

BIP 2003, 9, 2 , 5-8 Bulletin d'Informations de Pharmacologie

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse
Faculté de Médecine, 37, allées Jules-Guesde, BP 7202, 31073 Toulouse CEDEX 7

Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)

Tel : 05 61 25 51 12 - Fax : 05 61 25 51 16

Mel : crpv.toulouse@cict.fr

Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances (CEIP)

Tel : 05 62 26 06 90 - Fax : 05 61 25 51 16

Mel : ceip.toulouse@cict.fr

Site Internet: <http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr>

N° spécial: Compte Rendu du Septième Congrès Annuel de la Société Française de Pharmacologie

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

GENOMIQUE ET PROTEOMIQUE:LES "OMIQUES" AU SERVICE DE LA PHARMACOLOGIE (A.Pathak)

Les nouvelles techniques de biologie moléculaire font désormais partie de la panoplie du Pharmacologue. Elles augmentent les possibilités de détecter de nouvelles cibles pharmacologiques et peuvent même permettre d'étudier l'effet d'une même molécule sur plusieurs milliers de gènes à la fois. Cependant, la découverte par ces procédés de l'action d'une molécule sur un gène inconnu nécessite, avant de poursuivre le développement classique du candidat-médicament, de préciser le rôle physiologique du nouveau gène et d'étudier la pertinence physiopathologique de la régulation en cause. Ces techniques nouvelles augmentent la rentabilité des procédés de "screening" (sélection) des nouvelles molécules. Mais, la masse d'informations ainsi accumulées demande l'utilisation ultérieure de puissants outils bioinformatiques. L'approche pharmacologique *in vivo* a encore de beaux jours devant elle!

PHARMACOLOGIE *IN VIVO*: LE RETOUR! (A.Pathak)

L'approche expérimentale (administration d'un médicament à l'animal et analyse de ses effets pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et toxiques) caractérise la pharmacologie *in vivo*. L'engouement actuel pour les techniques de biologie moléculaire, les diverses pressions sociales et surtout le désintérêt des jeunes scientifiques pour l'expérimentation animale pose aujourd'hui questions. En effet, la masse considérable d'informations générées par l'analyse génomique nécessite de nouveau une approche expérimentale classique (seule prédictive de l'action intégrée du futur médicament). Les structures officielles de recherche (INSERM, CNRS, universités) manquent cruellement de compétence pour la caractérisation des modèles d'animaux classiques mais aussi plus nouveaux comme les animaux génétiquement modifiés, modèles désormais indispensables à une Pharmacodynamie moderne. L'avenir en Pharmacologie ne se conçoit plus sans un retour (raisonné et raisonnable) vers l'expérimentation animale. Le développement de comités d'éthiques animaux, le regain d'intérêt de certains jeunes chercheurs et la prise de conscience des pouvoirs publics (pour des raisons sécuritaires) permettra, nous l'espérons, un retour justifié et attendu de cette branche fondamentale de la Pharmacologie.

PHARMACOLOGIE DES PPARs (C.Moro, M.Berlan)

Certains médicaments utilisés en prévention des facteurs de risques cardio-vasculaires ciblent des récepteurs nucléaires particuliers: les PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors). Il existe plusieurs isoformes de ces récepteurs intracellulaires ayant une distribution tissulaire large et modulant l'expression de nombreux gènes cibles, en particulier des gènes du métabolisme lipidique. Les *fibrates*, agonistes du sous-type PPAR α , sont des médicaments hypolipémiants entraînant une baisse du cholestérol total ainsi qu'une diminution de l'athérogénicité des LDL. Des expérimentations chez la souris ont montré que le fénofibrate (Lipanthyl^o, Fégénor^o, Sécalip^o) freine le développement de la plaque d'athérome (en inhibant l'adhésion et l'infiltration des monocytes activés dans la paroi des vaisseaux lésés). Le fénofibrate possède de plus des propriétés anti-thrombotiques et anti-inflammatoires. Le gemfibrozil (Lipur^o) réduit de près de 22% l'incidence des maladies coronariennes.

Les *thiazolidinediones* (TZDs) [rosiglitazone (Avandia^o), pioglitazone (Actos^o)], agents anti-diabétiques oraux et agonistes du sous-type PPAR γ , améliorent la sensibilité périphérique à l'insuline et diminuent la glycémie. Ces médicaments favorisent le transport du glucose insulino-sensible, stimulent l'oxydation des acides gras, rééquilibrent la balance hormonale entre les facteurs "d'insulino-résistance" et "d'insulino-sensibilité". Les TZDs entraînent une augmentation et une redistribution de la masse grasse dans le territoire sous-cutané sans conséquence défavorable sur le plan clinique.

