

THÈSE  
pour l'obtention  
du Diplôme d'État de  
DOCTEUR EN PHARMACIE  
par  
**Guillaume MAISONNEUVE**  
Né le 28 octobre 1984 à Nantes

---

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2010

**MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule :  
d'une indication princeps en cardiologie à une indication  
orpheline en neurologie.**

**JURY**

Président :

Professeur Jean-Michel ROBERT, Professeur de chimie organique et chimie thérapeutique

Co-directeurs de thèse :

Docteur Marie-Pierre BERLEUR, Responsable de l'unité Affaires Réglementaires à l'AGEPS-Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris – AP-HP

Docteur Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	7
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	9
LISTE DES ANNEXES.....	10
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>I. <u>PHYSIOLOGIE MUSCULAIRE</u>.....</b>	<b>13</b>
A. <u>RAPPELS SUR LA CELLULE MUSCULAIRE [1,2]</u> .....	14
1. Les deux types de cellules musculaires striées.....	14
1.1. Le myocyte cardiaque.....	14
1.2. Le myocyte squelettique.....	16
2. Organisation d'un muscle strié.....	17
3. Les différences entre les deux types de cellules musculaires.....	20
3.1. Différences structurales.....	20
3.2. Différences fonctionnelles.....	23
B. <u>LA CONTRACTION MUSCULAIRE [1]</u> .....	25
1. Les différentes étapes.....	25
2. Les spécificités du contrôle de contraction musculaire dans le muscle cardiaque.....	28
C. <u>LE CANAL SODIQUE</u> .....	31
1. Définition des canaux sodiques dépendants du potentiel.....	31
2. Structure et propriétés.....	32
<b>II. <u>LA MEXILETINE</u>.....</b>	<b>35</b>
A. <u>LE MÉCANISME D'ACTION ET LES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE LA MEXILÉTINE [12,13,14]</u> .....	36
1. Mécanisme d'action.....	36
2. Propriétés pharmacologiques.....	37
B. <u>PROPRIÉTÉS PHARMACOCINETIQUES</u> .....	40
1. Structure de la mexilétine.....	40
2. Pharmacocinétique (cf. Annexe 2).....	40
2.1. Absorption.....	41
2.2. Distribution.....	41
2.3. Métabolisme.....	41
2.4. Elimination.....	41
3. Etudes posologiques.....	42
C. <u>DONNÉES TOXICOLOGIQUES</u> .....	43
1. Toxicité générale (cf. Annexe 2).....	43
2. Effets indésirables (cf. Annexe 2).....	43
3. Précautions d'emploi.....	44
D. <u>UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES</u> .....	46
1. <b>La prévention de certaines formes de tachycardies ventriculaires (AMM) et dans le</b>	

<b>syndrome du QT long de type 3 (hors AMM)</b> .....	46
1.1. La tachycardie ventriculaire [21].....	46
a . Physiopathologie.....	47
b . Symptomatologie.....	47
c . Incidence et prévalence.....	47
1.2. Le syndrome du QT long de type 3.....	48
a . Physiopathologie.....	48
b . Symptomatologie.....	49
c . Incidence et prévalence.....	50
1.3. Traitement de ces troubles.....	50
a . Les différents moyens thérapeutiques dans le traitement de la TV.....	50
i . Traitement curatif des crises.....	50
ii . Traitement préventif des crises.....	51
b . Les différents moyens thérapeutiques dans le traitement du syndrome du QT long de type 3 [34].....	53
c . La place de la mexilétine.....	55
<b>2. Le traitement symptomatique des syndromes myotoniques (hors AMM jusqu'à octobre 2010)</b> .....	56
2.1. Les syndromes myotoniques [54].....	56
a . Physiopathologie [62,63,64].....	57
b . Symptomatologie [62,67,71].....	59
c . Incidence et prévalence [62].....	62
2.2. Traitement.....	64
a . Les différents moyens thérapeutiques [62,64].....	64
b . La place de la mexilétine.....	66
2.3. Autres intérêts de la molécule.....	68
<b>III. CHANGEMENT DE L'INDICATION DANS LE CADRE D'UNE MISSION DE SANTÉ PUBLIQUE</b> .....	70
<b>A. LA MISSION DE SANTÉ PUBLIQUE DE L'AGEPS-EPHP [117]</b> .....	71
1. Un établissement pharmaceutique public.....	71
2. Un établissement adossé aux pôles spécialisés de l'AP-HP.....	74
3. Un établissement en charge du développement de plusieurs spécialités orphelines.....	74
<b>B. LE CONTEXTE DU CHANGEMENT D'INDICATION DE LA MEXILÉTINE</b> .....	76
1. L'historique réglementaire de la mexilétine (Tableau 3).....	76
2. La demande des experts à l'AFSSAPS.....	78
3. Reprise de l'AMM par l'AGEPS.....	79
<b>C. IMPACT RÉGLEMENTAIRE SUR LE DOSSIER D'AMM DE LA MEXILÉTINE</b> .....	80
1. Nouvelle indication.....	80
2. Changement des titulaire / exploitant / fabricant et autres variations.....	80
<b>IV. OBTENTION D'UNE NOUVELLE INDICATION</b> .....	82
<b>A. LE DOSSIER D'AMM</b> .....	83
1. Les différentes parties constituant le dossier d'AMM.....	83
1.1. Le module 1.....	84
1.2. Le module 2.....	86
1.3. Le module 3.....	88
1.4. Le module 4.....	98

1.5. Le module 5.....	98
2. Les différentes variations administratives, pharmaceutiques et cliniques.....	102
2.1. Les différents types de variations.....	102
a . Les modifications mineures de type I.....	103
b . Les modifications majeures de type II.....	104
2.2. Cas particuliers : les "extensions" d'AMM.....	105
<b>B. <u>L'EXTENSION DE L'INDICATION DE LA MEXILÉTINE</u></b> .....	106
1. Une variation de type 2.....	106
2. Les différents modules impactés.....	106
3. Une demande basée sur la littérature scientifique.....	107
4. La mise en place d'un essai clinique.....	107
4.1. Caractéristiques de l'essai.....	108
4.2. Critères d'évaluation.....	108
4.3. Perspectives de l'essai.....	109
5. Les conséquences pratiques.....	109
5.1. Information aux professionnels de santé.....	109
5.2. Modification du RCP.....	110
5.3. Modification de la notice.....	110
5.4. Modification du conditionnement secondaire.....	110
<b>C. <u>LE PROJET ULTÉRIEUR DE DÉSIGNATION ORPHELIN DE LA MEXILÉTINE</u></b> ....	111
1. Définition du médicament orphelin.....	111
2. La procédure réglementaire.....	111
2.1. Les critères de désignation du médicament orphelin selon le règlement (CE) n°141/2000.....	112
2.2. Les avantages accordés.....	113
2.3. L'AMM d'une spécialité orpheline.....	114
2.4. La mise en place en France.....	114
<b>D. <u>APPLICATION À LA MEXILÉTINE</u></b> .....	116
<b>CONCLUSION</b> .....	117
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	119
<b>ANNEXES</b> .....	132

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AFM** : Association Française contre les Myopathies
- **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- **AGEPS** : Agence Générale des Équipements et Produits de Santé
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **AP-HP** : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
- **ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu
- **ATC** : Anatomical Therapeutic Chemical-code (Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique)
- **ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- **AUC** : Aire sous la courbe des concentration plasmatiques d'un médicament en fonction du temps
- **BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques
- **BPL** : Bonnes Pratiques de Laboratoire
- **CAS number** : Chemical Abstracts Service number (numéro d'enregistrement unique d'un produit chimique, polymère, séquence biologique ou alliage auprès de la banque de données CAS, une division de l'American Chemical Society (ACS))
- **CCM** : Comité Consultatif Médical
- **CEPS** : Comité Économique des Produits de Santé
- **CNRS** : Centre National de la Recherche Scientifique
- **COMEDIMS** : COMmission des MÉdicaments et des DISpositifs Médicaux Stériles
- **COMP** : Committee for Orphan Medicinal Products (Comité des médicaments orphelins)
- **CPP** : Comité de Protection des Personnes
- **CSP** : Code de la Santé Publique
- **CTD** : Common Technical Document
- **DCI** : Dénomination Commune Internationale
- **DGS** : Direction Générale de la Santé
- **DHPR** : DiHydroPyridine Receptor (Récepteur aux dihydropyridines)
- **DL 50** : Dose Létale 50 (dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée dans des conditions d'expérimentation précises)
- **DM1** : Dystrophie Myotonique de type 1
- **DM2** : Dystrophie Myotonique de type 2
- **ECG** : ÉlectroCardioGramme
- **EMA** : European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)
- **EMG** : ÉlectroMyoGramme

- **EPHP** : Établissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris
- **EPRUS** : Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires
- **FDA** : Food and Drug Administration (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **ICH** : International Conference of Harmonisation (Entité regroupant les autorités et l'industrie pharmaceutique des Amériques, de l'Europe et de l'Asie)
- **INSERM** : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
- **IRS** : Internal Revenue Service (Administration américaine chargée des impôts)
- **IUPAC** : International Union of Pure and Applied Chemistry (Union internationale de chimie pure et appliquée : nomenclature nommant les composés chimiques)
- **JAN** : Japanese Accepted Name (« Dénomination commune japonaise »)
- **LFSS** : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
- **LIFR** : Leukemia Inhibitor Factor Receptor (Sous-unité d'un récepteur d'un facteur inhibiteur de la leucémie)
- **LQTS** : Long QT Syndrome (Syndrome du QT long)
- **LQT3** : Long QT Syndrome type 3 (Syndrome du QT Long de type 3)
- **MC** : Myotonie Congénitale
- **NOEL** : No Observed Effect Level (Dose sans aucun effet)
- **ODA** : Orphan Drug Act (Loi américaine sur les médicaments orphelins)
- **OGM** : Organisme Génétiquement Modifié
- **PC** : Paramyotonie Congénitale
- **PMM** ou **PROMM**: Proximal Myotonic Myopathy (Myopathie myotonique proximale)
- **PNMR** : Plan National des Maladies Rares
- **QOS** : Quality Overall Summary (Résumé global de la qualité)
- **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit
- **RyR** : Récepteur à la Ryanodine
- **SERCA** : Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium-ATPase (ATPase calcique des réticuli sarcoplasmique et endoplasmique des cellules musculaires)
- **TTX** : TétrodoToXine
- **TV** : Tachycardie Ventriculaire
- **UE** : Union Européenne
- **USAN** : United States Adopted Name (« Dénomination commune américaine »)

# LISTE DES ILLUSTRATIONS

## **Les figures**

<u>Figure 1</u> : Le cardiomyocyte (source : schéma personnel).....	14
<u>Figure 2</u> : Le rhabdomyocyte (source : [3]).....	16
<u>Figure 3</u> : Les deux types de filaments constituant les myofibrilles (source : schéma personnel).....	18
<u>Figure 4</u> : Vue longitudinale d'un sarcomère (source : [1]).....	19
<u>Figure 5</u> : Schéma des triades (source : [1]).....	19
<u>Figure 6</u> : La cellule musculaire striée squelettique (source : [5]).....	21
<u>Figure 7</u> : La cellule musculaire striée myocardique (source : [4]).....	21
<u>Figure 8</u> : Diagramme montrant des fibres musculaires relâchées (en haut) et contractées (en bas) (source : [6]).....	27
<u>Figure 9</u> : Boucle de rétroaction des canaux ioniques pour dépolariser la membrane (source : [7]).....	32
<u>Figure 10</u> : Canal sodium voltage-dépendant (source : schéma modifié, [8]).....	33
<u>Figure 11</u> : La sous-unité alpha du canal sodique (source : [9]).....	34
<u>Figure 12</u> : Mécanisme d'action de la mexilétine (source : schéma modifié, [13]).....	36
<u>Figure 13</u> : Effets des antiarythmiques de la classe I sur le potentiel d'action cardiaque (source : [12]).....	38
<u>Figure 14</u> : Structure moléculaire de la mexilétine (source : [14]).....	40
<u>Figure 15</u> : Tracé d'un électrocardiogramme (ECG) normal (source [20]).....	44
<u>Figure 16</u> : Croquis d'un ECG représentant un QT long (source : schéma personnel).....	48
<u>Figure 17</u> : Organigramme de l'AGEPS (source : [118]).....	73
<u>Figure 18</u> : Schéma représentant l'organisation du Common Technical Document (source : Notice to applicants, volume 2B – traduction personnelle).....	83
<u>Figure 19</u> : Procédure réglementaire d'une variation de type IA (source : schéma personnel).....	103
<u>Figure 20</u> : Procédure réglementaire d'une variation de type IB (source : schéma personnel).....	104
<u>Figure 21</u> : Procédure réglementaire d'une variation de type II (source : schéma personnel).....	105

## **Les tableaux**

<u>Tableau 1</u> : Classification des différents types de LQTS (source : [23]).....	49
<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques cliniques des différentes myotonies (source : [71]).....	60
<u>Tableau 3</u> : Historique réglementaire de la mexilétine (source : schéma personnel).....	78

## **LISTE DES ANNEXES**

<u>Annexe 1</u> : Notice de la spécialité MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule.....	132
<u>Annexe 2</u> : Résumé des Caractéristiques du Produit de MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule.....	134
<u>Annexe 3</u> : Lettre d'information du laboratoire diffusée aux pharmaciens hospitaliers.....	138
<u>Annexe 4</u> : Etui de la spécialité MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule.....	139

## **INTRODUCTION**

La mexilétine est un médicament appartenant à la catégorie des agents antiarythmiques de classe Ib selon la classification de Vaughan Williams. Elle est employée dans la prévention des arythmies ventriculaires depuis une trentaine d'années. Le médicament, dont le nom commercial est MEXITIL® possède en effet une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) depuis 1979 pour l'indication « prévention des récurrences de certains troubles du rythme cardiaque (tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital et tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche) ». Dans de rares cas, la mexilétine est également utilisée hors AMM dans le traitement du syndrome du QT Long de Type 3 (LQT3) et en neurologie pour le traitement symptomatique des syndromes myotoniques.

L'utilisation de la mexilétine repose sur ses propriétés pharmacologiques au niveau des fibres musculaires. Pour la prévention des tachycardies ventriculaires ainsi que pour le LQT3, l'efficacité repose sur une action au niveau du muscle cardiaque, tandis que pour le traitement symptomatique des syndromes myotoniques, l'efficacité repose sur les effets au niveau des muscles squelettiques. Dans les deux cas, la mexilétine agit sur la cinétique de dépolarisation membranaire par blocage des canaux ioniques sodiques.

L'arsenal thérapeutique dans le domaine de la cardiologie s'étant étoffé ces dernières années, le laboratoire qui commercialisait la mexilétine en France a récemment décidé d'en interrompre la commercialisation. De nombreux experts se sont alors manifestés auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) avec l'objectif de maintenir la commercialisation de cette molécule n'ayant pas d'équivalent à leurs yeux dans le domaine de la neurologie (le médicament est prescrit hors AMM à environ 1000 patients chaque année en France pour le traitement symptomatique des syndromes myotoniques).

L'AFSSAPS, après avoir été saisie de ce dossier, et compte tenu de l'urgence de la situation, mit en relation le laboratoire souhaitant interrompre la commercialisation du médicament avec l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé - Établissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris (AGEPS-EPHP).

L'AGEPS est, en France, le seul établissement pharmaceutique public civil (au sein d'un établissement de santé) pouvant fabriquer et mettre sur le marché des médicaments (il existe deux autres établissements pharmaceutiques publics : la Pharmacie centrale des Armées et

l'Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires (EPRUS). Cet établissement est régulièrement amené à reprendre les AMM de médicaments ayant un impact en santé publique dont les laboratoires privés souhaitent se séparer, pour raisons économiques ou autres.

Depuis mi-janvier 2008, MEXITIL® 200 mg, gélule (chlorhydrate de mexilétine) n'est plus commercialisé en France. En attendant la mise en place d'une solution plus pérenne, et à la demande de l'AFSSAPS, le laboratoire titulaire de l'AMM importe des stocks d'autres pays européens pour répondre aux besoins des patients avant que le transfert de l'AMM à l'AGEPS ne devienne effectif. Ce transfert s'effectuera en plusieurs étapes et devra prendre en compte l'extension de l'indication en neurologie et l'abrogation de l'indication en cardiologie, le changement du titulaire de l'AMM, de l'exploitant et du fabricant voire le changement du fournisseur de la matière première à terme ainsi que le transfert de production. La production des gélules sera effectuée par l'AGEPS EPHP. La constitution d'un dossier pour la commission de la transparence sera également nécessaire pour l'évaluation du service médical rendu et l'agrément aux collectivités. La mexilétine pourra éventuellement faire l'objet d'une désignation en tant que médicament orphelin qui, dans le cadre d'une procédure européenne, accordera certains avantages au nouveau titulaire de l'AMM : l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP).

La reprise de ce médicament par l'AGEPS implique donc de nombreuses contraintes réglementaires et techniques. La modification de l'AMM s'effectue en deux étapes. Dans un premier temps une demande de variation de l'AMM est formulée pour la nouvelle indication thérapeutique en neurologie « traitement symptomatique des syndromes myotoniques ». Une seconde série de variations d'AMM est ensuite nécessaire pour le transfert de l'AMM à l'AP-HP.

Une procédure européenne de désignation en tant que médicament orphelin pourrait être proposée par la suite.

L'objectif de ce mémoire consiste à exposer la demande d'indication en neurologie du médicament MEXITIL® 200mg gélule (chlorhydrate de mexilétine) et à détailler le processus réglementaire depuis la modification de l'AMM jusqu'à la possible procédure de désignation en tant que médicament orphelin.

# **I . PHYSIOLOGIE MUSCULAIRE**

## A. RAPPELS SUR LA CELLULE MUSCULAIRE [1,2]

On distingue les muscles striés des muscles lisses dont l'organisation ultrastructurale est assez différente. Les muscles striés se subdivisent eux-mêmes en muscle squelettique et muscle cardiaque.

### 1. Les deux types de cellules musculaires striées

#### 1.1. *Le myocyte cardiaque*

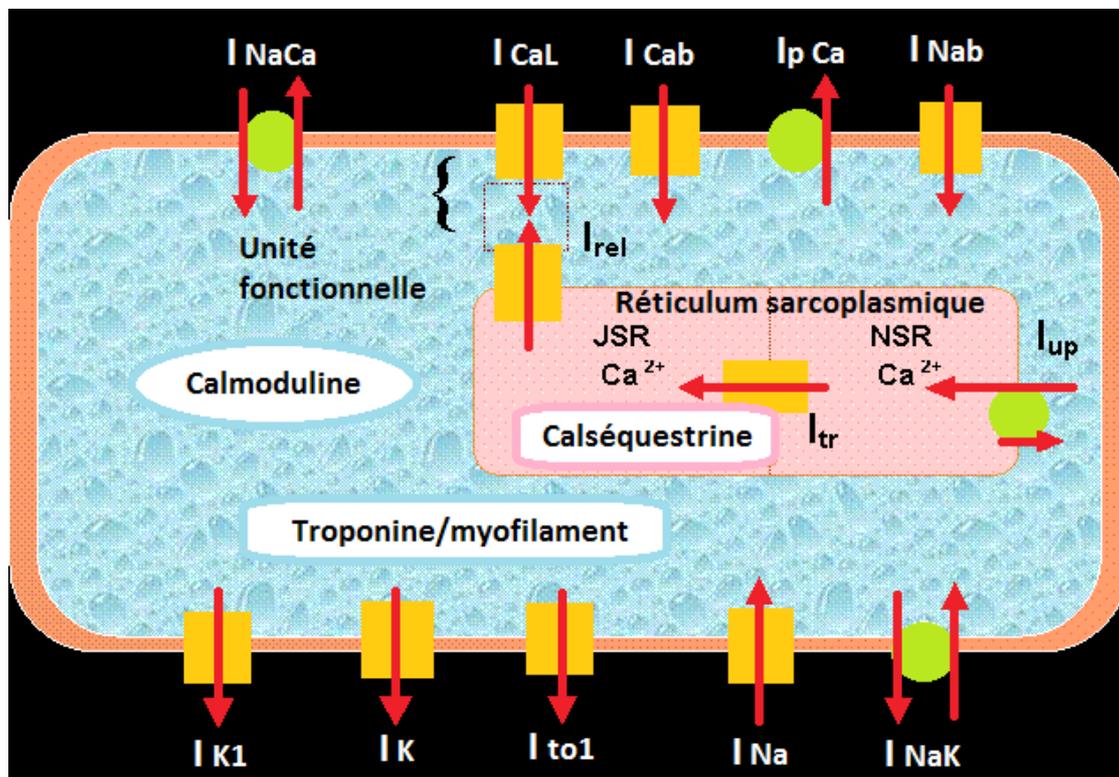


Figure 1 : Le cardiomyocyte

Les battements cardiaques et leur rythme sont déterminés par l'activité intrinsèque des cardiomyocytes du nœud sino-auriculaire. En effet, les cardiomyocytes sont spontanément excitables ; leur dépolarisation et repolarisation rythmique est indépendante du système nerveux. Le système nerveux végétatif exerce toutefois une influence sur le rythme des contractions : de manière schématique, le parasympathique (acétylcholine) ralentit le cœur alors que le sympathique

(noradrénaline) l'accélère. Il existe trois variétés principales de cardiomyocytes : les **cardiomyocytes contractiles**, les **cellules myoendocrines** et les **cellules cardionectrices** qui constituent le système de conduction du myocarde (ces cellules sont spécialisées dans l'initiation de l'excitation (qui est myogénique) et dans la conduction de l'excitation). On distingue dans ce dernier groupe les cellules nodales des cellules de Purkinje.

L'activité contractile des myocytes cardiaques est permise par l'intermédiaire de potentiels d'action médiés par un certain nombre de canaux ioniques (Figure 1). Pendant le repos, ou diastole, les cellules maintiennent un potentiel de membrane négatif : l'intérieur de la cellule est chargé négativement par rapport au milieu extracellulaire des cellules. Les pompes ioniques membranaires, telles que la pompe sodium-potassium-ATPase et l'échangeur sodium-calcium, maintiennent des concentrations intracellulaire de sodium (5 mM) et de calcium (100 nM) basses ainsi qu'une concentration élevée de potassium intracellulaire (140 mM). A l'inverse, les concentrations extracellulaires de sodium (140 mM) et de calcium (1,8 mM) sont relativement élevées et la concentration extracellulaire de potassium est faible (5 mM). Au repos, la membrane des cellules cardiaques est imperméable aux ions sodium et calcium, mais est perméable aux ions potassium vers l'intérieur par l'intermédiaire de canaux potassiques redresseur (I-K1), qui permettent un flux d'ions potassium vers l'extérieur de leur gradient de concentration. La sortie des ions potassium positifs aide à maintenir le potentiel électrique intracellulaire négatif. Lorsque les cellules atteignent le seuil critique du potentiel, les canaux sodiques voltage-dépendants (I-Na) s'ouvrent et un rapide flux d'ions sodium positifs entre dans la cellule suivant leur gradient électrochimique. Ce phénomène est connu comme la **dépolarisation rapide** ou encore comme la **phase ascendante du potentiel d'action cardiaque**. Les canaux sodiques se ferment ensuite puis, rapidement, les canaux potassiques activés tels que le canal potassique voltage-dépendant redresseur transitoire extérieur retardé (I-Kto) et le canal potassique voltage-dépendant redresseur ultra rapide retardé (I-Kur) s'ouvrent. Ces événements constituent la **phase de repolarisation précoce** au cours de laquelle les ions potassium s'écoulent hors de la cellule et les ions sodium sont continuellement évacués. Au cours de l'étape suivante, dite **phase de plateau**, les canaux calciques de type L (I-Cal) s'ouvrent et l'afflux d'ions calcium à l'intérieur de la cellule équilibre à peu près les sorties d'ions potassium. Pendant la **phase de repolarisation finale**, les canaux potassiques voltage-dépendants redresseurs retardés rapides (I-Kr) et lents (I-K) s'ouvrent accroissant le flux d'ions potassium et repolarisant la cellule. Les ions calcium et sodium supplémentaires qui entrent dans la cellule pendant le potentiel d'action sont rejetés via la pompe sodium-potassium-ATPase et l'échangeur sodium-calcium et les concentrations ioniques intra et extracellulaires sont rétablies. Dans les cellules pacemaker spécialisées, la dépolarisation progressive jusqu'au seuil s'effectue par l'intermédiaire de canaux spécifiques.

## 1.2. Le myocyte squelettique

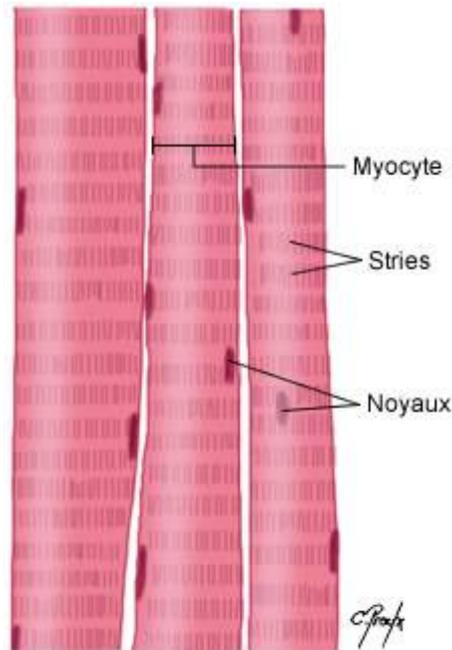


Figure 2 : Le rhabdomyocyte [3]

La contraction des muscles striés squelettiques est le résultat de l'interaction entre le nerf moteur (motoneurone) et le muscle : l'influx nerveux se propage le long de l'axone moteur et déclenche la libération d'un neuromédiateur, l'acétylcholine, dans la fente synaptique située entre la terminaison du motoneurone et la fibre musculaire. L'ensemble formé par un motoneurone et les fibres musculaires (Figure 2) qui en dépendent constitue l'unité motrice. L'acétylcholine interagit avec un récepteur spécifique situé sur la membrane post-synaptique musculaire. Ce récepteur est constitué par une association de protéines formant un canal ionique perméable au sodium. L'arrivée de l'acétylcholine provoque son ouverture permettant l'entrée du sodium dans la cellule à l'origine du potentiel de plaque motrice. L'acétylcholine est rapidement détruite par l'acétylcholinestérase. Le canal se ferme et le récepteur redevient sensible à une nouvelle excitation.

Quand le potentiel de plaque motrice atteint un certain seuil, il y a une ouverture séquentielle d'autres canaux ioniques. Les premiers canaux activés sont d'autres canaux sodium situés le long de la membrane musculaire. Ces structures canalaire « dépendantes du voltage » pour leur activation sont responsables de la **phase ascendante du potentiel d'action**.

**A cette phase d'activation**, le pore ionique s'ouvre et la conductance sodique augmente. Le

potentiel d'action se propage alors, de proche en proche, jusqu'aux replis de la membrane musculaire appelés tubules.

L'arrivée des potentiels d'action au niveau tubulaire, induit la libération de calcium contenu dans le compartiment intracellulaire. Ce brusque flux de calcium à l'intérieur de la fibre musculaire provoque la contraction des myofibrilles (constituées de protéines contractiles calcium-dépendantes) et donc le raccourcissement des fibres musculaires.

**La dépolarisation** provoquée par l'entrée du sodium induit secondairement l'inactivation du canal et la fermeture du pore ionique. La dépolarisation est accompagnée d'une sortie de potassium. Les canaux sodium se ferment, permettant ainsi l'arrêt de la contraction avant qu'il y ait un nouvel ordre de contraction.

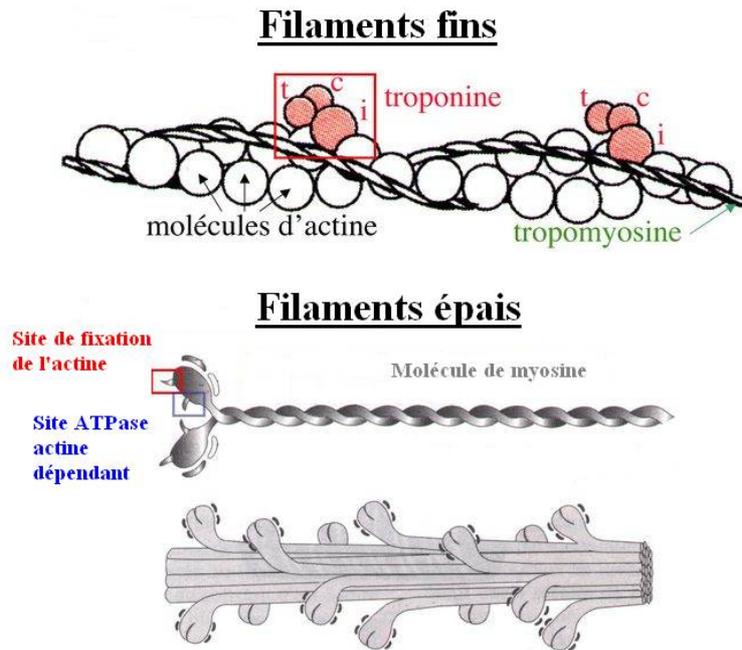
**La repolarisation membranaire (phase descendante du potentiel d'action)** est due à la mise en jeu de l'ATPase-sodium de la cellule. Simultanément le potassium entre dans la cellule. Le retour au potentiel de repos se fait après une période transitoire d'hyperpolarisation.

