



BULLETIN D'INFORMATION DE PHARMACOLOGIE

BIP ... BIP ... BIP ... BIP ... BIP ... N° 2 OCTOBRE 1994

Pharmacologie fondamentale

SITES IMIDAZOLINIQUES: UNE NOUVELLE CIBLE THERAPEUTIQUE

Certains dérivés imidazoliniques, tels que la clonidine et le guanabenz ont été utilisés, pour leur propriété agoniste des récepteurs alpha 2 adrénergiques, dans le traitement de l'hypertension artérielle. Toutefois, au cours des dernières années, on a développé l'hypothèse d'une interaction avec un site "non adrénergique", capable de reconnaître spécifiquement les molécules à structure imidazolinique ou apparentée. L'existence des récepteurs imidazoliniques est confirmée par les études de liaison spécifique, démontrant que, dans différents tissus, les ligands alpha 2 adrénergiques à structure imidazolinique, se lient à un site non reconnu par les catecholamines. Depuis, on a caractérisé deux sites imidazoliniques: les sites I_1 (identifiés dans le système nerveux central, les plaquettes et les cellules chromaffines), à haute affinité pour la clonidine et les sites I_2 (abondants dans le cerveau, le rein, le foie et l'adipocyte), à basse affinité pour cette molécule. La diminution de la pression artérielle reste la seule activité fonctionnelle attribuée à ces sites. Récemment, on a proposé l'agmatine, dérivé de l'arginine, comme le ligand endogène des sites I_1 et I_2 .

A. Parini - INSERM U388

Pharmacologie Clinique

LES ANTIBIOTIQUES FATIGUENT-ILS ?

On affirme habituellement que les traitements antibiotiques sont générateurs de fatigue. L'asthénie peut aussi résulter de l'infection. Pour vérifier cette hypothèse, le groupe de Recherches Thérapeutiques de l'Hôpital Lariboisière de Paris a mesuré l'effet asthéniant d'une semaine de traitement par amoxicilline chez le volontaire sain, c'est-à-dire sans affection intercurrente pouvant entraîner une fatigue. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé mené en cross-over et en double aveugle chez 79 volontaires sains comparant amoxicilline 500 mg x 3 pendant sept jours à un placebo. La fatigue était évaluée à la fin de chaque période de traitement à l'aide d'un score en 5 points (de 0 à 4).

Un sujet a présenté un rash allergique érythémateux généralisé après la première prise du placebo (lactose). Le traitement antibiotique et le placebo ont été jugés fatiguants dans respectivement 6 et 5 cas. Le score de fatigue en fin de traitement a été de $0,8 \pm 0,8$ après amoxicilline et de $0,9 \pm 0,8$ après placebo. Treize sujets ont considéré l'amoxicilline comme le plus fatiguant des deux produits, onze ont accusé le placebo et 53 volontaires n'ont pas pu noter de différence. Ainsi, ce travail montre qu'une semaine de traitement par amoxicilline n'est pas, en soi, générateur de fatigue. Un essai bien mené de pharmacologie clinique permet de modifier certaines idées reçues.

Pharmacodépendance

DETOURNEMENT D'USAGE DE FENTANYL

Le fentanyl est un analgésique morphinique majeur utilisé en anesthésie. Une nouvelle présentation galénique, sous forme de dispositif transdermique, déjà utilisé aux Etats

Comité de Rédaction : Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex

Tél. : Pharmacovigilance et Informations sur le Médicament :

61 25 51 12 (permanence téléphonique)

Tél. : Centre de Pharmacodépendance : 62 26 06 90

Fax : 61 25 51 16

Unis, va être commercialisée en France, permettant la prise en charge des douloureux chroniques (patients cancéreux en phase terminale). Des cas d'utilisation détournée et abusive de ces patchs ont déjà été décrits, dont récemment, un cas par inhalation. Il s'agissait d'un homme de 36 ans, qui après avoir chauffé le contenu d'un patch de fentanyl dans une cuillère en aluminium, en avait inhalé les vapeurs à l'aide d'une pipe artisanale. Dès la première inhalation, le sujet présentait un collapsus régressant très rapidement à l'injection intraveineuse de 2 mg de naloxone. Malheureusement, le sujet devait décéder quelques jours plus tard, lors d'une nouvelle expérience d'inhalation. L'utilisation détournée de fentanyl-base par inhalation est un phénomène nouveau. L'absorption et la biodisponibilité importantes obtenues lors de l'inhalation de vapeurs de fentanyl, ou lors de l'absorption par voie orale et les quantités disponibles dans un patch, même usagé, représentent des facteurs non négligeables d'utilisation détournée, de pharmacodépendance et de surdosage du fentanyl.

Pharmacoépidémiologie

CONSOMMATION DES PSYCHOTROPES PENDANT LA GROSSESSE : LA FRANCE EN PREMIERE LIGNE ?