Des *co-agonistes PPAR α/γ* (glitazars) sont en cours de développement mais ces agents exposent à un risque oedémateux.

Divers groupes s'intéressent au rôle potentiel des sous-types de PPARs dans de nombreuses pathologies. On a ainsi pu montrer que les agonistes PPAR γ ont un rôle:

- anti-inflammatoire et cicatrisant dans les maladies inflammatoires chroniques du tractus digestif (maladie de Crohn)
- anti-inflammatoire au niveau des articulations et chondroprotecteur
- de protection cellulaire, notamment neuronale (en modulant l'apoptose et l'excitotoxicité).

Par ailleurs des *antagonistes du sous-type PPAR δ* pourraient ralentir la prolifération des tumeurs gastro-intestinales.

Les *agonistes potentiels PPAR α et PPAR γ* pourraient donc s'avérer des médicaments de prévention du risque cardio-vasculaire. L'étude et la compréhension du rôle fonctionnel des PPARs ouvriront peut-être de nouvelles perspectives pharmacologiques pour de nombreuses maladies. Rappelons cependant que l'exercice musculaire mime les effets des PPARs et que la pratique d'une activité physique régulière demeure une bonne indication pour atténuer les désordres métaboliques...

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

EVALUATION DES RISQUES AU COURS DES ESSAIS CLINIQUE DE PHASE 1 (C.Thalams)

La loi Huriet de 1988 constitue le texte de référence pour la réalisation des essais cliniques chez les patients et les volontaires sains. Elle définit les conditions réglementaires, notamment de sécurité, à respecter, en particulier dans le cadre de la réalisation d'essais « Sans Bénéfice Individuel Direct » (SBID). En France, depuis le vote de la loi Huriet, sur 100 000 sujets inclus dans des essais de phase I au sein de 9 centres Français de Pharmacologie Clinique, on a relevé 2‰ événements indésirables « graves » (EIG) mais, fort heureusement, aucun décès. En revanche, dans le cadre d'essais internationaux, on a dénombré 10 décès de sujets participants à des phases précoces. Il s'agissait, soit d'une mauvaise sélection des sujets (sujets à risques avec, par exemple, une pathologie préexistante ou la prise d'autres médicaments), soit d'un effet propre du produit étudié. Dans 4 cas, les décès observés s'expliquaient par une mauvaise conduite de l'étude, en particulier une surveillance médicale insuffisante. En fait, on dispose actuellement de peu d'informations même si la déclaration des EIG est obligatoire auprès des CCPPRB (EIG transmis ensuite à l'AFSSaPS). Il faudrait mettre en place une base de données pour les professionnels concernés (industrie

pharmaceutique, médecins investigateurs,...) de façon à répertorier les EIG observés lors du développement des médicaments. Toutefois, ce projet semble se heurter à des problèmes de confidentialité de la part des industriels, même si ces derniers reconnaissent le bien fondé de cette démarche.

PHARMACOVIGILANCE ET PHARMACOEPIDEMOLOGIE

MALAISES ET PERTE DE CONSCIENCE SOUS INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTERASE (J-L.Montastruc)

Le Centre de Pharmacovigilance de Rennes a rapporté les résultats d'une étude pharmacoépidémiologique réalisée durant un an pour étudier la survenue de malaises/pertes de connaissance sous inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (rivastigmine Exelon°, donézépil Aricept°). Parmi la cohorte de 120 sujets, 12 (6 avec chacun des deux médicaments) ont souffert de cet effet indésirable. Deux facteurs majorent la probabilité d'observation de ce type d'événement : les faibles doses d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase ou l'association avec d'autres médicaments cardiotropes (antiarythmiques, anticalciques bradycardisants, bêta-bloquants...). Surveillons donc les associations médicamenteuses des inhibiteurs de la cholinestérase.

INSUFFISANCE CARDIAQUE D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE (J-L.Montastruc)

Au cours des journées de Pharmacovigilance, le Professeur C. Libersa (Lille) a discuté les principales classes pharmacologiques révélant ou aggravant une insuffisance cardiaque.

