



BIP, 1997, 2, Octobre, 3-4

## Pharmacologie Fondamentale

### Encore le Cannabis...

On connaît depuis longtemps les propriétés hypotensives et bradycardisantes du tetrahydrocannabinol (THC), composant psychoactif majoritaire du cannabis. Ces mêmes effets cardiovasculaires ont été décrits avec l'anandamide, ligand cannabinoïde endogène reproduisant chez l'animal les effets neurocomportementaux du cannabis (catalepsie, mobilité réduite, hypothermie et analgésie...). Une équipe américaine\* a récemment étudié chez le rat les effets cardiovasculaires de différents cannabinoïdes dont l'anandamide et le THC. Leurs effets hypotenseurs et bradycardisants se révèlent dose-dépendants et sont supprimés par le SR141716A, antagoniste énantiométrique des effets neurocomportementaux du THC. L'ordre de potentialité des différents agonistes testés est identique à celui observé lors d'études de liaison aux récepteurs cannabinoïdes (CB1) du cerveau de rat et lors d'expériences d'antinociception chez la souris. Leur résultats montrent l'implication des récepteurs CB1 (ou d'une isoforme de ce récepteur) dans les effets hypotenseurs et bradycardisants des cannabinoïdes et suggèrent l'intérêt de l'étude d'analogues du cannabis dépourvus d'effets centraux dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Cette nouvelle perspective s'ajoute aux indications déjà nombreuses auxquelles postule la marijuana: nausées associées aux chimiothérapies anticancéreuses, anorexie du SIDA et du cancer, glaucome, sclérose en plaques...

Ch. Damase-Michel

\*Lake et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 281: 1030-1037.

## Pharmacoclinétique

### Le Coca-Cola au secours des patients immunodéprimés

L'itraconazole, Sporanox®, est un médicament antifongique indiqué dans le traitement des mycoses systémiques ou viscérales telles que l'aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante, y compris chez l'immunodéprimé, l'aspergillose invasive de l'immunodéprimé, les chromomycoses, histoplasmoses, paracoccidoidomycoses ou sporotrichoses. Chez l'immunodéprimé, on retrouve une diminution de la sécrétion acide gastrique induisant une diminution, parfois importante, de l'absorption de l'itraconazole.

Dans une étude récente\*, D. Lange et al. ont démontré, chez des patients atteints de SIDA, que l'administration de l'itraconazole en présence de 250 ml de Coca-Cola augmente l'absorption totale de l'itraconazole de 40% en moyenne, les concentrations maximales augmentant de 60%. Bien que le mécanisme exact de cette élévation ne soit pas totalement élucidé, de telles modifications sont déjà connues pour le Ketoconazole (Nizoral®). Le traitement administré ayant été parfaitement toléré, les

**Comité de Rédaction:** Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, 37 Allées Jules Guesdes, 31073 Toulouse  
Centre de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament. Tél: 0561255112  
Centre de Pharmacodépendance. Tél: 05622606 90  
Fax: 05 61 25 51 16

auteurs suggèrent que toute administration de Sporanox® soit désormais réalisé en présence d'une boisson acide, type Cola, afin d'améliorer les chances de succès. Une vérification de l'absorption peut ensuite être réalisé par un simple dosage de l'itraconazole et de son principal métabolite actif, l'hydroxyitraconazole.

G. Houlin

\* D. Lange et al. *Cur. Ther. Res.*, 1997, 58: 202-212.

