



# BULLETIN D'INFORMATION DE PHARMACOLOGIE

BIP ... BIP ... BIP ... BIP ... BIP ... N° 2 Juin 1995

## PHARMACOCINETIQUE

*Parmi les fonctions non respiratoires du poumon, un rôle pharmacocinétique.*

Diverses données classiques d'anatomie fonctionnelle évoquent l'importance du passage pulmonaire de toute substance : 70 à 120 m<sup>2</sup> de surface endothéliale «déployée», 2300 km de capillaires «étirés»... Le poumon, seul organe à recevoir la totalité du débit cardiaque, renferme le volume sanguin central, réserve de charge du ventricule gauche et du système à forte pression. De ce fait, la concentration des substances qui quittent le poumon pour le réseau systémique revêt une signification de concentration de «perfusion» de la grande circulation. La membrane endothéliale des alvéoles pulmonaires possède des pores «hydrophiles» et des pôles «lipophiles»... Elle contient de nombreux enzymes : conversion de l'angiotensine et inactivation de la bradykinine, anhydrase carbonique, ATPase, nucléotidase et carboxypeptidase, récepteurs aux IgG, au complément... Enfin l'endothélium produit antithrombine III et prostacycline, antithrombotiques qui vont irriguer à plein canal le ventricule gauche, ses effluents, le réseau coronarien notamment.

### *Cinétique pulmonaire des substances endogènes.*

Liées à un transporteur, la sérotonine et la noradrénaline pénètrent dans l'endothélium pour subir des réactions d'inactivation. Cette fonction inactivante s'avère sélective, puisqu'elle n'affecte pas l'adrénaline, congénère tout proche des autres amines biogènes. Ce passage (premier ou nième) aboutit aussi au retrait de divers peptides pulmonaires (kinines, substance P, Vaso-Intestinal-Peptide) de certaines prostaglandines E et F, de l'adénosine, des nucléotides, (ATP, ADP, AMP) et de diverses hormones (insuline, prolactine, somatostatine) facteur natriurétique... Ce transit laisse l'histamine intacte.

### *Fixation et métabolisation des médicaments par le poumon.*

Des médicaments amphiphiles, à courte chaîne latérale, avec fonction amine basique, tels que l'amiodarone, l'imipramine, certains bêta-bloquants... s'accumulent dans le poumon, en dehors du secteur vasculaire, essentiellement par liaison physico-chimique passive, accessoirement par transfert actif. L'affinité de certains médicaments pour le poumon aboutit parfois à des rapports tissu/milieu circulant supérieurs à 100, pendant plusieurs semaines, même après une durée d'administration brève. Cette retenue intra-pulmonaire des médicaments entraîne plu-

sieurs conséquences, notamment une réduction de la biodisponibilité du produit et une altération des phospholipides pulmonaires. Les variations ventilatoires physiologiques ou mécaniques peuvent modifier ces phénomènes pharmacocinétiques.

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### *Amélioration du service médical rendu (ASMR)*

L'appréciation du rapport bénéfices/risques d'un nouveau médicament au cours de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ne constitue qu'une étape dans l'évaluation du nouveau produit par les instances officielles d'évaluation (Agence du Médicament). Après la décision de la Commission d'AMM, tout médicament est présenté devant la Commission de Transparence. Celle-ci donne son avis sur l'inscription sur la liste des médicaments en fonction de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Cette commission a établi six niveaux d'ASMR :

- niveau 1 : progrès thérapeutique majeur ;
- niveau 2 : amélioration importante en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;
- niveau 3 : amélioration modeste en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;
- niveau 4 : amélioration mineure en terme d'efficacité et/ou d'utilité ;

\* au plan clinique : acceptabilité et commodité d'emploi, observance,

\* complément de gamme justifié,

\* avantage potentiel lié aux propriétés pharmacocinétiques ou au moindre risque d'interaction médicamenteuse ;

- niveau 5 : absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription ;

- niveau 6 : avis défavorable.

Le niveau d'ASMR doit tenir compte des différentes indications thérapeutiques et de la gravité de l'affection.

Il sera fait mention dans l'avis de la Commission de Transparence du caractère innovant ou non de la spécialité pharmaceutique». La diffusion du niveau d'ASMR lors de la présentation d'un nouveau médicament par les visiteurs médicaux devrait améliorer l'information du praticien sur le caractère innovant du médicament présenté. Il apparaît logique de redéfinir l'ASMR avec le renouvellement quinquennal de l'AMM.

### *Intérêt et limites des critères de substitution.*

L'efficacité d'un médicament au cours d'un essai clinique se

fonde sur des critères de jugement définis en fonction du but de l'étude. On différencie habituellement deux types de critères : les critères cliniques et les critères intermédiaires.

Le critère clinique constitue l'élément de jugement le plus pertinent. Il contribue à l'évaluation du rapport bénéfice/risque et exprime directement les objectifs du médicament. Il concerne l'amélioration de la qualité de vie, l'amélioration de la probabilité de survie ou la prévention d'un état morbide.