Enfin le canal chlore musculaire maintient le **potentiel de repos** de la membrane sarcoplasmique et l'électroneutralité dans la cellule en laissant passer, passivement, les flux d'ions chlore, induits par les différences des concentrations extra et intracellulaires des ions sodium et potassium.

## **2. Organisation d'un muscle strié**

Un muscle strié est constitué de cellules musculaires comportant un important matériel contractile. Celui-ci se compose de nombreuses myofibrilles, structures tubulaires allongées d'un diamètre de 1 à 2  $\mu\text{m}$ , constituées de deux sortes de filaments (Figure 3) :

- les filaments fins sont constitués de molécules d'actine associée à de la tropomyosine et de la troponine,
- les filaments épais sont constitués essentiellement de **myosine II**.



**Figure 3** : Les deux types de filaments constituant les myofibrilles

Ces myofilaments sont disposés selon une organisation géométrique en trois dimensions extrêmement rigoureuse basée sur la répétition d'un motif structural, appelé **sarcomère**. Vus en coupe longitudinale (Figure 4) des filaments fins sont attachés de part et d'autre d'un matériel protéique : le disque Z comprenant en particulier de l' $\alpha$ -actinine, probable protéine d'ancrage des filaments d'actine. Ils sont tous alignés parallèlement, faisant face, sans les toucher, à d'autres filaments fins eux-mêmes attachés à un autre disque Z. Entre deux disques Z, et dans les espaces laissés entre les filaments fins, on trouve les filaments épais constitués par de nombreuses molécules de myosine attachées. L'espace entre deux disques Z est appelé sarcomère. Vue en coupe transversale, l'organisation se révèle extrêmement régulière avec une disposition pentagonale. De nombreux sarcomères sont alignés les uns à la suite des autres pour former une myofibrille.

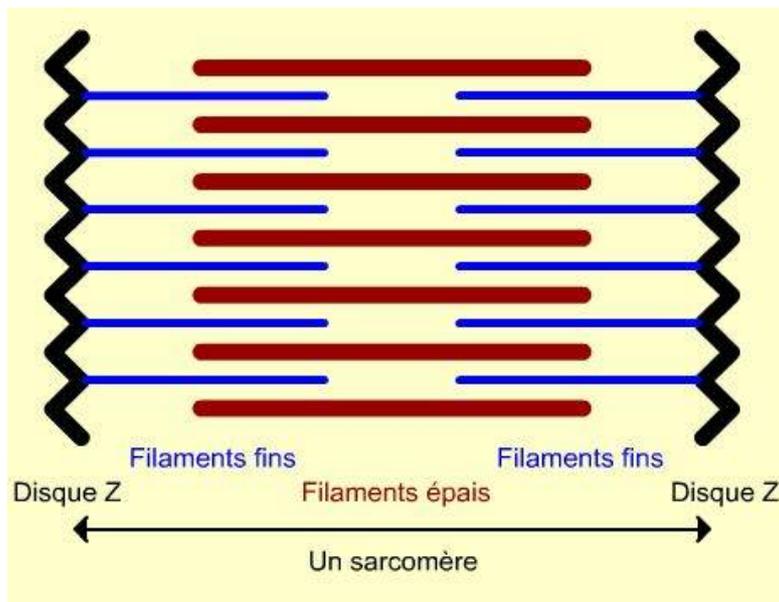


Figure 4 : Vue longitudinale d'un sarcomère [1]

Chaque myofibrille est entourée par du réticulum endoplasmique musculaire, compartiment intracellulaire spécialisé dans le stockage et la libération du calcium, selon une organisation rigoureuse. A intervalles plus ou moins réguliers, le réticulum sarcoplasmique émet des protubérances appelées citernes terminales. A ces niveaux se trouvent également des invaginations de la membrane cytoplasmique appelées tubules transverses. On trouve donc un tubule transverse en étroite association avec deux citernes terminales, formant ce que l'on appelle une **triade** (Figure 5). Cette organisation joue un rôle important dans le couplage excitation-contraction.

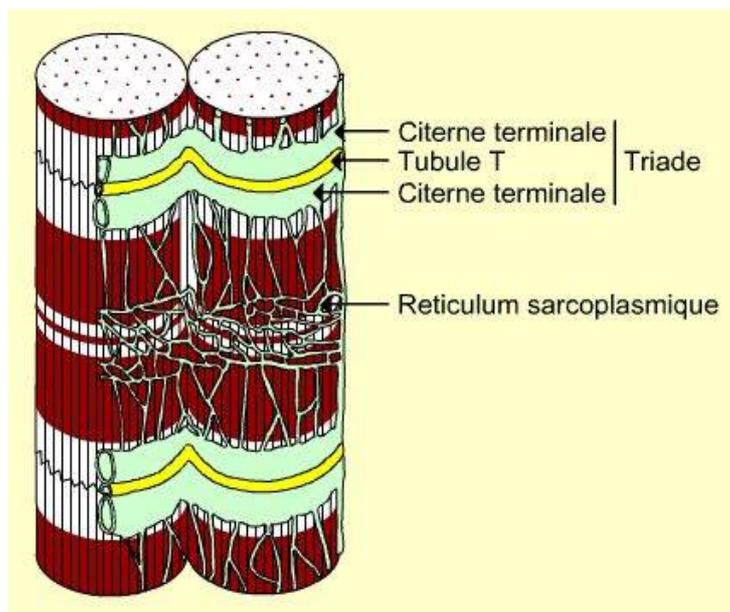


Figure 5 : Schéma des triades [1]

De nombreuses myofibrilles disposées parallèlement remplissent l'essentiel du volume cellulaire, ne laissant que peu de place au sarcoplasme (cytoplasme d'une cellule musculaire). De façon remarquable, les sarcomères des différentes myofibrilles sont situés au même niveau selon l'axe longitudinal.

### **3. Les différences entre les deux types de cellules musculaires**

Les cellules myocardiques diffèrent des cellules musculaires striées squelettiques par plusieurs points fondamentaux d'ordre structural ou fonctionnel.

#### ***3.1. Différences structurales***

Si l'organisation ultrastructurale du muscle strié squelettique et cardiaque n'est **pas très différente**, on peut néanmoins distinguer quelques spécificités.

##### **→ L'aspect général**

- Les myocytes cardiaques (cardiomyocytes), beaucoup moins allongés que les myocytes squelettiques (rhabdomyocytes), ont une forme de cylindre dont les extrémités présentent des bifurcations, grâce auxquelles elles entrent en connexion avec les cellules myocardiques adjacentes pour former un réseau tridimensionnel complexe. Les cytoplasmes des cellules cardiaques sont en communication directe via de nombreuses jonctions communicantes.

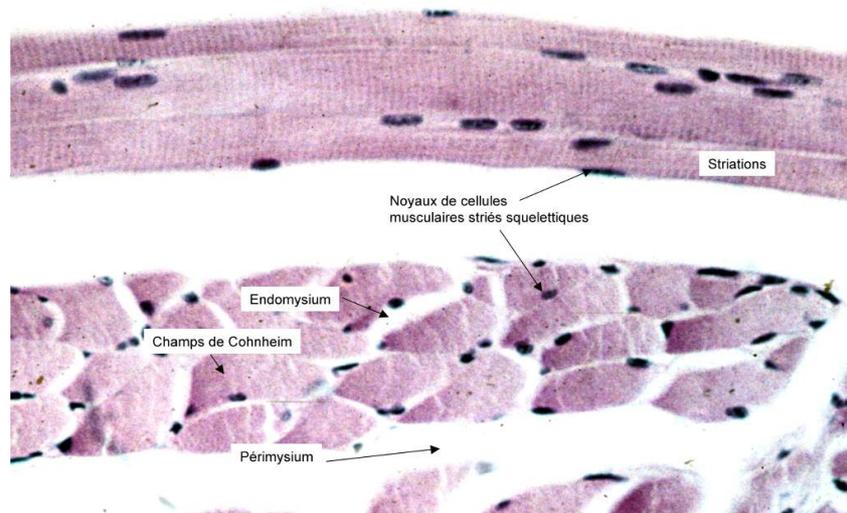


Figure 6 : La cellule musculaire striée squelettique [5]

- Au lieu des centaines de noyaux sous-sarcolemmiques des rhabdomyocytes (Figure 6) pouvant atteindre plusieurs centimètres de long, chaque cardiomyocyte possède un noyau, central, unique, allongé dans le sens du grand axe de la cellule. Les cellules musculaires cardiaques ne sont pas issues de la fusion de plusieurs cellules souches musculaires et sont donc uni-nucléées. Leur taille est donc généralement sans commune mesure avec celle de leurs homologues squelettiques. L'unité mécanique est obtenue par un attachement des cellules disposées selon l'axe longitudinal par l'intermédiaire de disques intercalaires riches en desmosomes (Figure 7).

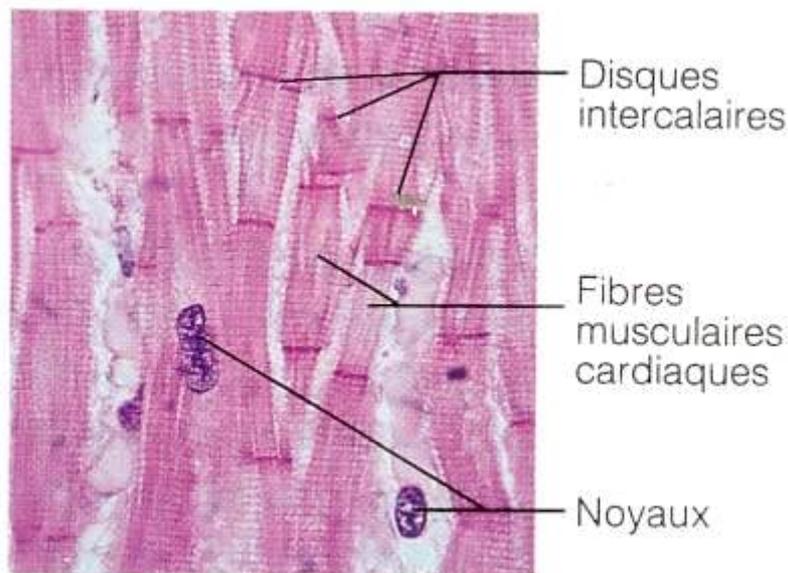


Figure 7 : La cellule musculaire striée myocardique [4]

- Les myofibrilles divergent autour du noyau et laissent, comme dans la cellule musculaire lisse, une région axiale fusiforme dépourvue de matériel contractile et contenant divers organites cytoplasmiques. Cependant, si l'organisation structurale du matériel contractile est globalement similaire dans les deux cas, les cellules cardiaques sont souvent ramifiées et les myofibrilles sont plus courtes que dans les cellules musculaires squelettiques.
- Les mitochondries sont plus nombreuses et les grains de glycogène plus abondants que dans les rhabdomyocytes. De plus, le réticulum sarcoplasmique est considérablement moins développé dans les cellules musculaires cardiaques que dans les cellules musculaires squelettiques, laissant augurer des différences fonctionnelles.

#### → La diversité des récepteurs membranaires

La membrane plasmique comporte de nombreux récepteurs (récepteurs de l'acétylcholine, récepteurs  $\alpha$ -1,  $\beta$ -2 et surtout  $\beta$ -1 de l'adrénaline/noradrénaline, récepteurs de l'angiotensine II, canaux calciques voltage-dépendants, canaux calciques ligand-dépendants,...).

#### → L'absence de jonction neuro-musculaire et donc de plaque motrice

#### → L'existence de dispositifs de jonction cellule-cellule

Des dispositifs de jonction très particuliers assurent en effet la cohésion des cellules myocardiques de l'ensemble du cœur et permettent d'une part la transmission d'une cellule à l'autre de la tension développée par la contraction des myofibrilles et d'autre part la diffusion rapide de l'excitation d'une cellule à l'autre à travers le cœur. Des dispositifs de jonction (ou «traits scalariformes» ou «disques intercalaires» ou «stries intercalaires») sont visibles en microscopie optique aux extrémités de chaque cardiomyocyte sous la forme d'un trait continu globalement transversal mais fait de la succession alternée de segments transversaux et de segments longitudinaux. Ils correspondent aux desmosomes, *zonula adhaerens*, jonctions communicantes visibles au microscope électronique.

- Les desmosomes sont situés indifféremment au niveau des portions transversales ou longitudinales des traits scalariformes ; les filaments intermédiaires de desmine s'y attachent. Les desmosomes permettent une forte adhésion des cellules entre elles et évitent ainsi que les contractions régulièrement répétées ne les détachent les unes des autres.

- Les *zonula adhaerens*, situées dans la portion transversale des disques intercalaires, servent également de jonctions d'ancrage cellule-cellule et constituent la zone de liaison entre l'extrémité des filaments d'actine des derniers sarcomères des cellules myocardiques contigües.
- Les jonctions communicantes, situées dans la portion longitudinale des disques intercalaires, forment des voies de faible résistance permettant la transmission intercellulaire directe des signaux contractiles. Chaque cardiomyocyte présente environ une dizaine de disques intercalaires avec ses voisins et de l'ordre d'un millier de jonctions communicantes au total, chaque jonction communicante regroupant de nombreux canaux intercellulaires.

### 3.2. Différences fonctionnelles

Il existe principalement trois différences fonctionnelles entre le muscle squelettique et le muscle cardiaque.

- ➔ La première est extérieure aux cellules musculaires elles-mêmes : la **commande nerveuse** des *muscles squelettiques* est assurée par les nerfs moteurs, ce qui correspond à une commande volontaire (hors mouvement réflexe). A l'inverse, la régulation nerveuse du *muscle cardiaque* est assurée par les nerfs issus du système sympathique cardioaccélérateur et parasympathique cardiomodérateur (nerf vague ou pneumogastrique X) du système nerveux autonome, ce qui correspond à une commande involontaire. Sans oublier que les cellules cardiaques se contractent rythmiquement en absence de toute influence nerveuse sous l'impulsion des cellules pace-maker.
- ➔ La seconde correspond à une différence dans le **couplage excitation-contraction**. Dans le *muscle squelettique*, l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium (responsable de la contraction) est non seulement le résultat d'un influx de calcium extracellulaire mais surtout d'un efflux de calcium provenant du reticulum sarcoplasmique. Dans le *muscle cardiaque*, cette augmentation de calcium intracellulaire est essentiellement due à un influx de calcium extracellulaire, le reticulum sarcoplasmique étant moins développé.
- ➔ Enfin troisièmement, le *muscle cardiaque* n'est pas tétanisable. La **tétanie** se caractérise par

un plateau de contraction de puissance maximum par suite d'une stimulation à une fréquence ne permettant pas au muscle de se relâcher entre deux contractions. Or, la période réfractaire absolue, qui correspond à la période durant laquelle une cellule excitable qui vient d'être stimulée n'est pas en mesure de répondre à une nouvelle stimulation, est beaucoup plus importante pour les cellules cardiaques que pour les cellules musculaires squelettiques. La cellule musculaire cardiaque a le temps de se relâcher avant d'être en mesure d'être à nouveau stimulée. Il est donc impossible d'obtenir une sommation des contractions qui se traduit par la tétanie. Le muscle cardiaque n'est pas tétanisable au contraire du *muscle squelettique*.

## **B. LA CONTRACTION MUSCULAIRE [1]**

### **1. Les différentes étapes**

On peut distinguer quatre phases au cours de la contraction d'une cellule musculaire :

→ **L'excitation ou la stimulation** qui correspond à l'arrivée du message nerveux sur la fibre musculaire.

#### → **Le couplage excitation/contraction**

Il regroupe l'ensemble des processus permettant de transformer le signal nerveux reçu par la cellule en un signal intracellulaire vers les fibres contractiles.

L'évènement déclenchant de la contraction musculaire est une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium. Au repos, cette concentration est d'environ  $0,1 \mu\text{mol.L}^{-1}$ . Lors d'une stimulation, cette concentration peut grimper jusqu'à  $0,1 \text{ mmol.L}^{-1}$  soit une augmentation d'un facteur 1000. Le couplage excitation-contraction correspond aux mécanismes permettant cette forte augmentation. Dans les muscles squelettiques, cette augmentation est majoritairement due à la libération massive d'ions calcium stockés dans le *réticulum sarcoplasmique*.

L'arrivée d'un potentiel d'action dans la terminaison nerveuse d'un neurone moteur déclenche la **libération du neuromédiateur** (acétylcholine) dans la fente synaptique. Après diffusion dans l'espace intersynaptique, l'acétylcholine va se lier à son récepteur spécifique, le récepteur nicotinique de l'acétylcholine. Celui-ci est un récepteur-canal cationique ouvert par la présence de son ligand. Son ouverture entraîne la **dépolarisation locale de la membrane post-synaptique musculaire**. Le potentiel de plaque excitateur ainsi généré va provoquer la naissance d'une **vague de dépolarisation** propagée sur toute la membrane plasmique musculaire correspondant à un potentiel d'action musculaire. Cette propagation est due à l'ouverture de canaux sodiques et calciques voltages-dépendants selon un déroulement temporel précis. Les canaux calciques impliqués sont les canaux de type L, également appelés **Récepteurs aux DiHydroPyridines (DHPR)**, qui ont comme caractéristique d'être à inactivation lente. On a donc un **influx de calcium extra-cellulaire** augmentant la concentration intracellulaire.

Par ailleurs, la vague de dépolarisation pénètre au cœur de la cellule par l'intermédiaire des tubules transverses. Or, ceux-ci sont au voisinage immédiat des citernes terminales du réticulum sarcoplasmique au niveau des triades : les deux membranes sont distantes d'environ 15 nm. Dans la membrane des citernes terminales du réticulum sarcoplasmique, on trouve le Récepteur à la Ryanodine (RyR) de type 1 RyR1. Cette protéine est un canal calcique qui arrive presque au contact de la membrane des tubules transverses. La dépolarisation de la membrane et l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium due à l'ouverture des DHPR va entraîner l'**ouverture du RyR**. Ce couplage, dont on ne connaît pas encore toutes les subtilités, fait intervenir une interaction directe entre le DHPR activé par la dépolarisation de la membrane et le RyR. Cette interaction, va entraîner l'ouverture du RyR, ouverture qui est également favorisée par le calcium et l'ATP. Apparemment la dépolarisation de la membrane plasmique suffit à provoquer l'ouverture du RyR car le résultat est obtenu même en absence de calcium extra-cellulaire. Le DHPR peut ainsi être considéré comme un senseur de dépolarisation entraînant l'ouverture du RyR probablement grâce au lien direct qui existe entre ces deux types de canaux.

Dans la lumière du réticulum sarcoplasmique, le calcium est stocké à des concentrations pouvant atteindre  $1 \text{ mmol.L}^{-1}$ . Il est en particulier lié à la **calsequestrine**, une protéine soluble spécifiquement localisée dans les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique, qui est capable de lier à basse affinité un nombre important d'ions calcium (50 ions calcium par molécule de calsequestrine). Or, calsequestrine et RyR sont reliés par de la triadine, une protéine soluble. Cette organisation permet un stockage local d'importantes quantités de calcium. L'ouverture des récepteurs de la ryanodine permet un relargage massif du calcium stocké entraînant une élévation très importante de sa concentration cytoplasmique, et ce à proximité immédiate des myofibrilles.

## → La contraction proprement dite

### Mouvement relatif des filaments d'actine et de myosine

La contraction musculaire correspond à un **raccourcissement des sarcomères** dû au glissement relatif des filaments d'actine et de myosine : les deux disques Z délimitant un sarcomère se rapprochent l'un de l'autre (Figure 8). Ce phénomène se produisant simultanément pour tous les sarcomères de la cellule, il en résulte un raccourcissement global de la cellule musculaire selon l'axe longitudinal.

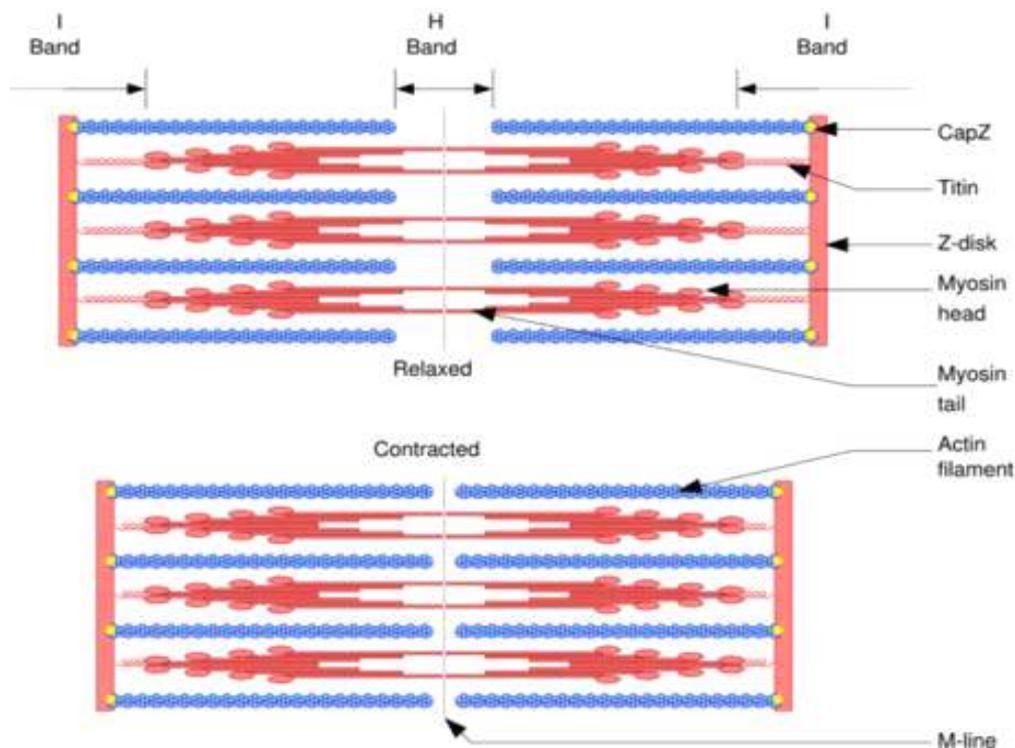


Figure 8 : Diagramme montrant des fibres musculaires relâchées (en haut) et contractées (en bas) [6]

### L'activation par le calcium

Lorsque la **troponine C** (Figure 3) n'est pas liée à du calcium (et en présence de **troponine T** et de **tropomyosine**), la **troponine I** inhibe l'interaction actine-myosine en faisant occuper par la tropomyosine le site d'interaction de la myosine situé sur l'actine. La liaison de calcium sur la troponine C entraîne un changement de conformation de la troponine, ce qui déplace légèrement la tropomyosine qui lui est liée, démasquant ainsi les sites de liaison actine-myosine. On a donc une levée de l'inhibition de la liaison actine-myosine.

### Le cycle ATPasique de l'actomyosine

Quatre étapes sont approximativement distinguées :

- **Au repos**, la myosine est couplée à de l'ADP et à du phosphate inorganique (Pi). Après démasquage des sites de liaison de la myosine portés par l'actine en présence de calcium, les têtes de myosine vont se lier à l'actine.
- Le départ du phosphate inorganique, puis de l'ADP, va stabiliser la liaison actine-myosine et entraîner un **changement de conformation de la myosine**. L'angle que fait la tête de myosine avec la queue allongée va diminuer de 90° à 45°. Myosine et actine étant liées, ce changement de conformation va entraîner un mouvement relatif entre filaments fins et filaments épais. La configuration obtenue, stable en absence d'ATP, est

appelée configuration rigor (elle est à l'origine de la rigidité cadavérique).

- La liaison d'une molécule d'ATP sur la tête de myosine entraîne la **dissociation de la liaison actine-myosine**.
- Enfin l'hydrolyse de cet ATP en ADP + Pi entraîne un **changement de conformation de la myosine** : l'angle formé par la tête et la queue de myosine revient à sa valeur initiale. Au final, la tête de myosine s'est donc déplacée vers l'extrémité "plus" du filament d'actine (située côté strie Z).
- Ce cycle peut se reproduire aussi longtemps que la concentration en calcium reste élevée. A chaque fois, la myosine se fixe un peu plus près de l'extrémité "plus" du filament d'actine, plus près du disque Z. Comme la même chose se produit à l'autre extrémité du filament de myosine, les deux disques Z se rapprochent, ce qui correspond à un **raccourcissement du sarcomère**.

### → La relaxation musculaire

Elle correspond au retour de la cellule musculaire à l'état de repos physiologique : le relâchement du muscle est obtenu par un retour à la valeur initiale de la concentration en calcium intracellulaire.

L'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire ne dure que quelques millisecondes.

Le retour à la situation initiale est rapidement obtenu par l'action convergente de trois phénomènes :

- La **fermeture rapide des canaux calciques**,
- La **liaison du calcium sur différentes protéines** (dont la troponine),
- Le **pompage actif vers la lumière du réticulum sarcoplasmique** par des ATPases calcium-dépendantes appelées Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium-ATPase (SERCA).

On estime que le temps nécessaire pour ramener le taux de calcium intracellulaire à sa valeur de repos est de l'ordre de 30 ms. La **concentration en calcium diminuant**, on a dissociation du calcium lié à la troponine C, ceci entraînant le rétablissement de l'**inhibition exercée par la troponine I sur la liaison actine-myosine**. En conséquence, le muscle se relâche.

## 2. Les spécificités du contrôle de contraction musculaire dans le muscle cardiaque

### → Activité spontanée : les cellules pace-maker

L'ultrastructure du muscle cardiaque est similaire à celle du muscle strié squelettique ainsi que le mécanisme de la contraction contrôlée par le calcium. En revanche, la commande déclenchant la

contraction est totalement différente puisque le muscle cardiaque est capable de se contracter en absence de toute innervation.

On trouve dans le muscle cardiaque, des canaux différents de ceux trouvés dans le muscle squelettique, aussi bien dans la membrane sarcolemmale que dans le réticulum sarcoplasmique. Dans la **membrane sarcolemmale** des cellules pace-maker, cellules localisées dans le centre générateur des battements cardiaques, on trouve un canal très particulier dit « **canal de fuite** ». Ce canal n'est jamais complètement fermé, même si sa conductance est faible, de sorte qu'il laisse en permanence échapper des ions  $K^+$  et entrer des ions  $Na^+$ . Cette fuite entraîne une dépolarisation lente de la membrane plasmique. Lorsque la différence de potentiel transmembranaire passe la valeur seuil d'activation des canaux voltage-dépendants responsables du potentiel d'action, ces canaux vont s'ouvrir, provoquant l'apparition d'un potentiel d'action classique, mais sans intervention d'un neurone excitateur. Le temps nécessaire pour que la dépolarisation atteigne la valeur seuil dicte le rythme endogène de contraction du muscle cardiaque.

Bien sûr, il faut que ce potentiel d'action soit transmis aux autres cellules musculaires cardiaques. Celles-ci étant reliées les unes aux autres par des jonctions communicantes ou **jonctions gap** (type de jonction reliant les cytoplasmes de deux cellules adjacentes par un pore protéique), cette propagation se réalise sans intervention d'un mécanisme particulier, comme si les différentes membranes étaient en continuité.

La vague de dépolarisation suit un trajet bien précis. Prenant naissance dans le **nœud sinusal** localisé au niveau de l'oreillette droite près de l'abouchement de la veine cave supérieure, elle se propage dans tout le myocarde, des oreillettes jusqu'au **nœud auriculo-ventriculaire** situé à la jonction oreillettes-ventricules. Après un court délai, cette vague de dépolarisation va se propager le long du septum auriculo-ventriculaire via le tronc du **faisceau de His**, la **branche droite** et la **branche gauche**, les **fibres de Purkinje**, et enfin dans tout le myocarde ventriculaire à travers les cellules musculaires. L'ensemble nœud sinusal, nœud auriculo-ventriculaire, tronc du faisceau de His et réseau de Purkinje correspond au **tissu nodal** composé de cellules musculaires modifiées.

