



BIP, 1998, 2, Mai, 3-4

Nous réservons ce numéro de BIP au compte rendu des 2^{es} journées de la Société Française de Pharmacologie et des 19^{es} journées Françaises de Pharmacovigilance (Nancy, 23 au 24 Mars 1998). Nous avons voulu résumer les principales nouveautés et actualités pharmacologiques.

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

Un nouveau récepteur: le récepteur bêta3-adrénergique humain

Depuis la décennie 1980, on savait que certains effets des catécholamines et d'agonistes pharmacologiques, en particulier chez les rongeurs, étaient indépendants de l'activation des récepteurs bêta1- et bêta2-adrénergiques. Le clonage en 1989 d'un nouveau récepteur adrénergique a permis d'attribuer ces effets à un troisième sous-type de récepteur bêta-adrénergique, nommé bêta3. Ce récepteur s'exprime fortement chez tous les rongeurs, en particulier dans le tissu adipeux blanc et brun où il exerce de puissants effets lipolytiques et thermogéniques. Ce récepteur a été également caractérisé sur les effecteurs du système nerveux sympathique du chien, leur stimulation induisant une lipolyse dans le tissu adipeux, une vasodilatation et une inhibition de la motricité intestinale. Chez ces espèces animales, le mode de transduction du signal bêta3-adrénergique est similaire à celui des récepteurs bêta1- et bêta2-adrénergiques: couplage avec les protéines Gs et augmentation des niveaux intra-cellulaires de l'AMP cyclique.

Chez l'homme, l'expression du récepteur bêta3-adrénergique dans le tissu adipeux reste très faible et sa stimulation ne détermine pas d'effets lipolytiques décelables. Par contre, transfecté dans des cellules hôtes (CHO), le gène humain codant pour ce récepteur s'avère fonctionnel et stimule la production d'AMP cyclique selon un profil pharmacologique sensiblement identique à celui obtenu sur les tissus de rongeurs ou du chien.

On a aussi montré qu'au niveau cardiaque, le récepteur bêta3-adrénergique est co-exprimé avec les récepteurs bêta1- et bêta2-adrénergiques dans le ventricule humain. La stimulation « in vitro » de ce sous-type de récepteur adrénergique exerce, à l'inverse de la stimulation des récepteurs bêta1 et bêta2-adrénergiques, un effet inotrope négatif. Cette action inattendue met en jeu les protéines Gi ou Go puisque la diminution de la force contractile est supprimée par la toxine pertussique (à la différence des deux autres sous-types dont l'effet biologique relève d'un couplage classique avec les protéines Gs).

Enfin, des travaux plus récents montrent que la stimulation du récepteur bêta3-adrénergique dans le myocarde humain provoque l'activation de l'enzyme de synthèse de l'oxyde nitrique endothéliale (NOS III), la production de NO et l'augmentation des concentrations intra-cellulaires de GMP cyclique.

Dans le myocarde humain, le rôle physiologique de ce récepteur dans la régulation de l'activité de cet organe reste à préciser. Par ses effets inotropes négatifs, opposés aux effets des sous-types bêta1 et bêta2, le récepteur bêta3-adrénergique pourrait jouer un rôle notable dans la diminution de la force contractile au cours de l'insuffisance cardiaque. A suivre...

Michel Berlan

A propos des effets des bêta-bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

Les mécanismes des effets bénéfiques des bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque demandent à être clarifiés. Ils reposent essentiellement sur l'antagonisme des effets délétères qu'exercent les catécholamines dans cette pathologie.

En effet, l'insuffisance cardiaque se caractérise par une hypertonie sympathique à l'origine d'un stress oxydatif (caractérisé par une oxydation des lipides membranaires myocardiques). Le bénéfice apporté par les bêta-bloquants peut s'expliquer par la réduction de ce dernier mécanisme, via une diminution de la libération des catécholamines secondaire au blocage des récepteurs bêta-

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

Centre de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament. Tel: 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique). E-Mail: pharmvig@cict.fr

Centre de Pharmacodépendance. Tel: 05 62 26 06 90 E-Mail: pharmdep@cict.fr

Fax : 05 61 25 51 16

adrénergiques présynaptiques des terminaisons nerveuses orthosympathiques. Pour cette raison, l'effet du propranolol a été étudié sur un modèle expérimental d'insuffisance cardiaque (ligature de l'artère coronaire chez le rat). Sur ce modèle, le propranolol prévient non seulement la dilatation et l'hypertrophie ventriculaire gauche, mais également la lipoperoxydation myocardique.

