sur les symptômes globaux et les douleurs abdominales. Cependant, la qualité de ces essais reste discutable. Une méta-analyse récente (*Neurogastroenterol Motil*, 2005, 17, 332) (45 essais) retrouve un taux de réponse au placebo important et très variable, de 16 à 71% dans les pathologies intestinales : ceci rend l'appréciation réelle de l'efficacité de ces médicaments difficile. Par ailleurs, si la classification traditionnelle des spasmolytiques (ou antispasmodiques) oppose les « neurotropes » (médicaments agissant par l'intermédiaire du système nerveux autonome) aux « musculotropes » (action directe sur la fibre musculaire lisse), la définition du spasme (« contraction involontaire et brusque d'un muscle ou d'un groupe musculaire ») invite à reconsidérer cette classification. Le spasme peut être musculaire, digestif, coronaire, cérébral, bronchique... et concerner de nombreuses pathologies : spasticité, tétanie, crise d'asthme, angor de Prinzmetal, achalasie, syndrome de l'intestin irritable... Les spasmolytiques cherchent à combattre les spasmes. On peut envisager une classification en fonction de leur mécanisme d'action : ceux à action ciblée sur les récepteurs (agonistes des récepteurs  $\beta_2$  bronchiques ou utérins, anticholinergiques agissant au niveau des récepteurs muscariniques, antagonistes des récepteurs à l'ocytocine tel l'atosiban Tractocile®), les canaux (antagonistes calciques), des enzymes (xanthines inhibant la phosphodiesterase) ou la musculature lisse (papavérine et ses dérivés). A cette liste, on doit rajouter la quinine (utilisée dans les crampes) et la toxine botulique (inhibiteur de la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque neuromusculaire). Par ailleurs, il est fréquent d'entendre que les antispasmodiques musculotropes sont dénués d'effets indésirables comparativement aux antispasmodiques anticholinergiques. En 1993, on a notifié

45 cas de rhabdomyolyses sous fénovérine Spasmopriv®. Ce médicament a été retiré du marché... mais la spécialité Spasmopriv® existe toujours : il s'agit aujourd'hui de mébévérine. En résumé : une classe pharmacologique mal définie, des médicaments (trop) largement utilisés, une efficacité encore à prouver et des effets indésirables à ne pas négliger.

### Les sétrons sont-ils les anti-émétiques de première intention à associer aux antalgiques pour prévenir les nausées et/ou vomissements postopératoires ?

R. Fuzier, J.M. Sénard

Les sétrons (chef de file : Ondansetron, Zophren®), puissants antagonistes compétitifs et sélectifs des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub>, exercent des propriétés anti-émétiques et sont indiqués en préventif et/ou curatif des nausées et vomissements postopératoires (NVPO). De nombreux antalgiques utilisés en postopératoire présentent ce type d'effet indésirable par stimulation des récepteurs opiacés et/ou sérotoninergiques de l'area postrema. Le tramadol (Topalgic®, Zamudol®...) exerce ses effets antalgiques en interagissant à la fois sur les récepteurs opiacés  $\mu$  et la recapture de la sérotonine. Trois études récentes ont montré à une action antagoniste entre le tramadol et l'ondansetron (*Eur J Pain* 2006, 10, 629 ; *Anesth Analg* 2002, 94, 1553 ; *Anesth Analg* 2001, 92, 1319) alors qu'un autre travail expérimental (*Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005, 27, 629) n'a pas conclu en ce sens. Dans une des études cliniques, l'effet antalgique du tramadol (associé à l'ondansetron) diminuait de 50 % : ainsi, on augmentait les posologies de tramadol mais aussi l'incidence des vomissements ! Une action sur les récepteurs sérotoninergiques est également proposée pour expliquer les effets centraux du paracétamol par l'équipe de Pharmacologie de Clermont-Ferrand qui a montré, chez le volontaire sain, le blocage par les sétrons de l'effet antalgique du paracétamol (*Clin Pharmacol Ther* 2006, 79, 371). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour confirmer ces données. En attendant, les sétrons ne sont probablement pas à recommander en première intention pour prévenir ou traiter les NVPO.