Une étude rétrospective concernant la prise de médicaments pendant la grossesse a été réalisée en France en 1989 auprès de 225 femmes peu après la naissance de leur enfant. 99,5% des femmes ont utilisé des médicaments pendant leur grossesse avec une moyenne de 6,8 traitements par femme. Ni l'âge, ni l'origine géographique, ni la parité n'influencent cette consommation. Il existe une faible différence de consommation entre les différentes catégories socio-professionnelles, les épouses des cadres consommant plus de médicaments. En comparant ces résultats à une étude française similaire réalisée en 1976 auprès de 1000 femmes, on observe une évolution des prescriptions vers une monothérapie aux benzodiazépines (par rapport à une utilisation plus hétérogène des différentes classes d'hypnotiques en 1976 : benzodiazépines, phénothiazines, barbituriques). Ainsi, plus de 7% des femmes françaises sont traitées par les benzodiazépines pendant leur grossesse. De 1988 à 1990, un réseau épidémiologique international a aussi étudié l'utilisation des médicaments pendant la grossesse dans 148 maternités. Ce travail concerne 14778 femmes réparties dans le monde entier (Asie, Afrique, Amérique du Sud et Centrale, Europe).

- Cette étude souligne d'abord une hétérogénéité des indications en fonction des pays: par exemple en Tchécoslovaquie et en Yougoslavie, on prescrit volontiers les benzodiazépines lors des menaces d'avortements spontanés ou d'accouchements prématurés; en revanche, au Brésil, on les utilise largement chez les femmes présentant une hypertension artérielle gravidique.

- D'un pays à l'autre, on observe une différence quantitative des prescriptions: en effet en Yougoslavie 22% des femmes sont traitées par les benzodiazépines; en Finlande, aucune femme ne reçoit ce type de médicament.

- Cette grande variabilité des prescriptions persiste lorsqu'on considère des pays de culture très proche: par exemple 3,7%

des femmes norvégiennes sont traitées par des benzodiazépines contre 0,7% seulement au Danemark.

-Une moyenne de 3,5% des femmes interrogées dans cette étude consomment des psychotropes. Les benzodiazépines représentent 85% de ces prises (soit 3% des femmes).

Même s'il est difficile de comparer ces études de méthodologies très différentes, la France avec 7% d'exposition se situerait après la Yougoslavie (22,4%) parmi les pays les plus consommateurs de benzodiazépines pendant la grossesse. Les françaises paraissent beaucoup plus exposées que leurs voisines italiennes (0,7%), monégasques (0,8%), britanniques (1,2%) ou espagnoles (2,6%).....

Pharmacoeconomie

COMPARAISON DES COÛTS DU TRAITEMENT HOSPITALIER D'UNE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE PAR HEPARINE STANDARD ET A BAS POIDS MOLECULAIRE

On parle souvent de pharmacoeconomie, c'est-à-dire de rapport coût-efficacité, coût-utilité... Il existe encore peu d'études à la disposition du prescripteur. Nous reproduisons ici un travail réalisé dans les Hôpitaux de Rouen. "Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en une injection quotidienne ont progressivement remplacé les héparines non fractionnées (HNF) dans la prévention de la thrombose veineuse. Dans le traitement curatif de la thrombose veineuse profonde, plusieurs essais ont démontré que les HBPM en injection biquotidienne étaient au moins aussi efficaces que l'héparine en perfusion continue, avec moins d'accidents hémorragiques sévères. Ces résultats ont conduit à l'autorisation de trois HBPM dans cette indication. Le prix unitaire des HBPM peut être considéré comme élevé par rapport à l'HNF, mais il faut tenir compte du coût de l'administration des produits et de leur surveillance, ainsi que du temps infirmier. Nous avons donc comparé le prix du traitement d'une semaine par une HBPM, la nadroparine (Fraxiparine®), par rapport à l'HNF, dans une étude prospective randomisée chez 40 patients hospitalisés : tous les coûts inhérents à 6 jours de traitement par HBPM en injection biquotidienne par rapport à l'HNF à la seringue autopousseuse, sans cependant inclure le coût de la surveillance des plaquettes, identique dans les deux groupes, ont été évalués. Les doses d'HBPM étaient ajustées sur les dosages d'activité antiXa au 2ème et 5ème jour, d'HNF sur la surveillance régulière des TCA. Outre l'évaluation des coûts matériels et de surveillance, le temps passé pour chaque patient était chronométré. Les prix étaient ceux en vigueur dans le CHU de Rouen. 21 patients ont reçu de l'héparine (13 femmes, 8 hommes, âge moyen 63,9 ± 19,9 ans), 19 la nadroparine (9 femmes, 10 hommes, âge moyen 55,9 ± 19,9 ans). Le coût moyen sur 6 jours était de 336 ± 75 F pour HNF contre 345 ± 44 F pour HBPM (NS), le temps moyen pour 6 jours était de 104 ± 11 minutes pour HNF contre 42 ± 7 minutes pour HBPM ($p < 0,01$).

En conclusion, quand tous les coûts sont inclus, l'HBPM à dose curative n'est pas plus chère que l'héparine non fractionnée. Son utilisation permet d'économiser 60 minutes de temps infirmier pour 6 jours, soit une infirmière à temps plein pour 40 patients traités."

