



BULLETIN D'INFORMATION DE PHARMACOLOGIE

BIP ... BIP ... BIP ... BIP ... BIP N° 1 AVRIL 1995

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

A-t-on découvert l'hormone de la satiété ?

L'obésité est un symptôme hétérogène multifactoriel dans lequel des altérations géniques multiples paraissent impliquées. La régulation pondérale met en jeu des centres de la satiété situés dans l'hypothalamus ventro-médian. Des altérations du fonctionnement de ces centres conduisent à des comportements hyper ou hypophagiques de certains modèles animaux. Ainsi la souris *ob/ob* est un modèle monogénique de souris obèse présentant un comportement alimentaire hyperphage. Récemment, l'équipe du Dr. Friedmann de la Rockefeller University de New York a montré que le gène *ob* code pour un peptide de 167 acides aminés produit par le tissu adipeux. Ce messager pourrait renseigner les centres hypothalamiques sur l'état d'engraissement de l'animal et contrôler en retour la prise alimentaire. Chez la souris *ob* homozygote, la production et/ou la fonctionnalité de ce peptide satiétogène serait altérée. Une séquence homologue au gène *ob* a aussi été identifiée chez l'homme. Toutefois des confirmations sont nécessaires pour évaluer l'importance réelle de ce peptide dans l'espèce humaine. A la suite de cette découverte, la thérapeutique de l'obésité pourrait prendre un nouvel essor.

J. Galitzky-INSERM U 317

PHARMACOVIGILANCE

Neuropathies à la Pyridoxine

Les besoins quotidiens en vitamine B6 (pyridoxine) de l'ordre de 2mg/j sont habituellement largement couverts par une alimentation normale. L'expérimentation animale a permis de mettre en évidence une neurotoxicité surtout sensitive de la vitamine B6 à faibles ou fortes doses. Chez l'homme, l'usage incontrôlé des vitamines aux Etats-Unis ("mode des megavitamines") dans les années 80 a favorisé la survenue des premières observations de neuropathies imputées à la pyridoxine. Cette relation a ensuite été confirmée par la constatation de neuropathies chez des sujets traités par de très fortes posologies, justifiées par des situations toxiques ou dysmétaboliques. Mais des posologies dites normales peuvent également déclencher ces neuropathies. Ainsi, le potentiel neurotoxique de la vitamine B6 s'avère maintenant bien établi même si le mécanisme reste encore à éclaircir. Il paraît alors important d'informer les prescripteurs sur les posologies à ne pas dépasser. Il faudrait également mentionner les risques de neuropathies à la rubrique des effets indésirables des spécialités contenant des doses unitaires importantes de vitamine B6. Ces constatations permettent de discuter l'intérêt réel de la vitamine B6 dans le traitement des neuropathies.

Accidents hépatiques de la phytothérapie

La phytothérapie a une réputation d'innocuité en partie responsable de son développement dans les pays occidentaux. Pourtant, plusieurs travaux récents ont démontré les effets indésirables hépatiques de certaines plantes. C'est ainsi le cas des quelques 300 espèces - en particulier *Heliotropium*, *Crotalaria*, *Senecio* et *Silyphium* - contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine. L'hépatotoxicité de ces alcaloïdes se traduit par une mala-

die veino-occlusive, endémique en Afrique et en Amérique centrale, mais également décrite en Occident. Cette maladie, dont le pronostic reste assez sombre, correspond à une obstruction des petites veines hépatiques centrolobulaires. Celle-ci résulterait de la transformation hépatique des alcaloïdes de la pyrrolizidine par les cytochromes P450. Les métabolites toxiques ainsi produits seraient responsables des deux tableaux cliniques observés :

- la forme aiguë, survenant après ingestion massive des alcaloïdes, et conduisant à une insuffisance hépato-cellulaire parfois mortelle ;

- la forme chronique, liée à une exposition prolongée à de petites doses d'alcaloïdes, et évoluant vers la cirrhose.

