

# *Bulletin d'* INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

MAI - JUIN 94 N° 53

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN : 1169-8772

## *Approche pragmatique de la Tolérance (ou échappement) aux Dérivés Nitrés*

Les dérivés nitrés organiques sont le traitement de choix de la crise angineuse. Leur indication s'étend aussi à la prophylaxie de l'angine de poitrine et à certaines formes d'insuffisance cardiaque. A dose thérapeutique, ils ont pour effet de relâcher le muscle lisse. En premier lieu, le territoire veineux périphérique est dilaté, provoquant une diminution du retour veineux et donc une diminution de la pré-charge avec réduction du travail et de la consommation d'oxygène du myocarde. A cet effet périphérique, s'ajoute une vasodilatation artérielle, notamment coronaire. Il s'ensuit une amélioration de la perfusion des zones ischémiques (1).

De plus, les dérivés nitrés pourraient inhiber l'agrégation plaquettaire (2).

Plusieurs études (3, 4) ont démontré le développement d'une tolérance aux effets antiangoreux et hémodynamiques des dérivés nitrés. Le terme "tolérance" décrit une perte totale ou partielle de réponse et par conséquence d'efficacité clinique. Il a été observé qu'un certain nombre de patients ne sont pas sujets à ces phénomènes de tolérance (5).

## *Mécanisme de la tolérance (ou échappement)*

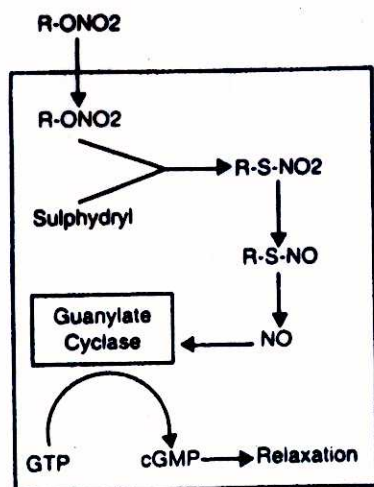
Le mécanisme responsable de cette tolérance n'est pas entièrement élucidé. Plusieurs hypothèses sont formulées:

- D'une part, il y aurait une diminution de la quantité du nombre de groupements réactifs sulfhydryles dans la paroi des vaisseaux après exposition prolongée à des concentrations plasmatiques élevées de dérivés nitrés (6). Ces groupements sulfhydryles sont essentiels à la transformation des nitrates en nitrites inorganiques ( $\text{NO}_2^-$ ) qui seraient la partie active. Ceci entraînerait une diminution de la formation de guanosine monophosphate cyclique qui est nécessaire à l'effet vasodilatateur (Schéma 1)

- D'autre part, une libération de catécholamines, l'activation du système rénine-angiotensine ou une rétention hydro-sodée pourraient s'opposer à l'effet vasodilatateur des dérivés nitrés (7, 8).

- Enfin d'autres mécanismes proposés suggèrent une augmentation du métabolisme des dérivés nitrés dans le foie ou dans la paroi des vaisseaux et une interférence des métabolites nitrés avec la fixation des nitrites actifs sur les récepteurs (9).

Il est important de noter qu'une TOLERANCE CROISEE existe entre les différents dérivés nitrés (10).



Fibre  
Musculaire  
Lisse

Schéma 1 : Action cellulaire des dérivés nitrés (1)

### Eviter la tolérance

L'administration de donneurs de groupements sulfhydryles (tels que N-acétylcystéine, méthionine, captopril...) a été étudiée expérimentalement. Néanmoins, les résultats cliniques sont décevants (11). De plus, les effets secondaires, le coût, et la complexité des traitements pour les patients limitent leur utilisation.

Les recommandations actuelles pour limiter les effets de la tolérance, sont d'utiliser les doses les plus faibles possibles et de ménager, au cours du nyctémère un intervalle libre de médicament (12, 13, 14). Ceci peut être obtenu en utilisant des schémas posologiques adaptés ou des formes galéniques particulières (Tableau 1).

### Dispositifs transdermiques

Les effets de la tolérance avec perte d'efficacité apparaissent 8-10 heures après application (15). Il est donc recommandé de n'appliquer le dispositif transdermique que durant les heures actives de la journée (pendant 12 heures) et d'interrompre le traitement jusqu'à l'application suivante.

Néanmoins, ceci entraîne une perte des effets hémodynamiques qui peut être un désavantage lors de l'utilisation du dispositif transdermique dans l'insuffisance cardiaque.

La coopération du patient est primordiale afin qu'il n'oublie pas d'ôter le dispositif.

Quelques cas d'angor rebond ont été notés lors de l'enlèvement du dispositif (16).

### Isosorbide 5 mononitrate (ISMN) et Isosorbide dinitrate (ISDN)

L'ISMN est le métabolite actif de l'ISDN mais il a une durée d'action plus longue. Les effets de la tolérance ne semblent pas se développer lors de l'utilisation d'un schéma posologique asymétrique; par exemple: 20 mg à 8.00 et à 15.00 heures (Tableau 1) (10, 17).