Au sein des **antimitotiques**, on retrouve, outre les **anthracyclines** (doxorubicine Adriblastine°, daunorubicine Cérubidine° Daunoxone°... à l'origine d'insuffisances cardiaques aiguës ou tardives), le **cyclophosphamide** Endoxan° (responsable de cardiotoxicité aiguë, dose-dépendante), l'**ifosphamide** Holoxan° (effet indésirable plus rare expliqué par un effet de fragmentation des fibres myocardiques), le **cisplatine** (effet plus rare non dose-dépendant), la **mitomycine** ou encore l'antimétabolite **5 FU** (responsable au cours des premières administrations de choc cardiogénique ou d'insuffisance cardiaque isolée, de mécanisme d'action discuté). Dans cette classe, on peut encore citer les **poisons du fuseau** (comme les alcaloïdes de la pervenche) ou le **trastuzumab** (Herceptin°) (anticorps monoclonal) dirigé contre le facteur de croissance épidermique humain.

Les **immunomodulateurs** sont la deuxième classe imputée. Au sein des interférons, il s'agit surtout de l'**interféron alpha** déterminant des troubles du rythme, une insuffisance coronaire ou une cardiomyopathie dilatée dans le cadre d'un syndrome pseudogrippal (effet dépendant de la dose et de l'âge). L'**interleukine 2** détermine cet effet indésirable dose-dépendant chez 5 % des malades par altération de la fonction diastolique

Le rôle des **antiinflammatoires** est plus connu. Les **corticoïdes** faciliteraient le développement d'un anévrisme ventriculaire post-infarctus. Leur effet sur la fonction cardiaque s'explique par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines mais aussi par un effet minéralocorticoïde avec rétention hydrosaline, une action centrale avec majoration de l'appétence pour le sel et une activation des PPAR. Les **antiinflammatoires non stéroïdiens** (les « classiques » mais aussi les coxibs) multiplient par un facteur de 2 à 9 le risque de décompensation cardiaque. En inhibant la COX, ils déterminent une vasoconstriction de l'artériole efférente et une diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est plus marqué chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale ou de cardiomyopathie sous-jacentes. En pratique, on doit surveiller sous tout antiinflammatoire, une éventuelle prise de poids et la fonction rénale.

Les **antiarythmiques** peuvent révéler une insuffisance cardiaque par des mécanismes variés : classe I (**quinidine** et dérivés) par le bloc des canaux sodiques, les **bêta-bloquants** par l'antagonisme des récepteurs bêta-adrénergiques. L'**amiodarone** (Cordarone°) reste sans doute l'antiarythmique le moins pourvoyeur de ce type d'effet indésirable malgré la possibilité d'induction de choc cardiogénique après administration intraveineuse. Au sein des **anticalciques**, le risque est plus marqué avec les bradycardisants (vérapamil Isoptine°, diltiazem Tildiem°) qu'avec les dihydropyridines (nifédipine Adalate° et dérivés).

De **nombreux autres médicaments** s'avèrent aussi pourvoyeurs d'insuffisance cardiaque : les *antidépresseurs tricycliques*, les *neuroleptiques phénothiazines* (mais pas les butyrophénones ; par blocage de la calmoduline), les *sympathomimétiques* (bêta2-stimulants, anorexigènes), l'insuline et les nouveaux *hypoglycémiant*s (glitazones agonistes des PPAR pioglitazone Actos°, rosiglitazone Avandia°), les *alpha-bloquants* (qui favorisent l'apoptose et le clivage des cardiomyocytes)... Plus récemment, on a mis en évidence ce type d'effet indésirable avec les *anti-TNF alpha* (infiximab Rémicade°, étanercept Enbrel°).

En pratique, il s'agit souvent de sujets âgés, polymédicamentés, souvent à la fonction rénale limite. Chez ces malades, toute prescription doit être prudente, réfléchie et souvent réévaluée

EFFETS INDESIRABLES DU BUPROPION(ZYBAN) (H.Bagheri)

Le Centre de Pharmacovigilance de Saint-Etienne a analysé les effets indésirables (EI) notifiés durant la 1^o année de commercialisation du bupropion. On estime le nombre de 330.000 patients exposés à ce médicament pour une durée moyenne de 5 à 7 semaines. 1047 EI ont été recensés dont 35% d'EI « graves » concernant essentiellement des effets cutanés (31,7 : urticaires, angio-œdèmes ou maladie sériques. Des EI neurologiques (24,8%) ont été aussi notifiés s'agissant principalement des crises convulsives (avec antécédents de convulsions chez la moitié des patients). Soulignons aussi la survenue des EI psychiatriques (16,4%) avec dépression, tentative de suicide et suicide. 14 cas d'EI cardiaques type ischémie myocardique ou angor dont 11 cas chez des patients avec terrain connu de coronaropathie ont été collectés. Parmi les 12 cas de décès rapportés, on recense 8 cas de mort subite inexplicée, 1 cas de rupture d'anévrisme chez un patient hypertendu, 1 cas de suicide, 1 cas d'insuffisance respiratoire et 1 cas de syndrome sérotoninergique. Les EI non graves concernent essentiellement des urticaires et des insomnies (20%). Au vu de ces données, un suivi pharmacoépidémiologique des effets indésirables principalement cardiaques et psychiatriques s'avère nécessaire.