### → Le couplage excitation-contraction

On trouve dans les cardiomyocytes des isoformes spécifiques du RyR (RyR2 au lieu de RyR1 dans le muscle squelettique) et du DHPR. Leur organisation spatiale en est modifiée, la principale différence étant que ces deux canaux ne sont plus en interaction directe (même s'ils restent à proximité). De ce fait, les DHPR ne peuvent pas provoquer directement l'ouverture des RyR2.

La vague de dépolarisation qui parcourt la membrane plasmique ouvre les DHPR. Des ions calcium extra-cellulaires entrent dans la cellule, provoquant une petite augmentation de la concentration intracellulaire en calcium. Cette augmentation va directement agir sur les RyR2, entraînant leur

ouverture et la libération massive des ions calcium stockés dans le réticulum sarcoplasmique. Ce mécanisme est appelé "Calcium Induce Calcium Release" pour "**Libération du Calcium Induit par le Calcium**". Cela explique une des grosses différences de comportement expérimental entre muscle squelettique et muscle cardiaque : le muscle squelettique continue à pouvoir se contracter en absence de calcium extra-cellulaire (le DHPR activé pouvant directement ouvrir le RyR1), ce qui n'est pas le cas du muscle cardiaque.

## C. LE CANAL SODIQUE

Les échanges de sodium entre la cellule et le milieu extérieur se font à travers des structures protéiques : le sodium entre dans la cellule par des **canaux sodiques voltage-dépendants** et des **canaux sodiques récepteur-dépendants** (récepteurs nicotiniques, NMDA et 5HT3), des **échangeurs**, des **cotransporteurs** ; il en sort grâce à la **pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase**.

Les canaux ioniques au sodium (INa) sont responsables de la dépolarisation lors du potentiel d'action. Les canaux sodiques ont une architecture moléculaire particulière leur conférant des propriétés électrophysiologiques nécessaires à l'accomplissement de leur rôle fondamental pour les cellules excitables (neurones, cellules musculaires striées, cellules neuroendocrines).

### 1. Définition des canaux sodiques dépendants du potentiel

Les canaux sodiques dépendants du potentiel, souvent appelés voltage-dépendants, sont formés par une chaîne polypeptidique de glycoprotéines comportant trois sous-unités transmembranaires avec des résidus tryptophane. En dépit d'une structure de base commune, il existe de nombreuses différences entre les canaux sodiques des différents tissus.

Ces canaux sont donc des protéines transmembranaires qui **détectent le voltage membranaire** et laissent passer des ions Na<sup>+</sup> sous forme d'un petit courant électrique entrant de façon transitoire selon le gradient électrochimique des ions Na<sup>+</sup>. Ces propriétés sont essentielles car elles permettent la montée de la vague de propagation du potentiel d'action (le déplacement de l'influx nerveux).

Les canaux sodiques voltage-dépendants laissent entrer dans la cellule d'autres cations que le sodium mais, du fait de sa concentration très élevée dans le milieu extra-cellulaire, le Na<sup>+</sup> joue le rôle essentiel. La durée d'ouverture d'un canal est de l'ordre d'une milliseconde, temps suffisant pour que 6 000 ions sodium entrent dans la cellule.

Leur ouverture est liée à la **dépolarisation** (Figure 9). La probabilité pour qu'un canal sodique soit ouvert dépend du potentiel : lorsque la différence de potentiel est de - 40 mVolt, le canal est fermé ; lorsque la différence de potentiel est nulle, le canal a une chance sur deux d'être ouvert et lorsque la différence de potentiel atteint + 40 mVolt, les canaux sont ouverts. Ils se referment malgré le maintien de la dépolarisation et passent à l'état dit inactivé. Leur activité peut être modulée par phosphorylation de la partie intracellulaire sous l'influence, par exemple, de la protéine kinase A.

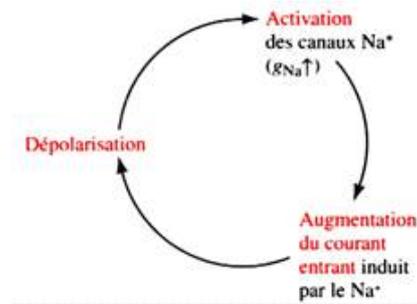


Figure 9 : Boucle de rétroaction des canaux ioniques pour dépolariser la membrane [7]

Plusieurs arguments suggèrent qu'un trouble du fonctionnement des canaux sodiques voltage-dépendants serait à l'origine de diverses dysesthésies et paresthésies, qu'elles soient d'origine médicamenteuse ou non.

Un certain nombre de substances inhibent l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants :

- ➔ des **toxiques** comme la TétrodoToXine (TTX) qui, par son groupement guanidine chargé positivement dans les conditions habituelles de pH, bloque l'entrée du canal,
- ➔ plusieurs **médicaments** qui agissent au niveau cardiaque et neurologique : les anesthésiques locaux, certains antiépileptiques et certains antiarythmiques, notamment ceux de la classe Ib de la classification de Vaughan Williams.

## 2. Structure et propriétés

La famille des canaux ioniques dépendants du voltage comprend les canaux sodium, potassium et calcium. Ces canaux ioniques ont une structure commune faite de 6 segments transmembranaires. Les 6 segments réunis forment un domaine. Un canal ionique fonctionnel est constitué par le groupement de 4 domaines réalisant ainsi un pore ionique appelé aussi sous-unité  $\alpha$ . Les gènes des canaux potassium ne codent qu'un seul domaine, alors que les gènes des canaux sodium et calcium codent les 4 domaines. Il faut donc le produit de 4 gènes pour qu'un canal potassium fonctionnel soit formé. Pour les canaux sodium et calcium, il suffit du produit d'un seul gène.

Les canaux ioniques au sodium (Figure 10) sont de **grosses protéines transmembranaires** que l'on retrouve *à la surface des cellules excitables*. Ils sont composés de trois sous-unités nommées  $\alpha$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$ . La sous-unité  $\alpha$  forme le cœur du canal avec le pore et le senseur au voltage. La sous-unité  $\alpha$  des canaux sodiques possède **quatre domaines**, chacun semblable avec **six segments transmembranaires** nommés S1 à S6. Les deux sous-unités  $\beta$  assistent et modulent les fonctions

de la sous-unité  $\alpha$ .

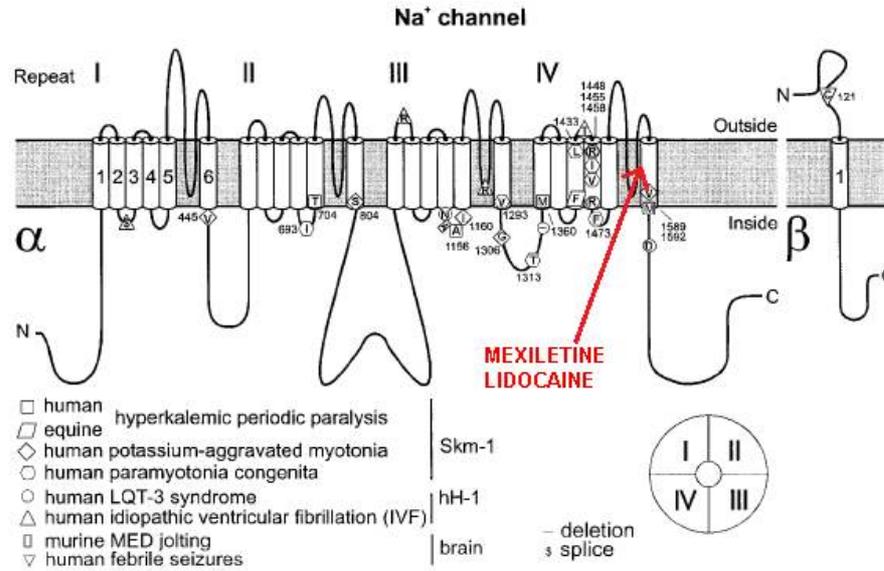
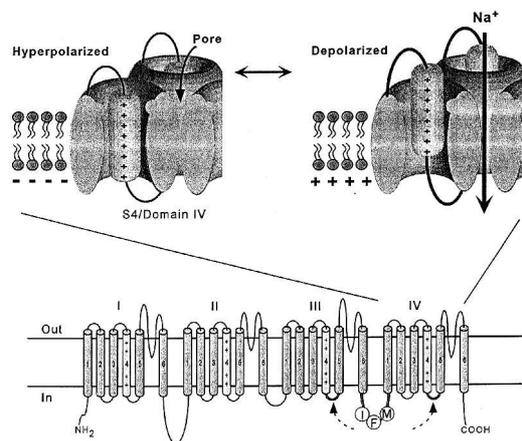


FIG. 3. Subunits of voltage-gated sodium channel.  $\alpha$ -Subunit consists of 4 highly homologous domains (repeats I-IV) containing 2 transmembrane segments each (S1-S6). S5-S6 loops form ion-selective pore, and S4 segments contain positively charged residues conferring voltage dependence to protein. Repeats are connected by intracellular loops; one of them, III-IV linker, contains supposed inactivation particle of channel.  $\beta_1$  and  $\beta_2$  are auxiliary subunits. When inserted in membrane, 4 repeats of protein fold to generate a central pore as schematically indicated on bottom right. To date, mutations have been described for  $\alpha$ -subunits of various species and tissues: human and equine adult skeletal muscle (Skm-1), human heart (hH-1), and murine brain. So far, only 1 mutation has been reported for a sodium channel subunit, i.e., 1 of human brain. Conventional 1-letter abbreviations are used for replaced amino acids whose positions are given by respective numbers of human skeletal muscle channel. Different symbols used for point mutations indicate resulting diseases as explained at bottom left.

Figure 10 : Canal sodium voltage-dépendant [8]

Les canaux sodiques ont des propriétés spécifiques :

- ➔ ils sont dépendants du voltage de la membrane, c'est-à-dire que le taux de dépolarisation de la membrane détermine leur niveau d'activation,
- ➔ ils sont perméables aux ions sodium ( $\text{Na}^+$ ),
- ➔ ils sont activés très rapidement (1-5 millisecondes),
- ➔ ils s'inactivent rapidement après leur ouverture (3-10 millisecondes),
- ➔ les canaux ioniques au  $\text{Na}^+$  causent un courant d'ions  $\text{Na}^+$  entrant (dû au gradient des ions au sodium) qui dépolarise la membrane, ce qui déclenche l'influx nerveux.



**Figure 11** : La sous-unité alpha du canal sodique [9]

La représentation schématique de la sous-unité  $\alpha$  du canal sodique (Figure 11) illustre les détecteurs d'activation S4 et le lieu III-IV qui contribue à une activation accélérée.

La sous-unité alpha du canal sodique voltage-dépendant rencontré chez l'être humain est une structure protéique codée par le **gène SCN5A** comportant 28 exons et situé sur le *locus 3p21 du chromosome 3*.

La protéine codée se trouve principalement dans le muscle cardiaque et est responsable de la phase ascendante initiale du potentiel d'action dans un électrocardiogramme. Des mutations du gène sont associées à un syndrome du QT long de type 3, à un syndrome de Brugada ou à une maladie de la conduction cardiaque et de fibrillation ventriculaire idiopathique. Un épissage alternatif conduit à deux variantes de transcription codant pour des isoformes distinctes qui diffèrent par un seul acide aminé.

Il n'y a généralement qu'une faible corrélation entre la position d'une mutation dans le canal et le phénotype. En effet, des mutations identiques du canal sodium chez des individus différents ou même chez les membres d'une même famille peuvent avoir des expressions cliniques différentes.

Cependant les régions conservées durant l'évolution doivent sans doute jouer un rôle important dans l'expression d'un désordre canalaire et peuvent en partie expliquer la **variabilité phénotypique**.

En outre, d'autres polymorphismes génétiques que ce soit dans le gène ou sur un loci correspondant à un autre canal ionique, et l'effet des autres types de canaux ioniques musculaires sur le potentiel électrique de la membrane plasmique contribuent probablement à l'expression de la maladie. De nouvelles mutations sur le gène SCN4A sont régulièrement répertoriées chez des patients paralytiques [10,11].

Le mécanisme d'action retrouvé chez les canaux sodiques au niveau du muscle strié squelettique, bien que moins étudié, est du même ordre.

## II. LA MEXILETINE

## A. LE MÉCANISME D'ACTION ET LES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE LA MEXILÉTINE [12,13,14]

L'utilisation de la mexilétine pour traiter les syndromes myotoniques repose sur les mêmes propriétés pharmacologiques que son utilisation en cardiologie. Pour la prévention des tachycardies ventriculaires, l'efficacité repose sur une action au niveau du muscle cardiaque, tandis que pour les syndromes myotoniques, l'efficacité repose sur une action au niveau des muscles squelettiques.

### 1. Mécanisme d'action

La mexilétine a pour cible moléculaire la **sous-unité  $\alpha$  du canal sodium** codée par le gène **SCN5A**. La molécule exerce son activité en se fixant sur les canaux sodium ( $\text{Na}^+$ ) **ouverts** (Figure 12), bloquant le flux sodique et s'opposant ainsi à la dépolarisation membranaire [15]. L'efficacité de la mexilétine est essentiellement due au blocage des courants tardifs de sodium ( $\text{Na}^+$ ) persistants du canal ouvert, qui peuvent survenir durant des conditions pathologiques variables [16]. Le blocage exercé augmente avec la fréquence de l'activité membranaire (**inhibition fréquence dépendante**). Ainsi, la mexilétine est essentiellement active dans les syndromes myotoniques sur le blocage membranaire des *fibres musculaires soumises à des décharges répétitives* (comme le sont les muscles striés squelettiques).

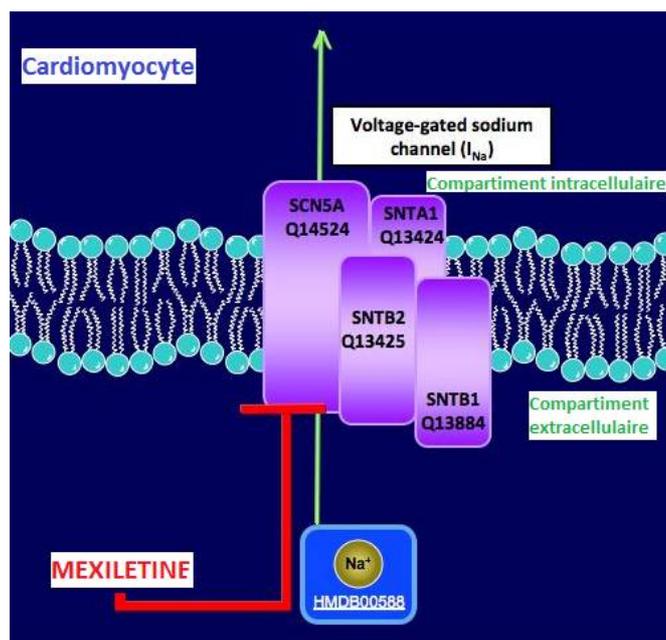


Figure 12 : Mécanisme d'action de la mexilétine [13]

## **2. Propriétés pharmacologiques**

En neurologie, la mexilétine améliore les symptômes myotoniques en diminuant la raideur musculaire par **réduction du délai de décontraction musculaire**. Au niveau cardiaque, la mexilétine est un **antiarythmique** appartenant au groupe **Ib** de la classification de Vaughan Williams. Elle possède des effets électrophysiologiques similaires à la **lidocaïne** et au **tocaïnide**.

Au niveau cardiaque, le mécanisme d'action de la molécule présente les caractéristiques suivantes :

- un effet anti-arythmisant et antifibrillant,
- une réduction de la vitesse maximale de dépolarisation de la cellule cardiaque par diminution de la conductance sodique dite rapide,
- un potentiel de repos inchangé et durée du potentiel d'action peu modifiée ou raccourcie,
- une absence d'effet sur le système sympathique,
- aucune action sur la fréquence cardiaque,
- un léger effet inotrope négatif,
- un allongement du temps de conduction infranodal, surtout si celui-ci est déjà augmenté à l'état basal.

La classification de Vaughan Williams classe les antiarythmiques en fonction de l'action sur la cinétique transmembranaire des ions ( $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ) ou en fonction de l'effet sur le système nerveux autonome. Quatre classes sont répertoriées :

- la classe I (Figure 13) comprend les médicaments qui diminuent la vitesse de conduction et dont le point d'impact essentiel est le canal sodique (en inhibant le flux sodique entrant).
- la classe II comprend les  $\beta$ -bloquants qui inhibent l'action des catécholamines.
- la classe III, les médicaments qui prolongent la durée du potentiel d'action principalement en ralentissant la sortie de potassium (en inhibant le flux potassique sortant).
- la classe IV, les inhibiteurs calciques qui inhibent le canal calcique lent.

Les **antiarythmiques de la classe I** inhibent l'entrée du sodium par les canaux voltage-dépendants, ralentissent la vitesse de dépolarisation rapide appelée phase 0, ce qui conduit à une **diminution de la vitesse de conduction**. En fonction de leurs *effets sur la vitesse de repolarisation* liée le plus souvent à la **sortie de potassium**, on les subdivise en trois sous-classes **Ia, Ib, Ic**.

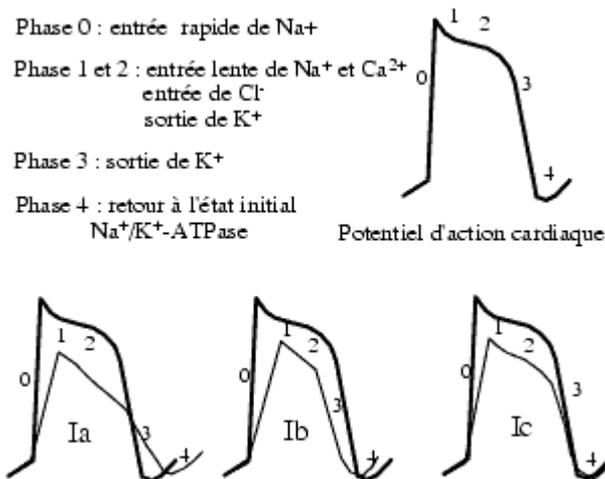


Figure 13 : Effets des antiarythmiques de la classe I sur le potentiel d'action cardiaque [12]

La durée du potentiel d'action peut être **prolongée** par *inhibition de la sortie de potassium* mais aussi par *prolongation de l'entrée de sodium* par les canaux sodiques lents. Des anomalies portant sur ces deux mécanismes peuvent être à l'origine d'un **Syndrome du QT long** (LQTS).

Les médicaments de la classe Ib, outre leur effet sur les canaux sodiques voltage-dépendants, **accélèrent la repolarisation cellulaire** en favorisant la sortie de potassium, et diminuent la durée du potentiel d'action et la période réfractaire. Ce sont la **lidocaïne**, la **phénytoïne**, la **mexilétine** ou le **tocaïnide**.

La lidocaïne et la mexilétine agissent sur le potentiel d'action : elles ralentissent, surtout à dose élevée, la **dépolarisation diastolique rapide** (phase 0) et raccourcissent la **durée du potentiel d'action** en accélérant la repolarisation.

Elles ont un **effet inotrope négatif** et un **effet vasodilatateur périphérique**. Leur action est immédiate et de courte durée.

La concentration thérapeutique de lidocaïne dans le plasma est de l'ordre de 5 mg/L, celle de mexilétine est comprise entre 0,75 et 1,5 mg/L selon le Professeur Allain P [12].

La mexilétine se lie préférentiellement aux **canaux sodiques voltage-dépendants** (à la sous-unité  $\alpha$ ) dans leur état inactif, inhibant le courant de sodium (I-Na) responsable de la phase de dépolarisation rapide du potentiel d'action du cardiomyocyte. L'inhibition du flux de sodium (I-Na) augmente le seuil d'excitabilité des cellules. Les effets stabilisants de membrane de la mexilétine provoquent une légère diminution de la durée du potentiel d'action.

La molécule a été développée comme une alternative à la lidocaïne, qui est soumise à un métabolisme hépatique rapide et à une courte demi-vie de seulement 15-30 minutes. La mexilétine est sujette à un moindre effet de premier passage hépatique, comparativement à la lidocaïne.

## B. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINETIQUES

### 1. Structure de la mexilétine

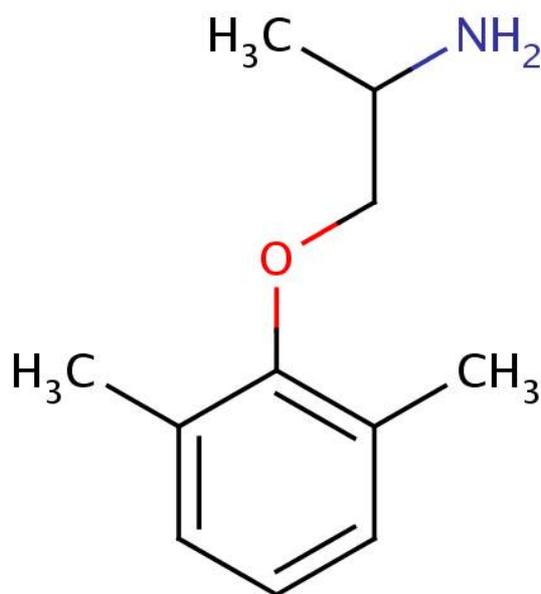


Figure 14 : Structure moléculaire de la mexilétine [14]

La mexilétine, de nom chimique, selon l'*International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), «1-(2,6-diméthylphénoxy)propan-2-amine» (Figure 14) et de formule chimique C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO est une amine comportant une fonction phénoxy. Elle est référencée sous le numéro de la banque de données de Chemical Abstracts Service (CAS) 31828-71-4.

### 2. Pharmacocinétique (cf. Annexe 2)

La mexilétine est utilisée sous forme de chlorhydrate de mexilétine et est administrée par voie orale. La forme pharmaceutique actuelle est une gélule dosée à 200 mg de chlorhydrate de mexilétine.

## ***2.1. Absorption***

Après administration par voie orale, la mexilétine est rapidement et presque complètement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Chez le sujet sain, sa biodisponibilité absolue est d'environ 80%. Le taux plasmatique maximal est atteint environ 2 à 3 heures après administration d'une gélule.

Pour les doses variant de 100 à 600 mg, les concentrations plasmatiques de mexilétine augmentent proportionnellement à la dose. Il n'a pas été observé d'accumulation notable de mexilétine après administration répétée.

## ***2.2. Distribution***

La mexilétine se distribue rapidement et largement dans l'organisme. Le volume de distribution varie de 5 à 9 l/kg.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 55%.

La mexilétine traverse la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel.

## ***2.3. Métabolisme***

La mexilétine est fortement métabolisée (90 % de la dose) au niveau hépatique en métabolites inactifs. Les réactions métaboliques observées sont des hydroxylations, désalkylations, désaminations, N-oxydation et glucuroconjugaisons. Les principaux métabolites sont la p-hydroxymexilétine, l'hydroxyméthylmexilétine et la N-hydroxymexilétine. La carbamoyl-glucuronidation est une autre voie métabolique majeure de la mexilétine (environ 30% de la dose). La molécule est métabolisée par les enzymes CYP1A2 et CYP2D6.

L'administration prolongée de mexilétine n'a pas révélé de potentiel d'induction enzymatique.

## ***2.4. Elimination***

L'excrétion se fait essentiellement par voie rénale (90% de la dose dont 10% sous forme inchangée). L'élimination de la mexilétine se fait essentiellement par voie métabolique. Sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 10 heures (5 à 12 heures).

### **3. Etudes posologiques**

Les doses quotidiennes utilisées en cardiologie sont habituellement comprises entre 600 et 800 mg. Les doses utilisées pour le traitement des syndromes myotoniques, qui reposent sur l'expérience clinique, sont très proches ; elles sont comprises entre 200 et 600 mg par jour selon l'intensité des symptômes cliniques, qui peuvent notamment varier en fonction de la température extérieure chez certains patients. La dose de 600 mg/jour semble la plus adaptée selon Lucetti C *et al.* [17].

## **C. DONNÉES TOXICOLOGIQUES**

### **1. Toxicité générale (cf. Annexe 2)**

Les études standards de toxicologie réglementaire ont été effectuées pour la demande d'AMM initiale dans les années 1970, incluant génotoxicité, toxicologie de la reproduction, cancérologie.

Dans les études menées après administration intra-veineuse pendant un mois, la dose dénuée d'effet toxique « No Observed Effect Level » (NOEL) était de 5 mg/kg chez le rat, 8mg/kg chez le lapin, 3 mg/kg chez le chien et 4,5 mg/kg chez le singe.

Les principaux symptômes observés chez le rat et/ou le chien en cas de surdosage sont des vomissements, la diarrhée, le tremblement, l'ataxie, les convulsions et la tachycardie.

### **2. Effets indésirables (cf. Annexe 2)**

Plusieurs effets indésirables peuvent être rencontrés lors de l'utilisation de la mexilétine : collapsus, blocs auriculo-ventriculaires de tous degrés, parfois syncopaux, leucopénie, convulsions. De nombreux autres effets indésirables sont également répertoriés tels que somnolence, nystagmus, paresthésies, ataxie, vision floue, palpitations, épigastalgies, tremblement, céphalées, éruptions cutanées, vomissements, sensations vertigineuses, dyspepsies.

Certains effets indésirables, bien que non sérieux, tels que nausées, rashes cutanés, brûlures œsophagiennes, congestion nasale, peuvent cependant perturber l'observance du traitement lors d'une utilisation de la mexilétine sur le long terme selon Kratz R *et al.* [18]. D'autres effets sont rares mais potentiellement graves, voire fatals.

La mexilétine peut provoquer la survenue d'une arythmie ou aggraver une arythmie préexistante diagnostiquée ou non. Un **bilan cardiologique** et un **ÉlectroCardioGramme** (ECG) (Figure 15) sont recommandés avant la mise en route du traitement [19] et, au cours du traitement selon une périodicité adaptée à chaque patient.

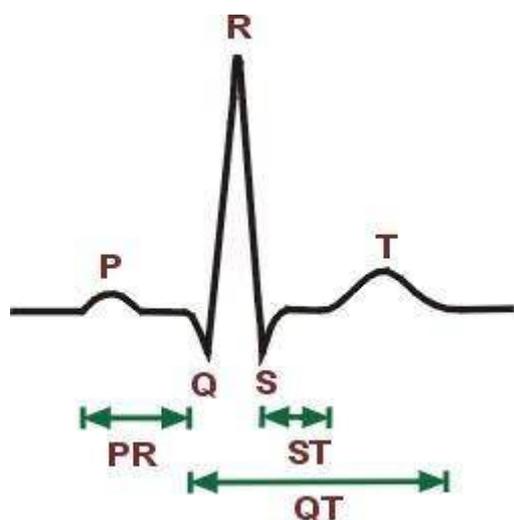


Figure 15 : Tracé d'un électrocardiogramme (ECG) normal [20]

En effet, compte tenu de l'effet pro-arythmogène des antiarythmiques de classe I dont fait partie la mexilétine, notamment à l'étage ventriculaire, l'utilisation de ce traitement chez les patients traités pour une myotonie justifie un bilan cardiaque approfondi avant l'instauration du traitement, précocement pour évaluer la bonne tolérance cardiologique, puis de manière répétée au cours du suivi.

Il semble par ailleurs que certains syndromes myotoniques, qui seront développés ultérieurement, présentent des atteintes cardiaques. Les dystrophies myotoniques de type 1 et 2 semblent en effet associées à un risque accru de complications rythmiques et conductives. Le rapport bénéfice risque doit être discuté au cas par cas en fonction du bénéfice sur la myotonie et du risque de complications rythmiques.

### **3. Précautions d'emploi**

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité de la molécule chez l'enfant, il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament chez cette population de patients.

#### **→ Insuffisants rénaux :**

Peu de données sont disponibles dans ce groupe. Toutefois, l'exposition systémique à la mexilétine ne semble pas modifiée chez l'insuffisant rénal léger ou modéré. Aucune adaptation posologique ne semble devoir s'imposer chez ces patients. La demi-vie d'élimination semble être légèrement plus longue chez l'insuffisant rénal sévère ou en stade terminal (Cl cr <10 ml/min), l'utilisation de la

mexilétine chez les patients avec une insuffisance rénale sévère est déconseillée.

→ **Insuffisants hépatiques :**

Peu de données sont également disponibles dans ce groupe. Toutefois, des études conduites chez un petit effectif de patients cirrhotiques montrent une augmentation notable de l'exposition systémique à la mexilétine comparativement à celle observée chez le sujet sain (non cirrhotique). La clairance totale est diminuée d'un facteur 4 environ. La demi-vie et l'Aire sous la courbe de la concentration plasmatique de la mexilétine en fonction du temps (AUC) sont augmentées d'un facteur 3 à 4 environ.

