

Qu'est-ce qu'un médicament à marge thérapeutique étroite ?

Les nouvelles règles de refus de substitution

What are narrow therapeutic index drugs? An update on prescription

B. Caron*, L. Peyrin-Biroulet*



B. Caron

Prescription d'un médicament à marge thérapeutique étroite

Depuis le 1^{er} janvier 2020, la mention "non substituable" sur les ordonnances médicales ne suffit plus pour indiquer qu'un médicament ne doit pas être remplacé par un générique [1]. La mention doit être complétée par un code qui précise l'une des 3 situations suivantes justifiant le refus de la substitution [1] :

- pour assurer la stabilité de la dispensation dans le cas d'une prescription de médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE), lorsque la maladie est effectivement stabilisée avec un médicament, et à l'exclusion des phases d'adaptation du traitement ;
- prescription chez l'enfant de moins de 6 ans, lorsque aucun médicament générique n'a une forme galénique adaptée et que le médicament de référence disponible permet cette administration ;
- prescription pour un patient présentant une contre-indication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire présent dans tous les médicaments génériques disponibles, lorsque le médicament de référence correspondant ne comporte pas cet excipient.

Lorsque le prescripteur invoque l'une de ces justifications, il doit le mentionner sur l'ordonnance pour chaque médicament prescrit et pour chaque situation médicale concernée. Les mentions à noter sur l'ordonnance sont les suivantes : MTE (marge thérapeutique étroite), EFG (enfant forme galénique) et CIF (contre-indication formelle).

Concernant la prescription de médicaments à MTE, l'arrêté du 12 novembre 2019 inclut la liste des principes actifs entrant dans la composition des médicaments qui sont éligibles : antiépileptiques (lamotrigine, lévétiracétam, prégabaline, topiramate, valproate de sodium, zonisamide), immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofétil, mycophénolate sodique, évérolimus), hormones thyroïdiennes (lévothyroxine) et traitement substitutif des opiacés (buprénorphine) [1].

L'arrêté du 30 janvier 2020 autorise le pharmacien à délivrer au patient le médicament princeps et non le générique, même lorsque le prescripteur n'a pas noté la mention "non substituable", afin d'assurer la stabilité de la dispensation pour les patients déjà traités et stabilisés par un médicament à MTE, à l'exclusion des phases d'adaptation du traitement [2]. Le pharmacien inscrit sur l'ordonnance "non substituable (MTE-PH)" et informe le prescripteur de l'absence de substitution.

Définition du médicament à marge thérapeutique étroite

Un médicament à MTE est un médicament dont la dose efficace pour assurer son effet thérapeutique est proche de la dose toxique [3]. Ainsi, de faibles variations de dose ou de concentration de ces médicaments peuvent entraîner une modification du rapport bénéfices/risques [3].

* Service de gastroentérologie et hépatologie, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.

Résumé

Les médicaments dits "à marge thérapeutique étroite (MTE)" se caractérisent par des concentrations toxiques ou inefficaces proches des concentrations efficaces. Par conséquent, de faibles variations de dose ou de concentration peuvent entraîner une modification du rapport bénéfices/risques. Tout changement au cours du traitement doit être réalisé avec précaution. Le médecin est autorisé à recourir à la mention "non substituable", en précisant qu'il s'agit d'un médicament à MTE. Cet article fait le point sur la prescription de ces médicaments. Il met en avant les spécificités du traitement par azathioprine.

Mots-clés

Immunosuppresseur
Marge thérapeutique étroite
Prescription
Azathioprine

Les paramètres pharmacocinétiques des médicaments à MTE sont influencés par le contexte physiopathologique du patient, les éventuelles interactions médicamenteuses, ce qui peut avoir des conséquences à court terme pour le patient. Ils représentent une situation à risque comparativement aux autres médicaments. Une légère différence dans la quantité disponible dans l'organisme peut avoir des conséquences plus importantes que pour d'autres médicaments. La bioéquivalence des médicaments à MTE princeps et de leurs génériques doit donc être garantie de manière rigoureuse. Même si la bioéquivalence entre 2 médicaments est démontrée, tout changement en cours de traitement doit être fait avec précaution, qu'il s'agisse du passage d'un médicament d'origine à un autre, d'un médicament d'origine à une spécialité générique ou d'une spécialité générique à une autre [3].

Exemple de l'azathioprine

L'azathioprine appartient à la classe des immunosuppresseurs. L'azathioprine est très rapidement transformée en mercaptopurine dans l'organisme, par une réaction non enzymatique faisant intervenir la glutathione, puis la mercaptopurine est elle-même métabolisée selon 3 voies enzymatiques compétitives. La première voie est sous la dépendance de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT) intracellulaire, qui conduit aux 6-thioguanine nucléotides (6-TGN), qui représentent les métabolites actifs de l'azathioprine.

La seconde voie de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) transforme la mercaptopurine en dérivé méthylé, la 6-méthylmercaptopurine (6-MMP). La cytotoxicité de l'azathioprine est influencée par la TPMT, dont le polymorphisme génétique est démontré. Un déficit de cette voie enzymatique entraîne une déviation du métabolisme de l'azathioprine vers la voie HGPRT, augmentant ainsi la production des métabolites actifs, les 6-TGN, responsables de la myélotoxicité. À l'inverse, en cas d'activité TPMT supérieure à celle observée dans la population générale, la majorité de la mercaptopurine sera dégradée en 6-MMP, ce qui entraîne un risque de sous-immunosuppression [4].