### La Mélatonine permet-elle de mieux dormir ?

J.L. Montastruc

On se souvient que la mélatonine, hormone pituitaire, avait été présentée, il y a quelques années, comme la panacée des troubles du sommeil, permettant, entre autres, sa resynchronisation lors des décalages horaires. Une méta-analyse réalisée par des auteurs canadiens (*BMJ* 2006, 332, 385) a étudié 6 essais incluant 97 participants souffrants de troubles du sommeil secondaires puis 9 autres réalisés chez 427 participants avec des troubles du sommeil secondaires à une privation : dans les deux cas, la mélatonine n'a aucune action sur le délai d'endormissement. Finalement, dans 17 essais (avec 651 participants), on ne retrouve pas d'effets indésirables graves lors d'une utilisation à court terme (3 mois ou moins). La mélatonine n'est donc d'aucune utilité pour traiter ou prévenir les troubles du sommeil secondaires ou ceux survenant par exemple au cours du jet lag ou du travail posté. Encore une pilule « miracle » décevante... seulement pour ceux qui suivent les effets de mode et ne se

donnent pas le temps d'attendre les indispensables évaluations en situations réelles, obligatoires pour tout médicament (ou produits type mélatonine ou DHEA présentés comme nouveaux remèdes magiques).

## Pharmacologie Sociale

### Tam Tam sur le Tamiflu®

*JL Montastruc*

L'oseltamivir (Tamiflu®), un pro médicament, inhibiteur de l'enzyme neuraminidase présente à la surface des virus A et B de la grippe, agit en freinant la libération des nouveaux virions des cellules infectées. Il dispose d'une AMM dans la grippe. Nous avons fait le point sur l'efficacité et les risques de ce médicament (*Pratiques 2007, 36, 78*). Son action dans la grippe saisonnière reste modeste, tant en préventif (réduction de 3,5 à 6 % en valeur absolue de la fréquence des épisodes grippaux) qu'en curatif (raccourcissement de la durée des symptômes grippaux de 24 heures environ). Cependant, le produit n'a été que (mal) évalué lors d'épidémie peu intenses (sans, par exemple de comparaison aux autres antiviraux). Les grandes revues (*Lancet, Prescrire*) déconseillent son utilisation dans la grippe saisonnière.

Dans la grippe aviaire, son efficacité, jamais évaluée en situation réelle avec des méthodologies satisfaisantes, reste pour le moins incertaine. « Une utilisation pandémique de l'oseltamivir correspondrait à un essai clinique grandeur nature, avec toutes ses incertitudes, événements indésirables et péripéties imprévisibles ». Malgré cela, le Tamiflu® fait les beaux jours de la bourse (+ 50 % pour les cours de la firme productrice en 2005). On discute cependant depuis peu d'effets indésirables graves neuropsychiatriques ayant touché surtout des enfants ou des adolescents au Japon, avec des troubles du comportement, des hallucinations ou des altérations de la conscience ayant pu conduire au décès. Cependant, l'imputabilité du médicament reste discutée en raison de la proximité entre ces effets indésirables et les risques propres de la grippe.

Le Tamiflu® illustre une fois encore les grandes questions de la Pharmacologie Sociale : utilisation du Médicament pour le gouvernement des hommes, diffusion et renaissance d'un "vieux" médicament, non pour une « nouvelle maladie » (ce qu'on appelle désormais le « Disease Mongering »), mais par crainte du développement d'une maladie jusqu'à présent localisée et, dans tous les cas, peu répandue...

Laissons pour terminer la parole à J.Y. Nau dans un bel éditorial de la *Revue Médicale Suisse* (2005, 1, 2827) : « Le Tamiflu® est devenu tout à la fois la parade rêvée à la prochaine pandémie grippale, l'objet de toutes les spéculations, l'incarnation chimique du principe de précaution, le double triomphe de la raison et de la déraison ».

