



BIP, 1999, 2, Avril, 3-4

Le 3^e congrès de la Société Française de Pharmacologie s'est tenu à Nantes du 17 au 19 Mars 1999. Comme l'an dernier, nous proposons un résumé aux lecteurs de BIP.

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

Contrôle de la contractilité cardiaque par le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est une entité radicalaire synthétisée à partir d'un acide aminé la L-arginine, par des enzymes spécifiques les NOSynthases (NOS) dont on distingue trois isoformes, une neuronale (nNOS ou NOS₁), une inducible (iNOS ou NOS₂) et une endothéliale (eNOS ou NOS₃). Chez le rat, l'activation des NOS, diminue les effets inotropes positifs induits par les agonistes bêta-adrénergiques. Cette activation s'observe également lors de la réponse modératrice parasympathique en réaction à une contraction induite par une stimulation bêta-adrénergique.

Les effets de l'inhibition de la synthèse du NO ont donc été testés sur des fragments d'oreillettes humaines incubés en présence d'un inhibiteur de synthèse du NO, le LNMMA, d'un agoniste adrénergique (isoprenaline) et/ou d'un agoniste muscarinique (carbachol). L'effet inotrope positif β -adrénergique se renforce en présence de LNMMA. En d'autres termes, la présence d'un inhibiteur de la synthèse du NO ne permet plus de voir l'action modératrice parasympathique, qui s'exerce via les récepteurs muscariniques auriculaires, en réponse à une stimulation adrénergique.

Ainsi, un défaut de signalisation de la voie NO pourrait aggraver l'action inotrope et/ou les troubles du rythme consécutifs à la stimulation orthosympathique.

M. PELAT

Génétique et Pharmacodynamie des canaux

K⁺

Les cellules myocardiques expriment de nombreuses familles de canaux ioniques. Parmi ceux-ci, on compte les canaux sensibles calcium, sodium ou potassium. Ces canaux peuvent se trouver dans plusieurs conformations: basale (activable), activée (canal ouvert) ou inactivée (non activable).

De tous les canaux ioniques, les canaux potassiques constituent la famille la plus diversifiée. La diversité est telle qu'il est difficile d'apprécier la participation de chacun dans l'activité électrique cardiaque (chez les mammifères, il existe 65 gènes codant pour des canaux potassiques différents) et donc de prédire les effets bénéfiques ou délétères de la stimulation pharmacologique de tel ou tel canal. Le courant rectifié retardé (IK), impliqué dans l'augmentation de la période réfractaire des myocytes par une prolongation de la phase de repolarisation du potentiel d'action est en fait constitué de 2 courants potassiques: IKR et IKS impliqués dans les syndromes de QT long congénitaux. Des mutations dans les gènes codant pour ces canaux potassiques entraînent une perte de fonction des canaux (donc des courants) correspondants et conduisent à un allongement de l'intervalle QT favorisant la survenue des torsades de pointe et donc de la fibrillation ventriculaire.

En clinique, ces phénomènes peuvent être prévenus, par les β -bloquants et expérimentalement par les antagonistes α_1 -adrénergiques. In vitro, les antagonistes calciques seraient sans effet sur les courants IKR et IKS (nitrendipine), pourraient bloquer sélectivement le courant IKR (vérapamil) ou bloquer les deux courants (bépridil et mibéfradil).

Comité de Rédaction: Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine 37, allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex
Fax : 05 61 25 51 16
Centre de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament. Tel: 05 61 25 51 12
E-Mail: pharmvig@cict.fr
Centre de Pharmacodépendance.
Tel: 05 62 26 06 90
E-Mail: pharmdep@cict.fr

Ces résultats s'accordent avec le fait que le vérapamil (Isoptine) puisse être un antiarythmique dans certains types de tachycardies ventriculaires et que le bépridil (Cordium) puisse déclencher des torsades de pointe. Les modèles murins invalidés pour certains types de courants devraient aider au dépistage d'effets secondaires arythmogènes de molécules potentiellement thérapeutiques.

