

# Médicament émergent

## TÉGASÉROD



- Dénomination générique** (commerciale) : Tégasérod (Zelnorm<sup>MC</sup>)
- Fabricant** : Novartis Pharmaceuticals
- Indication** : Le traitement symptomatique du syndrome de l'intestin irritable à prédominance de constipation (SII-C) chez les femmes dont les principaux symptômes sont la constipation et la douleur ou le malaise abdominal. Le traitement, d'une durée maximale de 12 semaines, doit être interrompu en l'absence de réponse après quatre semaines.
- État actuel** : Le 12 mars 2002, la Direction générale des produits thérapeutiques de Santé Canada a approuvé l'utilisation de Zelnorm<sup>MC</sup>. Le lancement du produit sur le marché canadien est imminent<sup>1</sup>.
- Description** : Le tégasérod fait partie d'une nouvelle classe chimique d'agents procinétiques, les agonistes partiels des récepteurs 5-HT<sub>4</sub>. Le tractus gastro-intestinal est parsemé de ces récepteurs, et l'hypothèse en cours veut que leur activation enclenche l'atténuation de la perception de malaise, de douleur et de constipation, caractéristiques du SII. À la suite de l'administration orale, la biodisponibilité absolue du tégasérod est faible (11 %), et le délai d'obtention de la concentration de pointe varie de 1 heure à 1,3 heure<sup>2</sup>. La liaison protéinique du médicament est élevée (98 % à  $\alpha$ 1-acide glycoprotéinique) et sa demi-vie terminale est de  $11 \pm 5$  heures. La diarrhée, la douleur abdominale, les céphalées, la flatulence et la fatigue sont les effets indésirables les plus fréquemment signalés. Par rapport au placebo, le médicament n'entraîne pas d'allongement de l'espace QTc, selon les essais cliniques, quoique la syncope (un effet causé également par le cisapride) se produit plus fréquemment chez les utilisateurs de tégasérod que chez les patients sous placebo. La posologie recommandée de Zelnorm<sup>MC</sup> est de 6 mg deux fois par jour, avant un repas et avec de l'eau.
- Traitements existants** : Dans la prise en charge du SII, la première étape consiste à éviter les aliments qui déclenchent les malaises. En effet, les produits tels le lactose, la caféine, les aliments à contenu lipidique élevé, l'alcool et les légumes provoquant la flatulence peuvent aggraver la maladie. Le choix du traitement médicamenteux repose sur la nature des symptômes<sup>3</sup>. En présence de SII à prédominance de constipation, on recommande habituellement les produits à base de fibres comme le psyllium (Metamucil<sup>®</sup> - P&G) ou les agents osmotiques (p. ex., le lactulose). Lorsque la diarrhée prédomine, le loperamide (Imodium<sup>®</sup> - McNeil) ou le diphénoxylate (Lomotil<sup>®</sup> - Pharmacia) sont proposés. En présence de douleur, des antispasmodiques comme la dicyclomine (Bentylol<sup>®</sup> - Aventis) ou le pinavérium (Dicetel<sup>®</sup> - Solvay) constituent des options thérapeutiques. À ce jour, les données concernant l'utilisation de psychotropes dans la prise en charge du SII ne sont pas concluantes.
- Coût** : Au moment de la rédaction de la présente monographie, le coût du médicament n'était pas disponible.
- Données probantes** : Plusieurs études à double insu, publiées ou présentées à des conférences, portent sur l'efficacité et l'innocuité du tégasérod dans le traitement du SII<sup>4,5</sup>. La plus vaste, dirigée par Lefkowitz et ses collègues, compte des femmes au nombre de 1 519 souffrant de la maladie à prédominance de constipation, réparties de façon aléatoire dans deux

