



BIP, 1998, 1, Février, 1-2

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE LE CANNABIS

Le cannabis (*cannabis sativa* ou chanvre indien) sécrète à la surface de ses feuilles une résine plus ou moins riche en un produit psychotrope puissant, le tétrahydrocannabinol. Les feuilles hachées et les extrémités fleuries peuvent se fumer directement : c'est la "marijuana" ou "herbe" peu riche en tétrahydrocannabinol (1 à 5 %). Par culture génétique, on a pu obtenir, aux Pays-Bas, de nouvelles variétés fortement dosées en tétrahydrocannabinol (environ 15 %). La forme la plus utilisée est la résine, plus concentrée en principe actif (environ 10 %) appelée "haschich" ou "shit". Le haschich doit se chauffer ou se mélanger à du tabac pour obtenir des cigarettes artisanales les "joints" (dont la teneur en tétrahydrocannabinol est de 2 à 6 mg et plus). On peut également extraire de la résine une huile très concentrée (plus de 20 % de tétrahydrocannabinol) pour en imprégner des cigarettes.

On a identifié et cloné un récepteur (et peut-être même plusieurs) cannabinoïde dans le système nerveux central. On a également identifié un ligand endogène appelé *anandamide*, un produit dérivé de l'acide arachidonique. Bien que les fonctions physiologiques de ces récepteurs ou de leur ligand putatif endogène n'aient pas été définitivement déterminées, ces récepteurs se distribuent largement dans le système nerveux central avec des concentrations élevées dans le cortex, l'hippocampe, le striatum et le cervelet.

Les effets pharmacologiques du tétrahydrocannabinol varient avec la dose, la voie d'administration, l'expérience de l'utilisateur, sa vulnérabilité aux effets psychoactifs. L'absorption du tétrahydrocannabinol entraîne (dans un délai de 20 minutes lorsqu'il est fumé) une sensation d'anxiolyse, d'étourdissement, de vertiges et d'augmentation de l'appétit. Certains utilisateurs ont décrit une exacerbation des plaisirs sexuels : ce point mérite d'être confirmé. Des réactions déplaisantes à type d'hallucinations, d'attaques de panique ou même de psychose peuvent survenir. Plusieurs travaux montrent que 50 à 60 % des utilisateurs de "marijuana" ont au moins observé à terme une expérience d'anxiété. Ces réactions se voient le plus souvent avec les plus hautes doses et après administration orale plutôt que par cigarette parce que l'utilisation de la fumée permet de régler les doses selon les effets. Bien que ce point ne soit pas définitivement démontré, de nombreuses observations cliniques suggèrent aussi que la "marijuana" peut précipiter une récurrence d'attaque schizophrénique.

Un des effets les plus controversés de la "marijuana" concerne la production d'un syndrome "amotivationnel". Ce tableau décrit des jeunes utilisateurs se désintéressant de leurs activités (école, le travail...). Il n'existe pas de données définitives démontrant une éventuelle neurotoxicité de la "marijuana" ou encore la survenue d'altérations fonctionnelles. Cependant, les travaux expérimentaux démontrent clairement des altérations des capacités d'apprentissage pouvant durer des semaines après la dernière dose.

L'intérêt pharmacologique du cannabis reste encore mal évalué. On lui a prêté de nombreuses propriétés : antinauséuses et antiémétiques, myorelaxantes, orexigènes, anticonvulsivantes antalgiques, ou réduction de la pression intraoculaire. Ces effets surviendraient à des doses psychoactives. Il n'existe pas d'avantage démontré de la

Comité de Rédaction: Service de Pharmacologie Clinique,
Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine
37, allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex
Fax : 05 61 25 51 18
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

"marijuana" par rapport aux médicaments habituellement utilisés dans ces indications et certains experts s'inquiètent même des conséquences néfastes potentielles de la fumée des cigarettes pour l'appareil broncho-pulmonaire des patients.

Une tolérance survient rapidement après quelques doses de "marijuana" mais celle-ci disparaît aussi rapidement. De façon paradoxale, l'usager chronique ressent les effets inébranlables pour des doses plus faibles que le nouvel utilisateur. Ce phénomène s'explique par la propriété inductrice enzymatique du tétrahydrocannabinol et par sa transformation hépatique en un métabolite plus actif que la molécule mère. Les symptômes de sevrage clinique sont plus difficiles à mettre en évidence. Ils incluent habituellement instabilité avec un syndrome de jambes sans repos, irritabilité, agitation modérée, insomnie avec altération de l'électroencéphalogramme, nausées et crampes abdominales. En fait, peu de patients semblent véritablement dépendants à la "marijuana". Il n'existe pas de traitement spécifique des abus et de l'addiction à la "marijuana".

