



BIP, 1997, 1, Juin, 1-2

## POURQUOI BIP ?

En ouvrant ce premier numéro du BIP, le Service de Pharmacologie Clinique souhaite rappeler sa mission: développer le bon usage du médicament, décourager son utilisation inappropriée. De simple curiosité physiopathologique et d'agent thérapeutique indiscuté, le médicament est devenu au fil du temps objet scientifique soumis aux exigences modernes de l'évaluation. Face à la multiplication et à la sophistication toujours croissante des données entourant le médicament, l'information pharmacologique doit dépasser le cadre de la rumeur ou du simple cas clinique isolé et correspondre à des données validées et pertinentes susceptibles d'aider à la prescription thérapeutique. Ainsi, quatre fois par an, BIP proposera des informations de pharmacodynamie, de pharmacocinétique, de pharmacovigilance, de pharmacopidémiologie et de pharmacoeconomie... propres à guider l'évaluation des rapports bénéfice/risque et coût/utilité désormais indispensables à tous. BIP, bulletin de dialogue, sera ouvert au témoignage de tous.

Professeur J.L. Montastruc

## Pharmacodépendance

### Chocolat et cannabis: une même cible?

La "cacaomanie" est un phénomène largement répandu dans les sociétés occidentales. L'association d'un comportement d'abus de chocolat avec certaines psychoses secondaires à l'abus de drogues suggère l'implication de phénomènes pharmacologiques dans cette dépendance. Les premières recherches se sont tout d'abord orientées vers l'implication des méthylxanthines qui agissent comme antagonistes compétitifs des récepteurs à l'adénosine. D'autres chercheurs ont plus récemment exploré une autre voie faisant intervenir d'autres constituants du chocolat dont les cibles pharmacologiques correspondraient au système cannabinoïde endogène. L'anandamide est un lipide cérébral qui se lie avec une grande affinité aux récepteurs cannabinoïdes endogènes, et provoque les effets des substances dérivés du cannabis. L'hypothèse de recherche reposait au départ sur le fait que le chocolat, riche en graisses, pouvait contenir des lipides proches de l'anandamide sur le plan chimique et pharmacologique. A partir d'échantillons de chocolat et de poudre de cacao, ces chercheurs ont extrait par chromatographie gazeuse de l'anandamide et 2 autres N-acyléthanolamines insaturées capables d'inhiber la dégradation de l'anandamide dans les microsomes cérébraux de rat ainsi que dans des cultures d'astrocytes de rat. A l'opposé, ces dérivés n'ont pas été mis en évidence dans le chocolat blanc (produit qui sert de témoin neutre dans les études de comportement) et dans l'"expresso" (dont les effets sont principalement dus à une méthylxanthine, la caféine). Ces résultats suggèrent que le chocolat contient des substances capable de mimer l'action du cannabis, soit directement (par activation du récepteur cannabinoïde) ou indirectement (en inhibant la dégradation de l'anandamide). Il reste encore à préciser

**Comité de Rédaction:** Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex

Tél. : Pharmacovigilance et Informations sur le Médicament: 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)

Tél. : Pharmacodépendance : 05 62 26 06 90

Fax : 05 61 25 51 16

si les concentrations obtenues sont suffisantes pour reproduire des effets biologiques in vivo. Comment le système cannabinoïde endogène participe-t-il à l'abus compulsif de chocolat et aux effets subjectifs de cette substance? L'augmentation des taux d'anandamide intra-cérébral pourrait également potentialiser la sensation de bien-être que procurent d'autres composants pharmacologiques comme la théobromine ou la caféine. Ces hypothèses doivent être confirmées. A vos tablettes!!!

Maryse Lapeyre Mestre

## Pharmacologie Clinique

### Qu'est-ce qu'un médicament « orphelin »?

L'expression "orphelin de la santé", initialement employée aux Etats-Unis, désigne certains patients atteints d'une maladie grave pour laquelle il n'existe pas de traitement efficace ou aisément disponible. Les médicaments orphelins ("orphan drugs" des Anglo-saxons), définis comme des "produits utilisables dans le diagnostic ou le traitement de cas de si faible incidence que leur prix de revient doit être amorti par une autre source que celle de leur vente" ne constituent pas une classe pharmacologique nouvelle mais un groupe de médicaments aux structures, propriétés et indications thérapeutiques variées. Ils appartiennent à l'une des quatre catégories suivantes :

- 1) médicaments applicables au traitement de maladies rares elles-mêmes qualifiées d'orphelines (maladies métaboliques ou génétiques par exemple) ;
- 2) médicaments retirés du commerce en raison de leurs effets indésirables graves, mais dont on a découvert ultérieurement une nouvelle propriété utilisable pour traiter certaines maladies (thalidomide par exemple) ;
- 3) antidotes spécifiques de l'intoxication aiguë;
- 4) produits aidant au diagnostic d'affections rares ou réservés à des explorations difficiles.

