



BIP, 2000, 4, (2), Mai, 3-4

Le 4<sup>e</sup> congrès de la Société Française de Pharmacologie s'est tenu à Rouen du 10 au 12 Avril 2000. Comme les années précédentes, nous proposons un résumé aux lecteurs de BIP.

#### PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

##### Le monoxyde d'azote : quoi de neuf ?

Le monoxyde d'azote (NO) participe aux régulations cardiovasculaires centrales et périphériques. Au niveau central, il joue un rôle de neuromodulateur par action essentiellement présynaptique stimulant la libération d'acide gamma aminobutyrique (GABA), de glutamate et de noradrénaline. Les pharmacologues strasbourgeois ont étudié le rôle du NO dans les effets cardiovasculaires de deux substances antihypertensives d'action centrale, la clonidine (Catapressan<sup>®</sup>) et l' $\alpha$ -méthylnoradrénaline (Alpha-MNA). L'action hypotensive de la clonidine met en jeu les récepteurs imidazolines et celle de l'Alpha-MNA les récepteurs alpha2-adrénergiques centraux. Un pré-traitement par un inhibiteur de la NO synthase (qui inhibe la formation de NO) abolit complètement l'effet hypotenseur de l'Alpha-MNA mais n'influence pas les actions cardiovasculaires de la clonidine. Ainsi, 1) les régulations cardiovasculaires imidazolines et alpha2-adrénergiques centrales apparaissent bien différentes 2) l' $\alpha$ -MNA et la clonidine ont des mécanismes d'action distincts et 3) le NO est impliqué dans les régulations alpha2-adrénergiques centrales.

J.L. MONTASTRUC

##### Prévention des délivrances prématurées : approches pharmacologiques potentielles

La fréquence des naissances prématurées a augmenté durant les 15 dernières années en dépit des mesures préventives à base de tocolytiques utilisés pour relaxer le muscle utérin. Une étude récente a montré l'intérêt potentiel d'une part des inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE) de type V et des agonistes bêta3-adrénergiques pour induire le relâchement de la contraction spontanée de l'utérus. Les expériences ont été réalisées sur des lambeaux d'utérus prélevés sur des accouchées par césarienne. Les inhibiteurs de la PDE4 inhibent puissamment les contractions spontanées de l'utérus (et potentialisent la réponse au salbutamol). L'isoenzyme de la PDE4 est prédominante dans le myomètre. Une autre étude démontre la présence de transcrits du récepteur bêta3-adrénergique dans le myomètre humain (analyse RT-PCR). Le bêta3-agoniste sélectif SR 59119 A augmente la concentration de l'AMP 3'S'cyclique et inhibe la contraction du muscle dans les mêmes conditions de prélèvement. Ces deux études peuvent conduire au développement de nouveaux médicaments tocolytiques.

M. BERLAN

**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: [montastruc@cict.fr](mailto:montastruc@cict.fr)  
 Centre de Pharmacodépendance.  
 Tel: 05 62 26 06 90  
 E-Mail: [pharmdep@cict.fr](mailto:pharmdep@cict.fr)

##### Le N-acétylaspartate : marqueur de la perte neuronale ?

Le N-acétylaspartate (NAA) exclusivement localisé dans les cellules nerveuses du cerveau mature pourrait être utilisé pour quantifier la perte neuronale tant d'un point de vue expérimental que clinique. Chez le rat, l'injection bilatérale striatale de malonate, un inhibiteur réversible de la respiration mitochondriale, lèse jusqu'à 92% du striatum total selon la dose de malonate administrée. Même si la chute des taux de NAA striataux est proportionnelle au volume de la lésion, le NAA reste présent dans le striatum totalement lésé. En outre, l'administration d'aminoguanidine diminue de 57% la lésion striatale sans pour autant augmenter les concentrations striatales de NAA. La chute des taux de NAA comme marqueur de la perte neuronale reste donc discutable tout du moins dans ce modèle de lésion cellulaire.