### Avandia® : une nouvelle affaire Vioxx® ?

*G Durrieu*

Le 21 mai 2007, une méta-analyse (42 essais) (*N Engl J Med 14 juin 2007*) évaluant les risques cardiaques de la rosiglitazone (Avandia®) a été publiée. La rosiglitazone, un hypoglycémiant agoniste des récepteurs peroxisome-proliférateur-activated gamma (PPAR gamma), augmenterait

significativement le risque d'infarctus du myocarde [RC=1,43 (1,03-1,98)] chez le diabétique. Un plus grand nombre de décès d'origine cardiovasculaire serait observé sous rosiglitazone [RC=1,64 (0,98-2,74)]. L'éditorialiste dénonce les réglementations actuelles d'approbation des nouveaux médicaments (critères d'évaluation intermédiaires, durée de suivi trop courte,...). Une alerte de l'Agence américaine du médicament (FDA) paraît le jour-même. L'Avandia® a aussi fait l'objet d'une information sur les risques de fractures chez des patientes traitées au long cours (février 2007). La procédure d'approbation d'une autre glitazone, muraglitazar (Pargluva®) a été stoppée en 2006 : les laboratoires Bristol-Myers Squibb n'ont pas donné suite à la demande d'informations complémentaires sur les effets indésirables cardiovasculaires. Ces données se répercutent sur la Bourse : l'action GSK chute (jusqu'à 9 %). Les chiffres de vente diminuent (baisse de 10% des nouvelles prescriptions). Des associations de consommateurs, des scientifiques et des politiques américains (*lettre du 24 mai 2007*) réclament des modifications des textes de loi pour une meilleure protection des patients. Sur Internet, des avocats américains proposent leurs services pour défendre d'éventuelles victimes de la rosiglitazone. Pour la FDA, les données à ce jour sont insuffisantes pour prendre une décision.

### Pas si "soft" que cela ! Non !

*J.L. Montastruc*

La veille concernant les "nouveau" pharmaceutiques (à bien distinguer des réelles innovations utiles au malade et au médecin) ne cesse de surprendre. Nous avons récemment reçu l'annonce de la commercialisation d'un "nouveau" médicament, le Prosoft®. Le nom évoque d'emblée une version "soft", douce, édulcorée d'un antidépresseur célèbre... En fait, ce médicament (il s'agit bien d'un médicament ayant reçu un avis favorable des Agences de régulation !) correspond au *millepertuis*, produit connu pour certaines propriétés antidépressives et largement utilisé en médecine traditionnelle depuis de longues années. Ce millepertuis possède aussi, malheureusement, de puissantes propriétés inductrices enzymatiques, accélérant ainsi le métabolisme des médicaments catabolisés par le cytochrome P 450 (et notamment le CYP3A4 impliqué dans le métabolisme de près de 50% des médicaments !). Ainsi, le millepertuis diminue l'effet des immunosuppresseurs, contraceptifs hormonaux, anti-vitamines K, inhibiteurs de la protéase du HIV, anticalciques, corticoïdes, antiépileptiques... avec un risque certain de mauvais contrôle de l'affection princeps (rejet de greffes, grossesse, thromboses, évolution de l'infection HIV, crises comitiales...). Pour un produit "soft", on peut faire mieux !

La publicité est accompagnée de la présentation d'une nouvelle pathologie, les MDLT. Vous ne connaissez pas, Docteur? Il s'agit bien sûr des Manifestations Dépressives Légères et Transitoires, dont souffrent (vous ne le saviez pas?) 11% des hommes et 18% des femmes françaises. Une "véritable souffrance" à "prendre en charge par un traitement approprié" !!! Un nouvel échantillon de "Disease Mongering" ou invention de nouvelles maladies pour faire vendre...

Terminons la lecture. Une mention en petits caractères rappelle que "l'efficacité du millepertuis n'a pas été démontrée pour le traitement des épisodes dépressifs

majeurs (c'est à dire caractérisés). Ah : Un antidépresseur "léger", quoi !

Magnifique exemple de manipulation des prescripteurs : nom magique pour une balance bénéfice-risque peu favorable sous couvert de création de nouvelle maladie savante. Non, vraiment, tout n'est pas si "soft" que cela dans notre monde moderne...

Une raison de plus de prescrire en DCI.