E. LAZARTIGUES

Des nutri-médicaments dans le vin rouge !

Les recommandations diététique-santé préconisent actuellement la prise quotidienne de 100 à 200 ml de vin rouge par jour. Les bienfaits de cet aliment sont bien démontrés et seraient liés à la présence de composants particuliers comme les procyanidines et les anthocyanes. Un travail récent a été entrepris pour étudier l'effet de ces composés sur la vasomotricité de l'aorte de rat. L'étude a consisté à évaluer l'action de ces deux substances sur des anneaux d'aorte de rat dont la contraction était préalablement induite par du potassium. Les aortes étaient soit intactes (E+), soit "dénudées" de leur endothélium (E-). Le procyanidine et l'anthociane induisent une relaxation de l'ordre de 40% sur les artères E+. Cet effet est totalement supprimé par addition, dans le milieu d'incubation, de L-NAME (inhibiteur de la synthèse de NO). De plus, cet effet disparaît en grande partie lorsque l'étude est menée sur les anneaux E- (l'effet relaxant n'est alors que de l'ordre de 10 %). Le mécanisme d'action de ces composés est complexe. Leurs effets relaxants seraient dus à une libération d'ATP qui activerait un récepteur purinergique (P2Y₁), lui-même engendrant la libération de NO.

Ces résultats démontrent que les procyanidines et les anthocyanes sont des agents vasodilatateurs, expliquant ainsi, si l'on peut extrapoler ces résultats à l'homme, les effets bénéfiques du vin rouge.

M. BERLAN

PHARMACOVIGILANCE

Effets indésirables (EI) médicamenteux chez l'enfant

Alors qu'on évalue à environ 10 % la prévalence des EI chez l'adulte (étude des Centres Régionaux de Pharmacovigilance-CRPV), aucune donnée n'existe chez l'enfant.

Le CRPV de Tours a surveillé plus de 700 enfants admis dans les Départements de Pédiatrie. La prévalence de l'EI responsable de l'admission est de 2,7 %. Durant l'hospitalisation, 2,4 % des enfants ont présenté un EI médicamenteux. Les principaux EI de cette étude correspondent à des fièvres, des rashes cutanés, des convulsions et myoclonies et des syndromes de sevrage néonataux, des diarrhées et vomissements.

Cette étude montre la plus faible incidence des EI médicamenteux chez l'enfant par rapport à l'adulte. Ceci s'explique probablement par la faible exposition des enfants aux médicaments et en particulier aux associations médicamenteuses.

J.L. MONTASTRUC

PHARMACODEPENDANCE

Dopamine et Pharmacodépendance

Les substances déterminant une pharmacodépendance agissent par des mécanismes cellulaires précis différents pour chacune d'entre elles : récepteurs opiacés pour l'héroïne, récepteurs

au cannabis, récepteurs sérotoninergiques pour le LSD, inhibition de la recapture de la dopamine pour la cocaïne... Mais la "voie finale commune" de l'action de ces substances correspond à les neurones dopaminergiques issus de l'aire tegmentale ventrale et se terminant au niveau du noyau accumbens.

Une série d'expériences élégantes, présentées par Di Chiara (Italie), illustre ces données : lorsque, chez l'animal de laboratoire (rat), on met en place dans ces structures dopaminergiques une électrode, celui-ci apprend rapidement l'autostimulation : il peut appuyer jusqu'à 5000 fois par heure sur le levier pour déclencher l'activation de l'électrode et donc la stimulation des voies du système de récompense situées dans le système limbique. Cette stimulation électrique s'associe à la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

Cette même augmentation de dopamine s'observe après administration générale d'héroïne ou de delta-9-tétrahydrocannabinol. Cet effet est bloqué par la naloxone, un antagoniste opiacé. On peut encore mettre en évidence le même effet stimulant sur la libération de dopamine après administration de nicotine, d'alcool ou encore de produits agréables pour le rat (comme le régime café-tertia ou les "chipsters").

