

Médicament émergent

TÉGASÉROD



Dénomination générique (commerciale) : Tégasérod (Zelmac^{MC})

Fabricant : Novartis Pharmaceuticals Inc.

Indication : Le traitement du syndrome du côlon irritable (SCI) à prédominance de constipation

État actuel : À l'heure actuelle, Santé Canada et la *Food and Drug Administration* aux États-Unis étudient le dossier concernant ce médicament. Au Canada, le lancement du produit est prévu à la fin de 2001 ou au début de 2002.

Description : Le syndrome du côlon irritable est une affection caractérisée par une anomalie de la fonction motrice, de la motilité et du transit intestinal. En règle générale, l'affection siège aux segments moyen et inférieur de l'intestin, provoquant un état où soit la diarrhée, soit la constipation prédomine. Le tégasérod est un composé chimique de la classe des indolamines de type guanitidine. Le mécanisme d'action à l'origine de son effet dans le SCI consiste en une stimulation partielle des récepteurs 5-HT₄ déclenchant la libération de neurotransmetteurs participant à la régulation de la motilité gastrointestinale. Au bout du compte, l'effet produit en est un de stimulation du réflexe péristaltique et d'accélération du transit intestinal.

Traitements existants : Dans de nombreux cas, des moyens autres que pharmacologiques parviennent à maîtriser la situation. Certes, le traitement passe par une hygiène alimentaire saine comprenant l'apport de fibres ainsi que l'évitement des déclencheurs (p. ex., l'alcool, la caféine, le sorbitol). D'autre part, beaucoup d'interventions ont fait l'objet d'un examen dans la prise en charge du SCI, à savoir des options produisant un effet au niveau du tractus gastrointestinal. La documentation abonde d'essais cliniques étudiant l'efficacité et l'innocuité de ces agents, certains efficaces, d'autres pas. À noter toutefois que nombre de ces essais sont lacunaires et inappropriés quant à leur conception, rendant difficile la détermination de l'utilité de ces produits. Dans l'ensemble, les données sur les traitements médicamenteux du SCI sont peu convaincantes. Les agents utilisés s'attaquent à des aspects particuliers de cette affection (p. ex., la douleur, la dépression, l'altération du transit intestinal, la diarrhée ou la constipation). Parmi les médicaments, disponibles sur le marché canadien, utilisés dans la prise en charge du SCI, mentionnons les antidépresseurs tricycliques (p. ex., Élavil[®]), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (p. ex., Prozac[®]), les antidiarrhéiques (p. ex., Imodium[®]), les laxatifs (le psyllium/Métamucil[®]), le lactulose (Duphalac[®]), la cholestyramine (p. ex., Questran[®]), le dicyclomine (Bentylol[®]), le sulfate d'hyoscamine (Levsin[®]), le bromure de pinavérium (Dicetel[®]) et le maléate de trimébutine (Modulon[®]). Parallèlement, on étudie l'utilité potentielle d'autres médicaments dans le traitement du SCI (p. ex., des antagonistes des récepteurs de la cholécystokinine (CCK), des inhibiteurs calciques dotés d'une sélectivité intestinale, des antagonistes des récepteurs NK₂, des agonistes des récepteurs beta-adrénergiques, des antagonistes muscariniques sélectifs à l'intestin).

Coût : Ces renseignements ne sont pas disponibles en ce moment.

Données probantes : À toutes fins utiles, peu de projets de recherche clinique sur le tégasérod sont publiés intégralement dans des revues médicales. Des essais cliniques, dont la durée varie de 12 à 20 semaines, portent sur le tégasérod, en doses croissantes ou selon une gamme de doses. Aux doses de 2 ou 6 mg deux fois par jour, le médicament atténue les symptômes du SCI



Données probantes (suite) : à prédominance de constipation (p. ex., le malaise abdominal, le ballonnement, la constipation) par rapport au placebo. Toujours par comparaison au placebo, le tégasérod (0,5 mg ou 2 mg deux fois par jour) diminue le nombre de jours de douleur importante au cours d'un mois (réduction de 2,3 jours), le ballonnement ainsi que le nombre de jours sans défécation (% de changement médian respectif de 29,8, 26,5 et de 16,1). Dans une étude en doses croissantes, la dose la plus élevée (24 mg/jour) n'amène pas d'amélioration plus grande que la dose la plus faible (12 mg/jour).

Effets indésirables : Les effets indésirables courants comprennent la diarrhée, transitoire en règle générale, la flatulence, la douleur abdominale, la nausée et la céphalée. Dans un essai clinique comptant 24 volontaires sains, le tégasérod (25-100 mg bid) ne produit pas de modifications de portée clinique de la tension artérielle, de l'intervalle QRS/QTC ou de la fréquence du pouls.

Conclusion : Le syndrome du côlon irritable, très fréquent, se manifeste au début de la période adulte, dans une proportion correspondant à près de 15 pour cent de la population. Ses répercussions, tant des points de vue personnels, de l'employeur que du système de santé, sont énormes. Selon des données américaines, l'incidence économique de l'affection s'élèverait à 25 milliards de dollars par an (des coûts directs pour le tiers et indirects pour le reste). De nombreuses options de prise en charge du syndrome ont été étudiées, aucune ne se révélant le médicament idéal. Cet insuccès pourrait résider dans le fait que la physiopathologie du SCI n'est pas encore élucidée, malgré la formulation de bien des hypothèses. Le tégasérod est un nouveau médicament conçu pour gérer le SCI à prédominance de constipation. Les données préliminaires donnent à penser que le médicament produit un effet d'atténuation des symptômes de cette affection, ce que pourra peut-être confirmer l'examen approfondi des données publiées dans leur intégralité. En outre, il sera plus aisé de déterminer les véritables avantages de cette option quand elle sera utilisée dans la population en général, hors du cadre des critères d'inclusion des essais cliniques.

- Références :**
1. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome, *Gastroenterology* 2001;120:652-68.
 2. Facts and Comparisons Inc. Drug Facts and Comparisons (Clinisphere Version) St. Louis, MO February 2001.
 3. Scarpignato C, Pelosini I. Management of irritable bowel syndrome: novel approaches to the pharmacology of gut motility. *Can J Gastroenterol* 1999;13(Suppl A):50A-65A.
 4. Scott LJ, Perry CM. Tegaserod. *Drugs* 1999;58(3):491-6.
 5. Thompson WG. Irritable Bowel Syndrome. Chapter 48. In: Gray J, ed. *Therapeutic Choices*. 3rd ed. Canadian Pharmacists Association. Ottawa, On. 2000. P. 408-13.

Le contenu de ce bulletin est à jour au mois d'avril 2001.

La liste des médicaments émergents met en évidence des médicaments non encore approuvés au Canada que l'on prévoit avoir un impact significatif sur le système de santé. L'information disponible est minimale et ces médicaments peuvent devenir dans le futur un sujet d'une première évaluation.

ISSN # 1496-9521