Michel Pelat

Médicaments cholinergiques et pression sanguine artérielle

L'acétylcholine, découverte par Hunt en 1904, possède des propriétés vasodilatatrices périphériques, décrites pour la première fois par Dale en 1914. On décrit deux types de récepteurs: des récepteurs nicotiques et des récepteurs muscariniques. Les effets vasodilatateurs de l'acétylcholine font intervenir des récepteurs muscariniques périphériques situés sur les cellules endothéliales des vaisseaux, dont la stimulation entraîne une libération de monoxyde d'azote (NO). Moins connues sont les propriétés vasoconstrictrices de l'acétylcholine. Celles-ci impliquent également des récepteurs muscariniques, localisés au niveau du système nerveux central. La survenue de tels effets vasoconstricteurs, d'origine centrale, a été rapportée lors de l'utilisation d'agonistes cholinergiques ou d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, dans le traitement de la chorée de Huntington, la maladie d'Alzheimer (tacrine-Cognex®), les intoxications par des antidépresseurs tricycliques (phosytigmine) ou par des gaz de combat (soman, sarin...). Cependant, les effets convulsifs associés à l'élévation de pression sanguine artérielle chez les personnes exposées à ces gaz ne semblent pas d'origine cholinergique puisqu'ils ne sont pas antagonisés par l'atropine mais par les benzodiazépines. Dans une optique de lutte contre les déficits cholinergiques apparaissant dans la maladie d'Alzheimer, de nombreux médicaments cholinergiques sont en cours de développement. Les quelques cas de poussées hypertensives sous tacrine suggèrent la nécessité de vigilance lors de l'utilisation de tels médicaments.

Eric Lazartigues

Le tamoxifène, pourquoi ?

Les estrogènes libérés par les cellules endocrines ovariennes passent dans la circulation sanguine pour agir sur les cellules mammaires. Dans les cellules du tissu cible, les estrogènes se lient à un récepteur cytoplasmique et l'active par phosphorylation. Le complexe hormone/récepteur migre alors dans le noyau, se fixe à une séquence d'ADN et induit la transcription, la traduction et la prolifération cellulaire. Les travaux récents d'une équipe de recherche toulousaine ont montré que l'EGF (Epidermal Growth Factor) possède aussi la capacité de lier les récepteurs aux estrogènes et d'augmenter leur phosphorylation d'un facteur trois, entraînant ainsi une prolifération cellulaire accrue. Le tamoxifène (Nolvadex®, Lesporène®, Tamofène®, Oncotam®), médicament utilisé dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant, exerce des effets anti-prolifératifs certes, par ses propriétés anti-estrogènes mais aussi en entrant en compétition avec l'EGF pour la liaison au récepteur aux estrogènes.

Christelle Merial

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les antalgiques : Actualités et Avenir

Aujourd'hui, la prise en charge pharmacologique de la douleur fait appel à divers médicaments comme le paracétamol, les AINS, les morphiniques, les anesthésiques locaux, les antidépresseurs tricycliques ou les anticonvulsifs. - Les morphiniques, encore sous-utilisés, sont essentiellement réservés aux douleurs aiguës ou douleurs chroniques d'origine cancéreuses. Ils pourraient avoir également une place dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses comme par exemple les douleurs neuropathiques. Hormis le tramadol (Topalgic®), aucun nouveau morphinique n'a été récemment

commercialisé. Par contre, on étudie de nouvelles voies d'administration (patch transdermique, spray nasal, injection spinale).

- Les AINS s'utilisent essentiellement, dans les douleurs musculo-squelettiques, les céphalées, les dysménorhées. On évalue mal leur place réelle dans les douleurs chroniques.

- Les anesthésiques locaux sont plus efficaces dans les douleurs neuropathiques que dans les douleurs d'origine centrale. Leur utilisation reste limitée du fait de leur courte durée d'action.