Ces observations ne permettent pas de définir des règles d'adaptation posologique dans cette population en raison de l'absence de données fiables d'exposition systémique en fonction du grade de l'insuffisance hépatique. L'utilisation de la mexilétine chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée se fera avec précaution. En l'absence de données, l'utilisation de la mexilétine chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère est déconseillée. Le métabolisme et l'élimination de la molécule sont retardés chez les patients ayant une cirrhose hépatique décompensée.

La précaution doit donc s'imposer lors de l'utilisation de la mexilétine chez les patients insuffisants hépatiques.

## **D. UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES**

La mexilétine, commercialisée sous la forme de gélules de 200 mg de chlorhydrate de mexilétine, est administrée par voie orale. Elle est utilisée sous une forme salifiée (même si seule la mexilétine possède une activité pharmacologique, les posologies sont exprimées en chlorhydrate de mexilétine). Les doses quotidiennes utilisées en cardiologie sont habituellement comprises entre 600 et 800 mg. Les doses utilisées pour le traitement des syndromes myotoniques reposent sur l'expérience clinique. Elles sont très proches de celles utilisées en cardiologie puisqu'elles sont comprises entre 200 et 600 mg par jour selon l'intensité des symptômes cliniques, qui peuvent notamment varier en fonction de la température extérieure chez certains patients.

La mexilétine est utilisée depuis 1979 à grande échelle, en France et dans de nombreux autres pays, pour le **traitement préventif de certaines formes de tachycardies ventriculaires (TV) (AMM)**, pour le traitement des douleurs neuropathiques chez le diabétique au Japon (AMM), mais aussi dans une moindre mesure en raison de leur rareté, dans le syndrome du QT long de type 3 (hors AMM) et pour le **traitement des syndromes myotoniques (hors AMM jusqu'à octobre 2010)**. La mexilétine est en effet prescrite par la quasi-totalité des équipes médicales spécialistes des myotonies depuis sa mise sur le marché et reste aujourd'hui considérée comme un traitement de référence de ces maladies orphelines (meilleur rapport bénéfice/risque).

### **1. La prévention de certaines formes de tachycardies ventriculaires (AMM) et dans le syndrome du QT long de type 3 (hors AMM)**

#### ***1.1. La tachycardie ventriculaire [21]***

Elle est liée à un état d'excitation anormal des ventricules cardiaques entraînant l'émission de plus de 3 extrasystoles ventriculaires (complexes QRS élargis) à une fréquence supérieure à 100 par minute. La tachycardie ventriculaire est caractérisée au plan électrocardiographique par sa morphologie (monomorphe ou polymorphe) et sa stabilité (soutenue plus de 30 secondes ou non soutenue).

### a . *Physiopathologie*

Une tachycardie ventriculaire est une tachycardie dont l'origine est située en dessous de la bifurcation du faisceau de His. L'influx chemine donc entièrement dans le myocarde ventriculaire, en aval du faisceau de His. La TV représente le type même de l'urgence cardiologique. Sa gravité provient de sa fréquente mauvaise tolérance hémodynamique, et du risque toujours possible de transformation en fibrillation ventriculaire et de mort subite.

Cliniquement, il existe un **extrême polymorphisme**, allant des formes paucisymptomatiques aux formes très mal tolérées. Le pronostic de ces tachycardies est essentiellement lié à la cardiopathie causale.

### b . *Symptomatologie*

Elle est **très variable** selon les types de TV. Elle dépend essentiellement de la cardiopathie sous-jacente et de la fréquence cardiaque. Souvent, le début de la crise est marqué par :

- des **palpitations**,
- une **dyspnée**,
- un **malaise lipothymique**,
- des **vertiges**, ou même une syncope inaugurale, signe de gravité.

La tolérance hémodynamique est variable, le plus souvent mauvaise, avec hypotension artérielle systémique ou choc périphérique. Les TV mal tolérées peuvent s'accompagner de douleurs thoraciques de type angineux, du fait d'une insuffisance coronarienne fonctionnelle.

Elles peuvent être mal tolérées sur le plan hémodynamique et l'évolution peut se faire vers l'insuffisance cardiaque aiguë ou l'arrêt circulatoire.

A l'examen clinique, on note une tachycardie régulière et rapide, entre 110 et 240 pulsations/minute. La tension artérielle systémique est souvent basse et pincée. Exceptionnellement, on arrive à distinguer une dissociation entre le pouls et les battements jugulaires, ces derniers étant plus lents.

### c . *Incidence et prévalence*

Dans l'immense majorité des cas, les tachycardies ventriculaires viennent compliquer l'évolution d'une cardiopathie organique sévère. Leur survenue marque un tournant dans l'évolution de la maladie. Il existe néanmoins des formes idiopathiques bénignes. Les TV peuvent survenir à l'issue d'un infarctus myocardique, à la suite d'une intoxication médicamenteuse, surtout en cas de

déplétion potassique (intoxication digitalique, prise d'antiarythmiques), suite à une dysplasie ventriculaire droite. D'autres étiologies peuvent également être à l'origine de TV : les cardiopathies valvulaires, le prolapsus valvulaire mitral, les cardiomyopathies, certaines cardiopathies congénitales. Les TV peuvent également survenir tardivement après correction chirurgicale d'une cardiopathie ou après un dysfonctionnement de pacemaker.

### ***1.2. Le syndrome du QT long de type 3***

Le syndrome du QT Long de type 3 est un syndrome phénotypiquement et génétiquement hétérogène qui se caractérise par un **allongement de l'espace QT** sur l'ECG de surface (Figure 16).

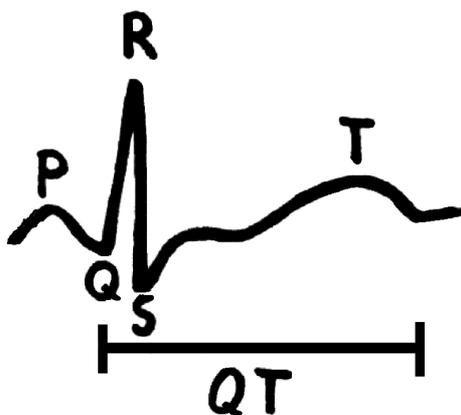


Figure 16 : Croquis d'un ECG représentant un QT long

Le LQTS de type 3 est une pathologie génétique affectant les canaux sodiques et menaçant la vie du patient. La forme de type 3 constitue la forme la plus rare de LQTS selon Lehmann-Horn F & Jurkat-Rott K [8].

#### *a . Physiopathologie*

Le syndrome repose sur la mesure de l'intervalle QT sur l'ECG : durée entre le début de l'onde QRS, synchrones de la dépolarisation des ventricules, et la fin de l'onde T, correspondant à la repolarisation des ventricules.

La forme LQT3 a été démontrée comme étant corrélée au **gène SCN5A** qui code la sous-unité  $\alpha$  du principal canal  $\text{Na}^+$  cardiaque. Les analyses moléculaires révèlent des mutations dans des domaines qui sont homologues à ceux retrouvés mutés dans les canalopathies du muscle squelettique [8]. Une

mutation spécifique, SCN5A-ΔKPQ est associée avec des réouvertures répétitives du canal Na<sup>+</sup> prolongeant le courant entrant. Ce courant vers l'intérieur dominant est visible sur l'ECG par des prolongations de l'onde QT. La **mexilétine** tout comme la **flécainide**, puissants bloqueurs de l'ouverture du canal Na<sup>+</sup>, sont de bons candidats médicaments pour ce type de pathologie.

De nombreuses publications d'électrophysiologie cellulaire sont répertoriées concernant le traitement du LQT3. Tian XL *et al.* ont réalisé une cartographie optique des arythmies ventriculaires chez des souris LQTS avec une mutation SCN5A-N1325S [22].

### b . Symptomatologie

**De nombreux sujets restent asymptomatiques.** La symptomatologie se caractérise par un allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme de surface associé à un risque élevé de torsades de pointe ou de fibrillation ventriculaire pouvant entraîner syncope et mort subite. Le typage de l'anomalie génétique, permettant la classification des 3 différents types de LQTS : **LQT1**, **LQT2** et **LQT3** (Tableau 1), est intéressant dans un but pronostic, certaines mutations étant plus graves que d'autres. De même, certaines mutations peuvent présenter des manifestations cliniques spécifiques.

Variable	Genetic Subtype		
	LQT1	LQT2	LQT3
Disease-associated gene	KCNQ1	KCNH2	SCN5A
In vitro effect	Decreased I <sub>Ks</sub>	Decreased I <sub>Kr</sub>	Increased plateau I <sub>Na</sub>
Setting of arrhythmia†	Emotional or physical stress, swimming, diving	Emotional or physical stress, sudden loud noise	Rest, sleep
Typical resting ECG‡	Broad T wave	Low-amplitude T wave with notching	Long isoelectric ST segment
ECG at onset of arrhythmia§	No pause	Pause	Not established
QT change with exercise	Failure to shorten	Normal	Supranormal
QT shortening with mexiletine¶	No	No	Yes
Clinical response to beta-blockers	Yes	Less than LQT1 response	Uncertain

\* ECG denotes electrocardiogram, I<sub>Kr</sub> the rapid component of the delayed rectifier current, I<sub>Ks</sub> the slow component of the cardiac delayed rectifier current, and I<sub>Na</sub> the cardiac sodium current.

† Data are from Schwartz et al.<sup>4</sup>

‡ These are typical patterns, but exceptions and variants are well recognized. Data are from Moss et al.<sup>5</sup>

§ Data are from Tan et al.<sup>6</sup>

¶ Data are from Schwartz et al.<sup>7</sup>

|| Data are from Priori et al.<sup>8</sup>

Tableau 1 : Classification des différents types de LQTS [23]

### *c . Incidence et prévalence*

Les estimations de la prévalence du syndrome du QT long varient de 1/5000 personnes à 1/20000 personnes selon les auteurs Schwartz PJ. *et al.* [24]. La forme LQT3 concernerait 4 à 5 % des cas [25].

### **1.3. Traitement de ces troubles**

#### *a . Les différents moyens thérapeutiques dans le traitement de la TV*

La mexilétine est **assez peu utilisée** dans le traitement des tachycardies ventriculaires pour lesquelles le traitement de la crise est distinct du traitement préventif.

#### *i . Traitement curatif des crises*

Il s'agit d'un traitement d'urgence, étant donné le risque toujours possible de dégénérescence en fibrillation ventriculaire et mort subite.

Trois moyens sont disponibles :

- Les **antiarythmiques** : de nombreux antiarythmiques peuvent être efficaces ; le plus souvent on utilise la **lidocaïne** (XYLOCAÏNE®), en injection intraveineuse de 1 mg/kg. L'**amiodarone** (CORDARONE®) peut lui être associée ou utilisée seule, surtout lorsque la tachycardie ventriculaire est rapide ou qu'il existe une mauvaise fonction ventriculaire gauche sous-jacente. La mexilétine a également été utilisée comme le mettent en évidence les auteurs Inoue K [26] et Arvind Shah & Schwartz H [27], notamment sous forme injectable (250 mg/10 ml). La molécule représente un traitement antiarythmique qui a quelques effets bénéfiques dans la tachycardie supraventriculaire soutenue et qui est très utile dans le traitement des tachycardies ventriculaires avec le risque d'une fibrillation ventriculaire et d'une mort subite d'après Molina L *et al.* [28]. Cependant, compte tenu des **risques encourus par les patients** et des **avancées thérapeutiques en cardiologie**, la mexilétine n'est plus prescrite pour traiter les TV. La forme injectable de la mexilétine a été retirée du marché il y a plusieurs années ; la décision de ne plus commercialiser la

mexilétine en traitement curatif des TV a été prise par les autorités : l'indication en cardiologie a été récemment abrogée, à la suite de la décision initiale d'arrêt de commercialisation par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM.

- Le **choc électrique externe** est une technique sûre de réduction des troubles du rythme, et nécessite la délivrance d'une énergie de 300 joules environ chez l'adulte. Cette méthode doit être utilisée d'emblée en cas de collapsus cardiovasculaire, d'arrêt circulatoire ou à chaque fois que la mauvaise tolérance neurologique entraîne une perte de connaissance.
- Enfin, la **stimulation endocavitaire** est une autre méthode de réduction des troubles du rythme. Elle nécessite que la tachycardie soit suffisamment bien tolérée pour que le patient ait le temps d'être transféré en milieu spécialisé. La sonde peut alors être laissée en place pendant quelques jours pour réduire d'éventuelles récurrences.

## ii . Traitement préventif des crises

Le traitement préventif pose le problème de l'évaluation de l'efficacité du traitement antiarythmique qu'il est difficile d'apprécier. Cependant, depuis peu, avec les connaissances engrangées en la matière, la génétique peut jouer un rôle dans la détermination d'une susceptibilité aux arythmies et dans l'efficacité du traitement pharmacologique comme le précisent les auteurs Clancy CE *et al.* [29].

Plusieurs moyens thérapeutiques préventifs sont utilisés :

- La molécule la plus souvent utilisée est l'**amiodarone**, du fait de son efficacité d'une part, et d'autre part, de sa bonne tolérance en cas de dysfonction ventriculaire gauche sévère. Le nouvel antiarythmique multiclasse **dronadérone** (MULTAQ®), dérivé chimique présentant un profil similaire à celui de l'amiodarone, serait également de plus en plus utilisé.
- Les **antiarythmiques de la classe Ic ou Ib** (mexilétine, tocainide) sont également efficaces [22] mais plus difficiles à manier, du fait d'une part de leur effet proarythmogène, et d'autre part de leur effet inotrope négatif. Certains essais thérapeutiques et études ont porté sur la prévention des troubles du rythme ventriculaire par la mexilétine en phase aiguë d'IDM comme en attestent les thèses de doctorat en médecine des auteurs Sabine Margerit [30] et

Lionel Guerbau [31]. Une étude clinique multicentrique a été menée pour comparer la sécurité et l'efficacité de la mexilétine avec le disopyramide phosphate dans le traitement des arythmies ventriculaires. Une autre étude a consisté à tester l'effet antiarythmique du tocaïnide [32]. De plus, en raison de son effet ouvreur de canaux potassiques ATP sensibles, la mexilétine pourrait, selon l'auteur Inuo K *et al.*, également avoir une propriété cardioprotectrice [33]. Cependant, d'autres antiarythmiques de la classe 1 ont été testés dans l'essai CAST, randomisé multicentrique en double aveugle, pour le traitement des troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans. L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels sous ces médicaments a été supérieure à celle observée dans le groupe contrôle sous placebo. Comme pour les autres antiarythmiques de classe 1, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique de la mexilétine dans le traitement des troubles du rythme en termes de survie ou de mort subite.

- ➔ Les **β-bloquants** sont souvent utilisés à petites doses, en association avec l'amiodarone, notamment chez le coronarien.
- ➔ Parfois, la **chirurgie** permet l'ablation du foyer arythmogène, notamment lorsqu'il existe un anévrisme ventriculaire gauche post-infarctus ou lorsque les TV sont très récidivantes, et impossibles à contrôler par les antiarythmiques ou la pose d'un défibrillateur.
- ➔ Lorsque le traitement antiarythmique, et/ou la chirurgie sont insuffisants, on peut être amené à proposer la mise en place d'un **défibrillateur automatique implantable**. Les indications sont réservées à des patients présentant des troubles du rythme ventriculaire graves, mal tolérés sur le plan hémodynamique, survenant de façon épisodique. Il s'agit en effet d'un traitement palliatif, permettant la délivrance automatique d'une cardioversion, lorsque les antiarythmiques sont insuffisants.

**La mexilétine n'est plus prescrite en prévention des TV.** La décision de ne plus commercialiser la mexilétine en traitement préventif des TV a été prise par les autorités : l'indication en cardiologie a été récemment abrogée, à la suite de la décision initiale d'arrêt de commercialisation par BOEHRINGER INGELHEIM.

### *b . Les différents moyens thérapeutiques dans le traitement du syndrome du QT long de type 3 [34]*

Les objectifs du traitement du syndrome du QT long congénital sont de prévenir la survenue des troubles du rythme ventriculaires responsables des accidents syncopaux et de mort subite.

Le traitement du syndrome du QT long congénital est basé sur l'expérience clinique, sur les mécanismes de déclenchement des troubles du rythme et diffère selon le type de LQTS.

Alors que les  $\beta$ -bloquants (à l'exception du sotalol qui est contre-indiqué du fait de son effet propre sur la repolarisation) sont indispensables dans le traitement des LQT1, 2 et 4, ils seraient moins appropriés dans le traitement des LQT3. Pour ce dernier type de LQTS, un traitement inhibiteur des canaux sodiques par les antiarythmiques de classe Ib semble en revanche efficace selon les auteurs Schwartz PJ *et al.* [35] (éventuellement associé à la mise en place d'un stimulateur cardiaque).

La caractérisation de l'anomalie génétique permettrait une adaptation du traitement, et notamment de savoir si la mexilétine a la capacité de réduire le segment QT ou encore si un éventuel traitement  $\beta$ -bloquant est efficace en fonction du type de la mutation génétique comme le suggère Roden DM [23].

Le traitement des LQTS repose essentiellement sur :

- ➔ Les  **$\beta$ -bloquants** qui sont indiqués pour les LQTS de types 1, 2 et 4. Ces médicaments ont pour but d'éviter les effets liés à l'augmentation du tonus adrénergique, ils ne diminuent pas l'intervalle QT mais diminuent le risque de complications. Il est souhaitable d'utiliser des substances à demi-vie longue et surtout d'obtenir une parfaite observance de la part du patient. La stellectomie gauche peut être proposée en cas d'échec du traitement  $\beta$ -bloquant (ce qui est rare). Cependant, même si le traitement typique du LQTS est un traitement au long cours avec  $\beta$ -bloquants, chez les patients présentant un LQT3 avec mutations dans le gène du canal sodique cardiaque, le traitement par mexilétine peut avoir des avantages comme le soulignent les auteurs Ulmer *et al.* [36]. En effet, comme indiqué par les auteurs Shimizu *et al.*, les  $\beta$ -bloquants, qui sont efficaces dans le LQT1, moins dans le LQT2, sont en revanche sans effet protecteur dans le LQT3 [37].
  
- ➔ Les **antiarythmiques de classe Ib**, dont la **mexilétine**, qui diminuent la durée du potentiel d'action, sont indiqués pour le LQTS de type 3 selon Ruan *et al.* [38]. La mexilétine, qui raccourcit significativement l'intervalle QT chez les patients présentant un LQTS de type 3, comme le soulignent Shimizu W & Antzelevitch C [39], semble en effet plus efficace que

les  $\beta$ -bloquants pour réduire l'intervalle QT dans le LQT3. Il est cependant difficile de juger l'efficacité réelle de la mexilétine dans cette indication étant donné la faible prévalence de la pathologie et le nombre réduit d'études cliniques ayant recours au médicament pour le traitement du LQT3. En réduisant la dispersion transmurale de repolarisation et en prévenant le développement des torsades de pointes dans les 3 modèles de LQTS, la molécule peut également avoir un rôle en tant que thérapie adjuvante chez les LQT1 et LQT2 [37]. Selon Priori SG *et al.*, la molécule semble cependant avoir moins d'effet chez les patients LQT2 [40].

→ L'**antiarythmique de classe Ic flécaïnide** est également utilisé dans le traitement du LQTS de type 3, particulièrement pour les patients présentant la mutation SCN5A- $\Delta$ KPQ comme en attestent les auteurs Moss AJ *et al.* [41] et Windle JR *et al.* [42] ou encore la mutation du gène SCN5A : D1790G d'après les auteurs Benhorin J *et al.* [43].

Parallèlement au traitement médicamenteux et en association, d'autres solutions thérapeutiques peuvent être proposées :

→ Un **stimulateur cardiaque**, réglé à une fréquence de base suffisamment élevée, peut être indiqué quand la fréquence cardiaque spontanée est très lente et quand la bradycardie favorise la survenue des troubles du rythme. Il est surtout employé dans le traitement du LQT4.

→ Un **traitement visant à augmenter la kaliémie**, employé dans le traitement du LQT2.

→ Dans des cas rares, un **défibrillateur implantable** a pu être proposé comme l'évoquent les auteurs Divekar A & Soni R [44]. Il s'agit du seul traitement efficace disponible à ce jour pour le syndrome de Brugada, qui, comme le LQT3, est une canalopathie sodique causée par la mutation du gène SCN5A et est caractérisé par un sus-décalage du segment ST. La mexilétine n'a pas d'effet sur ce syndrome selon Khan IA & Nair CK [45].

Il faut également tenir compte du fait que de nombreux sujets restent asymptomatiques [23] ou que le LQTS peut-être pris pour une autre pathologie comme une épilepsie comme le mentionnent les auteurs Chuang WY *et al.* [46], il est ainsi difficile de déterminer quels sont les sujets qui doivent être traités.

Il faut par ailleurs proscrire tout traitement non strictement nécessaire chez les patients présentant

un LQTS. Les médicaments pouvant prolonger la durée de l'espace QT, potentiellement dangereux, sont en effet très nombreux (antibiotiques, antiallergiques, antifongiques, antipsychotiques...).

### c . *La place de la mexilétine*

La mexilétine est de nos jours très peu utilisée dans le traitement des tachycardies ventriculaires. Elle peut être utilisée dans le traitement du LQT3. De nouvelles molécules antiarythmiques plus performantes existent dorénavant sur le marché. De plus, comme évoqué ci-dessus, des grands essais cliniques ont conduit à revoir à la baisse l'efficacité des antiarythmiques de classe 1 et entre autres de la mexilétine.

La place de la mexilétine pour le traitement du LQT3 reste à évaluer. Selon certaines études, elle constitue un traitement très efficace pour le traitement de cette pathologie comme le soulignent les auteurs Wang HW *et al.* [47]. Selon d'autres études, la flécaïnide représente une alternative thérapeutique intéressante [41,42,43]. Selon les auteurs Shimizu W *et al.*, les  $\beta$ -bloquants sont en revanche jugés inefficaces dans le traitement du LQT3 [37].

La fréquence actuelle d'utilisation de la mexilétine dans le traitement du LQT3 s'élèverait à une dizaine de fois par an sur toute la France. Elle est utilisée sur une période de quelques jours, en milieu hospitalier et le plus souvent chez des enfants (maladie d'origine génétique). La posologie utilisée est de 8 à 15 mg/kg/jour en 3 prises. Chez le très jeune enfant, les gélules sont préparées selon un dosage spécifique.

A l'avenir, il est possible que des traitements plus spécifiques puissent être proposés en fonction des gènes impliqués. Une meilleure compréhension des relations phénotype-génotype et gène-fonction, pourrait avoir une incidence sur les choix thérapeutiques, tel que le rappellent les auteurs Schwartz PJ *et al.* [35] et Priori SG *et al.* [40]. Il serait d'ailleurs souhaitable que cette prise en charge thérapeutique personnalisée soit effectuée tôt dans l'enfance comme le suggèrent les auteurs Bankston JR *et al.* [48].

De plus, dans certains cas, la mexilétine semble efficace dans le traitement du LQT1 tel que le soulignent les auteurs El Yaman M *et al.* [49] et permettrait de réduire l'incidence des tachycardies chez le sujet LQT2 [39].

Par ailleurs, des études de l'efficacité de la mexilétine dans le traitement du syndrome du QT long de type 3 ont été menées chez des modèles canins par les auteurs Takahara A *et al.* [50] et Chinushi M *et al.* [51] et se sont révélées probantes.

Certaines études soulignent néanmoins que les agents bloqueurs des canaux sodiques, dont fait partie la mexilétine, peuvent faciliter le trafic de protéines mutantes et aggraver la prolongation de

l'intervalle QT. Selon les auteurs Ruan Y *et al.*, la prudence doit donc être de mise lorsque cette classe thérapeutique est recommandée aux porteurs de mutation avec des propriétés électrophysiologiques indéfinies [52].

## **2. Le traitement symptomatique des syndromes myotoniques (hors AMM jusqu'à octobre 2010)**

Des patients sont traités avec MEXITIL® 200 mg depuis des années hors AMM comme en atteste la publication des auteurs Pouget J & Serratrice G parue en 1983 [53].

### ***2.1. Les syndromes myotoniques [54]***

Le phénomène myotonique est lié à une hyperexcitabilité de la fibre musculaire. Dans certaines circonstances pathologiques, la fibre musculaire dépolarisée par le potentiel d'action peut générer un ou plusieurs potentiels d'action répétitifs pendant la période dite réfractaire comme le souligne JM Gerard [55].

Trois types de conditions sont susceptibles de produire des syndromes myotoniques non dystrophiques [55] :

- ➔ les **anomalies des canaux chlore (CLCN1)** à l'origine des maladies de Thomsen et de Becker. Les mutations du gène codant les protéines formant le canal chlore compromettant la conductance au niveau de la membrane musculaire sont hétérogènes comme le mettent en exergue les auteurs Kubisch *et al.* [56]. De nouvelles mutations sont régulièrement décelées [57,58]. Le potentiel d'action descend plus lentement vers la zone de stabilité (repolarisation) au moment où les canaux sodium redeviennent excitables.
- ➔ les **anomalies du canal sodium (SCN4A, SCN5A)**. Ceux-ci peuvent-être normalement sous trois états : fermés (au repos), ouverts (lors de la dépolarisation) ou inactifs (pendant la période réfractaire du potentiel d'action). Une mutation génétique comme celles décrites par les auteurs Plassart *et al.* [59] ou Gay S *et al.* [60] peut rendre le canal sodium inactif pendant un temps trop court de sorte qu'il est à nouveau disponible pour un nouveau potentiel d'action ; une ouverture trop brève des canaux sodium aura le même effet. La membrane est à nouveau disponible pour un potentiel d'action pendant la période de

récupération du potentiel d'action. De nouvelles mutations, telle celle mise en évidence par les auteurs Bouhours M *et al.* [61], sont régulièrement découvertes.

→ des **anomalies de la structure de la membrane**, trop riche en certains dérivés du cholestérol comme le réalisent expérimentalement certains hypolipémiants.

#### a . *Physiopathologie* [62,63,64]

Les maladies familiales musculaires sont liées à différentes mutations génétiques de gènes codant les canaux ioniques musculaires sodium et chlore comme le soulignent les auteurs Hudson AJ *et al.* [65].

Les phénomènes myotoniques et les paralysies transitoires sont essentiellement liés aux anomalies du canal sodium.

Lors du potentiel d'action musculaire, les canaux sodium se sont ouverts pour dépolariser la fibre musculaire. Lors d'anomalies des canaux sodium, la fibre peut rester dépolarisée à un niveau maximal de sorte qu'elle devient inexcitable. C'est le bloc par dépolarisation. La fibre peut aussi se dépolariser mais avoir suffisamment de canaux sodium disponibles pour déclencher un nouveau potentiel d'action : c'est le phénomène myotonique. Il s'épuise par l'accumulation d'ions potassium dans le fin espace extracellulaire contenu dans les tubules T à chaque nouveau potentiel d'action [55].

Au sein des syndromes myotoniques sont distinguées les dystrophies myotoniques des myotonies non-dystrophiques.

Les **dystrophies myotoniques** sont au nombre de deux :

- la Dystrophie Myotonique de type 1 (DM1 ou maladie de Steinert) : de transmission autosomique dominante, elle est liée à une anomalie génétique portée sur le chromosome 19. Il s'agit d'une affection multisystémique.
- la Dystrophie Myotonique de type 2 (DM2) : de transmission autosomique dominante également, elle est liée à une autre anomalie génétique portée par le chromosome 3 (ancienne PMM ou PROMM (Proximal Myotonic Myopathy)). D'après les auteurs Meola G

& Sansone V [66], il existe une grande hétérogénéité génétique de la pathologie.

Les dystrophies myotoniques sont, à la différence des myotonies congénitales, des maladies multisystémiques (touchant les yeux, les muscles, le système nerveux, l'appareil cardio-respiratoire, l'appareil digestif et les glandes endocrines). Elles correspondent aux formes adultes les plus communes des dystrophies musculaires.