## Pharmacologie Clinique

### La nitrendipine réduit la morbi-mortalité chez l'hypertendu

En terme d'évaluation de l'efficacité des médicaments, on oppose volontiers critères cliniques pertinents (morbidité et/ou mortalité) et critères d'intermédiaire (biologiques, radiologiques...). Un des exemples classique concernait jusqu'à présent les médicaments antihypertenseurs puisqu'en matière de morbi-mortalité seuls les diurétiques et les bêta bloquants avaient fait la preuve de leur efficacité avec réduction de ces deux paramètres par rapport à des patients traités par placebo. L'essai SYST-EUR présenté au Congrès Européen de l'Hypertension Artérielle à Milan au mois de juin 1997 démontre qu'à cette liste il faut désormais rajouter l'anticalcique nitrendipine (Baypress® ou Nidrel®). Cet essai clinique ayant inclus 4.695 patients hypertendus a comparé l'anticalcique au placebo. Il montre, outre la réduction des valeurs tensionnelles (une moyenne de 10,7 mmHg durant toute l'étude par rapport au placebo), une diminution du nombre de survenue d'accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals (42%), des accidents cardiovasculaires fatals ou non fatals (31%), d'insuffisances cardiaques (29%), d'infarctus du myocarde (30 %). Ce résultat apparaît désormais comme une date importante dans l'histoire de l'évaluation de l'efficacité des nouvelles classes pharmacologiques de médicaments antihypertenseurs. Il convient pour terminer de rappeler que l'efficacité en matière de morbi-mortalité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion a été démontrée dans le cadre de l'insuffisance cardiaque mais pas chez l'hypertendu essentiel.

J.L. Montastruc

## Pharmacoeconomie

### Un antiparkinsonien pour stabiliser l'humeur des chiens

Un article du journal les Echos en date du 26 juin 1997 fait état du lancement par la filiale vétérinaire du groupe Sanofi d'un tranquillisant pour chien dont la société attend des bénéfices substantiels et le redressement de ses performances. La nouvelle semblerait banale si le produit en question, le Selgian®, n'était autre que la sélégiline. Utilisé chez l'homme sous le nom de Déprenyl® dans le traitement de la maladie de Parkinson, le produit est censé traiter "les troubles comportementaux du chien déstabilisé par la sédentarité et par l'évolution de leurs relations avec leurs maîtres" (1). Le pharmacologue ne peut qu'être interpellé par cette transposition de l'homme à l'animal alors qu'il est plus habitué au cheminement inverse. La sélégiline est un



inhibiteur de la MAO-B qui dégrade la dopamine (d'où son utilisation dans la maladie de Parkinson). Elle possède par ailleurs un métabolite amphétaminique responsable d'effets psycho-comportementaux (action sur l'attention et la mémoire) et pourrait aussi avoir une propriété neuroprotectrice dont la réalité reste incertaine. Comment ne pas évoquer une parenté entre les effets amphétaminiques de la sélégiline et ceux de la Ritaline®, un autre amphétaminique employé dans le traitement des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité de l'enfant (2)? Comment ne pas être frappé par l'exploitation du concept de neuroprotection suggérant l'utilisation de la sélégiline pour augmenter l'espérance de vie de nos animaux de compagnie? Au delà de ces considérations pharmacodynamiques, il faudrait aussi évoquer à propos de cet exemple un souci de rentabilisation, par l'industrie du médicament, de produits à destinée humaine aux résultats financiers parfois décevants. Enfin on peut s'interroger sur l'avenir d'une société plus préoccupée de soigner le mal à vivre de ses animaux de compagnie que de l'état de santé de ses contemporains.

J.M. Sénard

1. Sanofi lance un tranquillisant pour chiens. Les Echos, 26 juin 1997, p 22.

2. Méthylphénidate. Rev Prescr 1997, 17: 391-396.

## Pharmacoépidémiologie

Les nouvelles indications des médicaments? Pourquoi? Comment?

Les indications, les contre-indications et les effets indésirables des médicaments déjà commercialisés se modifient sans cesse en fonction des informations recueillies en phase IV. Ainsi, de nouvelles indications voient le jour. On peut en distinguer trois types :

(1) *les indications prévisibles* c'est à dire programmées à l'avance par les laboratoires pharmaceutiques dans une stratégie commerciale planifiée. Dans un premier temps, les firmes préfèrent positionner le médicament dans l'indication où la démonstration de la sécurité et l'efficacité est la plus facile à fournir afin de réduire le temps de développement du médicament et d'optimiser rapidement sa rentabilité. Par exemple, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'abord proposés dans le traitement de l'hypertension artérielle obtiennent secondairement une extension d'indication pour l'insuffisance cardiaque. Un des derniers nés, le losartan (Cozaar®) un antagoniste de l'angiotensine II actuellement prescrit dans l'hypertension artérielle, est étudié en phase III comme médicament de l'insuffisance cardiaque.

