



# BULLETIN D'INFORMATION DE PHARMACOLOGIE

BIP ... BIP ... BIP ... BIP ... BIP ... N° 3 Septembre 1995

## PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

### Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est un des principaux indices de la pollution atmosphérique. Récemment, on a montré que le NO était généré par des cellules de mammifères, en particulier par toutes les cellules endothéliales. Il s'agit d'un messager intercellulaire très réactif mais aussi très diffusible (aussi bien dans les milieux aqueux qu'à travers les membranes cellulaires). La demi-vie du NO est inférieure à 1 minute. Le NO diffuse dans un rayon d'une centaine de micromètres.

Le NO est généré en permanence par une famille multigénique d'enzymes, les NO synthases divisées en NO-synthases «constitutives» exprimées en permanence dans l'endothélium (NO-synthase endothéliale) et certains types de neurones (NO-synthase neuronale) et la NO synthase «inductible» exprimée sous l'influence de nombreuses cytokines pro-inflammatoires au niveau de très nombreuses cellules. Le NO agit sur de nombreuses cibles intra-cellulaires, dont la guanylate-cyclase soluble. Cette dernière action stimule la production de GMPc, le second messager intracellulaire du NO. Aucune cellule de l'organisme n'échappe à l'influence de NO. Selon son lieu de formation et ses cibles cellulaires, les effets du NO sont très variés. Au niveau des vaisseaux, il entraîne localement d'une part l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, et d'autre part la relaxation des cellules musculaires lisses. Les dérivés nitrés agissent en libérant du NO. Au niveau du système nerveux central, il semble jouer un rôle dans la mémoire, tandis qu'au niveau du système nerveux périphérique, il médie de nombreux effets des neurones non adrénergiques-non cholinergiques comme le péristaltisme intestinal ou l'érection. Enfin, il joue probablement un rôle dans le système immunitaire en inhibant la prolifération de cellules cancéreuses, des bactéries, des parasites et même des virus. En physiopathologie, une augmentation de la génération de NO est responsable de l'hypotension du choc septique et des lésions tissulaires au cours de l'inflammation. Le NO peut également être impliqué dans la formation de N-nitrosamines carcinogéniques ou dans les phénomènes de mutagenèse. A contrario, une diminution de la génération de NO biologiquement actif a été mise en évidence dans certains modèles animaux d'athérosclérose.

J.F. ARNAL

Laboratoire de Physiologie - Faculté de médecine

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Sur les Références Médicales...

Les dites références, opposables ou non, et établies par l'ANDEM généralement sans la participation de notre corps hospitalier ou professoral nous valent diverses questions des généralistes lors des séances de Formation Médicale Continue.

Comment les R.M.O. ont-elles été rédigées ?

Faut-il les suivre à la lettre ?

Concernent-elles les hospitaliers ?

Et les spécialistes ? etc...

En 1995, sur 20 nouveaux thèmes, avec 61 références, 7 thèmes concernent le médicament et donnent lieu à 19 références. Parmi les 7 sujets à incidence thérapeutique (acné, suivi des psychotiques, traitement de l'adénome prostatique, hypnotiques et anxiolytiques, cancer localisé de la prostate, vasoactifs), nous avons individualisé trois références d'inspiration hautement pharmacologique qui traitent des neuroleptiques. De plus en 1995, les références de 1994 appliquées au diabète insulino-dépendant, aux antibiotiques et à l'hypertension artérielle ont été modifiées. Ces références, les connaissons-nous suffisamment ? Nous concernent-elles ? Les approuvons-nous ? Devons-nous les mettre en pratique ? Pouvons-nous les enseigner ? Une trace à suivre, sans aucun doute, ensemble. A titre d'exemple: prescription des neuroleptiques (3 références)

1. Il n'y a pas lieu d'administrer d'emblée, à titre préventif, des correcteurs anticholinergiques lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique, sauf chez les malades à risque (personnes âgées, antécédents de parkinsonisme ou d'autres dysfonctionnements cérébraux).

2. Il n'y a pas lieu, du fait des dangers potentiels (augmentation du risque des effets secondaires atropiniques) d'associer deux correcteurs anticholinergiques.