Les **myotonies non-dystrophiques** correspondent à la dysfonction d'un canal ionique au niveau de la membrane musculaire. Elles peuvent être différenciées entre elles par le mode de transmission, les facteurs déclenchants/aggravants (froid, alimentation, exercice), les signes associés à la myotonie, l'ElectroMyoGramme (EMG) ainsi que le gène muté [67]. En fonction du type de canal ionique affecté par la mutation et des symptômes, on en distingue cinq :

- les myotonies congénitales (mutation génétique affectant le canal chlore). Il en existe deux types différents : la **myotonie congénitale de Thomsen** se transmet selon le mode autosomique dominant et la **myotonie congénitale de Becker** qui se transmet selon le mode autosomique récessif. Elles sont dues à l'existence de mutations du gène CLC-1 codant le canal chlore musculaire. Le gène est localisé sur le chromosome 7 (*en 7q35*).
- la **paramyotonie congénitale d'Eulenburg** (mutation génétique affectant le canal sodium), évoquée dans la littérature par différents auteurs [59,61] dont les auteurs Sallansonnet-Froment *et al.* [68] et Plassart E *et al.* [69], se transmet selon le mode autosomique dominant. Elle est due à l'existence de mutations du gène codant la sous-unité  $\alpha$  du canal sodium musculaire localisé sur le chromosome 17 (*en 17q13.1-q13.3*).
- les **myotonies aggravées par le potassium** (mutation génétique affectant le canal sodium) se transmettent selon le mode autosomique dominant (dans les quelques familles dans lesquelles elle a pu être observée). Elles sont liées à des mutations du gène codant la sous-unité  $\alpha$  du canal sodium musculaire localisé sur le chromosome 17 (*en 17q13.1-q13.3*). Elles peuvent être déclenchées ou aggravées par l'administration de potassium.
- la **paralysie périodique primitive hyperkaliémique** (mutation génétique affectant le canal sodium). Elle porte aussi le nom d'adynamie épisodique héréditaire de Gamstorp. Elle se transmet selon le mode autosomique dominant et se traduit par des attaques de paralysie brèves mais fréquentes [59]. Elle est liée à des mutations du gène codant la sous-unité  $\alpha$  du

canal sodium musculaire localisé sur le chromosome 17 (*en 17q13.1-q13.3*).

→ la **paralysie périodique primitive hypokaliémique** (mutation génétique affectant le canal calcium). Elle porte aussi le nom de maladie de Westphal et correspond à un défaut du récepteur aux dihydropyridines situé sur le canal calcium membranaire. Cette modification perturberait les échanges du calcium au sein de la cellule musculaire. Lors des accès de paralysie, l'anomalie des mouvements ioniques entraîne une dépolarisation trop prolongée de la membrane musculaire s'accompagnant d'une anomalie du couplage excitation/contraction. La manière dont le canal calcium peut effectuer les échanges potassiques reste obscure. Cette pathologie est liée à des mutations se trouvant sur la séquence codant la sous-unité  $\alpha$  du canal calcium musculaire (CACNL1A3) localisé sur le chromosome 1 (*en 1q31-32*). Les mutations entraînent une modification de la structure de ce canal.

Le **syndrome de Schwartz-Jampel** est une maladie congénitale qui se transmet de manière autosomique récessive et qui touche les muscles, les os et les articulations. *La classification en tant que myotonie est discutée par certains experts*. Plusieurs formes de ce syndrome ont imposé une classification de type IA, IB et II. Le syndrome Schwartz-Jampel de type I, décrit antérieurement, est dû à des mutations du gène HSPG2 situé sur le chromosome 1 (*1p34-p36.1*), comme le décrivent les auteurs Nicole S *et al.* [70], codant le perlecan. Le perlecan est un constituant de la membrane basale impliqué dans le maintien de l'intégrité du cartilage et la régulation de l'excitabilité musculaire. La mutation incriminée dans le syndrome de Schwartz-Jampel de type II est située sur le chromosome 5 (*5p13.1*). Cette mutation affecte une protéine, jouant le rôle de récepteur d'un facteur inhibiteur de la leucémie : Leukemia Inhibitor Factor Receptor (LIFR). Il pourrait s'agir de rares cas de myotonies congénitales n'étant pas liées à des défauts des canaux ioniques.

#### b . *Symptomatologie* [62,67,71]

La myotonie se caractérise par un retard de la décontraction musculaire après une contraction volontaire ou provoquée et, dans certains cas, par une amélioration lors de contractions répétitives correspondant au phénomène d'échauffement. Elle est souvent décrite comme une “**raideur**” perçue comme plus ou moins douloureuse par les patients comme en atteste le *case report* rédigé par l'auteur Burnham R [72]. Elle peut être fluctuante ou permanente et subit l'influence de l'exercice ou du froid. La myotonie est due à une hyperexcitabilité musculaire. Les patients affectés par ces

syndromes peuvent également souffrir de parésies réversibles avec l'exercice. Une diminution dans l'amplitude de la réponse moteur provoquée à la stimulation nerveuse répétée reflète ce symptôme comme le relèvent les auteurs Rossi B *et al.* [73]. Les aspects cliniques de la pathologie varient en fonction du type de myotonie (Tableau 2).

**Table 1** Clinical features of the different myotonias.

Features	Sodium channel (SCN4A) myotonias			Chloride channel (CLCN1) myotonias		DMPK myotonia
	Paramyotonia congenita	Periodic paralysis	Potassium-aggravating myotonia	Thomsen's (dominant MC)	Becker's (recessive MC)	DM1
Age of onset	Infancy	Infancy to early childhood	Childhood to early teens	Infancy	Early childhood	Teens to early adult
Inheritance	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal recessive	Autosomal dominant
Locus	17q	17q	17q	7q	7q	19q
Myotonia	Moderate to severe	Asymptomatic to severe	Asymptomatic to severe	Moderate to severe	Severe	Severe
Distribution of myotonia	Face, hands, thighs	Generalized if present	Proximal more than distal	Generalized; face, arms>legs	Generalized; legs>face, arms	Distal more than proximal arms
Periodic weakness	Yes	Yes	No	No	Yes	No
Duration of weakness	Minutes to days	Minutes to days	None	None	Variable	None
Progressive weakness	No	Variable	No	No	Some patients	Yes
Extramuscular involvement	No	No	No	No	No	Yes
Provocative factors	Cold, exercise, fasting	Cold, rest after exercise, fasting	Potassium, diet, delay after exercise	Cold, stress, pregnancy	Cold, stress, pregnancy	None
Alleviating factors	Warming	Carbohydrates, exercise	Exercise	Exercise	Exercise	None

Abbreviations: CLCN1, chloride channel type 1; DM1, dystrophin myotonia type 1; DMPK, dystrophin myotonia protein kinase; MC, myotonia congenita; SCN4A, sodium channel type IV alpha subunit.

**Tableau 2** : Caractéristiques cliniques des différentes myotonies [71]

- ➔ La dystrophie myotonique de Steinert (DM1) est une **affection multisystémique** dont la sévérité est très variable, allant des formes asymptomatiques aux formes congénitales de pronostic très sévère. Les symptômes observés dans une famille sont plus précoces et la maladie plus sévère au fil des générations (phénomène d'anticipation). Elle est habituellement reconnue dans la 3ème ou la 4ème décennie. Son diagnostic est relativement facile, reposant sur l'association d'une faiblesse musculaire avec myotonie et d'une atteinte plurisystémique.
  
- ➔ La dystrophie myotonique de type 2 (DM2 ou PROMM) partage 3 signes cardinaux avec la maladie de Steinert : la faiblesse musculaire, la myotonie et la cataracte précoce. Elle s'en distingue par l'absence de retard mental, la fréquence des myalgies (parfois inaugurales), le siège de la faiblesse (proximal et axial) qui apparaît en moyenne autour de 40 ans, enfin le caractère inconstant et fluctuant de la myotonie (y compris à l'EMG). Le diagnostic clinique est moins facile à établir que celui de la maladie de Steinert d'autant plus qu'il existe une **grande hétérogénéité clinique** de la pathologie comme le rappellent les auteurs Meola G & Sansone V [66]. Il faut s'aider de la biopsie musculaire ; le diagnostic moléculaire n'est

effectué que dans quelques laboratoires spécialisés.

- La myotonie congénitale dominante (Thomsen) est une maladie rare qui ne touche que le muscle : elle est caractérisée par une myotonie et une **hypertrophie musculaire**. La faiblesse musculaire est toujours limitée. L'évolution est compatible avec une vie normale. L'électromyogramme confirme l'existence du phénomène myotonique.
- La myotonie congénitale récessive (Becker) est une affection plus fréquente que la précédente qui associe une myotonie et une hypertrophie musculaire souvent nette. La myotonie est en règle générale plus sévère que dans la forme dominante. La maladie est compatible avec une vie normale, car elle n'est pas évolutive. Le diagnostic de myotonie est confirmé par l'électromyogramme.
- La paramyotonie congénitale d'Eulenburg [59,69,74] est caractérisée par une raideur musculaire **aggravée par le froid** et de temps en temps des faiblesses épisodiques. La face, la main, la langue et les muscles pharyngés sont les plus sensibles à ces phénomènes. Elle est caractérisée cliniquement par l'apparition, dès la petite enfance, d'une myotonie dite "paradoxe", car aggravée par la répétition des contractions musculaires. Parfois des accès de faiblesse musculaire transitoires surviennent lors de l'exposition au froid ou après un effort musculaire. Les symptômes durent de quelques minutes à quelques heures et peuvent être suivis par une polyurie. L'hyperkaliémie est inconstante. Les attaques cèdent souvent au traitement. C'est une maladie peu évolutive qui ne modifie pas la durée de vie des personnes. Il n'y a pas d'évolution vers une myopathie.
- Les myotonies aggravées par le potassium sont très rares. Les auteurs Van den Bergen *et al.* en décrivent une dans un *case report* [75], on distingue la myotonie avec crampes douloureuses et les myotonies fluctuantes (signes cliniques variables d'un moment à l'autre) et permanentes (myotonie sévère et constante). L'évolution de ce type de myotonie est compatible avec une vie normale.
- La paralysie périodique primitive hyperkaliémique [59] se caractérise par des accès de paralysie débutant à un âge précoce (première décennie). Ces accès commencent par les racines et se généralisent progressivement. Ils sont déclenchés par le repos brusque après un exercice. Ils s'accompagnent souvent d'un phénomène myotonique qui persiste parfois entre les accès. Les attaques paralytiques cèdent le plus souvent spontanément. L'hyperkaliémie

associée aux accès de paralysie est souvent discrète (la kaliémie est parfois normale). La fréquence des accès décroît au fil du temps à partir de l'âge de 30 ans. Le pronostic vital n'est pas mis en jeu. Cependant une myopathie invalidante peut apparaître au cours de l'évolution.

- La paralysie périodique primitive hypokaliémique se caractérise par des accès de paralysie transitoire des 4 membres, associés à une hypokaliémie. Ces accès ont une durée de 2 à 24 heures et une fréquence variable. Environ 60% des patients ont leur première attaque avant l'âge de 16 ans. Le plus souvent la paralysie flasque débute à la racine des 4 membres et progresse vers les extrémités et les muscles axiaux. Après quelques heures, la paralysie régresse selon le schéma inverse. La fréquence des attaques augmente jusqu'à la 4ème décennie, puis diminue ensuite habituellement. Mais il est parfois possible que s'installe une authentique myopathie avec un déficit musculaire proximal, prédominant à la ceinture pelvienne ou plus rarement un déficit généralisé invalidant. La gravité potentielle des crises est liée aux troubles du rythme cardiaque entraînés par l'hypokaliémie.

Le syndrome de Schwartz-Jampel dont un cas est rapporté par les auteurs Yang MT *et al.* [76] est aussi connu sous le nom de myotonie chondrodystrophique ou encore de dystrophie ostéochondromusculaire. Le processus dystrophique touche l'os, les articulations et les muscles. Le syndrome est caractérisé par l'association d'un faciès évocateur, d'une hypertrophie musculaire avec myotonie lors du mouvement volontaire, de trouble de la croissance osseuse de type dysplasie spondylo-épiphysaire et d'un syndrome dysmorphique caractéristique. Le développement intellectuel est en règle générale normal mais un retard mental est rapporté dans un quart des cas (il pourrait être secondaire au handicap créé par la maladie). Hormis certains décès dans la période néonatale, il n'y a pas de complication évolutive majeure.

### *c . Incidence et prévalence [62]*

Ces maladies sont rares, leur prévalence n'est jamais supérieure, dans la population européenne, à 1 pour 100000.

Les **dystrophies myotoniques** :

- La dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert) est le plus fréquent des syndromes myotoniques de l'adulte. Sa prévalence est de 1/20000 à 1/25000.

→ La dystrophie myotonique de type 2 atteint 1 personne sur 100000.

Les **myotonies non dystrophiques** (les paralysies périodiques et les myotonies congénitales) : maladies musculaires appartenant au groupe des maladies des canaux ioniques musculaires.

→ la myotonie congénitale de Thomsen touche avec une fréquence égale l'homme et la femme. Son incidence se situe entre 0,25 et 0,4 pour 100000 naissances selon l'auteur Barchi RL [77]. D'après Becker PE, la prévalence de la maladie est estimée à 0,2 pour 100000 habitants [78,79].

→ la myotonie congénitale de Becker présente une incidence égale à 2 pour 100000 naissances [77]. La fréquence des naissances de patients hétérozygotes est estimée à 0,93 pour 100. La prévalence est estimée à 0,3 pour 100000 habitants d'après Emery AE [80]. La prévalence est identique chez l'homme et la femme.

→ la paramyotonie congénitale d'Eulenburg est une maladie génétique qui se transmet selon le mode autosomique dominant, la pénétrance est forte. Elle concerne moins d'une personne sur 100000. Sa prévalence a pu être évaluée en Allemagne et au Danemark à 0,6 pour 100000 personnes [81].

→ les myotonies aggravées par le potassium sont très rares. Quelques cas seulement ont été recensés jusqu'à présent comme le soulignent les auteurs Ricker K *et al.* [82] et Lennox G *et al.* [83]).

→ la paralysie périodique primitive hyperkaliémique concerne moins d'une personne sur 100000 [81]. Cette affection a une pénétrance complète dans les deux sexes. Il pourrait exister quelques cas sporadiques.

→ la paralysie périodique primitive hypokaliémique (maladie de Westphal) représente la forme de paralysie la plus fréquente dans la population européenne. Il n'existe que peu d'études épidémiologiques dans cette population. Sa prévalence est cependant évaluée à 0,8 pour 100000 selon une étude danoise [81]. La pénétrance de cette maladie héréditaire de transmission autosomique dominante est variable : les femmes sont moins souvent atteintes

et lorsqu'elles le sont, elles présentent des formes peu sévères qui peuvent parfois passer inaperçues. Il existe un certain nombre de cas apparemment sporadiques (10 à 20 % des observations). Le chiffre réel est certainement moins élevé car les enquêtes génétiques n'explorent pas toujours les générations de manière exhaustive.

Le syndrome de Schwartz-Jampel est une maladie congénitale extrêmement rare concernant moins de 1 personne sur 10 millions ; une cinquantaine de cas ont été répertoriés dans la littérature depuis 1962. Les auteurs Ben Hamida M *et al.* ont réalisé une étude clinique et histopathologique de 4 cas [84].

Par ailleurs, certains actes thérapeutiques, tels que la chirurgie de la glande thyroïde relatée dans un *case report* par Illes Z *et al.* [85], pourraient accélérer l'apparition des syndromes myotoniques.

## ***2.2. Traitement***

### *a. Les différents moyens thérapeutiques [62,64]*

La plupart des antimyotoniques appartiennent au groupe des **anesthésiques locaux**. Une des propriétés de ces drogues est d'avoir une activité dépendant de la fréquence d'activation membranaire : leur action prédomine sur les fibres ayant des décharges répétitives. Ainsi ils bloquent la décharge myotonique et évitent le bloc membranaire par dépolarisation cumulative. Tous les anesthésiques locaux n'ont pas une activité antimyotonique similaire. La mexilétine a un faible poids moléculaire qui lui assure une constante de temps plus rapide pour la récupération du blocage du canal Na<sup>+</sup>. De ce fait le blocage dépend beaucoup de la fréquence d'activation et cette propriété pourrait expliquer le remarquable effet antimyotonique de la mexilétine.

Autres médicaments utilisés :

- ➔ Pour les myotonies congénitale (Becker et Thomsen) : le traitement n'est pas systématique et varie en fonction de l'intensité de la myotonie. Les médicaments appartenant à la classe des antiarythmiques de classe I : la **mexilétine** (MEXITIL®) [53], comme le soulignent les auteurs Ceccarelli M *et al.* [86] et Leheup B *et al.* [87], la **phénytoïne** (DIHYDAN®) ainsi que la **carbamazépine** (TÉGRÉTOL®) sont les plus couramment utilisés.

- Pour la paramyotonie congénitale d'Eulenburg : le traitement repose sur les médicaments améliorant les myotonines : **mexilétine** [74], **phénytoïne** (DIHYDAN®), **carbamazépine** (TÉGRÉTOL®). On peut aussi utiliser l'**acétazolamide** (DIAMOX®) ou les **diurétiques thiazidiques**.
  
- Pour les myotonies aggravées par le potassium : le traitement de ces pathologies repose sur l'**acétazolamide** (DIAMOX®). En cas d'inefficacité, on pourra recourir aux médicaments efficaces sur la myotonie : la **mexilétine** (MEXITIL®) ou la **carbamazépine** (TÉGRÉTOL®).
  
- Pour la paralysie périodique primitive hyperkaliémique : le traitement est surtout préventif et repose sur des mesures hygiéno-diététiques : repas riches en glucides, exercice musculaire modéré, absence d'exposition au froid. L'**acétazolamide** (DIAMOX®) peut être utilisé également comme traitement préventif notamment si les crises deviennent trop fréquentes et gênantes. Le traitement curatif des accès n'est pas toujours nécessaire du fait de leur brièveté. La prise d'une boisson sucrée au début d'une attaque peut suffire à les arrêter. Dans le cas contraire, il faut recourir à une injection intra-veineuse de glucose avant l'injection d'insuline à action immédiate.
  
- Pour la paralysie périodique primitive hypokaliémique : le traitement curatif des accès de paralysie et des mesures préventives constituent la base de la prise en charge. L'attaque paralytique répond bien à l'administration orale de potassium. Il est parfois nécessaire de recourir à la voie intraveineuse. Pour éviter la survenue des crises, un régime pauvre en sel (2 à 3g/j) et en glucides (50 à 60g/j) est conseillé. Il faut aussi éviter l'exercice physique intense et l'exposition au froid. Si les crises deviennent trop fréquentes et gênantes, l'**acétazolamide** (DIAMOX®) peut être utilisé comme un traitement préventif. Une bonne information sur les mesures à prendre dans la vie quotidienne pour éviter les crises aboutit à une meilleure maîtrise de la maladie, en limite le caractère anxiogène et permet une réelle prévention de la survenue des accès.

Le syndrome de Schwartz-Jampel : la prise en charge vise à lutter contre la myotonie en utilisant la **mexilétine** (MEXITIL®) [76], la **phénytoïne** (DIHYDAN®) et la **carbamazépine** (TÉGRÉTOL®). Elle vise aussi à prévenir les déformations articulaires par la kinésithérapie ou à traiter chirurgicalement les anomalies orthopédiques ou oculaires.

D'autres antiarythmiques peuvent également être utilisés dans certains cas tels que la **disopyramide**, antiarythmique de classe Ia ou encore la **flécaïnide**, antiarythmique de classe Ic comme le rappellent les auteurs Takahashi *et al.* [88].

D'autre part, la dystrophie myotonique de Steinert peut être traitée avec de nouvelles approches thérapeutiques visant à détruire les ARN pathologiques par l'utilisation de ribozymes Hammerhead ou de longs ARN antisens [89].

### b . *La place de la mexilétine*

La **mexilétine** est considérée comme la thérapeutique de référence dans le traitement des myotonies, utilisée depuis la fin des années 1970, d'après le Professeur Bertrand Fontaine [90].

- ➔ Quelques essais thérapeutiques sur de petits effectifs utilisant la mexilétine ont été réalisés par le passé dans le cadre du traitement des myotonies congénitales [91]. Ceux-ci se sont révélés insuffisants, généralement de petite taille (9 à 30 sujets) et menés suivant une méthodologie de qualité contestable. De plus larges essais cliniques randomisés, menés sur le long terme, mieux conçus et regroupant un nombre de volontaires plus important seraient nécessaires pour estimer l'efficacité et la tolérance de la mexilétine pour les myotonies selon les auteurs Trip J *et al.* [92] même s'il est difficile de quantifier la myotonie elle-même. Il s'agit de déterminer si la mexilétine réduit la fréquence et la sévérité de la douleur musculaire et si la molécule exerce un effet bénéfique en maintenant la force musculaire et la fonction musculaire [93,94]. De plus, des essais en double aveugle multicentriques permettraient de mieux cibler les stratégies thérapeutiques et de créer les bases scientifiques pour réaliser de nouvelles thérapies basées sur le génotype et le mode d'action du canal ionique défectueux pour chaque désordre génétique déterminé comme le suggèrent les auteurs Meola G & Sansone V [95].
  
- ➔ Le traitement des syndromes myotoniques fait appel, en alternative thérapeutique à la mexilétine, à la **carbamazépine** (TÉGRÉTOL®). Comme pour la mexilétine, c'est alors

une utilisation hors AMM de ce médicament (normothymique). Il n'y a pas de médicament de comparaison car il n'y avait pas jusqu'à maintenant de médicament avec une AMM pour le traitement des syndromes myotoniques.

- ➔ Il est probable que les effets de la mexilétine dans le traitement des syndromes myotoniques varient en fonction de l'étiologie du syndrome myotonique : de récentes études *in vitro* suggèrent que la mexilétine serait plus efficace vis-à-vis de **certaines mutations** par rapport à d'autres. La mexilétine répond en effet très bien à certains types de mutation : les individus porteurs des mutations R1448H/C, V445M et I1160V présentent une très bonne réponse au traitement par la mexilétine et le tocaïnide comme le précisent les auteurs Mohammadi B *et al.* [96]. Certaines formes néonatales rares de myotonies secondaires à une nouvelle mutation du canal sodique sont également améliorées après la prise de mexilétine [60]. Ces données suggèrent une **possible approche pharmacogénomique** rendant possible le traitement sur-mesure d'une mutation spécifique.
- ➔ La mexilétine est le traitement de choix de la myotonie [19] à la dose de 400 mg [71] à 600 mg (2-3x200 mg). Les posologies utilisées chez l'enfant sont de l'ordre de 15 à 20 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises d'après Cuisset JM *et al.* [97]. Le rationnel d'utilisation de la mexilétine dans le traitement des syndromes myotoniques est explicité par plusieurs études cliniques [98,99] réalisées *in vitro* sur des fibres musculaires de grenouille et de souris et sur des cellules transfectées exprimant des mutations à l'origine de syndromes myotoniques chez l'homme.
- ➔ La mexilétine est efficace dans le traitement des myotonies congénitales autosomiques dominantes comme le rappellent les auteurs Kuo HC *et al.* [100] et Ceccarelli M *et al.* [86] ou dans le traitement de la dystrophie myotonique de type 1 où elle s'est révélée efficace, sûre et bien tolérée durant 7 semaines aux dosages 150 et 200 mg 3 fois par jour d'après Logigian EL *et al.* [93] et Martens *et al.* [94] ou encore dans le traitement d'une myotonie non dystrophique [60] ou du syndrome de Schwartz-Jampel [76]. La mexilétine et la tocaïnide ont été jugés comme étant les plus puissants agents antimyotoniques d'après les auteurs Kwiecinski H *et al.* [101]. La tocaïnamide à la dose de 1200 mg et la phénytoïne à la dose de 300 mg sont des traitements de réserve.
- ➔ La mexilétine est beaucoup métabolisée dans le corps humain mais peu d'informations existent au sujet des propriétés pharmacodynamiques de ses métabolites.

Bien que moins puissants d'après De Bellis M *et al.* [102], les **principaux métabolites** de phase I de la mexilétine ont des propriétés pharmacologiques similaires à celles de la mexilétine et contribuent à son activité. Comme le soulignent les auteurs De Luca A *et al.* et Franchini C *et al.*, certains dérivés ont été répertoriés comme plus puissants que la mexilétine [103,104]. D'après une étude de Carocci A *et al.*, il peut même être envisagée la conception de molécules plus puissantes [105] ; capables de corriger spécifiquement le défaut dû à une mutation chez un patient myotonique déterminé d'après les auteurs Desaphy JF *et al.* [106]. En effet, **certain dérivés** méthylés et/ou dérivés phénols halogénés ont montré une activité plus spécifique que la mexilétine ou la lidocaïne comme l'ont étudié Haeseler G *et al.* [107].

Il faut **exclure un bloc auriculo-ventriculaire** avant de donner la mexilétine et surveiller la formule sanguine lors du traitement à la tocaïnamide. En effet, même si le traitement par la mexilétine présente dans la plupart des cas une très bonne tolérance, certaines études mettent en avant la nécessité de juger la tolérance à long terme et sur un plus grand nombre de cas avant de l'indiquer en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement de la myotonie congénitale [87].

Chez l'homme, le syndrome myotonique peut être objectivé sur l'examen clinique et/ou en électromyographie, mais difficilement quantifié avec les outils actuels. Différentes mesures de la raideur musculaire ont été proposées, par exemple le temps mis à rouvrir les yeux après les avoir fermés. Jusqu'à présent aucune mesure ou échelle de quantification de la myotonie n'a été validée. Très peu d'études de pharmacologie clinique ont été réalisées [108,109,17]. La première, menée par les auteurs Hammaren E *et al.* porte sur l'évaluation de deux mesures fonctionnelles et trois échelles d'auto-évaluation de la myotonie ; elle objective les effets de la mexilétine sur ces différents paramètres. Les deux études suivantes, menées respectivement par Kuwabara S *et al.* et Lucetti C *et al.* rapportent des travaux concernant l'utilisation de la mexilétine chez des patients atteints de pathologies neurologiques autres que les syndromes myotoniques.

### ***2.3. Autres intérêts de la molécule***

La mexilétine semble par ailleurs avoir un intérêt dans le traitement des douleurs neurogènes tel que le soulignent les auteurs O'Connor AB & Dworkin RH [110] notamment d'origine cancéreuse [111] ou encore, d'après Marmura MJ, dans les céphalées rebelles, par voie intraveineuse [112]. La mexilétine et la lidocaïne ont en effet la capacité de supprimer l'excitabilité neuronale comme le

rappellent les auteurs Olschewski A *et al.* [113] et Iose S *et al.* [114], améliorant, d'après Kazanci A *et al.*, la fonction neuronale et assurant la prévention des lésions histopathologiques [115]. L'effet protecteur neuronal de la mexilétine permet la protection des tissus neuronaux de la démyélinisation voire la réduction de la démyélinisation des neurones selon les auteurs Lee KH *et al.* [116].

La mexilétine assure par ailleurs une amélioration significative de la dystonie rencontrée notamment dans les torticolis spasmodiques ou encore les dystonies généralisées [17].

### **III. CHANGEMENT DE L'INDICATION DANS LE CADRE D'UNE MISSION DE SANTÉ PUBLIQUE**

## **A. LA MISSION DE SANTÉ PUBLIQUE DE L'AGEPS-EPHP**

### **[117]**

L'AGEPS-EPHP (Agence Générale des Équipements et Produits de Santé-Etablissement pharmaceutique des hôpitaux de Paris) est un service général de l'AP-HP, prestataire de service en matière d'équipements et de produits de santé pour les hôpitaux de l'AP-HP qui représente le 1er groupe hospitalier européen.

Historiquement, l'AGEPS s'appelait Pharmacie Centrale des Hôpitaux. Créée en 1795 (avec des inventions célèbres comme le chloroforme, le sirop de méthadone et le premier gant de chirurgie jetable), elle devient PCH-AGAM en 1995 en étant dotée des missions d'achat.

Elle est nommée AGEPS en 2001, suite à un changement de statut et la création de structures médicales. A ce titre, l'organisation de l'AGEPS se calque sur l'organisation hospitalière (services pharmaceutiques, pôles, Comité Consultatif Médical (CCM)). Cette nouvelle organisation transforme la Pharmacie Centrale en véritable établissement hospitalier avec, en particulier, la création d'un CCM

### **1. Un établissement pharmaceutique public**

L'établissement pharmaceutique des hôpitaux de Paris est installé sur deux sites : Paris (rue du Fer à Moulin, 5ème arrondissement) et Nanterre (zone industrielle, 13 rue Lavoisier). L'établissement développe, fabrique et met sur le marché des médicaments répondant à des besoins de santé publique validés mais non satisfaits par des médicaments existant en France.

L'AGEPS est constituée de deux pôles regroupant les services pharmaceutiques (Figure 17) :

- le pôle Pharmacie hospitalière des hôpitaux de Paris
- le pôle Etablissement pharmaceutique des hôpitaux de Paris (EPHP)

ainsi que de plusieurs directions fonctionnelles : entités administratives ou médico-techniques (stratégie et affaires médicales, affaires économiques et financières, ressources humaines, investissement, informatique et communication). Un service de garde pharmaceutique a été mise en place sur le site de Nanterre.

