

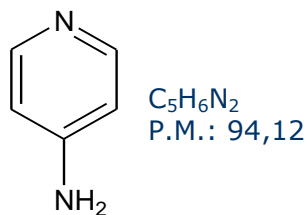
Ordonnance sous la loupe

Fampridine ou 4-aminopyridine: un médicament orphelin en préparation magistrale

Le pharmacien doit parfois préparer des gélules à base de 4-aminopyridine. Quelles sont les propriétés pharmacologiques de ce médicament? Quelle est sa place en thérapeutique? Attirons l'attention du pharmacien sur les doses utilisées, les effets secondaires et les risques liés à un surdosage.

Propriétés pharmacologiques

La fampridine (4-aminopyridine ou 4-AP, CAS: 000504-24-5) favorise la libération d'acétylcholine au niveau présynaptique¹. Elle bloque les canaux potassiques au niveau des fibres nerveuses (et joue un rôle dans le maintien du potentiel d'action dans les régions endommagées)¹. Elle améliore la conduction dans les fibres nerveuses dont la gaine de myéline est lésée¹.



Fampridine

Usages thérapeutiques

Bien que la 4-aminopyridine ait démontré un potentiel thérapeutique dans différentes affections, sa toxicité a sévèrement limité son utilisation². Par ailleurs, les études cliniques disponibles sont limitées et concernent un petit nombre de patients².

- La 4-aminopyridine a été utilisée au cours de certaines études cliniques dans le traitement de la **sclérose en plaques***, dans le but d'améliorer la conduction dans les fibres démyélinisées³. Des améliorations fonctionnelles (marche, dextérité, vision) ont été rapportées au cours de certaines de ces études³. Néanmoins, une synthèse méthodique n'a pas été capable d'émettre de conclusion quant à la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament dans le traitement de la sclérose en plaques^{3,4}.

**La sclérose en plaques est une maladie du système nerveux central caractérisée par des plaques disséminées de démyélinisation dans le cerveau et la moelle épinière de cause inconnue. Elle se manifeste par des symptômes visuels (névrite optique avec baisse de l'acuité visuelle, paralysie oculomotrice), sensitifs (paresthésies avec sensation de fourmillements, picotements,...), moteurs (déficit, spasticité) et cérébelleux (troubles de l'équilibre et de la coordination). Son évolution est variable, avec des poussées entrecoupées de périodes de rémission⁵.*

- D'autres études ont porté sur l'utilisation de la 4-aminopyridine dans certaines **lésions de la moelle épinière**². De plus amples études semblent requises pour clarifier l'utilité potentielle de ce médicament dans cette indication².
- La 4-aminopyridine a reçu le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis (Ampydin[®]), dans le traitement du **syndrome de Guillain-Barré***⁶.

** Le syndrome de Guillain-Barré est une maladie inflammatoire et démyélinisante caractérisée par une atteinte des racines et des troncs nerveux, dont la cause est inconnue⁵.*

- La 4-aminopyridine a été utilisée au cours de certaines études cliniques dans la myasthénie gravis, le botulisme et le syndrome d'Eaton-Lambert*, mais sa toxicité a fortement limité son utilisation¹. Dans ces indications, la 4-aminopyridine a été remplacée par la 3,4-diaminopyridine qui est moins toxique¹.

La 3,4-diaminopyridine bloque les canaux potassiques dans les nerfs de façon plus puissante que la 4-aminopyridine¹, mais d'autre part, elle est plus hydrophile que la 4-aminopyridine et passe moins bien la barrière hémato-encéphalique¹. Ceci pourrait engendrer des différences au niveau de l'efficacité et des effets indésirables². Dans la sclérose en plaques, la 3,4-diaminopyridine semble diminuer la perte de force dans les jambes, mais le dosage requis dans ce cas provoque chez la plupart des patients des effets secondaires tels que paresthésies et douleurs abdominales¹.

* Le syndrome d'Eaton-Lambert est un syndrome paranéoplasique (associé à un cancer) rare, ressemblant à la myasthénie. Il est caractérisé par une faiblesse musculaire des membres, due à un trouble au niveau de la jonction musculaire⁵.