3. Il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose d'associer deux neuroleptiques à visée antipsychotique.

## PHARMACOVIGILANCE

**Fièvres ou hyperthermies d'origine médicamenteuse.** De la même manière que toute atteinte hépatique ou pulmonaire doit faire envisager la responsabilité d'un médicament, il faut garder en mémoire le risque de dérèglements thermiques d'origine médicamenteuse.

1- Par déplacement de la température de réglage ou de consigne du thermostat central: ce sont les **fièvres médicamenteuses**, bien connues en général, et imputables aux antibiotiques, aux anti-hypertenseurs centraux, aux neuroleptiques, plus rarement aux anti-H2...

2- Par amputation des phénomènes de thermolyse soit chez le sujet âgé malade ou taré, soit chez le sujet jeune sportif à l'occasion d'un effort intense: dans deux conditions extrêmes, le pèlerin de la Mecque ou le parachutiste en commando: c'est le **coup de chaleur**, favorisé par les anti-H1, les neuroleptiques cachés ou patents, les atropiniques, les antidépresseurs, les antidopamine-

giques, les diurétiques, les laxatifs, la réglisse, l'alcool et la déshydratation ...

3- Par exagération des phénomènes de thermogénèse, d'origine musculaire notamment, chez des sujets prédisposés par une anomalie héréditaire: c'est le **syndrome malin des neuroleptiques ou l'hyperthermie maligne per- ou post-anesthésique** bien connue autrefois chez l'enfant sous le nom de syndrome pâleur-hyperthermie.

## PHARMACODEPENDANCE

### Méthadone: précautions à prendre avec les enfants

Une équipe britannique a relevé les intoxications accidentelles liées à la prise de méthadone chez les enfants dans la région de Liverpool entre le mois de Novembre 1989 et le mois de Mars 1993 (1). Quarante-deux enfants, une majorité de garçons âgés en moyenne de 3 ans (de 1 à 7 ans), ont ingéré accidentellement du sirop de méthadone (vert en Grande Bretagne). Le nombre d'intoxications a été multiplié par deux de 1990 à 1992 probablement en raison de l'augmentation du nombre d'adultes traités par méthadone pendant cette période. La majorité des accidents surviennent pendant la journée. La quantité absorbée varie d'une gorgée à 200 ml. Le délai moyen entre l'ingestion de méthadone et l'arrivée à l'hôpital est de 1 h35 (entre 15 minutes et 12 heures). Les enfants sont hospitalisés pour une durée moyenne de 1 à 2 jours. Opiacé à demi-vie longue (15 à 55 heures selon les sujets), la méthadone entraîne chez l'enfant les signes classiques de l'intoxication morphinique: somnolence, dépression respiratoire, myosis, hypotension et convulsions. Trente-six jeunes patients ont reçu un traitement par naloxone (antidote des morphiniques) ou ipécaouanha (émétisant). Deux enfants ont décédé en raison des délais d'intervention considérables. Afin de limiter le nombre d'intoxication chez l'enfant, les mesures suivantes peuvent être suggérées:

- **Inform**er sur les dangers de la méthadone et mettre en garde les parents bénéficiant d'un traitement par la méthadone en leur conseillant d'amener immédiatement l'enfant à l'hôpital en cas d'ingestion accidentelle.

- **Conditionner** la méthadone dans des flacons avec bouchon de sécurité (cette présentation est obligatoire en France).

- **Modifier** la couleur et le goût du sirop afin de le rendre moins attrayant pour les enfants. En France, la méthadone se présente sous forme de sirop incolore légèrement amer mais très sucré.

(1) Binchy JM, Molineux EM, Manning J. Accidental ingestion of methadone by children in MEYERSIDE. *Br Med J*, 1994, 308: 1335-6.