Il existe cependant une différence importante entre les élévations de dopamine déterminées par les drogues et par la nourriture : une tolérance de l'effet stimulant sur la libération de dopamine s'observe après administration de nourriture après 5 jours. Cette tolérance se retrouve pas avec les drogues. De même, après administration de caféine (à l'origine d'une dépendance physique mais non psychique), la dopamine s'élève, non dans le noyau accumbens, mais dans le cortex frontal.

Ainsi, la dopamine apparaît comme le médiateur des sensations agréables, le neurotransmetteur du "plaisir". Selon la voie dopaminergique stimulée, tel ou tel type de dépendance peut s'observer.

Ces données expérimentales évoquent un certain nombre de questions : quelle peut être la perception du plaisir en cas de déficit dopaminergique (chez le parkinsonien ou le patient traité par les neuroleptiques) ? Les antagonistes dopaminergiques peuvent-ils avoir une place dans le traitement des pharmacodépendances ?

J.L. MONTASTRUC et M. BERLAN

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Comment démontrer l'équivalence clinique de deux traitements ?

Dans la plupart des situations, un nouveau médicament s'utilise en remplacement d'un médicament de référence quand il représente un progrès thérapeutique. Cette substitution repose soit sur une efficacité clinique supérieure, soit sur une efficacité considérée comme équivalente, mais avec d'autres avantages sur le plan de l'acceptabilité par le patient, une moindre fréquence d'effets indésirables ou un moindre coût.

La démonstration d'une équivalence dans les essais cliniques pose un certain nombre de problèmes méthodologiques, concernant notamment la planification de l'essai et le calcul du nombre de sujets nécessaire pour arriver à une conclusion statistique de causalité. En réalité, l'équivalence parfaite est impossible à démontrer sur le plan de la logique statistique. D'ailleurs, la différence vraie entre deux traitements n'est nulle que très rarement, mais si elle s'avère négligeable sur le plan clinique, on peut accepter l'équivalence. Cette démonstration pose à la fois un problème statistique mais aussi de choix d'indicateur clinique de non infériorité d'un traitement.

Nous ne reviendrons pas sur la problématique statistique particulière du test de non infériorité, mais plutôt sur le choix de la plus petite différence entre les deux traitements considérée comme cliniquement négligeable, mais aussi sur la plus grande perte d'efficacité qui n'entraîne pas de perte de chance substantielle pour les patients. En pratique, la limite d'équivalence pour un nouveau médicament par rapport au traitement de référence doit être fixée en s'assurant que le résultat attendu du nouveau traitement soit supérieur à l'effet du placebo. Il faut donc absolument connaître l'efficacité du traitement de référence par rapport au placebo, sachant que cette efficacité se modifie au cours du temps et au fur et à mesure de la connaissance apportée par chaque essai. Ainsi, par exemple, si un traitement de référence apporte un bénéfice de 30% par rapport au placebo, soit un risque relatif de 0,7 sur un critère de jugement donné, on peut accepter comme limite d'équivalence que le nouveau traitement conserve la moitié de ce bénéfice, soit un risque relatif de 0,85. Ceci peut paraître acceptable, à condition que l'intervalle de confiance de ce risque n'inclue pas la valeur 1, ce qui signifierait dans ce cas, malgré la limite absolue choisie comme "acceptable", que le nouveau traitement s'avère délétère par rapport au placebo. On peut aisément imaginer les conséquences d'une telle décision lorsque le critère de jugement concerne la mortalité!!!

Ces notions complexes soulignent la nécessité d'une lecture vigilante des comptes rendus d'essais d'équivalence, sans oublier qu'absence de différence dans un essai d'efficacité ne signifie pas équivalence.