A l'heure où on reparle de la dépénalisation des substances psychoactives (ou encore de la distinction, injustifiée sur le plan pharmacologique, entre drogues dites à tort "douces" ou "dures"), nous devons rappeler ces notions ainsi que l'absence d'une véritable évaluation du rapport bénéfice/risque du cannabis.

Ch. Damase-Michel- J.L. Montastruc

Références

1. BAUMEVIELLE M. et al. Pharmacodépendance. Bulletin du C.E.I.P. de Bordeaux, 1997, 41, 1-4.
2. O'BRIEN C.P. Drug addiction and drug abuse. In : Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edition. J.G. Hardman et al. Editors. Mac Graw-Hill. New-York, 1996, 557-580.

PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

ENQUETE DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE SUR LES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX DANS LES HOPITAUX FRANCAIS

Les effets indésirables des médicaments restent un des problèmes majeurs de Santé Publique. En l'absence d'enquête portant sur les effets indésirables dans le système d'hospitalisation public, le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance a mené, avec le concours de l'Agence du Médicament, une enquête de prévalence (type "un jour donné") sur un échantillon représentatif (et tiré au sort) des Services d'hospitalisation en médecine, chirurgie, moyen et long séjour de l'ensemble des établissements publics français. Les Services de Psychiatrie ont été exclus en raison de leur spécificité et de la très forte prévalence des effets indésirables dus aux psychotropes. Dans ce travail, on a inclus les patients ayant présenté un effet indésirable le jour de l'enquête ou présentant ce jour-là un effet indésirable non encore guéri.

L'étude a inclus 2132 malades dont 969 hospitalisés dans un hôpital universitaire et 1163 dans un hôpital général. Deux cent vingt et un patients présentaient le jour de l'enquête au moins un effet indésirable validé (soit un taux de prévalence de 10,3%). Parmi ces 221 cas prévalents, 73 (33 %) correspondent à des effets "graves" selon la définition OMS (décès, menace vitale immédiate, séquelles, hospitalisation ou

prolongation d'hospitalisation). Vingt-quatre patients (10,9 %) ont été hospitalisés pour l'effet indésirable.

Les taux d'incidence instantanée calculés permettent d'estimer (en extrapolant à 365 jours et à l'ensemble des lits occupés) le nombre d'effets indésirables survenant en hospitalisation publique sur une année : 1 317 650 malades hospitalisés dans les hôpitaux français et présentant chaque année au moins un effet indésirable.

Ainsi, cette enquête menée par le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance français est la première à mesurer, sur un échantillon représentatif, l'importance des effets indésirables des médicaments en hospitalisation publique. Elle montre que 10,3 % des malades hospitalisés un jour donné présentent au moins un effet indésirable. Ceci correspond à un nombre annuel de 1,3 million de patients hospitalisés. Parmi ceux-ci, 33 % sont "graves" et 1,4 % ont été la cause probable de décès.

J.L. Montastruc

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

EFFET DU REGIME SUR LES TETS BIOLOGIQUES HEPATIQUES

Combien d'investigateurs d'essais cliniques ne se sont-ils pas « attachés les cheveux » devant des élévations des transaminases chez des volontaires sains après administration d'un nouveau médicament mais également sous placebo.

Bien que soumis à un régime standardisé, les volontaires sont autorisés à prendre des suppléments alimentaires présumés « inoffensifs » tels que jus de fruit, pâtisserie, afin de tuer l'ennui de l'hospitalisation. Le laboratoire Pfizer a entrepris un essai pour étudier l'effet du régime alimentaire sur les tests hépatiques. Selon un plan croisé, 12 volontaires sains ont suivi sur des périodes de 8 jours, 3 types de régime (standardisé, riche en graisse et riche en sucres rapides) séparés l'un de l'autre de 2 semaines. Pendant la période « sucrée », une élévation des transaminases, GammaGT et triglycérides a été observée chez 5 des 12 sujets pouvant atteindre 8 fois la valeur basale vers le septième jour. Le bilan hépatique s'est normalisé rapidement dès la fin du régime. Aucune modification n'a été observée pendant les périodes régime « standardisé » ou « gras ». De nombreuses hypothèses restent à explorer (insuline, triglycérides...). En attendant les explications, volontaires à la diète!

H. Bagheri

COLORATIONS D'URINE PAR LES MEDICAMENTS

De nombreuses situations cliniques peuvent s'accompagner d'un changement de couleur des urines : maladies métaboliques (porphyrie, tyrosinémie...), hématurie, myoglobulinurie, cholestase, consommation de certains aliments (betteraves, mures, carottes) mais aussi utilisation de certains médicaments. Deux mécanismes s'avèrent impliqués :

1 - révélation, aggravation ou induction d'une maladie comme les néphropathies avec hématurie sous anti-inflammatoires non stéroïdiens, hématurie sous anticoagulants, crise porphyrique avec les barbituriques...