## Perception du risque médicamenteux

*JL Montastruc*

La perception du risque médicamenteux diffère largement entre médecins, pharmaciens et non professionnels de santé : ainsi, les professionnels de santé classent en 1<sup>er</sup> les anticoagulants (suivis des AINS et des psychotropes). Le public cite au contraire en 1<sup>ière</sup> place les psychotropes. L'aspirine, 6<sup>ième</sup> pour les médecins et pharmaciens, se trouve au 13<sup>ième</sup> et dernier rang pour le grand public (*Br J Clin Pharmacol* 2002, 54, 433).

Les nombreux autres facteurs conditionnant cette approche peuvent se classer en 2 groupes. Les premiers concernent *le sujet*. Il s'agit de :

- *la proximité du risque* : un risque lointain (type grippe aviaire) n'est pas ressenti comme pressant,

- *la population concernée* : un effet indésirable d'un vaccin apparaît comme inacceptable puisque le sujet vacciné n'est pas malade ; un effet indésirable d'un médicament chez un sujet malade sera mieux compris,

- *ou encore l'interrelation avec le sujet* : les accidents de la circulation, les dangers du tabac, les effets indésirables d'un médicament ancien sont acceptés, car perçus comme dépendants de la volonté de l'individu ; les accidents d'avion ou les effets indésirables d'un nouveau médicament paraissent, au contraire, insupportables, car appréhendés comme indépendants de notre comportement.

Les facteurs dépendant de *l'évènement* sont plus variés :

- *nouveauté et connaissance du risque* : un risque ancien, connu et quantifié (tabac, voie publique, ancien médicament) paraît acceptable à la différence d'un risque nouveau (nouveau médicament, nouvelle maladie) ressenti comme mal quantifié,

- *intensité et incidence* : les accidents rares mais considérés comme « majeurs » (avion, thalidomide) sont intolérables; ceux classés « mineurs » (automobile, hémorragies digestives sous AINS ou aspirine) sont largement acceptés malgré leur incidence et leurs conséquences majeures en terme de morbi-mortalité,

- *immédiateté* : un évènement brutal (choc mortel sous médicament, accident d'anesthésie) sera jugé inacceptable par la société qui accepte sans broncher les phénomènes chroniques (comme l'hospitalisation de plus de 140 000 patients par an pour effet indésirable médicamenteux en France) (*d'après Br J Clin Pharmacol* 2006, 62, 135).

Nous vous donnons rendez-vous pour les **IXèmes Rencontres de Pharmacologie Sociale**, le **21 novembre 2007**, à **19h00**, au **Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse** (37 allées Jules-Guesde). Le conférencier sera le **Professeur Claude Got**, Spécialiste de l'expertise en Santé Publique, Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine de Paris-Ouest. **"L'expertise en Santé Publique : travaux pratiques appliqués au médicament"**

## Pharmacodynamie

### Une composante centrale dans l'effet analgésique des AINS

*JL Montastruc*

L'action analgésique des AINS est classiquement attribuée à une inhibition périphérique de la synthèse des prostaglandines (à travers l'enzyme Cyclo-OXYgénase COX). L'équipe de Pharmacologie d'Alain Eschalié (Clermont-Ferrand) vient de revoir l'ensemble des données concernant ce site d'action (*Doul et Analg* 2007, 1, 1). De nombreux arguments pharmacocinétiques (passage de la barrière hémato-encéphalique) et pharmacodynamiques (action antinociceptive lors d'administration centrale chez l'animal, efficacité sur des tests sans processus inflammatoire ou sur les perturbations comportementales secondaires à l'injection de produits algogènes...) évoquent une telle composante centrale. Le mécanisme en reste discuté. Le principal semble impliquer une inhibition des différentes isoformes de la cyclo-oxygénase, présentes par exemple au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière (responsable du filtre du message nociceptif dans la théorie du « gate control »). On a aussi suggéré l'intervention des endocannabinoïdes (aux propriétés analgésiques) ou une interaction (directe ou indirecte) avec les systèmes opioïdes ou sérotoninergiques centraux. Cette belle revue rappelle, encore une fois, le caractère réducteur de la classique dichotomie entre antalgiques dits « centraux » et ceux appelés « périphériques ». Elle renforce le concept d'une action multi site des divers antalgiques\*. L'importance de ces observations pharmacodynamiques semble évidente face à la complexité physiopathologique de bien des syndromes douloureux.