### Formes galéniques à monoprise quotidienne (Tableau 1)

Lorsque ces formes galéniques à libération prolongée (Monicor 60 LP®, Risordan 60 LP®, Langoran 80 LP®) sont administrées en une prise quotidienne, les effets de la tolérance ne semblent pas se manifester (18). Leur formulation galénique permet d'obtenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques de nitrates pendant les 6 à 8 premières heures s'atténuant jusqu'à des concentrations faibles vers la 24ème heure.

L'avantage d'une seule prise quotidienne permet d'éviter des problèmes d'observance des traitements liés aux prises fractionnées. Il n'a pas été observé d'angor rebond.

### Sprays et voie intraveineuse

Le phénomène de tolérance ne semble pas se produire lors d'administration de spray employé dans le traitement de la crise d'angor.

Après perfusion continue de 24 à 48 heures, les effets de la tolérance peuvent se développer (7). Néanmoins, la dose peut être progressivement augmentée pour pallier à ce problème.

## Conclusions

L'administration de dérivés nitrés est associée à des phénomènes de tolérance. Les recommandations actuelles pour limiter les effets de la tolérance, sont d'utiliser les doses les plus faibles possibles et de ménager, au cours du nyctémère, un intervalle libre de médicament, obtenu par l'utilisation de schémas posologiques adaptés ou de formes galéniques à libération prolongée.

Si les patients sont bien contrôlés sous leur régime continu de dérivés nitrés il ne semblerait pas nécessaire de modifier leur traitement (19). Néanmoins si les symptômes sont peu contrôlés, les patients peuvent bénéficier de l'utilisation d'un régime d'administration asymétrique (tableau 1).

Tableau 1: Proposition de schéma posologique d'administration des dérivés nitrés.

	Dosage	Heure de Prise	Coût / mois (Vidal® 93)
<b>Isosorbide 5 mononitrate</b> <i>Monicor® LP</i> <i>Monicor® LP</i>	20 à 40mg 60mg	8.00 h et 15.00 h 8.00 h	50 - 84 FF 55 FF
<b>Isosorbide dinitrate</b> <i>Risordan®</i> <i>Risordan® LP, Langoran® LP</i> <i>Risordan®60 LP, Langoran®80 LP</i>	5 à 20mg 20 à 40mg 60 ou 80mg	8.00 , 12.00 et 17.00 h 8.00 h et 15.00 h 8.00 h	24 - 53 FF 42FF 46FF
<b>Trinitrine percutanée en dispositifs transdermiques</b> <i>Nitriderm®, Diafusor®...</i>	5 ou 10mg	en place de 8.00 h à 20.00 h	94 - 101 FF
<b>Trinitrine par voie orale</b> <i>Lenitral®, Corditrine®</i>	2,5 à 7,5mg	8.00, 12.00 et 17.00 h	28 - 32 FF

## Références:

- 1 - MOHAMED D S et coll. The Pharmaceutical Journal 1993;2052 :129-131
- 2 - DE CATERINA R coll. Eur Heart J 1988 ; 9 (Suppl A) : 45 - 9.
- 3 - THADANI et coll. Circulation 1980 ; 61 : 526 - 35.
- 4 - PARKER JO et coll. Circulation 1983 ; 68 : 1074 - 80.
- 5 - PACKER M et coll. Circulation 1984 ; 70 (Suppl. 2) : 11 - 13.
- 6 - FRANCIS GS. J Am Coll Cardiol 1988 ; 11 : 1325 - 26.
- 7 - PACKER M. J Am Coll Cardiol 1990 ; 16 : 932 - 935.
- 8 - DUPUIS J et coll. J Am Coll Cardiol 1990 ; 16 : 923 - 931.
- 9 - ZELLER FP. Drug Intell Clin Pharm 1987 ; 21 : 857 - 864.
- 10 - PACKER M et coll. N Eng J Med 1987 ; 317 : 799 - 804.
- 11 - TODDS PA et coll. Drugs 1990 ; 40 : 880 - 902.
- 12 - SILBER S et coll. Am J Med 1987 ; 83 : 860 - 70.
- 13 - COWAN JC et coll. Am J Cardiol 1985 ; 56 : 724 - 8.
- 14 - FLAHERTY J T. Drugs 1989 ; 37 : 523 - 50.
- 15 - BUSSMANN W D. Eur J Clin Pharmacol 1990 ; 38 (Suppl 1) : S 27 - S29.
- 16 - DE MOTTS H et coll. J Am Coll Cardiol 1989 ; 13 : 786 - 93.
- 17 - THADAMI U et coll. Curr Probl 1988 ; 13 : 723 - 24.
- 18 - COWAN JC. Br J Clin Pharmacol 1992 ; 34 : 96 - 101.
- 19 - ABRAHAMS J. Am J Cardiol 1989 ; 64 : 931 - 34.