Posologie

- Sclérose en plaques:
 1. Selon une source américaine²: dans une étude, une dose orale de 10-50 mg par jour en 2 à 4 prises a été utilisée chez l'adulte². Dans cette étude, la dose de 0,5 mg/kg/jour est citée comme dose maximale². Les patients recevaient initialement 10 à 15 mg par jour (en 2 ou 3 prises), avec augmentation progressive de la dose sur base de la réponse clinique ou des effets secondaires. Après 12 semaines de traitement, la dose moyenne était de 31 mg par jour².
 2. Selon une source hollandaise¹: par voie orale: adulte: 20-40 mg par jour en 4 prises
- Lésions de la moelle épinière: par voie orale: adulte: 30 mg par jour¹.

Effets indésirables

- *Système nerveux central*:
 1. Convulsions: la 4-aminopyridine possède une **activité convulsivante**. Des convulsions peuvent se produire à des doses supérieures à 1-1,5 mg/kg /jour (par voie orale)¹.
 2. Les effets indésirables au niveau du SNC sont relativement fréquents et incluent: insomnies, paresthésies (péri-orales ou des extrémités), étourdissements, vertiges, anxiété, etc². Ces effets sont dépendants de la dose et sont plus fréquents et sévères à des doses supérieures à 0,5 mg/kg/jour². Des épisodes de confusion aiguë peuvent survenir avec des doses élevées de 4-aminopyridine (de plus de 1,5 mg/kg/jour)².
- *Gastro-intestinaux*: nausées, vomissements, sécheresse buccale et douleurs abdominales².
- *Cardio-vasculaires*: l'administration par voie orale de doses toxiques a provoqué des troubles du rythme et de la conduction cardiaques, ainsi que de l'hypertension maligne^{1,2}.

Les effets secondaires de la 4-aminopyridine (en particulier les convulsions) limitent son utilisation.

Contre-indications

- Hypersensibilité à la 4-aminopyridine ou à la 3,4-diaminopyridine².

Précautions²

- Antécédents de convulsions ou d'autres troubles neurologiques.
- Hypertension ou antécédents d'arythmies ou de troubles de la conduction cardiaque.
- Insuffisance rénale (adaptation de la dose).

Points importants

- Aussi bien le 4-aminopyridine (= fampridine), que le 3,4-diaminopyridine sont disponibles en Belgique. Vérifiez donc toujours que vous avez acquis la bonne matière première.
- Comme pour toute matière première utilisée en officine, avant tout premier usage, le pharmacien est tenu de vérifier que celle-ci soit conforme aux critères fixés dans la législation. En ce qui concerne la préparation magistrale (avec prescription médicale), cela signifie, entre autres, qu'il ne peut utiliser que des matières premières qui sont SOIT autorisées (le conditionnement porte un numéro d'autorisation), SOIT accompagnées d'un certificat d'analyse fourni par un laboratoire agréé. Pour plus d'informations sur la législation relative aux matières premières pharmaceutiques : [cliquez ici](#).⁷

Centre d'Information Pharmaceutique – CDSP – APB

Info: <http://www.apb.be/>

Date de rédaction: 11 février 2008

Mise à jour: 15 avril 2009

Références

1. WINAp. Informatorium Medicamentorum, 's-Gravenhage, KNMP 2007.
2. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 20/09/2007).
3. Martindale Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado.
4. Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. Cochrane Database Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD001330.
5. Dictionnaire des maladies à l'usage des professions de santé. C. Prudhomme, J-F D'Ivernois, 3^e édition, Maloine, 2004.
6. Orphanet, Base de données sur les maladies rares et les médicaments orphelins [Internet] [consulté le 08/02/2008]. Disponible sur: <http://www.orpha.net>
7. Huyghebaert C. Matières premières utilisées dans les préparations magistrales et officinales. Quelques rappels de la législation. [Internet] Bruxelles: APB, 2009. Disponible sur: <http://www.apb.be/Content/Default.asp?PageName=openfile&LanguageCode=FR&DocRef=2009-00001196>