INSUFFISANCE RENALE SOUS FLURBIPROFENE (J-L.Montastruc)

Le flurbiprofène (Antadys°, Cebutid°) est un antiinflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des arylcarboxyliques. Le Centre de Pharmacovigilance de Saint-Etienne a rapporté le bilan de l'enquête nationale de Pharmacovigilance. Entre 1984 et 2000, on a signalé aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance, 31 observations d'insuffisance rénale réparties en deux types de tableaux :

- *néphrite tubulo-interstitielle* chez le sujet jeune (13 à 28 ans), surtout les femmes traitées pour dysménorrhées, généralement en monothérapie (souvent de façon discontinue). L'évolution s'avère favorable, après l'arrêt du médicament, dans un délai d'une semaine.

- *insuffisance rénale chez des sujets plus âgés* (entre 54 et 90 ans), survenant environ 80 jours après le début de l'AINS, le plus souvent sur un terrain favorisant.

La survenue de cet effet indésirable, expliqué, chez le sujet âgé par l'inhibition de l'action rénale de la prostaglandine, est favorisée par l'administration d'autres médicaments à toxicité rénale ainsi que par une atteinte rénale pré-existante. Chez le sujet jeune, le mécanisme s'avère différent, d'origine immuno-allergique.

DONNEES DE LA CAISSE D'ASSURANCE MALADIE SUR LA PRESCRIPTION DE CELECOXIB EN AQUITAINE (H.Bagheri)

A partir des données de la Caisse d'Assurance Maladie d'Aquitaine, le service de Pharmacologie de Bordeaux a analysé le profil de prescription de celecoxib (Célébrex^o), un inhibiteur de la COX2, du 1 au 31 décembre 2000. 14,323 sujets (âge moyen : 62 ans) ont été inclus. La moitié des patients avaient au moins 65 ans. Le rapport homme/femme était de 0,45. Environ 2/3 des sujets avaient reçu auparavant (dans les 6 mois avant la date de délivrance du celecoxib) une prescription d'un Anti-Inflammatoire-Non-Stéroïdien (AINS). Durant la période de la délivrance du celecoxib (c'est-à-dire le jour et le mois suivant la délivrance), 15% des sujets recevaient un « médicament à visée gastroprotectrice ». Un agent gastroprotecteur a été prescrit au moins une fois pour 41% des patients durant le semestre avant la délivrance du celecoxib et au moins une fois pour 44% d'entre eux durant le semestre après la délivrance du celecoxib. Le renouvellement de prescription du celecoxib a été identifié pour 41% des patients. Le celecoxib est principalement prescrit chez les patients ayant reçu auparavant un AINS. La prescription de celecoxib ne s'accompagne pas d'une moindre utilisation de médicaments gastroprotecteurs.

EVALUATION DU SUIVI SYSTEMATIQUE DE "PHARMACOVIGILANCE DES MEDICAMENTS ANTI-CANCEREUX (M.Lapeyre-Mestre)

Malgré la faible marge thérapeutique des médicaments cytotoxiques utilisés en Oncologie, la Pharmacovigilance de ces Médicaments est limitée par une sous-notification très importante. Pourtant, la mise en évidence d'effets spécifiques, non identifiés dans les essais cliniques, tels que la cardiotoxicité du 5FU ou le potentiel leucémogène de la mitoxantrone (Novantrone^o), démontrent la nécessité d'une pharmacovigilance spécifique et sérieuse de ces médicaments.

Le CRPV de l'Hôpital Européen Georges Pompidou a présenté le premier bilan d'un suivi intensif et prospectif de pharmacovigilance en Cancérologie. Cette expérience a débuté en mai 2001 par la mise en place d'un Comité Hospitalier de Chimiothérapie anticancéreuse, avec pour missions l'harmonisation et l'amélioration des procédures de traitement par médicaments anticancéreux. Parmi ces objectifs, la surveillance et l'enregistrement des effets indésirables de ces médicaments ont fait l'objet d'une attention plus spécifique : une procédure de transmission de l'information sur les médicaments administrés (fiche de recueil spécifique pour tout cycle de chimiothérapie) entre les services de soins et le CRPV a été mise en place, permettant d'estimer la fréquence des patients traités par différents types de médicaments. Pour tout effet indésirable médicamenteux (de grade 3 ou 4 selon la classification OMS des effets toxiques des chimiothérapies anticancéreuses), les médecins transmettaient également au CRPV une fiche de recueil spécifique, permettant la validation, l'imputabilité et la saisie des observations dans la banque de pharmacovigilance.