C. SENGENES

#### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

##### Existe-t-il une interaction orlistat- bézafibrate ?

Ce travail a évalué chez le volontaire sain les interactions pharmacocinétiques orlistat (Xénilac<sup>®</sup>), un inhibiteur de lipases réduisant l'absorption des graisses alimentaires, et le bézafibrate (Béfizal<sup>®</sup>), un inhibiteur de la synthèse du cholestérol et des acides gras indiqué comme hypolipémiant. Vingt volontaires sains ont été inclus dans cet essai avec tirage au sort, croisé à double insu. Chaque sujet recevait 400 mg per os de bézafibrate et placebo ou 400 mg per os de bézafibrate et orlistat à 120 mg x3/j. Chaque période de traitement durait 6 jours séparée d'une période sans traitement de 5 à 7 jours. Les concentrations plasmatiques de bézafibrate ont été mesurées par la méthode d'HPLC aux jours 1, 2, 3 complétée par une évaluation des paramètres pharmacocinétique aux jours 4 et 5. L'administration concomitante per os de l'orlistat aux posologies citées ne modifie pas les taux de bézafibrate, et n'altère pas sa biodisponibilité. Aucun effet secondaire n'a été rapporté.

C. SENGENES

##### Antidépresseurs: quelle type d'évaluation ?

Dans une conception moderne de l'évaluation pharmacologique, on doit considérer un médicament comme un antidépresseur lorsque son efficacité a été démontrée dans les syndromes dépressifs majeurs. Le traitement de la dépression majeure implique à la fois la correction des symptômes et le maintien de cet effet dans le temps. Un antidépresseur doit donc aussi prévenir les rechutes. Les essais cliniques doivent ainsi utiliser comme critères d'évaluation, non seulement une amélioration d'au moins 50% sur une échelle clinique de dépression, mais aussi la mise en évidence d'une guérison ou d'une rémission clinique. Bien que les études de récurrences (essai à long terme d'une durée supérieure ou égale à 1 an) ne soient pas obligatoires pour l'obtention de l'AMM, elles paraissent actuellement indispensables pour évaluer l'effet préventif des antidépresseurs. Par ailleurs, il est maintenant démontré que le délai d'action d'un antidépresseur est de 3 semaines. L'amélioration psychique observée parfois au cours des deux premières semaines ne découle que d'un effet anxiolytique ou psychostimulant.

Ch. BREFEL-COURBON



sont significativement plus associés à une pathologie médicamenteuse.

P. OLIVIER

## PHARMACOEPIDEMOLOGIE

### Isotretinoïne et grossesse

En 1997, les recommandations de prescription de l'isotrétinoïne (Roaccutane<sup>®</sup>) chez la femme en âge de procréer ont été renforcées afin de diminuer la fréquence (0,6 pour 1000 femmes) du nombre de grossesses exposées à ce médicament hautement tératogène. Le Centre de Pharmacovigilance de Tours a évalué l'impact de ces mesures à partir des données enregistrées par les CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance), le laboratoire et le CRAT (Centre de Renseignement sur les Agents Tératogènes) ainsi qu'à partir d'une étude dans les officines françaises. Entre mars 1997 et décembre 1998, 37 grossesses ont été exposées au Roaccutane<sup>®</sup> en raison d'un échec de contraception (28%), d'une contraception incorrectement suivie (52%) ou non prescrite (20%). L'incidence des grossesses après exposition s'est avérée comparable à celle observée avant la mise en place des recommandations. L'étude dans les pharmacies d'officine a montré que 34% des 169 prescriptions analysées ne respectaient pas l'AMM. Le Roaccutane<sup>®</sup> n'a été correctement prescrit que dans 18% des cas, c'est à dire avec une contraception efficace et une information complète. Bien que les plus importantes recommandations aient été suivies, 12% des femmes ont été traitées sans contraception et 16% ont reçu une contraception non recommandée par l'AFSSAPS nommément par l'acétate de cyprotérone (Diane<sup>®</sup>).

Ces résultats mettent malheureusement en évidence le peu d'impact des recommandations de prescription dans notre pays. Cette observation est particulièrement inquiétante pour un médicament tel que l'isotrétinoïne dont le potentiel très fortement tératogène est pourtant bien connu du corps médical. Ceci souligne la difficulté d'élaboration et de diffusion des messages de prévention en pharmacovigilance.