La troisième voie est celle de la xanthine oxydase, qui conduit à la formation de l'acide 6-thiourique, métabolite inactif éliminé par voie rénale. L'allopurinol est contre-indiqué avec l'azathioprine, car il bloque la voie du métabolisme de la xanthine oxydase.

Les réactions d'intolérance surviennent essentiellement dans le premier mois suivant l'instauration du traitement et peuvent comporter : fièvre, arthralgies, myalgies, éruptions cutanées, malaises, hypotension, nausées, vomissements, diarrhées, hépatite aiguë et pancréatite aiguë [5, 6].

La toxicité hépatique est rare et peut s'observer sous la forme d'une hépatite aiguë cytolytique, d'une cytolysse ou d'une cholestase chronique, par exemple. Sur le plan de l'hémogramme, des risques d'anémie, de thrombopénie, de leuconéutropénie, de lymphopénie et d'agranulocytose ont été décrits. Une surveillance biologique systématique doit être mise en place : un hémogramme doit être fait toutes les semaines pendant les 4 premières semaines de traitement, puis tous les mois jusqu'au 3^e mois, et ensuite de manière trimestrielle ; un bilan hépatique doit être réalisé tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois.

En cas de cytopénie précoce et rapide, le traitement doit être interrompu. Un déficit en TPMT doit être recherché avant toute tentative de réintroduction du médicament. Le déficit génétique en TPMT augmente l'efficacité mais aussi la toxicité de l'azathioprine. Il peut être recherché par mesure de l'activité de cette enzyme ou par génotypage. Un déficit complet contre-indique les analogues des purines ; en cas de déficit partiel, le traitement peut être commencé avec 50 % de la dose.

Le dosage des 6-TGN peut être utile pour :

- optimiser le traitement en cas de perte d'efficacité ;
- en cas de perturbations du bilan hépatique ou de l'hémogramme, mieux appréhender le mécanisme en cause et proposer une diminution de dose ;
- conseiller une association thérapeutique ou un changement de molécule [7].

L'azathioprine est donc un traitement à MTE qui nécessite, compte tenu d'une forte variabilité interindividuelle, des adaptations posologiques qui peuvent reposer sur les dosages plasmatiques (mesure des 6-TGN).

Summary

Narrow therapeutic index drugs are characterized by toxic or ineffective concentrations close to effective concentrations. Small variations in dose or concentration can lead to a significant change in the benefit/risk ratio. Change during treatment should be made with care. The physician is authorized to use the term "non substitutable", specifying that it is a narrow therapeutic index drug. This article provides an update on the prescription of narrow therapeutic index drugs. It highlights the specificities of azathioprine treatment.

Keywords

Immunomodulator
Narrow therapeutic range
Prescription
Azathioprine

Conclusion

La dispensation et la substitution de médicaments génériques obéissent à des règles particulières. Dans certaines situations, telles que la prescription de médicaments à MTE, le médecin peut être autorisé à recourir à la mention "non substituable". L'exemple de l'azathioprine, caractérisé par une zone thérapeutique étroite, met en évidence l'importance clinique que peut avoir le polymorphisme génétique d'un métabolisme médicamenteux et

l'intérêt de la mesure de l'activité TPMT et du taux de 6-TGN pour optimiser le rapport efficacité/toxicité de l'azathioprine. ■

B. Caron déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

L. Peyrin-Biroulet déclare avoir des liens d'intérêts avec Merck, Abbvie, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillotts, Vifor, Hospira/Pfizer, Celltrion, Takeda, Biogaran, Boehringer-Ingelheim, Lilly, HAC Pharma, Index Pharmaceuticals, Amgen, Sandoz, Forward Pharma GmbH, Celgene, Biogen, Lycera, Samsung Bioepis, Theravance.

Références bibliographiques

1. Arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique. Disponible en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039393124/>

2. Arrêté du 30 janvier 2020 modifiant l'arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe

générique. Disponible en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041535534/>

3. Assurance maladie. Règles de prescription des médicaments génériques. Disponible en ligne : <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/medicaments-generiques/regle-prescription-medicaments-generiques>

4. Thervet E. Polymorphisme de la thiopurine méthyltransférase et toxicité médullaire. *La Lettre du Pharmacologue* 2000;14:112-4.

5. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:731-43.

6. Marteau P, Jian R. Immunosuppresseurs et MICI. Novembre 2005. Disponible en ligne : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/immuno-suppresseurs-et-mici/>

7. Roblin X. Comment prescrire l'azathioprine en pratique clinique ? *La Lettre de l'Hépto-gastroentérologue* 2013;16:39-41.

Précautions et mode d'emploi...

DROIT À L'IMAGE DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

Toute personne a droit au **respect de sa vie privée**, qui inclut également le droit à l'image (Code civil, article 9, CEDH, 23 juillet 2009).

Le médecin dont l'intention est d'utiliser les images ou les données d'un patient à des fins d'intérêt public, pour illustrer son propos dans le cadre d'un enseignement ou d'une publication scientifique, doit :

- obtenir l'autorisation explicite du patient, en d'autres termes un consentement écrit, celle des parents s'il s'agit d'un enfant ;
- avoir informé le patient au préalable, de manière claire et précise, de la finalité de l'utilisation, de la durée de cette dernière et de la nature des supports employés ;
- faire en sorte que l'identité du patient ne soit pas divulguée et qu'il ne soit pas reconnaissable.

Le respect de ces étapes permet de se prémunir de toute violation du secret médical tel que régi par le **Code de la santé publique** (art. R. 4127-73, al. 2 ; art. L. 1110-4), le **Code de déontologie médicale** (art. 73) et la **loi Informatique et libertés** (art. 66).

