

BULLETIN D'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE



N°36 MAI - JUIN 1991

LES DIPHOSPHONATES

Les diphosphonates sont des analogues des pyrophosphates inorganiques, inhibiteurs physiologiques de la résorption osseuse. Ils se fixent sur les cristaux d'hydroxyapatite de la surface de l'os par des liaisons stables, non hydrolysables. On pense qu'après cette fixation, l'ingestion du produit par les ostéoclastes provoque dans ces cellules une inhibition de certains processus métaboliques.

A) PRESENTATION:

dénomination	pamidronate dci AREDIA® (Ciba)	étidronate dci DIDRONEL® (Nativelle)	clodronate dci CLASTOBAN® (Rorer)
formes	sol.inj.pour perfusion amp.15 mg/5ml -----	sol.inj.pour perfusion amp.300 mg/6ml ----- cp. à 200 mg cp. à 400 mg	sol.inj.pour perfusion amp.300 mg/5ml ----- gélules à 400 mg
indication	hypercalcémie maligne -----	inj: hypercalcémie maligne ----- cp.200: idem, en relais de la forme injectable maladie de Paget cp.400:ostéoporose	
propriétés	inhibiteurs de la résorption osseuse inhibiteurs de l'activité ostéoclastique		
	inhibe les précurseurs d'ostéoclastes	inhibe la minéralisation osseuse à forte dose	
pharmaco- cinétique	- peu liés aux protéines plasmatiques - pas de métabolisation - éliminés intacts dans les urines - absorption intestinale très faible (4 à 6%) - une fraction importante (30 à 50%) se fixe sur l'os de façon prolongée		
effets indésirables	hypocalcémie hyperthermie lymphopénie granulocytopenie dysgueusie thrombophlébite malaise	hypocalcémie dysgueusie ostéomalacie augmentation de créatininémie et de l'urémie	hypocalcémie protéinurie augmentation de créatininémie rars cas de leucose (signalés en 81, non confirmés)
		voie orale: nausées, diarrhées	

Le DIDRONEL® est, parmi les trois diphosphonates actuellement commercialisés en France, le seul qui possède l'AMM pour le traitement de la maladie de Paget osseuse (cp.200mg) et de l'ostéoporose (cp.400mg), bien que les deux autres se soient également avérés efficaces dans ces indications. Nous nous attarderons ici sur l'indication commune des trois formes injectables de ces produits, à savoir les hypercalcémies paranéoplasiques.

B) TRAITEMENT DE L'HYPERCALCEMIE MALIGNE:

1- Mode d'emploi et posologie:

Le traitement doit toujours s'accompagner d'une réhydratation optimale du patient. Les injections ne se font jamais en bolus mais en perfusion longue après dilution des ampoules dans NaCl 0,9 % ou glucosé à 5 %.

AREDIA°	DIDRONEL°	CLASTOBAN°
<p>Dose totale de 15 à 90mg en perfusion de 2 à 24h ou en 2 à 3 doses quotidiennes. Selon la calcémie: >2,7 et <3mmol/l : 15 à 30mg <3,5mmol/l : 30 à 60mg <4mmol/l : 60 à 90mg >4mmol/l : 90mg</p>	<p>7,5mg/kg/jour pdt 3j de suite en perfusion dans 250ml de NaCl</p> <p>relais par voie orale: 20mg/kg/j pdt 30j</p>	<p>300mg/j pdt 2 à 5 jours en perfusion dans 500ml de G5 ou NaCl (ne pas dépasser 7j)</p> <p>relais par voie orale: 2400 à 3200mg/jour puis, réduction progressive des doses</p>

2- Comparaison:

La comparaison des trois produits est difficile à effectuer; il semble que, malgré des données parfois controversées, les diphosphonates aient un effet relativement dose-dépendant. C'est généralement la valeur de la calcémie qui détermine les doses administrées.

Ainsi, les posologies et les intervalles de cures varient-ils sensiblement selon les patients, de même que la durée du traitement oral. Certains patients ont répondu à des doses de clodronate très inférieures à la posologie usuelle (ex : 1 injection à 300mg, et relais oral par 1600 puis 800mg/j) ; d'autres doivent recevoir plusieurs cures hebdomadaires de pamidronate pour que leur calcémie se régularise.