## PHARMACOECONOMIE

### Spéculation boursière sur le traitement de l'obésité.

L'année 1995 a été marquée par des progrès certains dans le domaine de l'obésité. En effet, la revue Science a publié au mois de Juillet plusieurs articles impliquant une anomalie du gène *ob* dans le déterminisme de l'obésité chez la souris. L'administration à l'animal du produit de ce gène, la leptine, entraîne un amaigrissement d'environ 40% au bout d'un mois de traitement. Les perspectives de développement de nouveaux médicaments reproduisant les effets de la leptine et utilisables chez l'homme ont suscité une vague de spéculation sur le titre de la société de biotechnologie Amgen à la bourse de New-York. Ainsi, le titre d'Amgen devait gagner plus de 10% dans les 48 heures suivant la publication du numéro de la revue Science alors que l'indice Dow-Jones restait stable. Amgen représente l'entreprise phare du secteur des biotechnologies et probablement l'une des rares susceptibles de

conserver son indépendance dans les années à venir. Quelques semaines avant les mouvements boursiers, Amgen avait payé quelques 20 millions de dollars pour l'achat des droits de commercialisation des découvertes découlant des travaux sur le gène *ob*. Même si la presse grand public a largement relayé et expliqué les découvertes scientifiques, il est clair que la lecture des journaux financiers constitue une source d'information permanente sur la vie des médicaments existant ou futurs.

### Les Best-Sellers 1994 de la pharmacie mondiale

Avec des ventes de plus de 4 milliards de dollars, soit 22 milliards de francs et une part du marché mondial de 1,57%, l'Azantac<sup>®</sup>, l'antiulcéreux vedette du britannique Glaxo, est resté l'an dernier le best seller de la pharmacie mondiale. Malgré l'arrivée à la maturité de ce produit lancé il y a quatorze ans, son chiffre d'affaires était en 1994 le double de son principal challenger, l'antihypertenseur Renitec<sup>®</sup> de l'américain Merck (occupant le 2<sup>o</sup> rang). Le Prozac<sup>®</sup>, l'antidépresseur de chez Eli Lilly est passé, en un an, de la 5<sup>o</sup> position à la 3<sup>o</sup> place. L'AZT de Wellcome figure au 4<sup>o</sup> rang de classement. L'oméprazole et la nifédipine se situent également parmi les produits en forte croissance. A noter qu'aucun produit français ne figure parmi les 16 premiers médicaments. Il faut s'attendre à des bouleversements spectaculaires. Soumis à la triple concurrence d'antiulcéreux comme le Losec<sup>®</sup> et le Tagamet<sup>®</sup>, les ventes du Zantac<sup>®</sup> commencent à baisser depuis plusieurs mois. Reste un paradoxe: selon les économistes, une molécule doit se révéler *relativement inefficace* pour paraître *parmi ceux qui génèrent le plus de dollars. Il faut agir sur les symptômes de la maladie, sans la guérir durablement, afin de garder le client le plus longtemps possible.* La participation de la bactérie baptisée «*Helicobacter pylori*» est désormais reconnue et l'Institut Pasteur s'y attaque spécifiquement. Mais s'il éradique vraiment la pathologie, ce produit ne pourra jamais prétendre aux ventes record du Zantac<sup>®</sup>?

## PHARMACOVIGILANCE EN BREF

**CANTOR<sup>®</sup>** (minaprine) Il faut rappeler le risque du surdosage avec ce psychotrope. En effet, la marge thérapeutique de ce «psychostimulant» s'avère très faible: l'ingestion de 15 comprimés (1,5 grammes) peut entraîner des crises convulsives, des troubles du rythme cardiaque et la mort.

### ROACCUTANE<sup>®</sup> (isotrétinoïne)

On a rapporté plusieurs cas de syndromes dépressifs avec suicide avec la Roaccutane<sup>®</sup>. Il paraît raisonnable de ne pas prescrire ce médicament à des patients aux antécédents dépressifs.

### DIANE<sup>®</sup> (acétate de cyprotérone)

Suite à la suspicion de la carcinogénicité hépatique de l'acétate de cyprotérone chez l'homme, la commission européenne a réévalué le risque du carcinome et a pris les décisions suivantes:

- l'acétate de cyprotérone 2 mg peut être prescrit pour le traitement de l'acné chez la femme. Certains pays restreignent les indications à l'acné sévère, à la contraception orale lors de l'acné sévère, à l'acné androgénique et à l'hirsutisme.

- l'acétate de cyprotérone 2 mg n'est pas autorisé dans un but uniquement contraceptif,

- l'acétate de cyprotérone 1 mg en association avec le valérate d'estradiol est autorisé en France comme traitement de substitution hormonale et dans le traitement de l'ostéoporose.