Les pôles pharmaceutiques ont pour missions :

- **L'évaluation et l'achat des produits de santé** utilisés dans les 38 hôpitaux et groupes hospitaliers de Paris. Cette mission porte sur la majeure partie des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, réactifs et consommables de laboratoire) et équipements médicaux utilisés à l'AP-HP. De nombreuses réunions de Commission des Médicaments et Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) sont régulièrement organisées et l'AGEPS choisit les fournisseurs et passe les marchés avec les laboratoires.
- **L'approvisionnement et la distribution des médicaments et de certains dispositifs médicaux pour les hôpitaux de l'AP-HP** sont assurés par une plateforme pharmaceutique située à Nanterre. L'AGEPS passe des commandes aux laboratoires fabricants définis dans les marchés puis stocke les produits de santé.
- **La participation à la mise en œuvre des essais cliniques de l'institution.** L'Unité des Essais Cliniques de l'AGEPS assure la prise en charge pharmaceutique des essais cliniques promus par l'AP-HP en lien avec le Département de la Recherche Clinique et du Développement.
- **La recherche, le développement, la fabrication, le contrôle et la mise sur le marché de médicaments indispensables non proposés par l'industrie pharmaceutique.** Ces médicaments que l'on peut qualifier "d'orphelins" sont soit des spécialités pharmaceutiques avec une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) voire une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), soit des préparations hospitalières. Cette mission est prise en charge par l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP (EPHP) ouvert en 1999.

L'EPHP dispose d'un service recherche et développement analytique et galénique, d'une unité de production, d'une unité laboratoire de contrôles qualité, d'un service Affaires réglementaires, pharmaceutiques et médicales et d'un service qualité.

L'AGEPS-EPHP assure donc la fabrication de lots industriels de médicaments qui sont ensuite distribués dans tous les hôpitaux français (AP-HP et hors AP-HP). La libération des lots est réalisée par le Pharmacien Responsable, pharmacien des hôpitaux par ailleurs.

Les opérations d'exploitation, l'information médicale et la pharmacovigilance des médicaments fabriqués par l'AGEPS-EPHP sont également réalisées au sein du pôle EPHP, tandis que la distribution (à tous les hôpitaux français) est assurée par le pôle Pharmacie hospitalière.

En 2010, 5 ATU de cohorte sont exploitées ; environ 80 préparations hospitalières et 9 spécialités pharmaceutiques sont fabriquées par l'AGEPS.

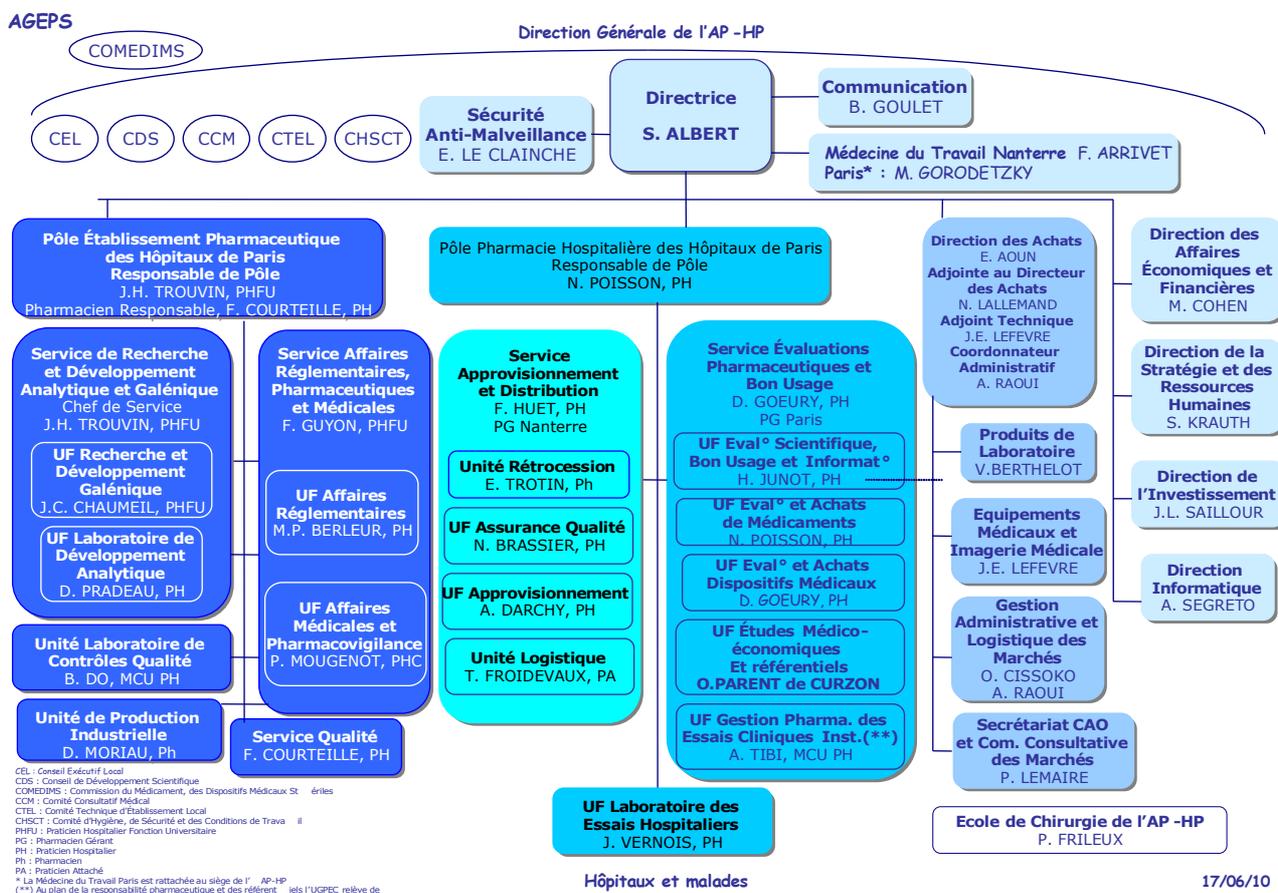


Figure 17 : Organigramme de l'AGEPS [118]

Le service Affaires réglementaires, pharmaceutiques et médicales au sein duquel le présent travail a été réalisé intervient pour tous les médicaments fabriqués par l'EPHP. Il est composé de deux unités aux missions complémentaires :

- l'unité fonctionnelle Affaires Réglementaires : constitution des dossiers pour l'enregistrement auprès des instances d'évaluation (notamment l'AFSSAPS), l'obtention des autorisations et leur suivi réglementaire, le développement de nouveaux projets,
- l'unité fonctionnelle Affaires Médicales et Pharmacovigilance : information pharmaceutique et médicale, pharmacovigilance.

En ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques, il assure la rédaction technico-réglementaire et le dépôt des dossiers de demande d'AMM ou d'ATU. Il est aussi en charge de l'actualisation et de l'évolution de ces dossiers (variations d'AMM, suivi d'ATU de cohorte, renouvellement d'AMM et

d'ATU), auprès des autorités compétentes (AFSSAPS pour les procédures nationales, Agence Européenne du Médicament (EMA) pour les procédures centralisées). Le service contribue par ailleurs aux activités de développement de médicaments : développements pharmaceutique, non clinique, clinique ; rédaction et suivi des demandes de statut orphelin auprès de l'EMA, développement de partenariats industriels.

Pour les préparations hospitalières, le service assure leur déclaration auprès de l'AFSSAPS.

Pour l'ensemble des médicaments commercialisés par l'EPHP, le service prépare et valide la conformité des mentions figurant sur les articles de conditionnement. Pour tous ces médicaments, le service assure une information pharmaceutique et médicale auprès des professionnels de santé et des patients ; des enquêtes d'usage pour améliorer la connaissance scientifique des médicaments orphelins et de leurs modalités d'utilisation pratique ; la pharmacovigilance (notification spontanée, revue de la littérature, études cliniques) ; la veille scientifique et une recherche de thérapeutiques alternatives lors de risque de rupture d'approvisionnement.

## **2. Un établissement adossé aux pôles spécialisés de l'AP-HP**

L'AGEPS, Pôle Établissement Pharmaceutique de l'AP-HP, est en prise directe sur les réalités hospitalières. L'établissement est en effet rattaché au **premier groupe hospitalier européen**.

Comme vu précédemment, l'AGEPS participe directement à la mise en place des essais cliniques de l'institution et a ainsi su tisser des liens privilégiés avec les services spécialisés de l'Assistance Publique.

En 2010, l'institution accueille 94 unités de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 19 unités de recherche du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). Tous promoteurs confondus, plus de 2 000 projets de recherche clinique y sont menés. Au total, l'AP-HP est à l'origine de 50 % des publications françaises de recherche médicale.

## **3. Un établissement en charge du développement de plusieurs spécialités orphelines**

L'AGEPS-EPHP, forte d'une solide capacité de production pharmaceutique, a développé des médicaments répondant à des besoins spécifiques non pris en compte par l'industrie pharmaceutique. En ce sens, l'établissement assure une mission de santé publique. Cependant, l'établissement ne dispose pour le moment pas de médicament présentant le statut « médicament orphelin » avec les avantages en découlant. Pour ce faire, de solides références cliniques voire des

essais cliniques, que la structure peut difficilement financer, sont nécessaires. Cependant, le développement de médicaments orphelins initié par l'AGEPS-EPHP a pu déjà aboutir grâce à des partenariats avec des industriels privés. Le médicament FIRDAPSE®, de Dénomination Commune Internationale (DCI) « amifampridine », indiqué pour le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est un exemple de médicament développé grâce au partenariat public-privé.

## **B. LE CONTEXTE DU CHANGEMENT D'INDICATION DE LA MEXILÉTINE**

La reprise de l'AMM de la mexilétine par l'AP-HP via l'AGEPS-EPHP s'effectuera **en deux temps**. Dans un premier temps, une modification de l'indication thérapeutique a été demandée en s'appuyant sur une revue de la littérature scientifique et des rapports d'experts. Puis un transfert de l'AMM de l'ancien titulaire BOEHRINGER-INGELHEIM à l'AP-HP est demandé, accompagné des variations pharmaceutiques liées à la reprise de fabrication du médicament par l'EPHP. Ce transfert permettra de maintenir la mise à disposition du médicament pour les malades myotoniques en France. Ultérieurement, des solutions pour une mise à disposition dans toute l'Europe pourront être envisagées.

### **1. L'historique réglementaire de la mexilétine (Tableau 3)**

Comme toute spécialité pharmaceutique, le dossier d'AMM de la mexilétine a évolué depuis le début de sa commercialisation et a été amené à être réévalué par les autorités compétentes en fonction des diverses modifications appliquées au produit.

La spécialité MEXITIL®, commercialisée par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM, a fait l'objet d'une demande d'extension de l'indication thérapeutique en janvier 2010.

Un ensemble de variations a ensuite été déposé par l'AGEPS en juillet 2010, associant :

- ➔ le changement du **nom du médicament** « MEXITIL® » pour « MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule »,
- ➔ la modification du **titulaire de l'AMM, de l'exploitant et du fabricant**,
- ➔ le changement des **conditions de prescription et de délivrance**,
- ➔ la modification des **conditions de conservation**.

Le renouvellement de la spécialité sera prochainement effectué en juin 2011 par l'AGEPS-EPHP et

le test de lisibilité de la notice, rendu obligatoire pour les procédures nationales depuis le 7 mai 2008 selon l'article 59 de la directive européenne 2004/27/CE (transposée à l'article 56 du décret n° 2008-435 du 6 mai 2008) pourra être remis à cette occasion. La boîte prochainement commercialisée contenant 50 gélules, une demande de variation pourrait être formulée de manière à ce que le nombre de gélules contenu dans le conditionnement soit adapté à la posologie retenue (multiple de 30). De même, étant donné l'intérêt, aux yeux de certains experts, de la mexilétine dans le syndrome du QT long de type 3, une indication en cardiologie limitée à cette pathologie pourrait être demandée ultérieurement par l'AFSSAPS.

Enfin, concernant la commercialisation ultérieure au niveau européen, plusieurs options restent possibles. Une AMM européenne centralisée pourrait être demandée en fonction des résultats obtenus à l'essai clinique MYOMEX qui débutera courant automne 2010. La procédure par reconnaissance mutuelle, permettant de prendre en compte l'épidémiologie de la maladie, pourrait être intéressante dans le cas de la mexilétine.

Pour une désignation en tant que médicament orphelin suivie d'une demande d'AMM selon une procédure centralisée, à partir du moment où une AMM nationale existe, le médicament proposé doit présenter une différence quelconque (par exemple une forme pharmaceutique différente) même si l'indication reste la même. Un solide dossier clinique serait vraisemblablement nécessaire pour demander l'AMM sous ce statut.

**MEXITIL: Historique des Variations d'AMM**

Historique réglementaire de la mexilétine (initialement Méxitil 200 mg, gélule)

NL: 115545

Code CIS: 6 899 985 3

**LEGENDE:**

- Dates en 'GRAS': Dates d'émission des décisions par l'AFSSaPS
- Dates en 'Police normale': Dates de sollicitation de l'AFSSaPS par l'exploitant

NATURE DE LA MODIFICATION	DATE Refus	DATE Acceptation et informations complémentaires éventuelles	DATE Effective (si différente)
Renouvellement de l'AMM			prévue pour juin 2011
Abrogation de l'indication en cardiologie, Modification du titulaire de l'AMM, de l'exploitant et du fabricant, Changement du nom du médicament, Changement des conditions de prescription et de délivrance, Modification des conditions de conservation (la reprise effective de la commercialisation par l'AGEPS est prévue pour septembre 2010 (les études de stabilité ont débuté mi-mars))		Réponse attendue fin septembre (conditionne la distribution de la mexilétine par l'Ageps)	09.07.2010
Demande d'extension d'indication thérapeutique (nouvelle indication en neurologie) Préparée par l'AGEPS-EHPF mais déposée par le titulaire de l'AMM en vigueur : les laboratoires Boehringer Ingelheim		Projet d'ampliation 07.06.2010	15.01.2010
Renouvellement de l'AMM		22.12.2006	15.06.2006
Variations diverses			
Renouvellement de l'AMM		22.06.2004	19.06.2004
Variations diverses			
Renouvellement de l'AMM		23.06.1999	courrier du 19.06.1999
Variations diverses			
Renouvellement de l'AMM		08.03.1994	19.06.1994
Variations diverses			
Renouvellement de l'AMM		02.08.1989	19.06.1989
Variations diverses			
Renouvellement de l'AMM		09.05.1984	19.06.1984
Variations diverses			
Obtention de l'AMM par BOEHRINGER INGELHEIM		19.06.1979	

Tableau 3 : Historique réglementaire de la mexilétine

## 2. La demande des experts à l'AFSSAPS

Dès la prise de connaissance par les experts en neurologie et en canalopathies de la décision du laboratoire de retirer du marché français la spécialité MEXITIL®, une **lettre de demande de maintien de la commercialisation** de la mexilétine a été cosignée par les coordonnateurs des centres de référence de Pathologie Neuromusculaire et du centre de référence Canalopathies et adressée à l'AFSSAPS. Les experts ont estimé à un millier le nombre de patients en France qui seraient concernés et menacés par la décision du laboratoire. Le médicament était en effet prescrit hors-AMM à environ 1000 patients chaque année en France pour le traitement symptomatique des syndromes myotoniques. Les experts justifiaient l'importance de la conservation de la mise sur le marché de la spécialité par l'efficacité supérieure et inégalée du médicament pour diminuer la raideur musculaire des patients présentant un état d'hyperexcitabilité musculaire.

### **3. Reprise de l'AMM par l'AGEPS**

L'AFSSAPS, après avoir été saisie de ce dossier, et étant donnée l'urgence de la situation, mit en relation le laboratoire souhaitant interrompre la commercialisation de la mexilétine sur le territoire français avec l'AGEPS-EPHP. Cet établissement pharmaceutique public civil, le seul pouvant fabriquer et mettre sur le marché des médicaments, a en effet déjà été amené à reprendre les AMM de médicaments ayant un impact en santé publique dont les laboratoires privés souhaitent se séparer, pour raisons économiques ou autres.

La reprise de l'AMM, s'effectue en **deux étapes** :

- ➔ l'extension de l'indication princeps en cardiologie par une indication en neurologie, effectuée par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM.
  
- ➔ L'abrogation de l'indication en cardiologie, les modifications du titulaire de l'AMM, de l'exploitant et du fabricant, le changement du nom du médicament, le changement des conditions de prescription et de délivrance, la modification des conditions de conservation ; effectués par l'AGEPS.

La spécialité MEXITIL® 200 mg gélule n'étant plus commercialisée en France depuis mi-janvier 2008, des stocks d'autres pays européens sont régulièrement importés pour répondre aux besoins des patients avant que le transfert de l'AMM du médicament à l'AGEPS ne devienne effectif.

L'inscription sur la **liste de rétrocession** (la liste est prévue à l'article L. 5126-4 du CSP) est à effectuer auprès du ministère, à la Direction Générale de la Santé (DGS). La **demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics** sera effectuée auprès de la HAS (Haute Autorité de Santé). Le médicament, du fait de sa dispensation limitée à la rétrocession hospitalière, ne doit pas faire l'objet d'une demande du prix par l'AGEPS au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). La mexilétine sera en effet inscrite seulement sur la liste d'agrément aux collectivités, et à ce titre, le prix doit être négocié directement entre « l'industriel » (l'AGEPS-EPHP) et l'hôpital qui s'appuie sur l'avis de transparence de la HAS dans la négociation. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) du médicament est un critère important de négociation du prix.

## **C. IMPACT RÉGLEMENTAIRE SUR LE DOSSIER D'AMM DE LA MEXILÉTINE**

Récemment, l'indication du médicament en neurologie, la suppression de son indication princeps en cardiologie ainsi que diverses autres variations du dossier d'AMM telles que le changement du titulaire, de l'exploitant et du fabricant ont été réalisées. Pour ce faire, le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM et l'AGEPS-EPHP ont rencontré à plusieurs reprises les membres de l'AFSSAPS afin de définir la stratégie optimale pour pérenniser la mise à disposition du médicament selon les souhaits et possibilités des différents acteurs.

### **1. Nouvelle indication**

Une demande d'indication en neurologie « **traitement symptomatique des syndromes myotoniques** », en plus de l'indication en cardiologie originelle, a été demandée à l'AFSSAPS par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM, souhaitant initialement interrompre la commercialisation du médicament sur le territoire français. Cette demande, effectuée le 15 janvier 2010 correspond à une variation d'AMM de type II. Ce dossier d'une nouvelle indication de la mexilétine en neurologie a été rédigée par l'AGEPS-EPHP mais déposée par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM. Un projet d'ampliation de la part de l'AFSSAPS a été reçu le 7 juin 2010. La réponse a été renvoyé avec des demandes de correction le 13 juin. L'ampliation définitive a finalement été reçue le 28 juin 2010. La nouvelle indication en neurologie a été obtenue, l'indication en cardiologie pour le traitement des TV a été abrogée à cette occasion par l'AFSSAPS.

### **2. Changement des titulaire / exploitant / fabricant et autres variations**

Un ensemble de demandes de variations a par la suite été adressé à l'AFSSAPS le 9 juillet 2010, associant :

- le transfert d'AMM, avec en variations conséquentielles les changements de l'exploitant (dorénavant l'AGEPS-EPHP) et du nom du médicament : MEXITIL® devient MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule.

- une variation de type I du site de production (désormais celui de l'AGEPS), avec en variations conséquentielles, changement mineur du procédé de fabrication, changement de taille de lot, changement des sites de contrôle qualité et de libération des lots.
  
- une variation de type I des conditions de conservation suite à une décision d'appliquer une condition de conservation du médicament à une température inférieure à 30°C, cette condition existait pour le médicament commercialisé en Italie, mais pas en France. Le laboratoire de contrôle de l'AGEPS-EPHP a mis au point une nouvelle méthode analytique pour l'étude de la stabilité des gélules de mexilétine. Dans l'attente des résultats de l'étude de stabilité, la précaution de conservation appliquée en Italie est proposée.
  
- une variation de type II des procédures analytiques et des spécifications du produit fini (la technique d'analyse chromatographique employée est modifiée).

L'abrogation de l'indication en cardiologie « traitement préventif des récives des troubles du rythme » ainsi que la modification des conditions de prescription et de délivrance (le médicament qui reste sur la liste I des substances vénéneuses est dorénavant soumis à une prescription hospitalière et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement) ont déjà été pris en compte par l'AFSSAPS lors de l'ampliation d'AMM du 28 juin 2010.

L'ensemble des variations a été déposé début juillet à l'AFSSAPS, une réponse est attendue fin septembre. La reprise de la commercialisation de la mexilétine par l'AGEPS devrait débuter en octobre 2010.

Une indication en cardiologie limitée au traitement du syndrome du QT long de type 3 a été évoquée par l'AFSSAPS dans un second temps. Une analyse des publications scientifiques et des avis d'experts ont été demandés à l'AGEPS-EPHP par l'AFSSAPS afin d'évaluer la validité d'une telle indication. Néanmoins, sans attendre le résultat de cette évaluation, les conditions de prescription retenues pour l'AMM permettent dans tous les cas une éventuelle prescription du médicament par un cardiologue dans un cadre « hors AMM ».

#### **IV. OBTENTION D'UNE NOUVELLE INDICATION**

## A. LE DOSSIER D'AMM

### 1. Les différentes parties constituant le dossier d'AMM

Le **Common Technical Document (CTD)** (Figure 18) est le format exclusif sous lequel les dossiers d'AMM pharmaceutiques sont présentés en France depuis quelques années. Il est internationalement reconnu en accord avec les International Conferences of Harmonisation (ICH) qui regroupent des représentants dans des agences sanitaires et des industries européennes, américaines et japonaises afin de gagner du temps et de faciliter les échanges et la communication entre les pays.

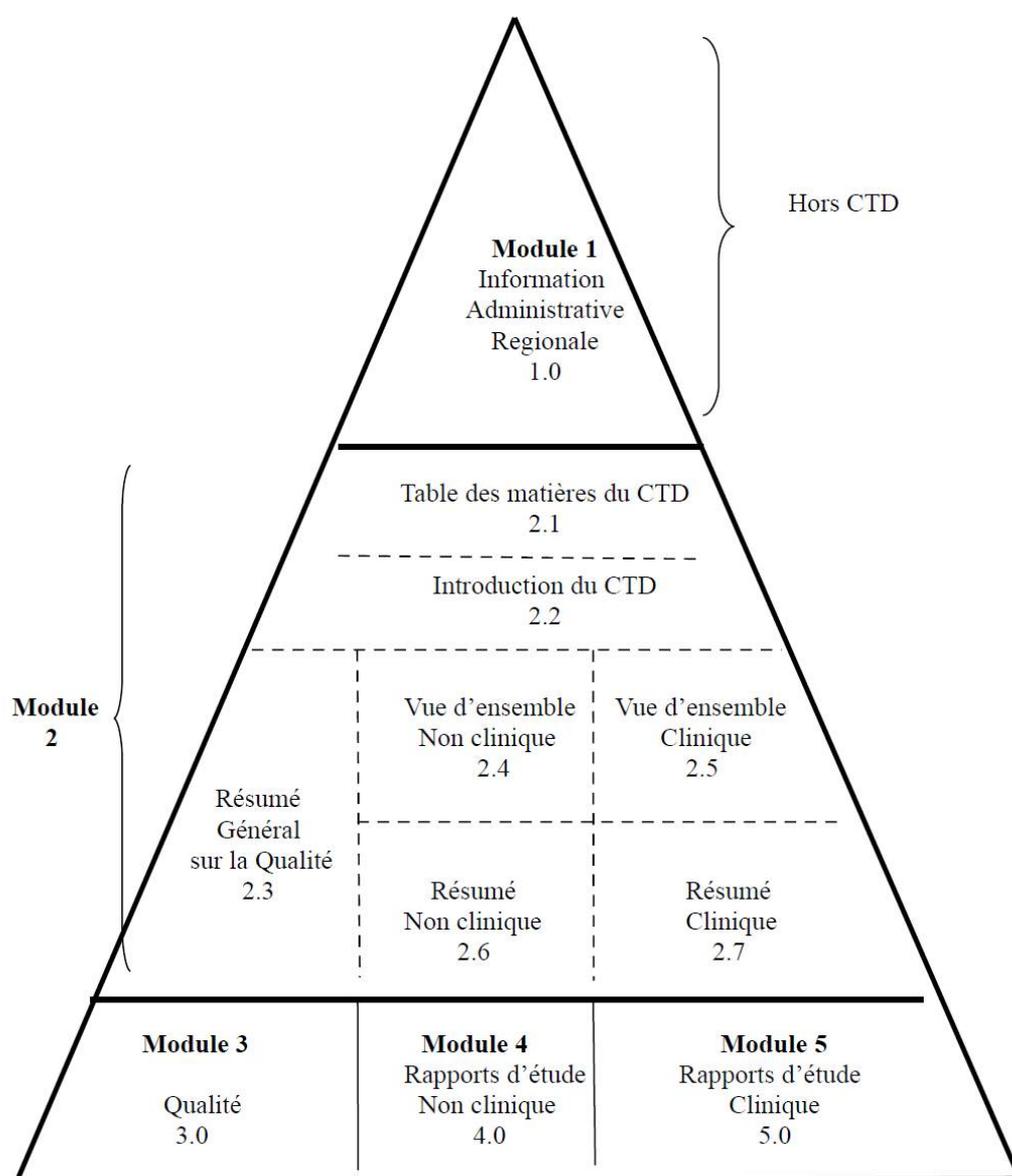


Figure 18 : Schéma représentant l'organisation du Common Technical Document

Le **module 1** regroupe les **informations administratives**. Ces informations sont régionales ou internationales et englobent entre autres le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) proposé, la notice et l'étiquetage. Ce premier module varie en fonction des pays.

Le **module 2** contient des **résumés des modules 3, 4 et 5** qui doivent être préparés par des experts.

Le **module 3** (qualité) contient la **documentation chimique, pharmaceutique et biologique**.

Le **module 4** (sécurité) regroupe les **données non-cliniques** (non obtenues chez l'Homme) : données de pharmacotoxicologie obtenues chez l'animal ou *in vitro*.

Le **module 5** (efficacité) regroupe les **données cliniques** : données de pharmacocinétique, de pharmacodynamie, d'efficacité et de tolérance obtenues chez l'Homme.

Les résultats des tests toxicologiques et pharmacologiques effectués sur la substance active et le médicament sont analysés dans le résumé écrit non clinique du module 2 (*non clinical written summary*) et les rapports d'étude non clinique sont fournis dans le module 4 (*non clinical study reports*).

La documentation sur les essais cliniques est synthétisée dans le résumé écrit clinique du module 2 (*clinical written summary*) et les rapports d'étude clinique constituant le module 5 (*clinical study reports*).

### ***1.1. Le module 1***

Le module 1 contient les informations administratives pour l'Union européenne. Il est constitué de plusieurs sections, parties et sous-parties.

#### Module 1.1 : Table des matières

Le module 1 débute par une table des matières répertoriant les cinq modules.

#### Module 1.2 : Formulaire de demande

Ce formulaire est utilisé pour toute demande d'AMM d'un médicament à usage humain soumis à l'EMA par la procédure centralisée ou à un Etat membre (ou à l'Islande, la Norvège ou le Liechtenstein) par une procédure de reconnaissance mutuelle.

### Module 1.3 : Résumé des Caractéristiques du Produit, Notice et Etiquetage

Des modèles de RCP, de notice et d'étiquetage sont présentés dans la *Notice to Applicant, Vol 2B-CTD*. Les consignes pour la rédaction de ces documents sont présentées dans le *Quality Review of Documents* disponible sur le site de l'EMA et dans la recommandation européenne « *Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use* » révisée le 12 janvier 2009.

En accord avec la Directive 65/65/EEC, Article 4, une maquette ou un spécimen de la présentation du médicament qui sera vendue doit être inclus dans la demande.

Si cela est applicable, un RCP déjà approuvé par un Etat membre doit être fourni.

### Module 1.4 : Informations sur les experts

En accord avec l'Article 2 de la Directive du Conseil 75/319/EEC, les experts doivent fournir des rapports détaillés des documents qui constituent les modules 3, 4, et 5. De plus, la partie IC de l'Annexe de la Directive du Conseil 75/318/EEC se réfère à des rapports d'experts signés pour les différentes parties scientifiques des dossiers.

Cette exigence pour les rapports d'experts signés peut être satisfaite en fournissant :

- le Résumé général sur la Qualité, la vue d'ensemble et le résumé non clinique, la vue d'ensemble et le résumé clinique dans le module 2 ;
- une déclaration signée par les experts dans le module 1.4 ;
- de brèves informations sur leurs expériences pédagogiques, leur formation et leurs expériences professionnelles dans le module 1.4.