On peut cependant évaluer :

- l'efficacité à posologie moyenne
- le coût de traitements de même efficacité

noms déposés	formes	tarifs h.t
AREDIA°	ampoules à 15 mg boite de 4 amp.	325 F 1300 F
CLASTOBAN°	ampoules à 300 mg boite de 5 amp. gelules à 400 mg boite de 100 gel.	198,5 F 992 F 13,50 F 1350 F
DIDRONEL°	ampoules à 300 mg boite de 6 amp. comprimés à 200 mg	176,5 F 1059 F 5,8 F
Les trois formes injectables sont réservées à l'usage hospitalier		

a- Efficacité (Lancet nov.89) : Comparaison de traitements intraveineux :

- 30mg de pamidronate en une perfusion
- 600mg de clodronate en une perfusion
- 7,5mg/kg/j d'etidronate pendant 3 jours

Pamidronate et clodronate sont tous deux comparables et supérieurs à l'etidronate quant à l'efficacité sur les symptômes. Le pamidronate est le plus actif sur la baisse de calcémie et calciurie. Son action est plus précoce et nettement plus prolongée que celle des deux autres (moyenne : 29j pour pamidronate, 12j pour clodronate, 10,5j pour etidronate).

b- Coût de traitement : Comparaison du coût des trois posologies préconisées pour un mois de traitement :

- pamidronate:	2 perfusions de 30mg (4 amp.) :	1350F h.t
- clodronate:	3 à 5 perfusions de 300mg (3 à 5 amp.) :	594 à 990F h.t
	1600mg/j par v.o pdt.25j (100 cp.) :	1350F h.t
- etidronate:	7,5mg/kg/j pdt.3j (environ 6 amp.) :	1059F h.t
	1200mg/j par v.o pdt.27j (162 cp.) :	939F h.t

Conclusion : Les diphosphonates constituent une alternative utile aux traitements hypocalcémiant classiques (calcitonine, plicamycine, furosémide). Ces thérapeutiques restent symptomatiques et sont destinées à améliorer l'état clinique du patient parallèlement au déroulement des cures d'antimitotiques. Le "confort" du traitement (nombre de prises, tolérance des effets indésirables) constitue donc un critère important dans la mesure où celui-ci ne semble pas influencer le décours de la maladie.

L.THEVENET

en collaboration avec Mr le Professeur PAWLOTSKY
chef de service, Rhumatologie Hôpital sud

LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DES RHINITES ALLERGIQUES ET LEURS EFFETS SECONDAIRES

Les rhinites allergiques saisonnières ou apériodiques affectent 20% de la population. Des contacts allergéniques d'origine variée (végétales: spores, pollens ou animales) induisent une réaction immunitaire immédiate et/ou tardive.

La symptomatologie : rhinorrhée, larmolement, éternuement, prurit local, congestion nasale peut être rapidement améliorée avec des solutions nasales de sérum physiologique, quoique peu usité.

La réaction immunitaire en elle-même peut être réduite par la limitation du contact allergénique, à laquelle s'adjoignent des thérapeutiques symptomatiques telles que les antihistaminiques H₁, les corticostéroïdes, les décongestionnants, les anticholinergiques, les inhibiteurs de dégranulation des mastocytes, et des thérapeutiques plus spécifiques visant à une désensibilisation de l'organisme à l'allergène. Ne sera évoqué ici que le traitement symptomatique.

Les antihistaminiques H₁

Les anciens antihistaminiques H₁ oraux type: bromphéniramine (Dimégan®), triprolidine (Actidilon®), dexchlorphéniramine (Polaramine®) ont pour principaux inconvénients des effets sédatifs et anticholinergiques, moindre pour la méquitazine (Primalan®) et la terfénadine (Teldane®) tandis que les nouveaux antihistaminiques H₁ :

astémizole (Hismanal®), cétirizine (Virlix®, Zyrtec®), loratidine (Clarityne®) ne présentent pas ces effets secondaires.

Il est à noter que les effets anticholinergiques de la méquitazine surtout à forte dose sont réductibles en prise nocturne; l'astémizole est conseillé en prise le matin à 8H et peut entraîner une prise pondérale en longue thérapie. Un cas unique de torsades de pointes lié à l'association terfénadine-kétoconazole a été rapporté.

Les corticostéroïdes:

Les corticostéroïdes sont des inhibiteurs de la réaction inflammatoire précoce et retardée dûe à un contact allergénique.

La béclo méthasone (Aldécine®, Béconase®), la tixocortol (Pivalone®) et la prednisolone (Solucort®) pour la voie intranasale, la β-méthasone (Célestène-Chronodose®), la méthyl-prednisolone (Dépomédrol®) pour la voie injectable sont les principales spécialités commercialisées en France.

Le principal avantage de la voie nasale comparativement aux autres voies est l'absence de blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire apparaissant en cas d'absorption systémique, bien que quelques cas aient été rapportés pour la dexaméthasone par voie nasale:

- suppression totale de l'axe hypothalamo-hypophysaire après une semaine de traitement (0,1 mg par spray)
- un syndrome de Cushing chez une femme de 60 ans (50mg/100ml), traitée depuis 2 ans pour une rhinite allergique;
- et aussi: hyperglycémie et glycosurie.

