



BIP, 1999, 1, Février, 1-2

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE COMMENT LES CELLULES COMMUNIQUENT-ELLES ?

La communication intercellulaire se fait par l'intermédiaire de quatre familles d'agents chimiques :

1 - les neurotransmetteurs (ou neuromédiateurs) : ils se localisent dans les neurones du système nerveux (autonome et central) et se stockent dans les terminaisons nerveuses. Les agents de leur biosynthèse existent dans le neurone (précurseurs et enzymes de synthèse, propeptides,...). La stimulation neuronale entraîne la libération du neurotransmetteur qui agit sur un récepteur spécifique et active alors d'autres neurones (dans le système nerveux central) ou des cellules effectrices (musculaires, glandulaires dans le système nerveux autonome).

2 - les hormones : sécrétées principalement par un seul type de cellules spécialisées et de localisation anatomique précise, les hormones sont libérées dans la circulation sanguine et exercent à distance une action spécifique sur un autre organe ou tissu cible dont elles inhibent ou excitent le développement et le fonctionnement (on parle alors d'action *endocrine*).

3 - les cytokines : il s'agit de molécules de nature glycoprotéique. Les sources potentielles de cytokines sont nombreuses et les cellules cibles différentes, impliquant un large spectre d'action. Les activités peuvent être aussi bien *autocrines* (la cellule produisant les cytokines est sensible à ses propres sécrétions) que *paracrines* (la cellule productrice agit sur les tissus voisins tout en restant insensible à sa propre sécrétion), voire même ne pas nécessiter de sécrétion et agir lors d'un simple contact membranaire (on parle alors d'action *justacrine*). Une des propriétés communes aux cytokines est leur quantité libérée relativement réduite, puisque ces médiateurs sont essentiellement produits lors d'une activation cellulaire (locale).

4 - les neuropeptides : à côté des monoamines (noradrénaline, dopamine, sérotonine,...) le système nerveux (central et autonome) utilise aussi des médiateurs de nature protéique : les neuropeptides. Ils ne peuvent jamais à eux seuls déclencher un potentiel d'action : ce sont plutôt des modulateurs de l'excitabilité des neurones sur lesquels ils exercent leurs effets. De plus, le neuropeptide agit non seulement sur le neurone situé en face de la terminaison synaptique qui l'a libéré, mais également sur les neurones voisins. Neuropeptides et neuromédiateurs sont souvent colocalisés dans les mêmes neurones : on parle de *co-neurotransmission*, le neuropeptide amplifiant dans le temps et dans l'espace l'effet du neuromédiateur.

5 - Les gaz : qu'un gaz puisse se former dans une cellule, franchir les membranes et commander le fonctionnement d'une autre cellule est un principe tout nouveau de transmission du signal dans les organismes vivants. Ces gaz sont le monoxyde d'azote (NO) et le monoxyde de carbone (CO). Ces derniers sont capables d'activer une guanylyl cyclase soluble et de fonctionner comme des agents neuro-hormonaux impliqués dans les signaux liés au GMPc.

C. MERIAL

PHARMACOCINETIQUE ROLE DES POUMONS DANS LA PHARMACOCINETIQUE DES MÉDICAMENTS

En dehors de leur fonction respiratoire, les poumons interviennent dans le métabolisme de nombreuses substances endogènes comme les amines biogènes, les prostaglandines ou l'angiotensine. Cette action métabolique se manifeste aussi pour les médicaments et s'explique par l'existence d'une importante activité enzymatique pulmonaire. En effet, les poumons possèdent un équipement enzymatique riche intervenant principalement dans des réactions d'oxydation. L'intensité de cette activité s'avère cependant moins importante qu'au niveau hépatique. Pourtant, dans certaines espèces animales, une enzyme (N-N diméthylaniline N-oxylase) présente une activité trois fois plus élevée au niveau des poumons qu'au niveau du foie. D'autres réactions telles que réductions, hydrolyses, acétylations, méthylation se produisent aussi au niveau pulmonaire.

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 16
Centre de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament. Tel: 0561255112
E-Mail: pharmvig@cict.fr
Centre de Pharmacodépendance. Tel: 0562260690
E-Mail: pharmdep@cict.fr

Ainsi, lors de l'administration orale d'un médicament, il faut tenir compte non seulement de l'effet de passage intestinal (dégradation enzymatique dans la lumière intestinale par les enzymes de la flore intestinale et réactions enzymatiques au niveau de la muqueuse intestinale), hépatique mais aussi pulmonaire.