Le critère intermédiaire (c'est à dire la modification d'un paramètre paraclinique ou biologique) ne constitue pas un objectif nécessaire et suffisant pour évaluer une procédure médicale à visée thérapeutique. En effet, un critère intermédiaire mesure une activité pharmacologique et non une efficacité médicale. Ainsi, l'évaluation d'un traitement anticancéreux ne doit pas reposer sur la mesure du débit acide (critère pharmacologique intermédiaire) mais sur un critère de signification médicale tel que la survenue d'hémorragies ou de perforation. Cependant, certains critères intermédiaires sont devenus des critères de substitution. A la place du critère de jugement réel (clinique), ils n'aboutissent plus à des analyses en terme de mortalité. Leur utilisation permet cependant de réduire la durée de l'essai, le nombre de sujets et donc le coût total de l'étude. Ainsi, l'abaissement tensionnel est devenu critère de substitution dans l'évaluation des médicaments antihypertenseurs. Si on juge, à l'heure actuelle, ce critère de substitution acceptable puisque la diminution de la pression sanguine artérielle réduit le risque de morbidité et mortalité cardiovasculaires, d'autres critères de substitution se sont révélés moins satisfaisants. Par exemple, en prévention primaire, la baisse de la cholestérolémie diminue le risque de morbidité cardiovasculaire mais ne réduit pas le risque de mortalité globale. L'augmentation de la densité osseuse par le fluor, dans le cadre de la prévention secondaire des tassements vertébraux ostéoporotiques, ne s'accompagne pas d'une amélioration de la qualité de vie puisque le nombre de fractures non vertébrales se majore chez les femmes traitées par du fluor. Si l'arythmie ventriculaire post infarctus du myocarde est dangereuse, l'étude CAST (relative aux antiarythmiques dans le post infarctus) a démontré de façon paradoxale et imprévue que la suppression de cette arythmie augmente la mortalité. Plusieurs de ces critères de substitution initialement critères intermédiaires (chiffre de cholestérolémie, mesure de la densité osseuse, anomalies du tracé électrocardiographique) s'avèrent donc discutables voire inadmissibles. Pour pouvoir aujourd'hui accepter l'utilisation d'un critère de substitution dans un essai clinique, deux conditions s'avèrent nécessaires : (1) l'existence d'un lien entre ce critère et le critère cliniquement pertinent ; (2) l'action du médicament sur le critère de substitution doit correspondre à une action sur le critère clinique. Ainsi, un critère de substitution pertinent permettra de prédire exactement le sens de l'évolution de la mortalité. Il faut clairement différencier critère de substitution dont la portée clinique reste mal évaluée et la finalité d'un traitement.

## PHARMACOVIGILANCE

### Les alopecies médicamenteuses : un effet indésirable méconnu.

Les alopecies médicamenteuses, peu décrites dans la littérature, se présentent sous la forme d'une perte de cheveux diffuse, généralisée ou circonscrite, réversible dès l'arrêt du traitement. Parmi les médicaments les plus fréquemment imputés en dehors des anticancéreux et immunosuppresseurs, on retrouve les psychotropes. Tous les antidépresseurs tricycliques sont mentionnés, la perte de cheveux, souvent localisée, survenant quelques mois après l'instauration du traitement. Environ 15 % des patients traités par le lithium développeraient un tel effet secondaire. On a aussi rapporté quelques cas sous fluoxétine. La chute de cheveux représente aussi un effet latéral des traitements anti-épileptiques (et, plus particulièrement de l'acide valproïque), de certains antihypertenseurs comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les diurétiques antagonistes de l'aldostérone, les bêta-bloquants à usage systémique mais aussi ophtalmique. On retrouve aussi les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines, les antivitamines K, les antithyroïdiens, les interférons ou les rétinoïdes. Le mécanisme de la chute de cheveux avec les oestrogénostatifs (au cours mais aussi à l'arrêt du traitement) se rapproche de la déprivation oestrogénique observée au moment de l'accouchement. Parmi les autres médicaments retrouvés dans des observations isolées, on peut citer la gémétidine, les amphétamines, la bromocriptine et la lévodopa mais aussi les hypocholestérolémiants, quelques antirhumatismaux (colchicine, pénicillamine, allopurinol) et antihépatiteux (thiamphénicol, gentamycine, cotrimoxazole et fluconazole). Le diagnostic de perte de cheveux d'origine médicamenteuse, toujours difficile, repose surtout sur le critère chronologique avec réversibilité des symptômes à l'arrêt du médicament. Cet effet secondaire fâcheux doit être reconnu : une perte de cheveux même modérée pouvant être la source d'un défaut de compliance médicamenteuse.

### PHARMACOVIGILANCE EN BRÈVE

\* ACIDE TIAPROFENIQUE (SURGAM®) : peut déterminer des cystites chroniques ; il est recommandé de ne pas prescrire cet AINS au-delà de quelques semaines.

\* SPARFLOXACINE (ZAGAM®) : un nombre élevé de cas phototoxiques, parfois sévères (comparés à d'autres antibiotiques) a été signalé sous Zagam®. Les nouvelles recommandations insistent sur le respect de l'indication et les précautions d'emploi (ne pas s'exposer au soleil).

\* L'étude cas-témoin (IPPHS) menée dans 5 pays (France, GB, Belgique, Pays-Bas, Suisse) montre une association entre la prise des ANOREXIGÈNES et l'HYPERTENSION PULMONAIRE PRIMITIVE. La survenue de cet effet indésirable rare mais aussi grave doit amener à s'interroger sur le rapport bénéfice/risque des anorexigènes et le retentissement cardiaque sévère surtout chez le sujet obèse.