M. LAPEYRE-MESTRE

### Incidence et "Évitabilité" des effets indésirables dans un service d'Admissions Médicales

La notion d'*évitabilité*, récente en France est étudiée depuis quelques années dans les pays anglo-saxons sous le terme de "preventability" ou "avoidability". Ce terme caractérise la survenue d'un effet indésirable ayant pu être évité totalement ou en partie. D'une part, le degré d'évitabilité comprend des effets totalement inévitables issus d'une prescription indispensable au patient dont le suivi est assuré correctement. D'autre part, les effets sont plutôt évitables dans la mesure où les contre-indications, précautions d'emploi et mises en garde n'ont pas été respectées et/ou le suivi mal assuré et/ou la prescription considérée comme discutable. Cette mesure de l'*évitabilité* ne s'applique bien entendu qu'aux effets connus : la précaution ne peut s'appliquer que pour un risque identifié. Une étude de pharmacovigilance menée sur 4 semaines non consécutives durant l'année 1998 a montré que 6,1% (41 cas sur 671 admis) des admissions du Service des Admissions Médicales du CHU de Toulouse-Purpan étaient liées à un effet indésirable. Nous avons classé ces effets comme étant "totalement évitables" pour 9% d'entre eux (n=4) et 26% "potentiellement évitables" (n=11). En comparant les 41 cas avec les patients admis pour des raisons non médicamenteuses, certaines classes de médicaments (anticancéreux, AINS et anti-infectieux) s'avèrent significativement plus à risque de survenue d'effet indésirable. De plus, les motifs d'hospitalisation liés à des troubles hématologiques, électrolytiques et/ou métaboliques et cutanés

## PHARMACOVIGILANCE

### Effets allergisants des antihistaminiques H1 ?

Les anti-H1 s'utilisent dans les allergies aiguës ou chroniques. Paradoxalement, ils peuvent parfois entraîner une réaction histamino-libératrice à l'origine d'effets indésirables type allergie, anaphylaxie, angiooedème... À partir de la banque nationale de Pharmacovigilance française, le Centre de Pharmacovigilance de Nice a recensé les effets anaphylactoïdes immédiats des anti-H1. Parmi les 51 cas déclarés, 59% concernaient le sexe féminin. On a retrouvé les effets indésirables suivants : urticaire aigu (77,4%), angiooedème (11,2%), réactions asthmatiformes (1,4%). Parmi les anti-H1, la terféndine [(Teldane<sup>®</sup>, retiré du marché), 26,8%], suivie par l'hydroxyzine [(Atarax<sup>®</sup>), 17,0%] et dexchlorphéniramine [(Polaramine<sup>®</sup>), 14,1%] restent les plus impliqués. Un tiers des notifications concernait un tableau typique des réactions allergiques immédiates avec un délai d'apparition de l'ordre de 2 heures. Par ailleurs, dans 10% des cas la réintroduction était positive, argument en faveur du rôle médicamenteux.

En conclusion, les allergies immédiates bien que rares peuvent survenir avec les anti-H1. Cependant, étant donné la présence d'*excipients à effet notoire* (excipients pouvant engendrer des effets indésirables surtout d'ordre allergique), nous devons nous interroger sur la responsabilité du principe actif anti-H1 ou de l'excipient. Question difficile méritant réflexion et évaluation...

H. BAGHERI

## PHARMACOVIGILANCE EN BREF...

### Hydrate de Chloral

L'hydrate de chloral possède des effets aneugènes (aberration du nombre de chromosomes) et clastogènes (clivage des chromosomes). Il a aussi révélé une activité cancérogène expérimentale. Dans ce contexte et en attente d'une évaluation européenne (au mois de Juin), les autorités françaises ont décidé : 1) le retrait de ce composé dans un délai de 6 mois pour le sirop Teyssière<sup>®</sup> et Dolodent<sup>®</sup> (baume dentaire) et de 12 mois ou plus pour les bains de bouche et formes topiques ; 2) la recommandation d'une prise unique dans le cadre de la prémédication pour les examens d'imagerie médicale, les épreuves fonctionnelles respiratoires et les électromyogrammes chez l'enfant de moins de 15 ans et 3) de déconseiller son utilisation répétée en gériatrie.

H. BAGHERI

**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)**

Si vous souhaitez recevoir le BIP par courrier électronique, merci de le signaler à bagheri@cict.fr