De même, lors d'une administration intra-veineuse, le médicament peut subir un effet de *premier passage pulmonaire* (entraînant des biotransformations conduisant à la perte de tout ou partie de l'effet du médicament) avant d'être distribué dans l'organisme. Cet effet pulmonaire est facilité par la multitude d'artérioles, de capillaires et de veinules pulmonaires favorisant les échanges entre le médicament et le tissu pulmonaire.

Des expériences *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal ont mis en évidence pour certains médicaments des mécanismes d'accumulation et de métabolisme pulmonaire (comme la norépinephrine, la d-méthadone, la mescaline).

Chez l'homme, l'effet de premier passage pulmonaire a été retrouvé après injection de prostaglandines PGF2 et PGE1 (64% de la dose injectée pour PGF2 et 42% pour PGE1). Plus récemment, une étude Japonaise*, menée sur sept volontaires sains, a montré le rôle de réservoir du poumon pour certains antidépresseurs : l'imipramine et la clomipramine. Ces imipraminiques présentent une forte affinité pour les transporteurs de la sérotonine présents au niveau des plaquettes et des poumons. Ils pourraient être déplacés des plaquettes et des poumons par d'autres médicaments comme la fluoxétine (Prozac®) ayant aussi une forte affinité pour les transporteurs de la sérotonine. Ce phénomène entraînerait une augmentation de la concentration plasmatique des antidépresseurs préalablement mis en réserve dans les poumons et un risque d'effets toxiques par surdosage. Il existerait d'après les conclusions de cette étude, un mécanisme d'accumulation commun dans les poumons pour toutes les amines basiques exogènes à forte lipophilie et de PK > 8,5. Ces amines s'accumuleraient dans les macrophages des alvéoles pulmonaires et dans les cellules épithéliales. Ce mécanisme serait saturable et pourrait être inhibé par d'autres amines basiques.

Ces antidépresseurs s'accumulant au niveau du poumon n'entraînent pas d'atteinte pulmonaire. Par contre de nombreux produits à l'origine d'effets indésirables pulmonaires comme l'amiodarone (Cordarone®), les bêtabloquants, la sulfasalazine (Salazopyrine®), le méthotrexate (Ledertrexate®), la bléomycine, le cyclophosphamide (Endoxan®) et la D-pénicillamine (Trolovol®) sont porteurs d'un groupement amine qui pourrait peut-être expliquer leur effet sur cet organe cible (4).

La grande variation de concentration plasmatique des antidépresseurs en fonction des individus (T1/2 de 9 à 28 heures) pourrait s'expliquer outre la variabilité de métabolisation hépatique, par la variabilité de la capacité d'accumulation ou de métabolisation pulmonaire du sujet.

Lors d'un surdosage en imipramine (Tofranil®), la surveillance prolongée mise en oeuvre peut aussi s'expliquer par la possibilité de relargage du médicament à partir des poumons plusieurs jours après l'arrêt du traitement (jusqu'à 5 jours après l'arrêt). Lors d'association d'un antidépresseur imipraminique avec un autre médicament à affinité pulmonaire importante (inhibiteur de la recapture de la sérotonine), il peut y avoir un phénomène d'interaction médicamenteuse par diminution de l'effet du médicament ayant la plus grande affinité et augmentation de l'effet du médicament ayant la plus faible affinité (déplacement de son site de fixation pulmonaire et augmentation de la concentration plasmatique).

Comme au niveau hépatique, les produits métabolisés au niveau pulmonaire pourraient se transformer en métabolites inactifs (diminution de l'efficacité) ou actifs (efficacité plus importante avec un risque de surdosage). Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques hépatiques associés pourraient avoir une action semblable sur l'équipement enzymatique pulmonaire et modifier la cinétique d'un médicament subissant un métabolisme pulmonaire. Toutes ces hypothèses restent encore à vérifier totalement ou en partie. Cependant, il faut désormais prendre en compte, le rôle du poumon dans la pharmacocinétique des médicaments afin d'éviter des erreurs importantes dans l'estimation des paramètres cinétiques.

V. PELAGATTI- A. LAUZE

* T. Suhara. Lung as reservoir for antidepressants in pharmacokinetic drugs interactions. Lancet 1998; 351: 332-335.