La survenue d'une atteinte hépatique s'observe également après la prise de chardon à glu (*Atractylis gummifera*), plante médicinalement employée dans les pays méditerranéens. La consommation de sa racine, essentiellement au printemps, peut provoquer d'une hépatite cytolytique, fréquemment mortelle. Celle-ci, qui apparaît souvent en moins d'une journée, aurait pour origine l'attractylate de potassium et la gummiférine, deux glycosides capables d'inhiber les oxydations du cycle de Krebs. Des symptômes cliniques voisins ont été retrouvés après la prise de *Callicallis laureola*, plante appartenant à la pharmacopée traditionnelle des Zoulous du Natal, qui contient des composés chimiques proches de l'attractylate de potassium. En France, les cas d'hépatotoxicité dus à la phytothérapie les plus connus restent ceux de la germandrée petit-chêne (*Teucrium chamaedrys*). Cette plante, qui avait reçu l'A.M.M. en 1986, a été retirée du marché en 1992 après la survenue d'une trentaine de cas d'hépatites cytolytiques d'origine immunoallergique - dont un mortel - probablement en relation avec la formation de métabolites toxiques des diterpénoïdes de la plante. A côté des exemples précédents, de rare hépatotoxicité a été décrit avec la feuille de *Chapparat* (*Lamna tridentata*), la *scutellaire*, le *sené* et les *herbes chinoises*. Il convient donc de renforcer les méthodes de détection des effets indésirables des plantes, médicinales avant l'attribution de l'A.M.M., de contrôler la distribution de ces produits et d'informer, médecin et consommateur, des risques d'effets indésirables.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Jus de pamplemousse et interactions médicamenteuses

Au cours d'un essai en double aveugle sur la féلودipine (inhibiteur calcique), des auteurs canadiens ont remarqué que le pamplemousse peut modifier la cinétique sérique de ce médicament. Chez des volontaires sains, la diminution de la pression artérielle s'est avérée significativement plus importante lorsque le médicament était absorbé avec le jus de pamplemousse qu'avec un volume équivalent d'eau ou de jus d'orange. En effet, le jus de pamplemousse inhibe les différentes étapes du métabolisme hépatique de ce médicament (par le cytochrome P4503A4) et entraîne une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) et du Cmax. Cet effet reste "concentration pamplemousse-dépendant" et s'observe également pour les formes de féلودipine à libération prolongée. Les flavonoïdes présents à de fortes concentrations dans le jus de pamplemousse s'avèrent en partie à l'origi-

ne de ces modifications. Le principal, la naringine (donnant à cet agrume son goût amer), inhibe in vitro l'oxydation des dihydropyridines par les microsomes hépatiques. Son catabolite actif, la naringénine se révèle aussi un puissant inhibiteur de l'oxydation des dihydropyridines. De même, il semble logique de penser à l'interaction du jus de pamplemousse avec tous les médicaments faisant intervenir le cytochrome P4503A4 dans leur métabolisme (ciclosporine, terféndatine...). Ces observations justifient une attention aux conditions d'absorption d'un médicament lors d'un essai clinique mais aussi lors de toute prescription. L'ingestion simultanée du jus de pamplemousse peut modifier l'efficacité clinique du médicament mais aussi augmenter le risque de surdosage.

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Drogues illicites et accidents de la route

Les liens entre consommation de boissons alcoolisées et accidents de la circulation ont été longuement étudiés conduisant à des législations spécifiques. Au contraire, la consommation de produits toxicomanogènes semblait jusqu'à présent intéresser peu les spécialistes de la sécurité routière. Un travail récent confirme que l'utilisation de ces drogues (tout comme les psychotropes) peut avoir d'importantes et dramatiques conséquences. Réalisée par des médecins "urgentistes", des policiers et des spécialistes du département d'anthropologie de l'université de Memphis (Tennessee), l'étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* (1994, 331, 518-522) a été menée durant 46 nuits consécutives pendant l'été 1993 dans cette agglomération de près de 700 000 habitants. Les prélèvements biologiques étaient réalisés dans une ambulance conçue à cet effet (baptisée "Drug Van") et utilisée sous le contrôle des forces de police. L'expérience a concerné tous les conducteurs dont le comportement était jugé imprudent et pouvait laisser penser à une conduite sous l'emprise de drogues (vitesse supérieure à 32 kilomètres à l'heure en ville, conduite sur le mauvais côté de la chaussée, conduite de nuit sans phare, dépassement dangereux, non-respect des feux rouges et des stops).

Les conducteurs devaient répondre à un interrogatoire portant sur leurs antécédents médicaux, sur leur consommation de substances psychotropes, sur leur sommeil et leurs repas les plus récents ainsi que sur l'usage éventuel de cocaïne ou de marijuana durant une période récente. A l'occasion de cet entretien, les interlocuteurs officiels notaient les différents éléments comportementaux et médicaux, suggérant une possible intoxication. On ne retenait dans ce cadre que les sujets pour lesquels on était certain (via l'analyse de l'haleine notamment) qu'ils n'étaient pas sous l'empire de l'alcool.

Au total, sur les 175 personnes examinées, 150 ont permis un examen urinaire à la recherche des stigmates biologiques d'une consommation de cocaïne et de marijuana. 58 % d'entre elles (soit 88 personnes) ont ainsi été déclarées positives : 13 % pour la cocaïne, 33 % pour la marijuana et 12 % pour ces deux substances. Près de la moitié des conducteurs sous cocaïne n'ont pas montré, au cours de ces investigations, d'anomalies particulière lors des tests standards évaluant habituellement l'état de sobriété.