# Médicament émergent

## TÉGASÉROD

OFFICE CANADIEN DE  
COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



groupes, à savoir celui du placebo et celui du tégasérod à raison de 6 mg deux fois par jour. Après la période de traitement de 12 semaines, les patientes mentionnent une amélioration notable ( $p < 0,05$ ) de leur maladie comme l'illustre l'échelle d'autoévaluation globale du soulagement symptomatique. En vertu de l'évaluation des signes intestinaux (notamment la fréquence et la consistance des selles, et l'effort à la défécation), on note une amélioration ( $p < 0,05$ ) dès la première semaine de l'étude, et cette amélioration se maintient pendant toute l'étude. Le taux d'abandon dans les groupes du tégasérod et du placebo est respectivement de 6,4 et de 4,7. Bien que des essais cliniques à répartition aléatoire aient été effectués chez des hommes et chez des femmes, l'efficacité du médicament n'est pas démontrée chez les hommes.

### Commentaire :

Le syndrome de l'intestin irritable est une affection courante, particulièrement en Occident où l'on estime que de 10 % à 20 % de la population est atteinte de cette maladie. Le syndrome entraîne une détérioration de la qualité de vie, comme il a des répercussions marquées sur la productivité, puisqu'il est à l'origine d'un taux d'absentéisme professionnel élevé. La plupart des médicaments utilisés dans le traitement de cette affection le sont en vue de maîtriser des symptômes particuliers (p. ex., le ballonnement, la douleur, la diarrhée), mais leur efficacité, le cas échéant, n'est que limitée.

De vastes essais cliniques indiquent que le tégasérod est plus efficace à court terme, de façon statistiquement significative, que le placebo chez les femmes, et nul doute que les personnes souffrant du SII seront heureuses de l'arrivée d'un nouveau médicament. Il importe de souligner que la durée d'utilisation approuvée du tégasérod est brève, alors que l'affection est de nature chronique. Des études de longue durée permettront de déterminer s'il est nécessaire de s'en tenir à cette durée limitée, comme elles permettront de préciser le profil d'innocuité à long terme du médicament.

Public Citizen, le groupe de surveillance de la FDA à Washington, se dit préoccupé par l'efficacité et l'innocuité contestables du tégasérod<sup>6</sup>. À noter qu'un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>4</sub>, le cisapride, a récemment été retiré du marché canadien. Dans la même veine, l'alosétron, commercialisé comme traitement médicamenteux du SII à prédominance de diarrhée, a été retiré par suite du signalement d'effets indésirables graves. Tous ces facteurs concourent à rendre les médecins réticents à prescrire le médicament jusqu'à ce que l'expérience pratique apaise leur inquiétude.

### Références :

1. Therapeutics Products Programme, Health Canada. **Drug Product Database** [database online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs-dpd/index.html> (accessed 2002 Apr 20).
2. Scott LJ, Perry CM. Tegaserod. **Drugs** 1999;58(3):491-6.
3. Levine M, Lexchin J, Pellizzari R, editors. **Drugs of choice: a formulary for general practice**. Ottawa: Canadian Medical Association;1998.
4. Camilleri M. Review article: tegaserod. **Aliment Pharmacol Ther** 2001;15(3):277-89.
5. **Abdominal pain and constipation significantly reduced by Zelnorm™ (tegaserod maleate) in women with irritable bowel syndrome** [press release]. New York: Bristol-Myers Squibb; 2002. Available: [http://www.bms.com/news/other/data/fg\\_other\\_news.1640.html](http://www.bms.com/news/other/data/fg_other_news.1640.html) (accessed 2002 Apr 24).

# Médicament émergent

## TÉGASÉROD

OFFICE CANADIEN DE  
COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



6. Letter to the Food and Drug Administration urging that it not approve tegaserod (Zelmac) because of its highly questionable efficacy and its potential to cause ovarian cysts (HRG Publication #1561). In: **Health Research Group** [database online]. Washington: Public Citizen; 2002. Available: <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=6764> (accessed 2002 May 15).

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Médicament émergent  
ISSN 1496-9521 (enligne seulement)