- Les antidépresseurs tricycliques ont un effet antalgique chez 50% des patients. On ne leur connaît pas d'action préférentielle sur un type de douleur.

- L'effet antalgique des antiépileptiques repose vraisemblablement sur leur effet stabilisant de membrane. Le clonazépam (Rivotril®), largement prescrit, n'a pourtant jamais démontré son efficacité dans des essais cliniques comparatifs. De nouveaux produits comme le gabapentin (Neurontin®) devraient être étudiés dans les douleurs neurologiques.

La prise de conscience de l'effet délétère de la douleur conduit à la recherche de nouvelles molécules antalgiques. Cependant, leur développement est freiné par la mauvaise connaissance de la physiopathologie de la douleur et par l'absence de modèles animaux pertinents. L'antalgique idéal devrait s'avérer efficace dans des douleurs modérées à sévères, entraîner peu d'effets indésirables et agir rapidement.

Dans l'avenir, les nouvelles molécules antalgiques(s) devraient agir sur une (ou mieux plusieurs) cible(s) potentielle intervenant dans les mécanismes douloureux:

- Les inhibiteurs de la COX 2 (enzyme impliquée dans les phénomènes inflammatoires), aussi efficaces que les AINS mais présentant moins d'effets indésirables digestifs pourraient apparaître prochainement sur le marché (les inhibiteurs de la COX 2 actuellement commercialisés ne répondent pas à ces exigences).

- Les antagonistes de la bradykinine, potentiellement intéressants sur le plan mécanistique (la bradykinine stimule les nocicepteurs), s'avèrent cependant décevants en terme d'efficacité clinique en phase III.

- Certains agents agissant sur les canaux ioniques (canaux sodiques) et exerçant un effet stabilisant de membrane donnent lieu actuellement à des études précliniques et cliniques (phase II).

- Les antagonistes des acides aminés excitateurs pourraient agir dans les douleurs neuropathiques. En effet, le récepteur NMDA du glutamate serait impliqué dans les états d'hyperalgésie.

- Des substances cannabinoïdes agissant en tant qu'agonistes des récepteurs CB1 et CB2 auraient un puissant effet antalgique mais seraient aussi responsables d'effets indésirables invalidants (troubles mnésiques, apathie).

Ainsi, la stratégie de recherche d'un nouvel antalgique nécessite l'identification d'une cible pertinente puis la sélection de molécules candidats agissant sur cette cible. Néanmoins, cette stratégie de ciblage ne présume en rien de l'efficacité clinique du futur médicament. Seules les études cliniques permettront d'apprécier l'efficacité antalgique réelle et les effets indésirables parfois limitants.

Christine Brefel-Courbon

PHARMACOVIGILANCE

Les excipients sont-ils totalement inertes?

Un excipient se définit comme un produit inerte, qui incorporé avec le principe actif (PA) dans une forme galénique adaptée permet une mise à disposition satisfaisante du PA. Cependant, on doit souligner deux points:

1- Pour le même excipient, les caractéristiques physico-chimiques (surface spécifique, taille des particules, hydrosolubilité...) peuvent varier en fonction de leur origine. Ces variations peuvent parfois influencer l'aptitude à la dissolution du PA et donc son absorption et sa biodisponibilité. Ainsi, en 1968 en Australie, on a rapporté une série de surdosages à un antiépileptique (phénytoïne) due à la modification de l'excipient (remplacement du chlorure de Ca par le lactose dans les comprimés) avec comme conséquence une augmentation significative de la biodisponibilité. Pour le futur, restons vigilants avec les génériques.

2- Certains excipients peuvent déterminer des effets indésirables. Ceux-ci découlent soit d'un mécanisme immuno-allergique, soit d'une action directe. L'usage de certains d'entre eux a été interdit pour la fabrication des médicaments. Citons quelques exemples d'effets indésirables:

- risque de stérilité masculine avec l'éther de glycol (utilisé dans l'Erythromycine® solution) interdit en 1997.

- risque de réactions allergiques et de bronchospasme avec les sulfites chez l'asthmatique. L'interdiction de leur utilisation dans

les médicaments anti-asthmatiques s'accompagne d'une baisse de la mortalité par bronchospasme dans cette population.