Pharmacovigilance

ATTENTION AUX NEUROLEPTIQUES CACHES!

A côté de leur prescription comme antipsychotiques en psychiatrie, les neuroleptiques s'utilisent dans de nombreuses indications en médecine générale. Cette prescription concerne alors, non pas les neuroleptiques classiques type butyrophénones (chef de file: halopéridol Haldol®), phénothiazines (chef de file: chlorpromazine Largactil®), benzamides (chef de file: amisulpride Solian®), ou thioxanthènes (chef de file: flupentixol Fluanxol®), mais des produits aux authentiques propriétés antidopaminergiques souvent mal connues voire cachées. Il convient de connaître les propriétés antidopaminergiques de ces

médicaments car elles rendent compte de leurs effets secondaires d'ordre neurologique (induction de syndromes extrapyramidaux, de mouvements anormaux à type de dystonies précoces ou de dyskinesies tardives) ou endocrinien (syndrome aménorrhée-galactorrhée par hyperprolactinémie) essentiellement. Ces neuroleptiques cachés correspondent à quatre grandes classes de médicaments:

1/ **Les Antihistaminiques H1** : comme l'aliménazine (Théralène®) ou la prométhazine (Phénergan® et autres) qui dérivent de la molécule de chlorpromazine. Utilisés comme hypnotiques ou antiallergiques, leur risque d'induction d'effets secondaires neurologiques est bien établi. Leur prescription en pédiatrie peut déterminer des malaises graves: c'est notamment le cas de la tiapride (Nopron®) chez le nourrisson.

2/ **Les antiémétiques** : le bloc des récepteurs dopaminergiques s'oppose aux nausées ou vomissements de diverses origines. Le métoclopramide (Primperan® ou Anausin® ou Prokinyl LP®), la métopimazine (Vogalène®), l'alizapride (Plitican®) voire plus exceptionnellement le dompéridone (Motilium® ou PériDys®) peuvent induire des troubles neurologiques typiques des neuroleptiques surtout aux âges extrêmes de la vie puisque la perméabilité de la membrane hématoencéphalique s'avère augmentée chez le nourrisson ou le vieillard.

3/ **Les "antivertigineux"** comme la flunarizine (Sibelium®) ou son précurseur "vasodilatateur" la cinnarizine (Sureptil®), médicaments au profil pharmacologique complexe : antihistaminique H1, antisérotonine mais aussi antidopaminergique.

4/ **Enfin, diverses molécules** : en fait d'authentiques neuroleptiques s'utilisent dans les troubles psychosomatiques de la sphère digestive ou "liés à la ménopause" voire dans l'éthylisme chronique ou les céphalées. Citons le sulpiride (Dogmatil®, Synédil®, Aiglynyl®), le tiapride (Tiapridal®), le véralipride (Agréal®), et même encore l'halopéridol (bien caché dans Vesadol®)...

Cette liste, mérite d'être connue de tous. Ces observations de pharmacovigilance suggèrent deux conclusions :

a) la survenue de troubles extrapyramidaux, de dystonies, de dyskinesies tardives ou d'aménorrhée-galactorrhée nécessite un bilan de pharmacovigilance à la recherche de la prise (parfois même ancienne) de neuroleptiques "cachés" ;

b) finalement, la connaissance de ces effets secondaires à l'imputabilité certaine et à la gravité reconnue (les dyskinesies tardives une fois installées ne peuvent être traitées que par... des neuroleptiques !) amène à discuter le rapport bénéfice/risque des neuroleptiques prescrits en médecine générale (c'est-à-dire pour des indications non psychiatriques). Ce rapport nous paraît tout à fait défavorable.

DERNIERES NOUVELLES

Hypertension pulmonaire sous anorexigènes

L'analyse intermédiaire de l'étude épidémiologique internationale sur l'hypertension pulmonaire primitive montre une association entre l'hypertension pulmonaire primitive et la prise de fenfluramine (Pondéral®) ou de dexfenfluramine (Isoméride®). Il faut rappeler la nécessité d'un strict respect des indications et de la posologie et la limitation de la durée de traitement à 3 mois. Affaire à suivre.....

Retrait de l'Hémoclar®

A la suite des conclusions de l'Enquête Nationale de Pharmacovigilance concernant la spécialité Hémoclar® indiquant un rapport bénéfice/risque défavorable des formes "injectable" et "comprimé", Sanofi Winthrop a décidé de cesser définitivement la commercialisation de ces deux formes. La thrombopénie s'avère l'effet secondaire principal, dont la fréquence et la gravité restent plus importantes pour la forme injectable (un cas pour 1640 traitements) par rapport à la voie orale (un cas pour 92255 traitements).

Rédaction : Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex - Tél. : Pharmacovigilance et Informations sur le Médicament : 61 25 51 12 (permanence téléphonique) Tél. : Pharmacodépendance : 62 26 06 90 - Fax : 61 25 51 16