Les effets secondaires rapportés pour la voie intra-nasale sont : irritation nasale, éternuement, sensation de brûlure nasale, congestion nasale, céphalées, perte du goût et de l'odorat.

Il est utile de rappeler les effets indésirables des corticostéroïdes, dans le cadre d'une administration par voie générale, quoique bien connus; ce sont des troubles métaboliques : rétention hydrosodée, alcalose hypokaliémique, augmentation du catabolisme protidique (amyotrophie, faiblesse musculaire, ostéoporose, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, fractures pathologiques, retard de croissance, atrophie cutanée, retard de cicatrisation des plaies), tendance au diabète; des troubles endocriniens: syndrome cushingoïde, atrophie cortico-surrénalienne secondaire (maximale avec la β-méthasone et la Dexaméthasone), aménorrhée, métrorragies; des troubles digestifs: ulcère gastro-duodéal, perforation ou hémorragie digestive parfois inaugurales; des troubles psychiques: euphorie, insomnie, excitation, plus rarement états maniaques ou confusionnels; divers: acné,

hypertrichose, atrophie et hémorragies cutanées, cataracte postérieure sous-capsulaire, aggravation des maladies infectieuses (viroses, mycoses, tuberculose, anguillulose, trypanosomiase..), plus rarement pancréatites aiguës, lithiase calcique, glaucome, convulsions.

Les contre-indications sont pour la forme nasale : les rhinites infectées, l'hypersensibilité aux différents constituants; de façon générale pour les autres voies : les infections non contrôlées, l'ulcère digestif évolutif, la cirrhose éthylique ascitique, le psoriasis, la goutte, les états psychotiques, les vaccins viraux vivants.

Les vasoconstricteurs:

Les vasoconstricteurs (forme orale ou nasale) correspondent pour l'essentiel aux principes actifs suivants : phénylpropanolamine, éphédrine, pseudoéphédrine...., et ne peuvent être utilisés que sur une courte durée. La forme nasale est susceptible d'induire assez rapidement une rhinite médicamenteuse.

Les anticholinergiques:

Le bromure d'ipratropium (Atrovent®), seul anticholinergique nasal, a pour essentielle indication les rhinorrhées invalidantes. Il est actif en 5 minutes, son activité est maximale en 1 à 4 H et persiste plus de 8 H. L'absorption systémique est faible à posologie normale. Les effets indésirables principaux sont : congestion nasale, sécheresse nasale et de la gorge, céphalées, irritation nasale pouvant se compliquer de croûtes nasales et d'épistaxis.

Les inhibiteurs de la dégranulation des mastocytes

Les inhibiteurs de la dégranulation des mastocytes inhibent le flux calcique transmembranaire et préviennent la dégranulation des mastocytes induite par des antigènes. Il s'agit du cromoglycate disodique (Lomusol®, Alérion®), de l'acide N-acétyl-aspartyl-glutamique (Rhinaaxia®) en spray nasal. Le kétotifène (Zaditen®) par voie orale est un antiasthmatique à effets antihistaminiques H₁.

En prophylaxie, ils réduisent de façon significative les réponses tardives et immédiates aux rhinites allergiques.

L'administration est nécessaire 2 à 3 semaines avant le contact allergénique. Leur utilisation régulière permet un bénéfice thérapeutique optimal. Ils ont une efficacité inférieure à celle des corticostéroïdes.

Les antihistaminiques H₁ sont en première ligne des classes pharmacologiques concernées par les rhinites modérées saisonnières ou apériodiques en association ou non d'inhibiteurs de la dégranulation des mastocytes et des vasoconstricteurs. Selon la gravité de la rhinite, une corticothérapie locale ou générale sera alors envisagée.

Donc, pour l'allergologue: l'éviction de l'allergène, les thérapeutiques symptomatiques ou spécifiques sont à la base même du traitement des rhinites allergiques.

Nadine FORESTIER
Interne en Pharmacie
Pharmacovigilance. C.H.R.Rennes
(avec la collaboration de Madame le Docteur DELAVAL)

COMITE DE REDACTION :

Louis TREBAUL, Michel LE DUFF, Laurent THEVENET, Philippe LORILLON, Agnès LURTON, Jacqueline JIBIDAR, Armelle GRAVOT.

Centre Régional d'Information du Médicament.

Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, René DECOMBE, Nadine FORESTIER

Centre Régional de Pharmacovigilance.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - Pharmacie Centrale - C. R. I. M. - C. H. R. PONTCHAILLOU - 35033 RENNES CEDEX - TEL : 99.28.42.51 ou 99.28.43.42