2 - coloration des urines par un médicament (ou un de ses métabolites). On connaît aujourd'hui de nombreux produits en cause: phénolphtaléine (urines pourpres ou oranges), bleu de méthylène (urines bleu-vertes), fluorescéine (urines jaunes), vitamine B12 (urines brun-rouges), chlorophylline (urines bleu-vertes), vitamine B2 (urines jaunes), rifabutine ou rifampicine (urines oranges), amrinone Inacor[®] (inhibiteur de la phosphodiesterase utilisé dans l'insuffisance cardiaque) (urines bleu-vertes), clofazimine Lamprène[®] (antilépreux), (urines oranges), desferoxamine Desferal[®] (urines brun-rouges), l'antalgique non opiacé métamizole (noramidopyrine) Novalgine[®] (urines rouges-roses), le cytotoxique intercalant mitoxantrone Novantrone[®] (urines bleu-vertes), l'anesthésique propofol Diprivan[®] (urines bleu-vertes), et enfin, l'antihypertenseur méthylé dopa (Aldomet[®]) ou le dopamimomimétique lévodopa (Modopar[®], Sincmet[®]) colorent les urines en brun-rouge mais seulement en cas de présence d'hypochlorite (eau de javel).

Finalement, la survenue d'une coloration anormale des urines doit conduire à rechercher la prise de médicaments éventuellement responsables, une automédication notamment. Elle ne justifie aucune exploration particulière.

J.L. Montastruc

PHARMACOVIGILANCE

MINOCYCLINE : PLUS D'EFFETS INDESIRABLES QU'AVEC D'AUTRES TETRACYCLINES

Une étude rétrospective canadienne (Shapiro LE et al. Archives of Dermatology, 1997, 133, 1224-1230) a analysé des cas de syndrome d'hypersensibilité, de réaction sérique, de lupus induit ou d'atteinte viscérale isolée avec minocycline, tétracycline et doxycycline.

La minocycline est impliquée dans 86 % des syndromes d'hypersensibilité, dans la plupart des cas de pneumopathie et dans tous les cas de lupus induit. On a rencontré des réactions cutanées sévères plus fréquemment avec tétracycline et doxycycline. Ces effets indésirables surviennent généralement dans les 2 mois de traitement et se caractérisent par de la fièvre, des malaises et des arthralgies. Par contre, le lupus induit apparaît comme une réaction tardive (2 à 6 ans). Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes et présentent des polyarthrites symétriques ou polyarthralgies des petites articulations. Les auteurs recommandent donc d'éviter la minocycline:

- chez des patients atteints de lupus ou ayant un antécédent familial de lupus
- chez des patients aux antécédents d'hypersensibilité aux tétracyclines.

A suivre avec vous.....

Antiprotéases et troubles endocrino-métaboliques

Le Service des Maladies Infectieuses des Hôpitaux de Toulouse a signalé au Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance plusieurs cas de lipomatose (redistribution de la masse graisseuse) chez des patients suivant une tri- ou quadrithérapie associant un antiprotéase et des analogues nucléosidiques. L'effet semble devoir être imputé à l'antiprotéase. Par ailleurs, d'autres cas rapportent des effets endocrino-métaboliques type diabète ou dysthyroïdie. Le mécanisme d'action reste à approfondir. A suivre de près...

Mobic[®] et effets gastro-intestinaux

Le meloxicam (Mobic[®]) est un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien présenté comme un inhibiteur de l'enzyme Cyclooxygenase 2 (COX 2). Les études expérimentales suggèrent la moindre implication de cette enzyme au niveau gastrique et rénal. Ainsi, l'inhibition de cette dernière par le meloxicam entraînerait moins d'effets indésirables (gastriques ou rénaux) que ceux observés avec les AINS classiques. L'expérience de la phase IV avec le meloxicam ne semble pas confirmer ces données théoriques. Après la déclaration de plusieurs cas d'hémorragie gastrique avec ce médicament, l'Agence Européenne du Médicament a demandé au laboratoire une révision de la monographie pour signaler les effets gastriques et le nécessaire respect de la précaution d'emploi chez les sujets à risque comme pour les autres AINS. Plusieurs questions se posent: le meloxicam a-t-il été particulièrement utilisé chez des sujets à risque? Sa sélectivité COX1/COX2 n'est-elle pas suffisante? L'avenir montrera l'éventuel intérêt de cette notion de sélectivité avec d'autres AINS plus sélectifs pour la COX 2 en cours de développement comme le celecoxib. N'oublions pas non plus que le meloxicam appartient à la famille des oxicams dont le chef de file, le piroxicam (Feldène[®]), reste bien connu pour ses effets indésirables gastriques!

H. Bagheri

Vous vous rappelez 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. (Coordonnées page 1)