- le benzalkonium utilisé dans les collyres ophtalmologiques multidoses, à l'origine des allergies de contact ou de kératites a été supprimé des collyres.

- la réglisse a été enlevée des préparations laxatives (exemple: Tamarine®) pour causes d'hypokaliémie.

Par ailleurs, nous attirons votre attention sur le risque d'effets indésirables (surtout allergiques) avec quelques excipients:

- des cas de surdité imputables au propylène glycol utilisé dans les gouttes auriculaires.

- le crémophor EL (dérivé de l'huile de ricin) peut être à l'origine de chocs anaphylactiques. L'incidence varie de 0,1% pour la cyclosporine à 16% pour le paclitaxel. Une prémédication peut être envisagée en prévention.

- le thiomersal utilisé dans les préparations topiques, les collyres, les vaccins peut entraîner des dermatites de contact, des conjonctivites. Des cas d'allergie croisée ont été décrits avec le piroxicam.

- le métabisulfite utilisé comme antioxydant peut être à l'origine d'oedèmes et de réactions asthmatiformes. Les sujets asthmatiques s'avèrent être une population à risque.

- l'alcool benzylique utilisé comme conservateur (contenu dans la vitamine B12) peut engendrer des urticaires et des angioedèmes.

- des colorants comme le jaune orangé S, l'erythrosine, le carmin de cochenille peuvent être aussi allergisants.

Enfin, il faut savoir que le procédé de fabrication des excipients est identique pour ceux destinés à l'industrie pharmaceutique et ceux destinés à d'autres industries (cosmétologie, alimentaire...). La connaissance des origines exactes du produit s'avère important pour la fabrication des médicaments. Reste encore à évaluer le risque d'utilisation des produits d'origine bovine comme excipient (gélatine...).

Haleh Bagheri

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Effets indésirables et sujets âgés

Plusieurs présentations ont abordé le retentissement de effets indésirables médicamenteux dans la prise en charge des sujets âgés. Selon les études (service de gérontologie, Limoges : étude nationale de prévalence des effets indésirables), 11 à 41% des patients hospitalisés de plus de 65 ans présentent un effet indésirable médicamenteux. Ces patients sont d'autant plus sensibles que leur consommation médicamenteuse est élevée (plus de 6 médicaments en moyenne), et que l'altération potentielle de leur fonction rénale est peu prise en compte (clairance de la créatinine significativement plus basse chez les patients présentant un effet indésirable). Enfin, les médicaments psychotropes, en particulier les benzodiazépines comme le bromazepam et le lorazepam, consommées par plus de 15% des sujets âgés sont responsables d'un tiers des effets indésirables observés. Par ailleurs, ces études ont évalué la part de la mortalité d'origine médicamenteuse à 8% alors que la mortalité hospitalière des sujets âgés s'élèverait à 13%. Ceci montre la grande fréquence des effets indésirables médicamenteux chez le sujet âgé et leur gravité potentielle.

Maryse Lapeyre-Mestre

PHARMACODEPENDANCE

Premières naissances sous Subutex®

Une douzaine de cas de grossesses menées à terme sous traitement de substitution par buprénorphine haute dose (Subutex®) a été rapportée. Dans la plupart des cas, les nouveaux nés n'ont pas présenté de syndrome de sevrage ou ont manifesté des signes cliniques d'un sevrage aux opiacés d'intensité modérée, apparaissant avec un délai d'une heure à quelques jours et disparaissant en 4 à 30 jours, sous chlorhydrate de morphine. Dans 5 cas de mésusage (injection IV de Subutex, prise de benzodiazépines, de cocaïne, de codéine ou d'héroïne), le syndrome de sevrage a été particulièrement sévère, nécessitant une prise en charge spécialisée. La grande variabilité observée dans les délais et l'intensité de ces syndromes de sevrage souligne la nécessité de l'enregistrement de telles observations et la justification des recommandations d'utilisation en priorité de la méthadone chez la femme enceinte toxicomane.

Maryse Lapeyre-Mestre

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. (Voir coordonnées au recto de cette feuille)