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

L'EXPOSITION PRÉNATALE A L'ECSTASY PROVOQUE-T-ELLE DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES ?

La consommation d'ecstasy (MDMA : 3,4-méthylène dioxyméthamphétamine) a particulièrement augmenté ces dernières années. Ce dérivé amphétaminique, utilisé comme "drogue de la dance", est très lié au phénomène de "Raves" ("délire" en anglais) à cause de ses propriétés hallucinogènes.

Depuis plus de vingt ans, les amphétamines sont connues pour provoquer des anomalies cardiaques chez l'animal et chez l'Homme. Le National Teratology Information Service de Newcastle (GB) a réalisé une étude prospective sur 92 grossesses exposées à l'ecstasy.

Sur ces 92 grossesses, 89 expositions ont eu lieu pendant le premier trimestre, 1 pendant le deuxième trimestre et 2 tout au long de la grossesse en association avec d'autres drogues. Cinquante trois mères n'ont consommé que de l'ecstasy alors que les 39 autres l'ont associée à d'autres drogues (amphétamines, cannabis, alcool, cocaïne, LSD).

On dénombre 32 interruptions de grossesse dont 1 après diagnostic de malformations après exposition à l'ecstasy seule, 9 avortements spontanés, 51 naissances qui se décomposent suivant :

- * 43 Nouveau-nés normaux dont un est décédé sans cause apparente. Ce nouveau-né avait été exposé à l'ecstasy, la méthadone et l'héroïne.

- * 8 enfants sont atteints de malformations dont 4 ont été exposés uniquement à de l'ecstasy. Ils présentaient une plagiocéphalie du côté droit, des pieds bots, une position anormale des orteils. Les 4 ont été exposés à d'autres drogues (alcool, amphétamines) : Ils présentaient une pigmentation de la cuisse droite, un ptosis congénital de l'œil gauche, un défaut du septum auriculoventriculaire, une clinodactylie bilatérale, une hydronéphrose bilatérale.

Ces données restent insuffisantes pour établir un lien définitif entre la consommation d'ecstasy et l'augmentation du risque malformatif. Cependant, on peut remarquer la survenue de 8 malformations incluant 2 anomalies cardiaques ce qui est habituellement connu pour les amphétamines.

S. CISMONDO

PHARMACOLOGIE SOCIALE

ALICAMENTS, NUTRACEUTIQUES, DE QUOI S'AGIT-IL ?

Depuis quelques années, le consommateur, malade ou bien portant, se voit proposer dans les rayons de supermarchés, dans les para-pharmacies et même dans les pharmacies, des denrées renforcées présentées comme produits à forte valeur sanitaire rajoutée comme le beurre sans cholestérol, le lait enrichi en vitamines, calcium (!) ou magnésium, les yogourts avec ajouts de magnésium (aux activités revendiquées "antistress"), de zinc ("anti-infectieux"), de fer ("anti-anémique"), de fibres ("anticancéreux") ou de bactéries saprophytes (à l'activité "immunostimulante"). Il s'agit encore des produits à teneur garantie en vitamines, sans oublier les eaux à composition minérale spéciale... Les oeufs de poules, désormais génétiquement modifiés, sont pauvres en cholestérol mais riches en acides gras de type omega-3 (aux vertus soit-disant "antiathérogènes" et "anti-inflammatoires").

On parle désormais de "nutrithérapie", de "nutraceutiques" (contraction de nutrition-pharmaceutique) ou d' "aliments" (néologisme issu d'aliments-médicaments). Sous ce vocable, on définit des aliments ou une partie d'aliments naturels censés posséder des propriétés pharmacologiques dont on pense qu'elles peuvent freiner ou éviter le développement de certaines maladies. Il s'agit donc d'aliments dans lesquels existe un principe actif concentré auquel on prête un certain nombre de propriétés pharmacologiques favorables. C'est le cas d'aliments dans lesquels on a concentré des acides gras polyinsaturés (notamment les acides linoléiques et alpha-linoléiques...), des fibres alimentaires (longues chaînes de glucides indigestibles mais que notre flore bactérienne intestinale peut fermenter) ou des oligo-éléments (iode, sélénium...).