### Module 1.5 : Exigences spécifiques pour les différents types de demandes

Le demandeur doit en effet fournir quelques informations supplémentaires dans le cas d'une demande bibliographique relevant de l'article 4.8(a)(ii) de la Directive 65/65/EEC et dans le cas d'une demande abrégée relevant de l'article 4.8(a)(iii) de la Directive 65/65/EEC (premier et second paragraphe).

### Annexe du module 1

Cette annexe traite de l'évaluation du risque environnemental. Le demandeur doit fournir des indications sur les risques potentiels présentés par le médicament sur l'environnement, en particulier s'il s'agit d'une nouvelle substance active ou d'un vaccin vivant. Cette évaluation doit également être faite dans le cas où le médicament contient un Organisme Génétiquement Modifié (OGM) (se référer aux exigences de l'Art.2(1) et Art.2(2) de la Directive du Conseil 90/220/EEC).

## ***1.2. Le module 2***

### Module 2.1 : Table des matières du CTD

La table des matières détaille les modules 2, 3, 4 et 5.

### Module 2.2 : Introduction du CTD

Cette introduction générale sur le produit inclut sa classe pharmacologique, son mode d'action et l'utilisation clinique proposée. Cette introduction ne dépasse généralement pas une page.

### Module 2.3 : Résumé général sur la Qualité – *Quality Overall Summary (QOS)*

Cette partie, appelée QOS, est un résumé qui suit le plan du corps de données du module 3. Elle ne doit pas contenir des informations, des données ou des justifications qui ne sont pas déjà incluses dans le dossier de demande.

Le QOS doit contenir suffisamment d'informations de chaque section pour que l'expert chargé de la partie Qualité ait une vue globale du Module 3. Il peut aussi mettre en relief les paramètres clés critiques et fournir des justifications si les recommandations n'ont pas été suivies.

Normalement, le QOS n'excède pas 40 pages (sans compter les tableaux et les schémas). Pour les produits biotechnologiques et les produits fabriqués à partir de procédés plus complexes, ce document peut être plus long, sans toutefois dépasser les 80 pages.

Le QOS, comme le module 3, sont divisés en 2 parties principales :

- la partie **S**, concernant la Substance active – *Drug Substance*,
- la partie **P**, concernant le Produit fini – *Drug Product*.

### Module 2.4 : Vue d'ensemble non clinique – *Non clinical Overview*

Cette partie doit présenter une évaluation critique et cohérente de l'évaluation pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique. La stratégie des tests non cliniques doit être discutée et justifiée. L'usage des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) doit être commenté.

Excepté pour les produits issus de la biotechnologie, une évaluation des impuretés et des produits de dégradation dans la substance active et dans le produit fini doit être incluse, ainsi que leurs potentiels effets pharmacologiques et toxicologiques connus. C'est sur cette évaluation que s'appuie une partie de la justification des limites d'impuretés proposées pour la substance active et le produit fini. Cette évaluation doit contenir les références croisées appropriées avec la documentation Qualité. Ce module 2.4 ne dépasse généralement pas une trentaine de pages.

### Module 2.5 : Vue d'ensemble clinique – *Clinical Overview*

Cette partie vise à fournir une analyse critique des données cliniques contenues dans le CTD. Elle doit présenter la force et les limitations du programme de développement et des résultats des études, analyser les risques et les bénéfices du médicament dans l'usage pour lequel il est destiné, et décrire comment les résultats des études soutiennent les parties critiques des informations prescrites.

Pour atteindre ces objectifs, la vue d'ensemble clinique doit :

- décrire et expliquer l'approche générale du développement clinique,
- évaluer la qualité de la réalisation et de la performance des études, notamment au regard de l'application des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC),
- fournir une brève vue d'ensemble des résultats cliniques, en incluant les limitations importantes,
- fournir une évaluation des risques et bénéfices basée sur les conclusions des études cliniques, en incluant une interprétation explicitant le rapport entre les résultats sur l'efficacité et la sécurité et le dosage et l'indication cible proposés. Une évaluation visant à déterminer si les informations prescrites et les autres approches optimiseront les bénéfices et contrôleront les risques,
- déterminer les problèmes particuliers sur l'efficacité et la sécurité rencontrés au cours du développement ainsi que leurs méthodes d'évaluation et de résolution,
- explorer les problèmes non résolus, expliquer pourquoi ils ne doivent pas être considérés comme une barrière à l'autorisation d'AMM et décrire les plans mis en œuvre pour résoudre ces problèmes,
- expliquer les points importants ou inhabituels de l'information dispensée.

Cette partie doit être un document relativement court d'une trentaine de pages. La longueur, cependant, dépendra de la complexité de la demande.

### Module 2.6 : Résumé non clinique – *Non clinical Summary*

Cette partie du dossier présente des résumés écrits et tabulés pour les études pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques.

Le demandeur doit adopter la meilleure présentation possible des informations afin de faciliter la compréhension et l'évaluation des résultats.

Les études *in vitro* doivent précéder les études *in vivo*. Quand plusieurs études du même type sont résumées dans les sections pharmacocinétique et toxicologie, les études doivent être ordonnées tout d'abord par espèces, puis par voie d'administration et enfin par durée (les plus courtes durées figurant en premier). En général, il est recommandé que la longueur totale des trois résumés écrits non cliniques n'excèdent pas 100 à 150 pages.

### Module 2.7 : Résumé clinique – *Clinical Summary*

Le résumé clinique est destiné à fournir un récapitulatif détaillé et factuel de toutes les études cliniques du CTD. Les comparaisons et analyses des résultats se concentrent sur des observations reposant sur des faits.

Cette partie est donc bien différente du module 2.5 (Vue d'ensemble clinique) qui fournit une analyse critique du programme des études cliniques et des résultats, ainsi qu'une discussion et une interprétation des résultats. La longueur de cette partie varie entre 50 et 400 pages (sans compter les tableaux rattachés).

## ***1.3. Le module 3***

Le module 3 regroupe l'ensemble des informations relatives à la qualité du médicament.

Ce module rassemble toute la documentation chimique, pharmaceutique et biologique du produit.

Toutes les procédures de tests analytiques mentionnées dans les différentes sections de cette documentation doivent être décrites avec suffisamment de détails afin que ces procédures puissent être répétées si cela est nécessaire (par exemple par un laboratoire officiel). De même, toutes les procédures doivent être validées et les résultats des validation doivent être fournis.

### Module 3.1 : Table des matières

Une table des matières du module 3 doit être fournie.

### Module 3.2 : Corps des données

Le plan adopté est celui du corps des données. Ce dernier se divise en deux grandes parties : la substance active, puis le produit fini.

#### 3.2.S. Substance active : la partie « S »

Dans le cas où le médicament contient plusieurs substances actives, les informations requises dans cette partie doivent être fournies dans leur totalité pour chaque substance active.

##### 3.2.S.1 Information générale

###### 3.2.S.1.1 Nomenclature

Des informations sur la nomenclature doivent être données comme par exemple :

- la DCI,
- les noms chimiques,

- le code du laboratoire ou de la compagnie,
- d'autres DCI : nom national, nom adopté aux Etats-Unis (*United States Adopted Name (USAN)*), nom japonais accepté (*Japanese Accepted Name (JAN)*),
- le numéro d'enregistrement CAS.

#### 3.2.S.1.2 Structure

La formule structurale, incluant la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et la masse moléculaire relative doivent être fournies pour toute nouvelle entité chimique.

#### 3.2.S.1.3 Propriétés générales

Toutes les propriétés physico-chimiques et autre propriétés applicables doivent être listées.

### 3.2.S.2 Fabrication

#### 3.2.S.2.1 Fabricant(s)

Les nom, adresse et responsabilité de chaque fabricant, incluant les sous-traitants et chaque site de production ou établissement proposé impliquant la fabrication et le contrôle doivent être fournis.

#### 3.2.S.2.2 Description du processus de fabrication et contrôle du processus

La description du processus de fabrication de la substance active représente l'engagement du demandeur pour la fabrication de la substance active. Le processus de fabrication tout comme les contrôles du processus doivent donc être décrits.

#### 3.2.S.2.3 Contrôles des matières

Les matières utilisées dans la fabrication de la substance active (matières premières, solvants, réactifs, catalyseurs...) doivent être listées, en identifiant pour chaque matière où elle est utilisée dans le processus. Des informations sur la qualité et le contrôle de ces matières doivent être données.

#### 3.2.S.2.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires

Etapes critiques : les tests et les critères d'acceptabilité (avec les justifications incluant les données expérimentales) réalisés aux étapes critiques, identifiées au paragraphe S.2.2, pour s'assurer que le processus est contrôlé, doivent être développés.

Intermédiaires : les informations sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés pendant le processus doivent être fournies.

#### 3.2.S.2.5 Validation du processus et/ou évaluation

La validation du processus et/ou les études d'évaluation pour la stérilisation et les processus d'asepsie doivent être inclus.

#### 3.2.S.2.6 Développement du processus de fabrication

Pour les nouvelles entités chimiques, une description et une discussion doivent être fournies sur les changements significatifs apportés au processus de fabrication et/ou au site de production de la substance active lors des productions non cliniques, cliniques, du « scale-up », des lots pilotes...

### 3.2.S.3 Caractérisation

#### 3.2.S.3.1 Élucidation de la structure et des autres caractéristiques

La confirmation de la structure doit être fournie. Les informations comme le potentiel d'isomérisation, l'identification de la stéréochimie ou le potentiel de formation de polymorphes doivent aussi être incluses.

#### 3.2.S.3.2 Impuretés

Les informations sur les impuretés doivent être fournies.

### 3.2.S.4 Contrôle de la substance active

#### 3.2.S.4.1 Spécifications

Les spécifications pour la substance active doivent être données.

#### 3.2.S.4.2 Procédures analytiques

Les procédures analytiques utilisées pour tester la substance active doivent être fournies.

#### 3.2.S.4.3 Validation des procédures analytiques

Les informations sur la validation analytique, incluant les données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour tester la substance active, doivent être fournies.

#### 3.2.S.4.4 Analyses des lots

La description des lots et les résultats des lots doivent être donnés.

#### 3.2.S.4.5 Justification des spécifications

La justification pour les spécifications de la substance active doit être fournie.

### 3.2.S.5 Standards ou matières de référence

Les informations sur les standards de référence ou les matières de référence utilisés pour tester la substance active doivent être données.

### 3.2.S.6 Système de fermeture du contenant

Une description du système de fermeture du contenant doit être fournie en incluant l'identité des matériaux pour chaque composant de l'emballage primaire et leurs spécifications (les spécifications doivent inclure une description et une identification).

Pour les emballages secondaires non fonctionnels, seulement une brève description est requise. Pour les emballages secondaires fonctionnels, des informations additionnelles sont demandées.

Le bien-fondé doit être discuté en respect, par exemple, du choix des matières, de la protection contre la lumière et l'humidité, compatibilité des matériaux avec la substance active...

### 3.2.S.7 Stabilité

#### 3.2.S.7.1 Résumé et conclusions sur la stabilité

Les types d'études conduites, les méthodes utilisées et les résultats de ces études doivent être résumés. Le résumé doit inclure les résultats, par exemple, des études de dégradation forcée et des conditions de stress, ainsi que les conclusions en respect des conditions de stockage et des dates limites d'utilisation.

3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post-autorisation et engagement sur la stabilité

Ces informations doivent être données.

#### 3.2.S.7.3 Données de stabilité

Les résultats des études de stabilité doivent être présentés dans une forme appropriée telle un graphe, un tableau, ou sous forme narrative. Les informations sur les procédures analytiques utilisées pour obtenir les données et la validation de ces procédures doivent être fournies.

### 3.2.P. Produit fini : la partie « P »

#### 3.2.P.1 Description et composition du produit fini

Une description du produit fini et sa composition doivent être fournies. Ces informations peuvent être par exemple :

- la description du dosage,
- la composition : liste des composants avec leur quantité par unité, leur fonction et la référence à leur standard qualité,
- la description d'un diluant de reconstitution,
- le type de récipient et de fermeture utilisé.

### 3.2.P.2 Développement pharmaceutique

Cette section doit contenir les informations sur les études du développement conduites pour établir que le dosage, la formulation, le processus de fabrication, le système de fermeture du contenant, les attributs microbiologiques et les instructions d'usage sont appropriés au but spécifié dans la demande. Les études décrites ici sont à distinguer des tests de contrôle pratiqués en routine, en accord avec les spécifications. De plus, cette section doit identifier et décrire la formulation et les paramètres critiques qui peuvent influencer la reproductibilité des lots, les performances du produit et la qualité du médicament.

Des données supplémentaires et les résultats d'études spécifiques ou des publications scientifiques peuvent être inclus dans cette section ou en annexe.

#### 3.2.P.2.1 Composants du produit fini

##### 3.2.P.2.1.1 *Principe actif*

La compatibilité du principe actif avec les excipients doit être discutée tout comme les caractéristiques physico-chimiques clés (solubilité, polymorphisme...) du principe actif qui peuvent influencer les performances du produit fini.

Pour les produits faisant l'objet d'une combinaison de principes actifs, la compatibilité des principes actifs entre eux doit également être discutée.

##### 3.2.P.2.1.2 *Excipients*

Le choix des excipients listés en P.1, leur concentration, leurs caractéristiques qui peuvent influencer la performance du produit fini doivent être discutés en relation avec leur fonction respective.

#### 3.2.P.2.2 Produit fini

##### 3.2.P.2.2.1 *Développement de la formulation*

Un bref résumé décrivant le développement du produit fini doit être fourni, en prenant en

considération la voie d'administration et l'usage proposés.

Les différences entre la formulation clinique et la formulation (composition) décrite en P.1 doivent être discutées. Les résultats des études comparatives *in vitro* (dissolution...) et des études comparatives *in vivo* (bioéquivalence...) peuvent être discutés si cela est approprié.

#### 3.2.P.2.2.2 *Surdosages*

Tous les surdosages dans la formulation décrite en P.1 doivent être justifiés.

#### 3.2.P.2.2.3 *Propriétés physico-chimiques et biologiques*

Les paramètres jouant sur la performance du produit fini comme le pH, la force ionique, la dissolution, la redispersion, la reconstitution, la distribution de la taille des particules, l'agrégation, le polymorphisme, les propriétés rhéologiques, l'activité ou l'efficacité biologique et/ou l'activité immunologique doivent être listés.

#### 3.2.P.2.3 Développement du processus de fabrication

La sélection et l'optimisation du processus de fabrication décrit en P.3, en particulier les aspects critiques, doivent être expliquées. Si cela est applicable, la méthode de stérilisation doit être expliquée et justifiée.

Les différences entre le processus de fabrication utilisé pour produire les lots cliniques pivots et le processus décrit en P.3 qui peuvent influencer la performance du produit fini doivent être discutées.

#### 3.2.P.2.4 Système de fermeture du récipient

Le bien-fondé du système de fermeture du récipient (décrit en P.7) utilisé pour le stockage, le transport et l'utilisation du produit fini doivent être discutés. Cette discussion doit considérer par exemple le choix des matières, la protection contre l'humidité et la lumière, la compatibilité des matériaux avec le dosage, la sécurité des matériaux et la performance (comme la reproductibilité de la dose délivrée).

#### 3.2.P.2.5 Attributs microbiologiques

Quand cela est approprié, les attributs microbiologiques doivent être discutés, incluant, par exemple, la rationalité de ne pas réaliser des tests de limites microbiologiques pour des produits non stériles et la sélection et l'efficacité des conservateurs antimicrobiens. Pour les formes stériles, l'intégrité du système de fermeture du récipient pour prévenir les contaminations microbiologiques doit être établie.

### 3.2.P.2.6 Compatibilité

La compatibilité du produit fini avec les solvants de reconstitution doit être établie pour fournir des informations appropriées pour l'étiquetage.

## 3.2.P.3 Fabrication

### 3.2.P.3.1 Fabricant(s)

Les nom, adresse et responsabilité de chaque fabricant, incluant les sous-traitants et chaque site de production ou établissement proposé impliquant la fabrication et le contrôle doivent être fournis.

### 3.2.P.3.2 Formules des lots

Une formule de lots doit être fournie, en incluant une liste de tous les composants qui sont utilisés dans le processus de fabrication, leur quantité par lot, les surdosages et les références aux standards qualité.

### 3.2.P.3.3 Description du processus de fabrication et contrôles du processus

Un diagramme donnant les étapes du processus et explicitant à quel niveau les matières entrent dans le processus doit être présenté. Les étapes critiques et les points auxquels les contrôles du processus, les tests intermédiaires ou les contrôles du produit final sont effectués doivent être identifiés.

Une description narrative du processus de fabrication, incluant l'emballage, qui représente la séquence des étapes entreprises et l'échelle de production doit aussi être fournie. Les technologies ou processus nouveaux ainsi que les opérations d'emballage qui affectent directement la qualité du produit doivent être décrits avec un niveau de détails plus élevé. Les équipements doivent, au moins, être identifiés par type et par capacité de travail, si cela est applicable.

Les propositions pour des nouveaux processus doivent être justifiées.

### 3.2.P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires

*Etapes critiques* : les tests et les critères d'acceptabilité (avec les justifications incluant les données expérimentales) réalisés aux étapes critiques, identifiées au paragraphe P.3.3, pour s'assurer que le processus est contrôlé, doivent être développés.

*Intermédiaires* : les informations sur la qualité et le contrôle des intermédiaires isolés pendant le processus doivent être fournies.

### 3.2.P.3.5 Validation du processus et/ou évaluation

Une description, une documentation et les résultats des études de validation et/ou d'évaluation doivent être fournis pour les étapes critiques ou les essais critiques utilisés dans le processus de

fabrication. L'évaluation de sécurité virale doit être fournie en A.2, si cela est nécessaire.

### 3.2.P.4 Contrôle des excipients

#### 3.2.P.4.1 Spécification

Les spécifications pour les excipients doivent être données.

#### 3.2.P.4.2 Procédures analytiques

Les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients doivent être fournies, si cela est approprié.

#### 3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques

Les informations sur la validation analytique, incluant les données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour tester les excipients, doivent être fournies, si cela est approprié.

#### 3.2.P.4.4 Justification des spécifications

La justification pour les spécifications des excipients doit être fournie, si cela est approprié.

#### 3.2.P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale

Pour les excipients d'origine humaine ou animale, des informations doivent être fournies au regard des agents accidentels (détails en 3.2.A.2).

#### 3.2.P.4.6 Excipients nouveaux

Pour les excipients utilisés pour la première fois dans un médicament ou par une nouvelle voie d'administration, des détails complets sur la fabrication, la caractérisation et les contrôles, avec des références croisées avec des données de sécurité (non clinique et/ou clinique) doivent être fournis (détails en 3.2.A.3).

### 3.2.P.5 Contrôle du produit fini

#### 3.2.P.5.1 Spécifications

Les spécifications pour le produit fini doivent être données.

#### 3.2.P.5.2 Procédures analytiques

Les procédures analytiques utilisées pour tester le produit fini doivent être fournies.

#### 3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques

Les informations sur la validation analytique, incluant les données expérimentales pour les procédures analytiques utilisées pour tester le produit fini, doivent être fournies.

#### 3.2.P.5.4 Analyses des lots

La description des lots et les résultats des lots doivent être donnés.

#### 3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés

Les informations sur la caractérisation des impuretés doivent être fournies, si cela n'a pas été fait précédemment en « 3.2.S.3.2 Impuretés ».

#### 3.2.P.5.6 Justification des spécifications

La justification pour les spécifications du produit fini doit être fournie.

#### 3.2.P.6 Standards ou matières de référence

Les informations sur les standards de référence ou les matières de référence utilisés pour tester le produit fini doivent être données.

#### 3.2.P.7 Système de fermeture du contenant

Une description du système de fermeture du contenant doit être fournie, en incluant l'identité des matériaux pour chaque composant de l'emballage primaire, et leurs spécifications. Les spécifications doivent inclure une description et une identification.

Pour les emballages secondaires non fonctionnels, seulement une brève description est requise. Pour les emballages secondaires fonctionnels, des informations additionnelles sont demandées.

Les informations sur le bien-fondé de ce système doit être situé au paragraphe 3.2.P.2

#### 3.2.P.8 Stabilité

##### 3.2.P.8.1 Résumé et conclusions sur la stabilité

Les types d'études conduites, les méthodes utilisées et les résultats de ces études doivent être résumés. Le résumé doit inclure, par exemple les conclusions en respect des conditions de stockage et des dates limites d'utilisation.

3.2.P.8.2 Protocole de stabilité post-autorisation et engagement sur la stabilité

Ces informations doivent être données.

#### 3.2.P.8.3 Données de stabilité

Les résultats des études de stabilité doivent être présentés dans une forme appropriée telle un graphe, un tableau, ou sous forme narrative. Les informations sur les procédures analytiques utilisées pour obtenir les données et la validation de ces procédures doivent être fournies.

Les informations sur la caractérisation des impuretés sont fournies en 3.2.P.5.5.

### 3.2.A Annexes

#### 3.2.A.1 Équipements

Ce paragraphe concerne uniquement les médicaments issus des biotechnologies.

#### 3.2.A.2 Evaluation de la sécurité des agents à risque

Les informations évaluant le risque de contamination potentiel par des agents accidentels doivent être fournies dans cette section.

Pour les agents à risque non viraux, des informations détaillées doivent être données sur l'élimination et le contrôle de ces agents (agents de l'encéphalopathie spongiforme transmissible, bactéries, mycoplasmes, champignons).

Pour les agents à risque viraux, des informations détaillées sur les études d'évaluation de la sécurité virale doivent être données. Les études d'évaluation virale doivent démontrer que les matières utilisées dans la production sont saines et que les approches utilisées pour tester, évaluer et éliminer le risque potentiel pendant la fabrication sont adéquates.

#### 3.2.A.3 Excipients nouveaux

### Module 3.2.R : Informations régionales : pour l'Union européenne

Des informations spécifiques pour chaque région sont demandées dans ce module. Pour l'Union européenne, cette rubrique comprend le cas échéant :

- un schéma de validation du processus pour le produit fini,
- les appareils médicaux,
- les certificats de conformité,

- une section relative aux médicaments contenant ou utilisant dans leur processus de fabrication des matières d'origine humaine ou animale.

## ***1.4. Le module 4***

Le module 4 regroupe l'ensemble des rapports d'études non cliniques.

### Module 4.1 : Table des matières

La table des matières doit énumérer tous les rapports d'études non cliniques et donner la localisation de chaque rapport d'étude dans le CTD.

### Module 4.2 : Rapports d'étude

Ces rapports doivent être présentés selon un ordre précis. Une première partie regroupe les études pharmacologiques, une seconde développe la pharmacocinétique, enfin, les études toxicologiques sont rapportées. Cet ordre de présentation des rapports d'études demandé dans le CTD n'a pas pour but d'indiquer quelles études sont requises. Il indique seulement le format approprié pour les données non cliniques qui ont été acquises.

### Module 4.3 : Copies des références de la littérature

### Annexe du Module 4

Cette annexe donne la liste des références aux recommandations non cliniques.

## ***1.5. Le module 5***

Le module 5 regroupe l'ensemble des rapports d'études cliniques. Chaque rapport ne doit apparaître que dans une seule section. Quand il y a de multiple objectifs, l'étude doit être mentionnée par des références croisées dans les différentes sections concernées.

Une explication telle que « non applicable » ou « aucune étude conduite » doit être fournie quand aucun rapport ni information ne sont disponibles pour une section ou une sous-section.

### Module 5.1 : Table des matières pour les rapports d'études

La table des matières doit énumérer tous les rapports d'études cliniques et donner la localisation de chaque rapport d'étude dans le CTD.

## Module 5.2 : Liste tabulée de toutes les études cliniques

Une liste de toutes les études cliniques et des informations en relation avec ces dernières, présentée sous forme d'un tableau, doit être fournie. D'autres informations peuvent être incluses si le demandeur considère ces informations utiles.

L'ordre dans lequel ces études sont énumérées est contraint. L'utilisation d'un ordre de présentation différent doit être noté et expliqué dans une introduction à ce module 5.2.

## Module 5.3 : Rapports des études cliniques

Le plan adopté doit être d'une grande clarté. Seules les sections commentées sont mentionnées.

### 5.3.1 Rapports des études biopharmaceutiques

#### 5.3.1.1 Rapports d'études de biodisponibilité

Doivent être incluses dans cette section les études de biodisponibilité suivantes :

- les études comparant la biodisponibilité systémique et la dissolution d'une substance active administrée sous une forme solide orale et la biodisponibilité de cette substance active administrée par voie intraveineuse ou sous une forme liquide orale,
- les études de proportionnalité des dosages,
- les études sur les effets de l'alimentation.

#### 5.3.1.2 Rapports d'études de biodisponibilité comparative et de bioéquivalence

Ces études peuvent inclure des comparaisons entre :

- le produit utilisé dans les études cliniques démontrant l'efficacité et le produit destiné à être commercialisé,
- le produit utilisé dans les études cliniques appuyant l'efficacité et le produit utilisé dans les études de stabilité,
- des produits similaires de différents fabricants.

#### 5.3.1.3 Rapports d'études de corrélation *in vitro* - *in vivo*

Les rapports des tests de dissolution *in vitro* utilisés pour le contrôle qualité des lots et/ou la libération des lots doivent être placés dans le module 3 du CTD.

5.3.1.4 Rapports des méthodes bioanalytiques et analytiques pour les études sur l'Homme.

Quand une méthode est utilisée dans de multiples études, la méthode et sa validation doivent être

incluses dans cette section et référencées dans les rapports d'études individuels appropriés.

### 5.3.2 Rapports d'études en lien avec la pharmacocinétique utilisant les biomatériaux humains

« Les biomatériaux humains » est un terme utilisé pour faire référence aux protéines, cellules, tissus, etc., qui sont utilisés *in vitro* ou *ex vivo* pour évaluer des propriétés pharmacocinétiques de la substance active.

#### 5.3.2.1 Rapports d'études sur la liaison aux protéines du plasma

Seules les études *ex vivo* sont à rapporter ici. Celles réalisées sur du plasma et/ou du sang seront décrites en 5.3.3.

### 5.3.3 Rapports des études pharmacocinétiques humaines

Les études pharmacocinétiques dont les rapports sont inclus dans les sections 5.3.3.1 et 5.3.3.2 sont généralement conçues pour :

- mesurer les concentrations du médicament et des métabolites dans le plasma à des temps donnés,
- mesurer les concentrations du médicament et des métabolites dans les urines ou les fèces quand cela est utile,
- et/ou mesurer la liaison du médicament et des métabolites aux protéines plasmatiques.

Ces études peuvent inclure la mesure de la distribution du médicament dans d'autres tissus, organes ou fluides.

Ces études doivent caractériser la pharmacocinétique du médicament et fournir des informations sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du médicament et de tout métabolite actif chez des sujets sains et/ou des patients.

Elles doivent également décrire le niveau de variabilité individuelle en mettant en évidence les facteurs intrinsèques et extrinsèques.

### 5.3.4 Rapports des études pharmacodynamiques humaines

Les rapports d'études dont l'objectif primaire est de déterminer les effets pharmacodynamiques du médicament chez l'homme, et non d'établir l'efficacité ou d'accumuler des données de sécurité, doivent être présentés dans cette section.

Ces rapports sont donc ceux :

- des études des propriétés pharmacodynamiques connues ou pouvant être en relation avec

les effets cliniques désirés,

- des études à court-terme du principal effet clinique,
- des études pharmacodynamiques des autres propriétés qui ne sont pas en relation avec l'effet clinique souhaité.

Une étude pharmacodynamique contenant des informations cliniques importantes sur la sécurité ou l'efficacité doit être incluse dans la section 5.3.5 et non dans celle-ci.

#### 5.3.5 Rapports des études sur l'efficacité et la sécurité

Les rapports doivent avoir un niveau de détails approprié à l'étude et expliquer son rôle dans la demande d'AMM.

Dans le cas où la demande inclut des indications thérapeutiques multiples, les rapports doivent être organisés dans des sections 5.3.5 séparées.

##### 5.3.5.1 Rapports des études cliniques contrôlées

Cette section doit être organisée par type de contrôle :

- contrôle par un placebo,
- contrôle sans traitement,
- dose-réponse (sans placebo),
- contrôle actif (sans placebo),
- contrôle externe (historique), au regard du traitement contrôlé.

Pour chaque type de contrôle, les études doivent être classées par durée de traitement.

##### 5.3.5.2 Rapports des études cliniques non contrôlées

Cette section inclut les études dont les conditions ne sont pas celles de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

##### 5.3.5.3 Autres rapports d'études

Cette section peut inclure :

- des rapports d'études d'analyses intermédiaires en lien avec les indications revendiquées,
- des rapports des études de sécurité contrôlées non rapportées autre part,
- des rapports d'études, contrôlées ou non, non en lien avec l'indication proposée,
- des rapports d'expériences cliniques publiés et non inclus dans la section 5.3.5.1,
- des rapports sur des études en cours.