M. LAPEYRE-MESTRE

A propos des anxiolytiques

L'existence de sites spécifiques de reconnaissance des benzodiazépines dans le système nerveux central laisse penser que des substances endogènes pourraient exercer des fonctions physiologiques dans la régulation de l'anxiété. On a découvert dans le sang et dans le système nerveux central des substances structurellement proche des benzodiazépines nommées "endozépines" et possédant une forte affinité pour les sites accepteurs des benzodiazépines et des propriétés pharmacologiques d'agonistes. Leur voie de synthèse endogène n'est pas connue : elles pourraient provenir de certains aliments comme les tomates et les pommes de terre. Doit-on recommander une consommation régulière de tomates et de pommes de terre à visée anxiolytique ?

A l'heure actuelle, l'évaluation des médicaments anxiolytiques reste difficile du fait de problèmes méthodologiques liés à l'hétérogénéité des symptômes anxieux et aux effets latéraux sédatifs des molécules masquant les effets anxiolytiques. Les études de phase II constituent des études pivots cherchant à déterminer, pour une molécule donnée, la dose suffisante pour exercer l'effet anxiolytique sans pour autant entraîner une sédation.

Dans l'avenir, de nouvelles molécules interférant avec divers neurotransmetteurs comme la sérotonine (agonistes 5HT1A et antagonistes 5HT3) ou la cholecystokinine (antagonistes des récepteurs de type B) pourraient être commercialisées pour leurs propriétés anxiolytiques.

Ch. BREFEL-COURBON

La sélectivité COX2: une eau qui devient trouble ?

L'identification de deux isoformes de l'enzyme cyclooxygénase (COX) a suscité l'espoir de découverte de nouveaux anti-inflammatoires efficaces dénués des effets indésirables gastriques et rénaux résultant de l'inhibition de la COX1. On distingue 4 sous-classes d'inhibiteurs de la COX (classement selon un ordre croissant d'inhibition de la COX2):

- AINS sélectifs de COX1 (aspirine à faible dose)
- AINS non sélectifs de COX (ketoprofène, ibuprofène,...)
- AINS préférentiels de COX2 (meloxicam, nimésulide,...)
- AINS sélectifs de COX2 (différents produits à l'essai)

Les études animales ont démontré pour les inhibiteurs COX2 une diminution des effets indésirables gastriques et rénaux, une réduction de la propriété irritante (absence de fonction acide dans la structure) et une absence d'effet antiagrégant plaquettaire. On doit cependant interroger sur la pertinence clinique de ces données et les effets chez les sujets à risque. En d'autres termes, la sélectivité *in vitro* est-elle une garantie suffisante de la vraie sélectivité *in vivo* ?

En terme de bénéfice, les AINS sélectifs COX2 sont-ils aussi puissants que les non sélectifs ? Les résultats expérimentaux comparatifs avec les divers produits commercialisés ou non sont en faveur des inhibiteurs non sélectifs.

Par ailleurs, il faut rappeler que la voie des COX ne représente pas la seule voie de l'inflammation (les corticoïdes n'agissent pas sur cette voie).

Beaucoup de questions restent encore sans réponse. Plusieurs inhibiteurs sélectifs COX2 sont en cours d'évaluation clinique. L'expérience du meloxicam (Mobic®) qui possède, malgré sa sélectivité COX2 d'authentiques effets indésirables digestifs impose la prudence et la vigilance. Elle rappelle au pharmacologue que toute sélectivité reste relative « *in vivo* ».

H. BAGHERI

EN BREF

Arrêt de commercialisation du morphinique dextromoramide (Palfium®) en raison de cas de pharmacodépendance graves et d'absence d'intérêt thérapeutique.

Nous vous rappelons l'OBLIGATION légale (décrets de 1984 et 1995) de signalement de tout effet indésirable grave (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) ou inattendu (non signalé dans le Vidal) des médicaments ou des médicaments dérivés du sang par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...).

Cette déclaration est à faire au Centre Régional de Pharmacovigilance. (Coordonnées page 1)