A la différence des Etats-Unis, il n'existe pas en France de structure officielle chargée du développement des médicaments orphelins. Ceux-ci sont distribués en France par la pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris ou l'industrie pharmaceutique elle-même.

J.L. Montastruc

## Pharmacopidémiologie

### Evaluation des syndromes de Lyell et Stevens-Johnson

Une étude cas-témoins conduite conjointement en Allemagne, en Italie, au Portugal et en France a tenté de quantifier le risque de survenue d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique lors de l'utilisation des médicaments les plus communément prescrits. Elle a comparé un groupe de 245 patients hospitalisés pour l'un de ces deux syndromes à un groupe témoin de 1147 personnes hospitalisées pour toute autre raison, et a étudié les prises médicamenteuses dans le mois précédent cet événement.

Le risque le plus élevé s'observe avec les sulfamides antibactériens (l'excès de risque exprimé par million

d'utilisateurs et par semaine s'évalue à 4,5). Le cotrimoxazole représente à lui seul 69% des cas recensés. On retrouve également une association significative avec la plupart des autres classes d'antibiotiques. Avec les anticonvulsivants, on observe un excès de risque compris entre 0,7 (pour l'acide valproïque, Dépakine<sup>®</sup>) et 2,5 (pour la carbamazépine, Tégréto<sup>®</sup>). Les autres médicaments les plus fréquemment mis en cause sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams, les corticostéroïdes, la chlormézanone et l'allopurinol pour lesquels on retrouve un excès de risque respectivement de 2; 1,5; 1,7 et 1,5. En France, contrairement aux autres pays, l'étude n'a permis d'identifier aucune association significative entre paracétamol et syndrome de Stevens-Johnson. De façon générale, le risque de développer un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique apparaît le plus élevé au cours de la première semaine de traitement. La chlormézanone a été retirée du marché dans le courant du dernier trimestre 1996. A ce médicament (commercialisé sous le nom d'Alinam<sup>®</sup> ou Trancopal<sup>®</sup> et Trancogesic<sup>®</sup> en association avec l'acide acétylsalicylique), ont été formellement imputés, entre 1988 et 1995, 153 cas de toxidermie bulleuse dont 13 syndromes de Lyell (avec 7 décès). Le rapport bénéfice/risque devenait donc défavorable.

Vanina Bongard

## PHARMACOVIGILANCE OZIDIA<sup>®</sup> (glipizide) et hypoglycémies sévères

Depuis la commercialisation en juillet 1996 du sulfamide hypoglycémiant glipizide à libération prolongée (cp à 5, 10 mg) (OZIDIA<sup>®</sup>), 49 observations d'hypoglycémie dont 35 graves (c'est-à-dire ayant nécessité une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation) ont été recensées par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Ces effets indésirables se caractérisent par des hypoglycémies sévères (avec coma pour 1/3 d'entre elles) survenues dans 65 % des cas chez des sujets âgés de plus de 65 ans, aux posologies recommandées par l'AMM et lors d'un relais avec un autre antidiabétique. L'évolution a été le plus souvent favorable dès l'arrêt du traitement.

Parmi les facteurs de risque de ces hypoglycémies, on retrouve :

- la forme galénique (libération prolongée),
- une posologie élevée de 5 à 10 mg alors que chez le sujet âgé la posologie recommandée est de 2,5 mg,
- le comportement alimentaire (prise irrégulière et insuffisante).

Il paraît donc important de respecter les nouvelles recommandations concernant ce sulfamide hypoglycémiant : il faut initier le traitement chez les sujets de plus de 70 ans par du glipizide à action immédiate (GLIBENESE<sup>®</sup>, MINIDIAB<sup>®</sup>) à la dose de 2,5 mg et augmenter progressivement les doses en respectant des paliers de 7 jours et sous surveillance glycémique étroite. OZIDIA<sup>®</sup> ne pourra être prescrit que chez les sujets déjà équilibrés par glipizide à action immédiate.