Faut-il, dans l'intérêt de la santé publique, - comme le pensent certains spécialistes américains - étendre dès à présent ce type d'investigation et de contrôle à l'ensemble des conducteurs ? N'y a-t-il pas là, au contraire, une nouvelle menace d'atteinte aux libertés individuelles ? En France, des enquêtes préliminaires calquées sur l'étude américaine ont été récemment menées dans plusieurs régions. Elles ont conclu à des taux élevés d'imprégnation de certains conducteurs par des produits illicites.

A suivre...

Comité de Rédaction: Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesdè, 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

PHARMACODEPENDANCE

**"Vous prenez bien quelque chose pour dormir ?"*

Nous avons demandé à 65 patients (d'âge moyen 61 ans) hospitalisés dans un service du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse si l'hospitalisation avait modifié leur sommeil et les avait conduit à la prise de médicaments hypnotiques ou anxiolytiques. Soixante-trois pour cent des personnes interrogées déclarent présenter des troubles du sommeil. Parmi elles, 37 % ont plus de problèmes d'endormissement à l'hôpital qu'à domicile et 27 % ont plus de problèmes de réveil nocturne à l'hôpital que chez eux. 66 % des sujets consomment un médicament hypnotique ou anxiolytique. Vingt-six pour cent des patients l'ont réclamé au cours de leur hospitalisation. Sept sujets présentant des troubles du sommeil ne consomment ni hypnotique, ni anxiolytique. Inversement, 9 patients estimant dormir normalement et ne se sentant pas anxieux prennent pourtant de tels médicaments. Un sujet sur 6 s'est vu proposer un hypnotique sans le demander : certains de ces sujets ne signalent aucun trouble du sommeil (2 sur 10). En conclusion, plus d'un tiers des patients interrogés souffrent de troubles du sommeil lors de l'hospitalisation. Ceci pourrait expliquer leur demande d'hypnotique. En revanche, on observe une inadéquation entre l'existence de troubles du sommeil et la prise de médicaments. En proposant des hypnotiques à des patients n'estimant pas en avoir besoin, l'hospitalisation pourrait jouer un rôle déterminant dans la consommation habituelle de benzodiazépines, une prescription hospitalière s'avérant rarement interrompue à la sortie du patient.

PHARMACOECONOMIE

La guerre de l'aspirine prend-elle fin ?

Après la défaite de l'Allemagne au décours de la première guerre mondiale, Bayer s'était vu interdire l'exploitation de son Aspirine aux Etats Unis d'Amérique. L'aspirine Bayer, considérée propriété ennemie et confisquée par des vainqueurs fut vendue aux enchères en 1918. Depuis 75 ans, elle est commercialisée dans ce pays par Sterling, sous son nom d'origine. A la faveur du grand chassé-croisé des opérations de rachat en chaîne qui agite l'industrie pharmaceutique depuis quelques mois, Bayer a saisi l'occasion d'exploiter à nouveau des produits sous son nom et avec son logo comme avant la Grande Guerre. En effet, SmithKline Beecham après avoir racheté, il y a quelques semaines, le portefeuille de médicaments grand public de Sterling Winthrop mis en vente par Kodak, en rétrovendra quelques jours plus tard une partie, dont l'aspirine Bayer, au groupe allemand pour une somme de un milliard de dollars ! La signification de cet événement dépasse largement le cadre affectif ou historique. Certes, la direction de Bayer se réjouit ouvertement de pouvoir à nouveau utiliser son nom pour vendre de l'aspirine dans le monde entier. Cependant, la presse financière souligne que l'accord lui permet également de récupérer les droits, entre autres, d'un autre antalgique à base de paracétamol, d'un antacide et un médicament antiacnéique. L'ensemble de ces produits représentent un chiffre d'affaires de 366 millions de dollars. Avec cette acquisition, Bayer rejoint le peloton de tête des firmes pharmaceutiques qui, parmi les stratégies destinées à faire face aux limitations croissantes sur la vente des médicaments dits "de prescription", misent sur le développement inéluctable du marché de l'automédication.

Pharmacovigilance en bref

- retrait du marché de **Bilipainor**® (myalgies, élévation des CPK) et de **Praxilène** injectable (troubles du rythme cardiaque, convulsions)
- **Art 50**: toxicité digestive, coloration des urines
- Contre-indication de **Prepulsid**® avec les antifongiques (**Nizoral**®, **Daktarin**®, **Sporanox**®): risque d'allongement de l'espace-QT et de torsades de pointe