\* On a, par ailleurs, décrit une composante périphérique dans l'action antalgique de la morphine.

**Pensez à déclarer vos effets indésirables au CRPV : vous contribuez ainsi à une meilleure connaissance des médicaments (anciens comme nouveaux). Vos déclarations sont pour nous le seul moyen de vous informer en retour !**



## Médicaments & Grossesse

### Benzodiazépines en fin de grossesse : attention !

C. Damase-Michel

Au cours du congrès P2T, le CRPV de Lyon a présenté les résultats d'une étude incluant 108 nouveau-nés de mères exposées aux benzodiazépines en fin de grossesse. Ces données concernent 106 femmes pour lesquelles une demande de renseignement pendant la grossesse avait été enregistrée par le CRPV de Lyon de 1984 à 2005 et dont l'issue avait été recueillie de façon prospective. 23% des nouveau-nés sont nés prématurément. 1/5 souffre de pathologie néonatale avec des signes de gravité dans la moitié des cas : syndrome d'imprégnation (hypotonie, sédation, dépression respiratoire, troubles de la succion) ou de sevrage (hyperexcitabilité, trémulations...). Les pathologies néonatales sont plus fréquentes avec les benzodiazépines de demi-vie longue (consommée par près d'1/3 des femmes) ou lorsque la mère consomme d'autres psychotropes (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, suppl 1, 11). Une étude Tourangelle de méthode comparable retrouvait une pathologie néonatale pour plus de la moitié des nouveau-nés exposés aux benzodiazépines en fin de grossesse (*Arch Ped*, 2005, 12, 1327).

Ces données soulignent le besoin de bien évaluer la nécessité d'une benzodiazépine en fin de grossesse, de choisir (si nécessaire) une benzodiazépine de demi-vie intermédiaire (oxazepam), de ne pas associer plusieurs benzodiazépines (ce qui est pharmacologiquement illogique) et de prévenir l'équipe pédiatrique de la prise maternelle de benzodiazépine pour améliorer la prise en charge du syndrome d'imprégnation ou de sevrage du nourrisson.

## Brèves de l'AFSSAPS

A retrouver sur : <http://www.bip31.fr/>

H. Bagheri

- Risque fracturaire sous l'hypoglycémiant **rosiglitazone Avandia®** et autres
- Comment prévenir les risques d'erreur d'administration intrathécale de **vinca-alcaloïdes** ?
- Levée de la contre-indication de la voie intra-veineuse de l'antihistaminique H1 **hydroxyzine Atarax®**
- Pharmacodépendance avec l'antidépresseur **tianeptine Stablon®**
- Restriction des indications et nouvelle contre-indication (antécédent d'hépatite et/ou d'ictère) avec le macrolide **télithromycine Ketek®**
- Valvulopathies cardiaques sous l'agoniste dopaminergique (dérivé de l'ergot de seigle) **pergolide Celance®** prescrit comme antiparkinsonien
- Nouvelles modalités de prescription de l'antibiotique **linézolide Zyvoxid®**

- Conditions d'utilisation de l'inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa **eptifibatide Integrilin®** en cas d'insuffisance rénale
- Formation de collections liquidiennes (parfois encapsulées) chez des patients ayant subi une chirurgie rachidienne avec **dibotermine alpha InductOs®**
- Insuffisance cardiaque congestive et dysfonctionnement ventriculaire gauche sous l'inhibiteur de la protéine tyrosine-kinase anticancéreux **imatinib Glivec®**
- Polyradiculonévrites inflammatoires avec l'immunosuppresseur **efalizumab Raptiva®** indiqué dans le psoriasis en plaques.

## ASMR de nouveaux médicaments

A. Pathak

L'A.S.M.R. apprécie l'amélioration du service médical rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe. La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue l'A.S.M.R. en 5 niveaux en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi. On peut consulter l'A.S.M.R. des médicaments sur le site de l'HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Voici une sélection des A.S.M.R. récemment délivrées par l'HAS pour les médicaments récemment commercialisés :

### ▪ ASMR de niveau I (Amélioration « majeure »)

**Glivec®** imatinib, agit en inhibant la protéine tyrosine kinase bcr-abl anormale résultant d'une translocation chromosomique (chromosome Philadelphie) et responsable de la prolifération anarchique des globules blancs. Glivec® est indiqué dans la leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positif nouvellement diagnostiquée.