P. ZAMPARUTTI

Pharmacien - *CRIM Rennes*

avec la collaboration de Mr. le Professeur

C. ALMANGE - Service de Cardiologie

HOTEL DIEU - RENNES

## Abus de Langage

Le Centre de Transfusion Sanguine et le Centre de Pharmacovigilance attirent l'attention sur la dénomination exacte de certains produits utilisés. A ce jour, le terme de Veinoglobuline® est encore abusivement utilisé à la place de celui d'IMMUNOGLOBULINE.

Rappelons que les Laboratoires Merieux ont retiré du marché courant 1993 la Veinoglobuline® pour des raisons de "logique industrielle" (sic).

Pour tous renseignements le Centre Régional de Pharmacovigilance peut être contacté au:

Tél : 99 28 43 63

Fax : 99 33 68 90

C. BENETON

## **Question : Est-ce que l'acide folique peut diminuer l'activité anticonvulsivante de la phénytoïne ?**

Chez des épileptiques traités, de façon prolongée par de la phénytoïne, il a été observé une diminution des taux plasmatiques de folates (2, 3, 4).

Différents mécanismes peuvent être mis en jeu :

1 - L'induction d'enzymes hépatiques par la phénytoïne entraînerait une augmentation des processus métaboliques dans lesquels les folates seraient utilisés comme cofacteurs (5).

2 - La phénytoïne pourrait augmenter le pH intraluminal entraînant une diminution de l'absorption des folates alimentaires (6).

3 - Il y aurait une inhibition d'enzymes intestinales responsables de la transformation des folates alimentaires en polyglutamates puis monoglutamates absorbables (7).

4 - Le transport des folates dans les tissus serait réduit (8).

La première théorie énoncée semble responsable au moins partiellement, de l'interaction. Pour les trois autres théories, les données de la littérature sont contradictoires. Un traitement par la phénytoïne pourrait donc entraîner une anémie mégalo-blastique par carence en folates, cependant peu de cas ont été recensés (1).

D'autre part, l'administration d'acide folique chez des patients sous phénytoïne peut être à l'origine de la diminution des taux sanguins de phénytoïne.

Cette notion a été vérifiée par Glazko en 1975 (2) : cinq patients reçurent de la phénytoïne à raison de 300 mg par jour, pendant 10 jours. Puis les 15 jours suivants, de l'acide folique (10 mg/j) fut associé au traitement antiépileptique. On constata alors une baisse des concentrations plasmatiques de phénytoïne de 15 à 45 %. De telles diminutions des phénytoïnémies sont retrouvées dans la littérature, lors d'associations à l'acide folique (3, 4).

Ce phénomène pourrait s'expliquer par :

1 - Une augmentation du métabolisme hépatique. L'acide folique agirait comme cofacteur du métabolisme de la phénytoïne. Deux études suggèrent une augmentation de la parahydroxylation de la phénytoïne (9) et une autre propose une augmentation de la O-méthylation du métabolite catéchol (2).

2 - De plus, il existerait un effet direct sur la fréquence des crises. Hommes et al. ont mis en évidence l'effet potentiellement épiléptogène de l'acide folique injecté directement dans le troisième ventricule (10).

Cette interaction concerne également d'autres anticonvulsivants : phénobarbital ou primidone (11), mais n'est pas décrite pour la carbamazépine ni pour l'acide valproïque.

L'acide folique peut lui aussi entraîner une diminution de l'activité de la phénytoïne (12).

**En pratique, lors d'une association thérapeutique de phénytoïne et d'acide folique, il convient d'assortir, éventuellement la surveillance clinique de contrôles des taux plasmatiques de l'antiépileptique et d'en adapter, si nécessaire, la posologie.**

S. BUCHOUX et S. LAGADEC  
Externes en pharmacie. *CRIM Rennes*

### **Références :**

- 1 - BERG et coll. *Ther Drug Monitor* 1983 ; 5 : 389-394.
- 2 - GLASKO AJ. *Epilepsia* 1975 ; 16 : 367-391.
- 3 - FURLANUT et coll. *Clin Pharmacol Ther* 1978 ; 24 : 294 - 297.
- 4 - SREIFF et coll. *Antiepileptic Drugs* 1972 ; 263 - 266.
- 5 - MAXWELL et coll. *Br. Med J* 1972 ; 1 : 297 - 299
- 6 - BENN et coll. *Br. Med J* 1971 ; 1 : 148-150
- 7 - ROSENBERG et coll. *Lancet* 1968 ; 2 : 530-532
- 8 - KRUMDIECK et coll. *Am. J Clin Nutr* 1978 ; 31 : 88-93
- 9 - KUTT et coll. *Neurology* 1966 ; 16 : 594-602
- 10 - HOMMES et coll. *J Neurol Sci* 1973 ; 19 : 63-71
- 11 - Dossier du CNIMH 1993 ; XIV , 4.
- 12 - Prod Info Leucovorin calcium, 1993 (laboratoire LEDERLE)

### **COMITE DE REDACTION :**

- Michel LE DUFF, Patrick ZAMPARUTTI, Stéphanie JUTEAU, Anne BROUARD, Pascal ASSICOT, Centre Régional d'Information du Médicament
- Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Jean BEUCHARD, Gaëlle MENARD, Centre Régional de Pharmacovigilance