(2) *les indications non prévisibles* au moment du premier développement du médicament découlant d'une meilleure compréhension du mécanisme d'action. Ainsi, l'acide acétylsalicylique, commercialisé initialement pour ses propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, s'utilise actuellement de part son effet anti-agrégant plaquettaire, dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et cardiaques. De même, la prescription de corticoïdes d'abord limitée aux maladies inflammatoires rhumatismales s'est élargie au traitement de l'asthme, du rejet des greffes et de la maladie de Crohn.

(3) *les indications "paradoxaes"* dans des pathologies considérées au départ comme des contre-indications à l'utilisation du médicament. C'est le cas des bêta-bloquants jusqu'alors contre-indiqués chez les patients souffrants d'insuffisance cardiaque du fait de leurs propriétés inotropes négatives. Ces dernières années, des études ont démontré que des doses faibles de bêta-bloquants réduisaient l'hyperadrénergie néfaste secondaire à la décompensation cardiaque, prévenaient

la down regulation des récepteurs beta-adrénergiques cardiaques consécutive à cette majoration du tonus sympathique et amélioreraient le pronostic vital des patients insuffisants cardiaque en particulier au décours de l'infarctus du myocarde.

Les Centres de Pharmacovigilance, en recueillant les effets positifs et négatifs des médicaments prescrits jouent ainsi un rôle fondamental de "surveillants" des effets du médicament. Ils peuvent donner lieu à des études post-AMM permettant d'élargir ou de restreindre les indications et les contre-indications des médicaments commercialisés. Les effets indésirables des médicaments peuvent parfois s'avérer "désirables" et "désirés"!

Ch. Brefel-Courbon

A.J Scheen et al. Méd. et Hyg. 1997, 2173: 1475-1476.

## Pharmacovigilance

### Diabète sous "antiprotéases"

Plusieurs observations signalées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ont établi une relation entre la survenue de cas de diabète, d'hyperglycémie ou de déséquilibre de diabète préexistant chez des patients traités par des antiprotéases pour une infection à VIH. On a rapporté plus d'une centaine de cas survenus dans près d'un quart des observations chez des patients déjà diabétiques et ayant entraîné un déséquilibre de leur diabète. Le délai moyen de survenue était d'environ 80 jours par rapport au début du traitement. Ces cas ont été observés avec tous les médicaments antiprotéases actuellement disponibles.

### Effets indésirables hépatiques de l'Intérix®

A la suite de l'observation d'effets indésirables hépatiques (élévation des transaminases) avec l'antidiarrhéique dérivé des quinoléines le tiliquinol Intérix®, l'Agence du Médicament a effectué une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament. Elle considère qu'en l'absence d'efficacité suffisamment démontrée dans l'indication "diarrhées aiguës infectieuses", le rapport bénéfice/risque de l'Intérix® n'est plus favorable et a décidé la suspension de l'A.M.M. Les indications de l'Intérix® devraient être limitées à l'amibiase intestinale de l'adulte en complément d'un amoebicide tissulaire ou la cure d'amibes intraluminales chez les porteurs symptomatiques.

### Phénolphtaleïne et cancérogénicité

En Août 1997, après des études démontrant le caractère cancérigène de la phénolphtaleïne chez l'animal à des doses supérieures à celles utilisées chez l'homme, la FDA a interdit l'utilisation de la phénolphtaleïne dans les spécialités destinées à l'automédication. Aucune étude épidémiologique n'a mis en évidence à ce jour un risque chez l'homme. Par mesure de sécurité, et en raison de l'existence sur le marché de spécialités pharmaceutiques laxatives contenant d'autres principes actifs, l'Agence du Médicament a décidé de suspendre l'AMM des 2 spécialités contenant de la phénolphtaleïne (Mucinum® et Boldolaxine®).

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 (à l'aide de la feuille jaune ci-jointe).