**Sprycel®** dasatinib, inhibe l'activité de certaines kinases dont bcr-abl (chromosome Philadelphie) en se liant aussi bien à la forme active qu'à la forme inactive de l'enzyme bcr-abl. Indiqué dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase accélérée ou blastique après résistance ou intolérance à l'imatinib et dans la leucémie aiguë lymphoblastique Ph+ après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure.

### ▪ ASMR de niveau II (Amélioration « importante »)

**Glivec®** imatinib, indiqué en monothérapie au stade réfractaire ou en rechute de la leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positif.

**Sprycel®** dasatinib, indiqué dans la LMC en phase chronique, après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure incluant l'imatinib

**Elaprase®** idursulfase indiqué comme substitution enzymatique pour la mucopolysaccharidose de type II (MPS II) ou syndrome de Hunter, maladie de surcharge lysosomale due à un déficit en iduronate-2-sulfatase, responsable de l'accumulation dans les lysosomes des



différents tissus de deux mucopolysaccharides : le dermatane-sulfate (DS) et l'héparane sulfate (HS).

**Lucentis® ranibizumab**, anti-VEGF (un facteur de croissance vasculaire) s'oppose à la néo vascularisation oculaire et indiqué dans la forme néo vasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

**Keppra® lévétiracetam**, antiépileptique (au mécanisme d'action inconnu) mais de structure proche du piracétam Nootropyl\*, indiqué en association dans les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans.

▪ **ASMR de niveau III (Amélioration « modérée »)**

**Actosolv Urokinase®** urokinase, fibrinolytique par activation directe de la formation de plasmine, indiqué dans la «restauration de la perméabilité des cathéters veineux (cathéters veineux centraux et cathéters de dialyse), en cas d'obstruction liée à un thrombus en formation ou récemment formé»,

**Gardasil®** vaccin recombinant, constitué de pseudo-particules virales (VLP) responsables de la réponse immunitaire, indiqué dans la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3) des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux Papillomavirus Humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18. Son effet préventif sur la survenue des cancers du col de l'utérus n'est pas démontré actuellement.

**Savene® dexrazoxane** indiquée dans l'extravasation des anthracyclines.

▪ **A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration « mineure »)**

**Sifrol® pramipexole**, agoniste dopaminergique comme le ropinirole : il *partage* (1) l'amélioration du service médical rendu faible (ASMR IV) de l'ADARTREL® (ropinirole) dans le syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère.

**Keppra® lévétiracetam**, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la carbamazépine LP en monothérapie dans les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

• **A.S.M.R. de niveau V (« Absence d'amélioration »)**

**Cymbalta® duloxetine**, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (suffixe, « xetine comme la fluoxetine, Prozac®) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antidépresseurs dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisé) et dans les douleurs neuropathiques périphériques.

**Exforge®**, association fixe d'**amlodipine** et de **valsartan**, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.

**Adrovan®** association fixe **alendronate/vitamine D3**, indiqué dans l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

**Spifen® ibuprofène**, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres formes d'ibuprofène.

▪ **A.S.M.R non délivré par la HAS**

**Champix® varénicline**, *agoniste partiel* (2) des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine. Médicament indiqué dans le sevrage tabagique. En l'absence d'ASMR, la varénicline n'est donc pas remboursée.

Notes de la Rédaction de BIP

(1) *Quand attribue-t-on un partage d'ASMR ? Lorsqu'un nouveau médicament présente un effet identique à un autre produit dans un délai de 3 ans (dates de dépôt de dossier faisant foi), la HAS peut lui octroyer un partage d'ASMR (sans qu'il y ait forcément d'essai comparatif entre les deux produits).*

(2) *On parle d'agoniste partiel lorsque l'activité intrinsèque d'un médicament est inférieure à 1. L'activité intrinsèque maximale de 1 correspond à celle du neurotransmetteur endogène, ici l'acétylcholine.*

-----