Cette nouvelle actualité illustre une nouvelle fois la nécessaire prudence devant toute forme LP. "Forme LP n'est pas panacée".

## Retrait de l'Atrium<sup>®</sup>

L'Atrium<sup>®</sup> 100 mg, associant du phénobarbital à deux carbamates a été retiré en Février 1997. Les données de pharmacovigilance entre 1986 et 1996 ont permis de retenir 148 observations d'atteintes hépatiques. Ces atteintes peuvent être sévères avec dans plus de la moitié des cas des élévations de transaminases supérieures à 10 fois la normale. 4 cas ont eu une évolution fatale et 1 autre a conduit à une transplantation hépatique. Le rapport bénéfice/risque (dans l'indication: anxiété mineure du sujet

alcoolique) est apparu défavorable et a conduit au retrait de la forme 100 mg. La commission nationale de pharmacovigilance a demandé une réévaluation de la forme 300 mg en limitant l'indication au sevrage alcoolique et en réduisant la durée maximale de traitement à 4 semaines.

## Retrait du Lysedem<sup>®</sup>

Le Centre de Pharmacovigilance de Dijon a évalué les atteintes hépatiques dues aux dérivés coumariniques: Lysedem<sup>®</sup> (dérivé synthétique) et Esberiven<sup>®</sup> (dérivé naturel). Depuis 1988 (date de commercialisation), 33 cas d'atteintes hépatiques ont été notifiés avec le Lysedem<sup>®</sup>. Dans 42% des cas, l'effet indésirable a entraîné une hospitalisation. A noter 1 cas de transplantation et 2 évolutions fatales. La posologie était conforme mais la prescription hors AMM dans 2/3 des cas. Par ailleurs, la pharmacovigilance australienne a retiré ce médicament en Août 1996 à la suite de notification de 6 cas en 14 mois. Le rapport bénéfice/risque défavorable de ce médicament a conduit à la décision de son retrait (à noter que la physiothérapie est indiquée en 1<sup>er</sup> intention dans les œdèmes post-mamectomies).

Pour l'Esberiven<sup>®</sup>, le risque ne s'avère pas identique et la fréquence reste 10 fois moindre par rapport au Lysedem<sup>®</sup> (11 cas depuis 1968, sa date de commercialisation). Le profil d'atteinte hépatique paraît différents entre les dérivés synthétiques et les coumarines naturelles.

## Benzbromarone (Désuric<sup>®</sup>, Désatura<sup>®</sup>): mise en garde

La notification de 2 cas d'hépatites fulminantes en 1995 imputés au benzbromarone a été à l'origine d'une enquête de pharmacovigilance identifiant 9 autres cas d'hépatites cytolytiques. Le délai d'apparition s'avère très variable allant de 2 à 7 mois. Il faut rappeler que le benzbromarone est un uricosurique et donc un hypouricémiant de 2<sup>e</sup> intention. Dans la majorité des cas, les hyperuricémies secondaires s'expliquent par un excès de synthèse de l'acide urique: il s'agit donc d'une indication de l'allopurinol, Zyloric<sup>®</sup> (inhibiteur de la synthèse d'acide urique).

## A suivre avec vous.....

Des données de pharmacovigilance attirent notre attention sur de nouveaux effets indésirables dont certains survenant avec des médicaments bien connus:

\* Des cas d'aphtes géants signalés avec les agonistes des canaux potassiques, le nicorandil (Ikorel<sup>®</sup>, Adancor<sup>®</sup>) utilisé comme antiangoreux. Une enquête est en cours.

\* Le potentiel hépatotoxique du paracétamol utilisé à dose recommandée constitue une des actualités de pharmacovigilance. En effet, l'étude des dossiers d'atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse révèle souvent la présence du paracétamol associé à d'autres médicaments. Par ailleurs, les sujets dénutris et immunodéficients constituent des populations à risque.

\* Fluoxétine et syndrome hémorragique (mécanisme évoqué: existence des récepteurs sérotoninergiques sur les plaquettes). Il s'agirait d'un effet de classe. Attention lors d'association avec les AVK et autres médicaments intervenant sur l'hémostase.

Haleh Bagheri

Nous vous rappelons l'obligation légale 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 les Résumés des Caractéristiques du Produit dans le Vidal) par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...) au Centre Régional de Pharmacovigilance.