Cette méthode a permis de recueillir sur 12 mois un total de 111 notifications (soit 157 effets indésirables différents) pour 397 patients ayant reçu une chimiothérapie, les effets indésirables graves concernant 28% des patients traités. Les effets indésirables ont été considérés comme « graves » dans 45% des cas, ayant conduit au décès pour 4 patients. Dans la plupart des autres cas (64%), l'évolution a été favorable sans séquelle. Les effets le plus souvent rapportés concernaient les systèmes hématopoïétique, pulmonaire, neurologique et la peau, les médicaments les plus impliqués étant les sels de platine, les taxanes, le 5FU et la gemcitabine Gemzar^o.

Cette première expérience, très favorablement accueillie par les oncologues de l'HEGP, a montré tout l'intérêt de ce type de surveillance systématique pour améliorer la connaissance et le bon usage des médicaments anti-cancéreux. L'informatisation des prescriptions, et la sensibilisation déjà acquise des prescripteurs, devrait permettre l'amélioration de cette surveillance, dont l'exemple pourrait être largement suivi dans d'autres établissements hospitalo-universitaires se voulant de référence ! !

BREVES DE PHARMACOVIGILANCE

(J-L.Montastruc)

TELITHROMYCINE (KETEK°) ET RISQUE D'AGGRAVATION DE MYASTHENIE:

La télithromycine est un antibiotique dérivé de l'érythromycine appartenant à la famille des macrolides. La télithromycine est indiquée dans le traitement des pneumopathies communautaires, des exacerbations aiguës de bronchites chroniques, des sinusites aiguës, des angines/pharyngites dues aux streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A (en alternative au traitement par une bêta-lactamine).

Plusieurs cas d'aggravation de myasthénie (dont un conduisant à un décès) ont été signalés aux structures nationales et internationales de pharmacovigilance. Chez ces patients myasthéniques, traités par télithromycine, une aggravation de la faiblesse musculaire, une dyspnée ou une insuffisance respiratoire aiguë sévère sont survenues dans les heures suivant la première prise du médicament.

Ainsi, désormais, la prescription de télithromycine est *déconseillée* chez les patients myasthéniques (sauf en l'absence de toute alternative médicamenteuse). Lorsque malgré tout, on doit débiter un traitement par télithromycine chez un patient souffrant de myasthénie, une surveillance étroite doit être mise en place. Il convient de surveiller les patients myasthéniques traités par ce macrolide et de les informer de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin devant toute aggravation éventuelle de leurs symptômes. Dans ce cas, on doit arrêter immédiatement la télithromycine. Le mécanisme de cet effet indésirable nouveau et « grave » de la télithromycine reste inconnu.

ARRÊT DE COMMERCIALISATION DE LA BENZBROMARONE (DESURIC°) :

La benzbromarone, de la famille des benzarones (à laquelle appartient aussi l'amiodarone Cordarone°, Corbionax°), est un uricosurique agissant en diminuant la réabsorption tubulaire de l'acide urique. Depuis les années 90, on connaît le risque d'atteinte hépatique de type cytolytique (parfois d'évolution fatale ou nécessitant une transplantation hépatique). Cet effet indésirable « grave » survient surtout au cours des premiers mois de traitement. Malgré la diffusion en 1996 d'une lettre d'information, les notifications d'effets indésirables hépatiques ont persisté, ce qui a conduit le laboratoire fabriquant, en accord avec l'AFSSAPS, à décider de l'arrêt de la commercialisation de la benzbromarone.

L'AFSSAPS recommande au prescripteur :

- de ne plus instaurer de nouveau traitement par benzbromarone
- d'arrêter la benzbromarone chez les patients actuellement traités et, si nécessaire, de proposer une alternative thérapeutique (NB : il n'y a pas d'autre uricosurique actuellement commercialisé en France).

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 (effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez les sujets à risque, pendant la grossesse, l'allaitement...).

Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables. La loi rend obligatoire de tout effet indésirable "grave" (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) ou "inattendus" (non mentionné dans le RCP sur le Vidal) des médicaments ou des médicaments dérivés du sang par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...) au Centre Régional de Pharmacovigilance ([coordonnées](mailto:coordonnees@cict.fr)).

IMPORTANT: A terme, nous souhaitons privilégier l'envoi de BIP par courrier électronique en supprimant les envois papiers. Merci de nous signaler dès maintenant vos adresses électroniques à bontemps@cict.fr