Ces aliments sont actuellement étudiés d'une part en pharmacologie expérimentale chez l'animal, mais aussi lors d'études pharmacoépidémiologiques (dites "études d'intervention à grande échelle") sur une large population. C'est par exemple le cas de la grande enquête SUVIMAX (SUpplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants). Ces enquêtes peuvent mettre en évidence des corrélations entre consommation d'un aliment particulier et prévention éventuelle d'une maladie donnée mais ne démontrent pas l'existence de relation de cause à effet.

En l'absence de législation française rigoureuse (à la fois dans le domaine de l'information du consommateur et dans le cadre des méthodologies d'études), on doit rester prudent à propos de l'efficacité et de l'intérêt réel des alicaments et nutraceutiques. Comme pour les médicaments, il faut de se rappeler que l'efficacité à long terme et le rapport bénéfice/risque ne sont connus qu'après des études nombreuses, souvent contradictoires et, dans tous les cas, sources de polémiques et discussions. Dans le domaine de la nutrithérapie, on devrait exiger les mêmes critères d'efficacité et de sécurité qu'en pharmacologie.

Ces alicaments, dont la présence dès aujourd'hui sur le marché témoigne de l'adéquation de leur coût à la demande du consommateur, préfigurent les aliments de demain. Il est désormais loin le temps de l'alimentation "bio" ou "naturelle" !

J.L. MONTASTRUC

PHARMACOVIGILANCE

A PROPOS DES EFFETS INDESIRABLES CUTANÉS DU KETOPROFENE GEL

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes a présenté récemment les conclusions d'une enquête nationale de pharmacovigilance réalisée à partir de 337 notifications aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Les effets indésirables cutanés des gels de kétoprofène (Ketum gel[®], kétoprofène, RPG gel[®], Profenid gel[®], Topfena gel[®]) concernent essentiellement des photosensibilisations et des eczèmes de contact. Dans l'enquête de pharmacovigilance, la fréquence de ces effets indésirables varie selon la spécialité de 0,008 à 0,023/1000. Cet effet indésirable s'observe aussi bien chez l'homme que chez la femme mais plutôt dans une population jeune et sportive (30-40 ans). L'effet indésirable apparaît parfois retardé et une durée de traitement moyenne de 7 jours. Les réactions cutanées sont sévères dans environ 40 % des cas. Les facteurs favorisants sont essentiellement représentés par l'exposition solaire (1/3 des cas) et le pansement occlusif. Il n'existe pas de terrain prédisposant. On retrouve cependant, selon les spécialités, 2,6 à 8,5 % de sensibilisation antérieure à un A.I.N.S. topique. La durée de l'effet indésirable est d'environ 16 jours. L'évolution est favorable et l'hospitalisation a été nécessaire dans 1 cas sur 10. Les explorations physiopathologiques de type photoallergologie ont été en faveur de phénomènes de photosensibilisation au kétoprofène.

En fonction de ces résultats, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a demandé une modification du résumé des caractéristiques des gels de kétoprofène. Parmi celles-ci on peut souligner la nécessité de se laver correctement les mains après chaque utilisation, de contre-indiquer l'utilisation du gel de kétoprofène en cas d'antécédent d'allergie cutanée à d'autres A.I.N.S. (y compris l'aspirine), de supprimer la possibilité d'appliquer le gel de kétoprofène sous pansement occlusif, d'éviter d'exposer au soleil les zones traitées par le kétoprofène gel pendant la durée du traitement mais aussi durant les 2 semaines qui suivent la fin du traitement.

En fait, l'utilisation des gels cutanés d'A.I.N.S. doit être discutée car ces médicaments n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité clinique au cours d'essais bien conduits. Leur rapport bénéfice/risque s'avère donc franchement défavorable.

J.L. MONTASTRUC

Survector* : Retrait du marché

L'Agence du Médicament a diffusé le 24 Décembre 1998 l'information de l'arrêt de la commercialisation de l'amineptine (Survector*). Malgré les mesures prises en 1994 (interdiction de publicité), le risque de pharmacodépendance lié à la prise de Survector* associé à un sevrage difficile reste préoccupant. Le rapport bénéfice/risque de ce produit a été jugé défavorable.

H. BAGHERI

Nous vous rappelons l'obligation légale (décrets de 1984 et 1995) 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 le Vidal) des médicaments ou des médicaments dérivés du sang par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). Cette déclaration est à faire au Centre Régional de Pharmacovigilance. (Coordonnées page 1)