### 5.3.6 Rapports sur l'expérience post-commercialisation

### 5.3.7 Formulaire de rapport de cas et liste des patients

## Module 5.4 : Références de la littérature

### Annexe du Module 5 : Liste des références des recommandations cliniques

## **2. Les différentes variations administratives, pharmaceutiques et cliniques**

Depuis 1995, les **modifications d'AMM** sont réglementées. Les règlements européens (CE) n° 541/95 et n° 542/95 de la Commission du 10 mars 1995 définissent deux types de modification dans le cadre des procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché (procédure centralisée, procédure par reconnaissance mutuelle ou procédure décentralisée introduite ultérieurement au niveau européen) : les modifications de **type I** considérées comme mineures et les modifications de **type II** dites majeures. On entend par modification, "les modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché [...] tels qu'ils se présentent au moment de la délivrance du médicament". Ces modifications ne requièrent en aucun cas une nouvelle demande d'AMM auprès des autorités compétentes sauf si elles entraînent des changements fondamentaux dans la formulation, la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament.

Les règlements (CE) n° 1084/2003 (concernant la reconnaissance mutuelle) et n° 1085/2003 (concernant la procédure centralisée) de la Commission du 3 juin 2003 introduisent deux catégories de modifications mineures : les modifications de **type IA** et les modifications de **type IB** qui seront définies ci-dessous. Les procédures exposées dans les deux règlements sus-cités sont cependant à réviser suite au règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 qui est applicable depuis le 1er janvier 2010 à l'ensemble des procédures européennes, mais non encore aux procédures nationales françaises à la date d'août 2010.

### ***2.1. Les différents types de variations***

En France, le décret du 18 février 2005 a modifié le chapitre du Code de la Santé Publique (CSP) relatif aux autorisations de mise sur le marché. On trouve ainsi dans les articles R.5121-41-1 à

R.5121-41-7 du CSP la définition des différentes modifications, appelées "variations", selon leur importance croissante et selon le niveau de risques pour la santé publique (nommées IA, IB et II). Ce décret permet la mise en œuvre des dispositions européennes pour les AMM délivrées selon une procédure nationale. L'arrêté du 7 mars 2005 vient compléter le décret du 18 février 2005 : il reprend strictement l'annexe des règlements suscités (n° 1084/2003 et n° 1085/2003) ainsi que la note explicative européenne intitulée "*Guideline on Dossier requirements for Type IA and Type IB Notifications*" de juillet 2006 relative aux conditions à remplir liées aux exigences nationales et la documentation à fournir pour chaque type de modification.

### a . Les modifications mineures de **type I**

Il existe deux types de variations mineures : les variations de type IA et les variations de type IB.

Les variations de type IA correspondent aux modifications administratives ou techniques ne nécessitant pas d'évaluation mais une simple vérification de conformité de la modification proposée. Ces notifications sont réputées acceptées dans un délai de 30 jours. Elles sont considérées comme invalides si elles ne remplissent pas les exigences demandées, sans recours possible du titulaire auprès de l'AFSSAPS (Figure 19).

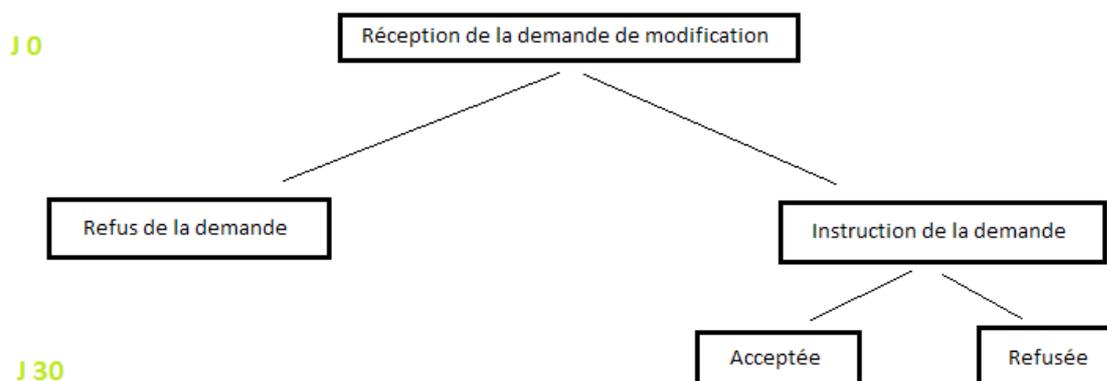


Figure 19 : Procédure réglementaire d'une variation de type IA

Le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 modifie la procédure d'application de ces variations. Le titulaire de l'AMM peut désormais mettre en œuvre à tout moment les variations mais il doit les soumettre dans les 12 mois suivant leur mise en application. Si la notification par la suite est rejetée, le titulaire cesse d'appliquer les modifications concernées.

Les variations de type IB correspondent aux modifications nécessitant une évaluation technique de la modification proposée. L'AFSSAPS dispose d'un délai de 60 jours. Ce délai peut être suspendu si l'évaluation nécessite des informations complémentaires. Le titulaire disposera d'un délai supplémentaire de 30 jours pour répondre aux exigences de l'AFSSAPS (figure 20).

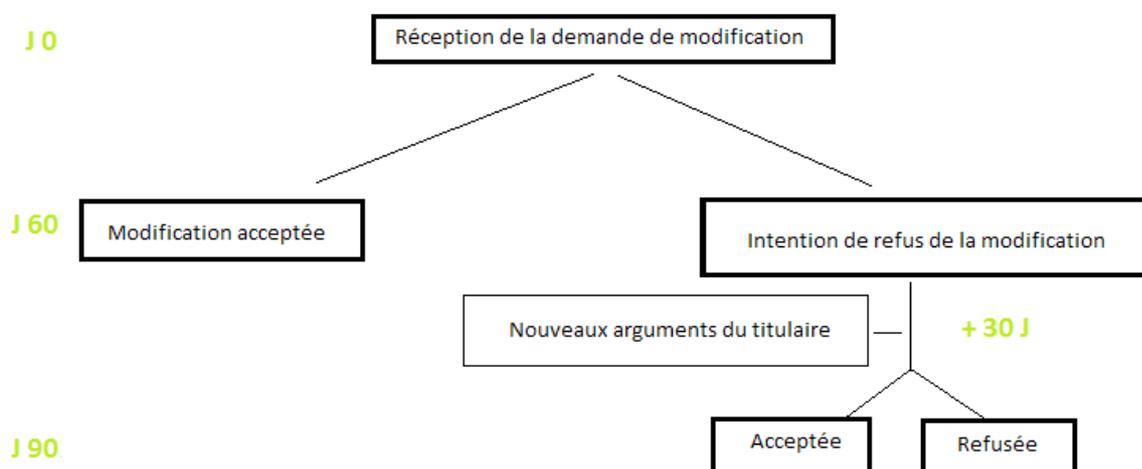


Figure 20 : Procédure réglementaire d'une variation de type IB

### b . *Les modifications majeures de type II*

Elles sont définies dans le décret du 18 février 2005 comme ne répondant pas aux critères et conditions fixées pour les modifications de type I et les extensions d'AMM. Il n'existe pas de liste répertoriant ce type de modifications. Ces modifications sont susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité des médicaments nécessitant donc une évaluation complète de la même manière qu'une demande d'AMM.

L'AFSSAPS informe le titulaire de sa décision dans les 90 jours qui suivent le dépôt de la variation. En cas de refus, le titulaire de l'AMM dispose alors de 60 jours supplémentaires pour apporter des arguments nouveaux (figure 21).

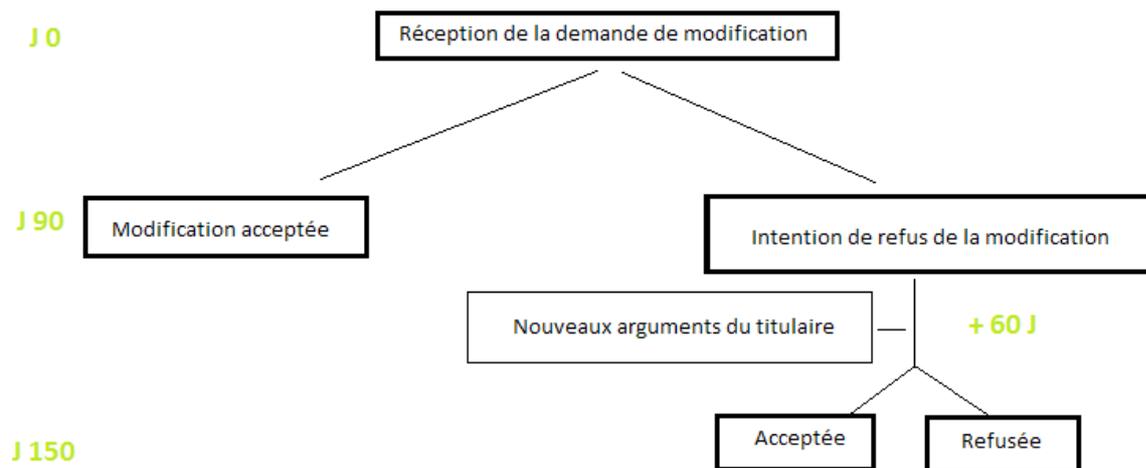


Figure 21 : Procédure réglementaire d'une variation de type II

## 2.2. Cas particuliers : les "extensions" d'AMM

Les "**extensions d'AMM**" sont des modifications si fondamentales qu'elles sont exclues du champ des modifications telles qu'elles ont été prévues dans les règlements européens (CE) n° 1084/2003 et n° 1085/2003. Par exemple, la *proposition de nouveaux dosages*, la *découverte de nouvelles activités pharmacologiques ou de nouvelles formes pharmaceutiques*, etc...ne font pas l'objet d'une simple variation mais d'une demande d'AMM à part entière auprès des autorités. Cependant, selon le règlement (CE) n° 1234/2008, l'ajout d'une **nouvelle indication thérapeutique ou la modification d'une indication approuvée** relève d'une modification majeure de **type II** correspondant à l'item C.1.6. de la classification des modifications. Ce type de modification concerne la MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule.

## **B. L'EXTENSION DE L'INDICATION DE LA MEXILÉTINE**

Suite à la décision prise par l'AGEPS-EPHP de reprendre l'AMM de la mexilétine pour une prescription en neurologie, un ensemble de demandes de variations a été soumis à l'AFSSAPS en deux étapes distinctes. La première étape de cette opération a consisté à demander l'indication en neurologie « **traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathies)** » à la place de l'indication originelle en cardiologie « traitement préventif des récurrences des troubles du rythme », utilisation devenue confidentielle.

### **1. Une variation de type 2**

Une **modification d'indication** correspond à une modification majeure de **type II** selon la classification des modifications d'AMM du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 : item C.1.6. « Changement(s) de la ou des indications thérapeutiques » a) « Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée ». Dans le cas de la mexilétine, cette modification eut pour corollaire le changement du résumé des caractéristiques du produit et de la notice correspondant à l'item C.1.1. ainsi que l'ajout d'un code « Anatomical Therapeutic Chemical-code » (ATC), retrouvé à l'item A.6. « Changement du code ATC ou du code ATC Vet ». Ce nouveau code ATC, correspondant à la nouvelle indication en neurologie, a pour classe la lettre « M » pour « Médicaments des troubles musculo-squelettiques ».

### **2. Les différents modules impactés**

La demande de modification de l'indication thérapeutique impacte les modules 1, 2 et 5 du dossier d'AMM :

- ➔ Le **module 1**, qui contient les informations administratives pour l' Union Européenne (UE), est impacté notamment le module 1.3 puisque le RCP et la notice sont modifiés,
- ➔ Le **module 2** est également concerné, en particulier le module 2.5 qui fournit une analyse critique des données cliniques contenues dans le Common Technical Document (CTD) et le

module 2.7 intitulé « Résumé clinique » qui fournit une récapitulation détaillée et factuelle de toutes ces études,

- Le **module 5** qui regroupe l'ensemble des rapports d'études cliniques est modifié par l'ajout des études présentées à l'appui de la nouvelle indication proposée. Il s'agit d'études publiées dans la littérature qui sont présentées dans la section 5.4 (Références de la littérature) et dont la liste tabulée est présentée en section 5.2.

### **3. Une demande basée sur la littérature scientifique**

La présentation de données exclusivement bibliographiques est triplement justifiée par :

- le **long recul d'utilisation clinique** : la communauté médicale dispose aujourd'hui d'un recul de 30 ans d'utilisation de la mexilétine en France et dans de nombreux autres pays, pour le traitement préventif des tachycardies ventriculaires, mais aussi dans une moindre mesure en raison de leur rareté, pour le traitement des syndromes myotoniques,
- le **consensus des cliniciens experts des syndromes myotoniques** pour considérer la mexilétine comme un traitement de référence : le médicament est en effet prescrit par la quasi-totalité des équipes médicales spécialistes des myotonies depuis sa mise sur le marché et reste aujourd'hui le traitement de référence de ces maladies orphelines,
- l'**impossibilité de réaliser, dans un délai court, un essai clinique** pour confirmer l'efficacité du produit selon des critères méthodologiques répondant à un niveau d'exigence élevé, compte tenu de la grande rareté des pathologies concernées.

### **4. La mise en place d'un essai clinique**

Un essai clinique nommé « **MYOMEX** » devrait débuter au cours de l'automne 2010, il aura pour but l'**étude de paramètres cliniques et électromyographiques après la prise de mexilétine, chez des patients atteints de myotonies non dystrophiques, en France**. Le protocole est finalisé et la demande d'autorisation d'essai clinique est en cours d'évaluation par l'AFSSAPS et un Comité de Protection des Personnes (CPP). En effet, si la littérature scientifique ainsi que les rapports

d'experts ont suffi pour l'AMM nationale, un essai clinique paraît une condition *sine qua non* pour envisager une AMM centralisée européenne.

Le promoteur de cet essai clinique est l'AP-HP et l'investigateur coordonnateur principal, le Professeur Bertrand Fontaine. Compte tenu de la rareté des maladies concernées, l'essai est multicentrique (7 centres) et le recrutement s'appuiera sur un réseau de cliniciens et chercheurs impliqués dans la recherche sur les canalopathies (Résocanaux). L'Association Française contre les Myopathies (AFM) participe au financement de l'essai.

#### ***4.1. Caractéristiques de l'essai***

L'essai « MYOMEX » sera un essai thérapeutique multicentrique, randomisé, en cross over contre placebo, avec période de wash-out ; il vise à tester l'efficacité de la mexilétine dans les Paramyotonies Congénitales (PC) et les Myotonies Congénitales (MC). Les principaux buts de cette étude sont de :

- ➔ tester l'efficacité de la mexilétine pour le traitement des myotonies non-dystrophiques,
- ➔ valider des tests électromyographiques comme un outil permettant une évaluation standardisée de la réponse aux thérapeutiques utilisées dans les myotonies,
- ➔ évaluer la validité et la fiabilité d'une nouvelle échelle quantitative de la sévérité des myotonies.

#### ***4.2. Critères d'évaluation***

Le critère d'évaluation principal de cet essai sera l'évaluation de la sévérité de la myotonie par une échelle visuelle analogique.

Les critères d'évaluation secondaires sont de deux types :

- ➔ Critères d'efficacité :
  - la mesure par un EMG de l'amplitude des potentiels d'action obtenus après la réalisation d'un test d'efforts brefs répétés au froid,
  - le test de la chaise : temps mis pour se lever d'une chaise, en faire le tour et se

rasseoir,

- une échelle quantitative de sévérité et de handicap de la myotonie qui reste à valider,
- une échelle de qualité de vie,
- le nombre de sorties d'étude dues à une aggravation de la myotonie.

→ Critères de sécurité : la fréquence et la sévérité des effets indésirables.

### ***4.3. Perspectives de l'essai***

Cet essai va permettre de :

- proposer des recommandations de prescription dans le traitement des myotonies non dystrophiques,
- obtenir des données justifiant le maintien de l'AMM pour la mexilétine dans le traitement des myotonies non dystrophiques et donc la reprise de la production,
- développer des outils d'évaluation standardisés des myotonies non dystrophiques.

## **5. Les conséquences pratiques**

### ***5.1. Information aux professionnels de santé***

Plusieurs **lettres d'information** sont régulièrement adressées aux praticiens des hôpitaux pour les tenir informés de l'évolution de la mise à disposition de la mexilétine aux patients. En effet, depuis l'arrêt de la commercialisation de la mexilétine sur le territoire français par le laboratoire ayant cédé l'AMM du médicament à l'AP-HP (AGEPS-EPHP), plusieurs lots en provenance de l'étranger ont été distribués dans les hôpitaux français et ont fait l'objet de lettres d'information. Un courrier sera diffusé en temps opportun pour informer les praticiens des hôpitaux concernés du transfert d'AMM de l'ancienne spécialité MEXITIL® ainsi que de la nouvelle indication en neurologie de la spécialité MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule (cf. Annexe 3).

### ***5.2. Modification du RCP***

Le RCP est également impacté par la demande d'extension d'indication demandée (cf. Annexe 2).

### ***5.3. Modification de la notice***

La notice est directement impactée par les variations demandées (cf. Annexe 1).

### ***5.4. Modification du conditionnement secondaire***

Le conditionnement externe du médicament, la « boîte du médicament », est également modifié suite au transfert d'AMM du médicament. Le logo de l'AP-HP figure désormais sur l'étui à la place du logo du laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM (cf. Annexe 4).

## **C. LE PROJET ULTÉRIEUR DE DÉSIGNATION ORPHELINE DE LA MEXILÉTINE**

### **1. Définition du médicament orphelin**

La notion de **maladie rare** varie entre les pays en fonction du taux de prévalence de la maladie. Au Japon, une maladie est qualifiée de rare si elle atteint moins de 4 individus sur 10000, 7,5 personnes sur 10000 aux États-Unis et moins d'un individu sur 2000 en Australie. En Europe, une maladie rare est définie comme une maladie grave touchant moins de 5 personnes sur 10000.

A ce jour, environ 7000 maladies rares ont été identifiées dont 80 % d'origine génétique. La majorité d'entre elles sont graves, chroniques, évolutives et invalidantes et nécessitent des soins spécialisés, lourds et prolongés.... Ces pathologies touchent moins de 0,2% de la population mondiale.

Un médicament orphelin est un médicament permettant de traiter ces pathologies pour lesquelles il n'existe **pas ou très peu d'alternatives thérapeutiques**. Tous les médicaments permettant d'établir le diagnostic et/ou la prévention des maladies rares sont également répertoriés sous le vocable « médicament orphelin ».

Le concept d'« Orphan Drug » est apparu aux États-Unis en 1977 pour décrire des médicaments dont le développement a été interrompu par les laboratoires pharmaceutiques en raison d'un retour sur investissement jugé insuffisant, du à un trop faible nombre de patients concernés.

### **2. La procédure réglementaire**

Suite à la pression des associations de malades, plusieurs organismes se sont créés et ont contribué à l'émergence d'un cadre législatif pour les médicaments orphelins. Les États-Unis ont été les premiers à légiférer dans le sens d'un encadrement réglementaire avec la création en 1983 de « l'Orphan Drug Act » (ODA). Le Japon adopte une démarche similaire dix ans après, suivi de l'Australie en 1998. L'Europe a instauré ce cadre législatif plus tardivement.

C'est à l'initiative de la France que l'Union Européenne décide en 1995 d'engager une politique en matière de maladies rares. Le règlement (CE) n°141/2000 concernant les médicaments orphelins fut adopté le 16 décembre 1999 par le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne. La

Commission a adopté le règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de "médicament similaire" et de "supériorité clinique". La création de ces cadres législatifs a permis de multiplier le nombre de médicaments utiles au traitement des maladies rares.

### ***2.1. Les critères de désignation du médicament orphelin selon le règlement (CE) n°141/2000***

Sur le territoire européen, la désignation de « médicament orphelin » est accordée par l'EMA après avis favorable d'une commission interne à cette agence selon l'article 5 du règlement (CE) n° 141/2000. Il s'agit du Comité des Médicaments Orphelins (COMP : Committee for Orphan Medicinal Products) regroupant des spécialistes du médicament et des représentants des associations de malades. La désignation peut se faire à n'importe quel moment du développement du médicament mais n'équivaut pas à une autorisation d'utilisation.

Le règlement (CE) n° 847/2000 vient compléter le règlement (CE) n° 141/2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament orphelin. L'article 3 de ce règlement relate les conditions à remplir pour obtenir le statut orphelin :

- ➔ **prévalence de l'affection** : moins de 5 personnes sur 10000 au moment où la demande est introduite,
- ➔ **sévérité de la maladie** démontrée,
- ➔ **inexistence de méthodes satisfaisantes de diagnostic, de prévention ou de traitement** de l'affection considérée,
- ➔ **bénéfice notable** pour les personnes souffrant de l'affection.

Le médicament ayant obtenu la désignation orpheline est inscrit au registre communautaire des médicaments orphelins. En revanche, l'article 12 du règlement (CE) n° 141/2000 prévoit qu'un médicament désigné comme orphelin est rayé du registre « à la demande du promoteur » ou « lorsqu'il est établi [...] que les critères énoncés dans l'article 3 ne sont pas remplis » ou « à la fin de

la période de l'exclusivité commerciale ».

Cette désignation permet aux promoteurs de bénéficier de **mesures incitatives** et d'un **accès direct à une procédure centralisée de demande d'AMM**.

## ***2.2. Les avantages accordés***

Les promoteurs ayant obtenu la désignation orpheline peuvent bénéficier de plusieurs avantages. Ces mesures incitatives ont permis de contribuer largement au développement du nombre de médicaments orphelins. Deux avantages sont accordés :

### **→ L'exclusivité commerciale**

Une exclusivité commerciale de 10 ans sur le territoire européen est accordée au promoteur à partir de la date d'obtention d'AMM dans l'indication pour laquelle le médicament a obtenu le statut orphelin. Selon l'article 8 paragraphe 1 du règlement (CE) n° 141/2000, « les États-membres s'abstiennent, pendant 10 ans, eu égard à la même indication thérapeutique, d'accepter une autre demande d'AMM [...] pour un médicament similaire ». Cette période peut être ramenée à 6 ans si les critères énoncés dans l'article 3 du règlement (CE) n° 141/2000 ne sont plus remplis à la cinquième année de sa commercialisation et/ou si la rentabilité commerciale est devenue suffisante, ne justifiant plus le maintien de l'exclusivité commerciale.

### **→ Les avantages financiers**

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) encourage le développement de ces médicaments en attribuant des subventions pour la réalisation d'essais cliniques et un crédit d'impôt est octroyé par l'IRS (Internal Revenue Service) au promoteur qui développe un médicament dans une indication orpheline.

En Europe, aucune subvention ni crédit d'impôt n'est prévu pour la recherche sur les médicaments orphelins. Chaque État-membre peut en revanche mettre en place un programme au niveau national (Plan National des Maladies Rares en France (PNMR) 2005-2008 puis 2010-2014).

En revanche, une réduction de 50% des droits d'enregistrement est octroyée par l'EMA pour les demandes d'AMM par procédure centralisée. De plus, l'évaluation scientifique du médicament n'est plus à la charge du laboratoire demandeur puisqu'elle est effectuée à titre gracieux par l'EMA.

### ***2.3. L'AMM d'une spécialité orpheline***

Le règlement (CE) n° 141/2000 octroie aux médicaments orphelins des facilités d'accès à la procédure centralisée. Cette procédure permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les États-membres de l'Union Européenne, ouvrant ainsi d'emblée l'accès à l'ensemble du marché européen.

L'enregistrement par procédure centralisée était obligatoire uniquement pour les médicaments orphelins issus des biotechnologies avant la mise en application du règlement (CE) n° 726/2004.

Les médicaments orphelins non issus des biotechnologies étaient enregistrés par procédure de reconnaissance mutuelle, l'enregistrement par procédure centralisée étant optionnel pour cette catégorie. Cette procédure de reconnaissance mutuelle permettait d'obtenir une AMM dans les États-membres à partir d'une première AMM nationale obtenue dans un État-membre dit de référence. Il était possible, en passant par cette procédure, d'obtenir des AMM dans certains pays européens et de profiter de l'exclusivité qui découlait de la désignation orpheline.

Depuis le 20 novembre 2005, date d'application du nouveau règlement (CE) n° 726/2004, la procédure centralisée est obligatoire pour tout enregistrement de médicament ayant le statut d'orphelin. Cette procédure, bien que très onéreuse par rapport à une procédure par reconnaissance mutuelle, offre une plus grande souplesse dans l'obtention d'une AMM et est idéale pour les médicaments orphelins de par les avantages financiers qu'elle permet au promoteur du produit. Les dossiers de demande d'AMM sont directement déposés à l'EMA.

L'évaluation du dossier d'AMM peut être accélérée si le médicament présente un intérêt de santé publique pour une mise à disposition rapide auprès des patients.

### ***2.4. La mise en place en France***

Sur la proposition de la Mission des Médicaments Orphelins, le président du CEPS a inséré en 1999 un volet « médicaments orphelins » dans l'accord sectoriel Industrie-État concernant le prix des médicaments. En 2001, une exonération des taxes et contributions dues habituellement par les laboratoires pharmaceutiques à l'Assurance Maladie et à l'AFSSAPS a été accordée aux promoteurs de médicaments orphelins, dans le cadre de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS). Depuis 2002, un financement spécifique dédié aux médicaments orphelins commercialisés est prévu dans le budget des hôpitaux au titre des médicaments innovants. A partir de 2004, dans le cadre de la tarification à l'activité, un financement spécifique est prévu pour les médicaments innovants et les centres de référence. De plus, les PNMR 2005-2008 puis 2010-2014 permettent de promouvoir la recherche et l'innovation sur les maladies rares, notamment sur les traitements de ces maladies. Ces plans s'inscrivent dans le dispositif européen et international de prise en charge des maladies rares.

L'accès rapide aux médicaments orphelins en Europe a été rendu possible par l'introduction du concept de « l'usage compassionnel » dans la réglementation européenne (article 83 du règlement (CE) n°726/2004).

En France, un médicament doit obtenir une AMM délivrée par l'AFSSAPS au vu des résultats des essais cliniques pour qu'il soit mis à disposition des patients. Cependant, en l'absence d'AMM, les patients peuvent tout de même bénéficier de ces médicaments dans plusieurs cas de figure :

- **prescription hors AMM** d'une spécialité pharmaceutique, sous la responsabilité du prescripteur,
- **obtention d'une ATU**, procédure permettant à un patient de bénéficier d'un médicament alors que celui-ci n'a pas encore obtenu d'AMM. Ce type de demande est approuvé par l'AFSSAPS si le médicament en question a pour objectif de traiter une maladie rare et/ou grave pour laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Les médicaments relevant de cette procédure particulière sont des médicaments en cours de développement ou autorisés à l'étranger et dont le bénéfice attendu pour les malades est important,
- **préparation hospitalière** : médicament fabriqué selon les indications de la Pharmacopée et déclaré auprès de l'AFSSAPS (article L.5121-1 du CSP),
- **préparation magistrale** selon une prescription médicale,
- **obtention d'un médicament dans le cadre d'un essai clinique.**

Désormais, la majorité des AMM pour les médicaments orphelins sont octroyées antérieurement à une connaissance optimale du produit et font l'objet d'une **AMM dite « conditionnelle »** (règlement (CE) n° 507/2006). Des études cliniques complémentaires sont alors exigées en vue de confirmer cette AMM (mise en place d'études post-AMM).

## **D. APPLICATION À LA MEXILÉTINE**

**MEXITIL® 200 mg**, dans tous les pays d'Europe, et non pas seulement en France, fait actuellement l'objet d'un arrêt progressif de sa commercialisation (utilisation devenue confidentielle en cardiologie). **MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule**, qui prendra le relais et dont l'indication sera le traitement symptomatique des syndromes myotoniques, pourrait éventuellement faire l'objet d'une demande de désignation orpheline. Ce médicament ne bénéficie pas pour le moment des mesures européennes en faveur des médicaments orphelins concernant son développement et son exploitation comme le prévoit le règlement (CE) n° 141/2000. MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule n'a donc pas le statut orphelin, qui lui permettrait suivant le règlement (CE) n° 141/2000 de faciliter l'accès à la procédure centralisée européenne, même si le médicament répond parfaitement aux critères de désignation d'un médicament orphelin établis par le règlement (CE) n° 847/2000 en raison de la faible prévalence des syndromes myotoniques.

## CONCLUSION

La spécialité MEXITIL® 200 mg gélule n'est plus commercialisée en France depuis mi-janvier 2008.

En attendant la mise en place d'une solution pérenne, et à la demande de l'AFSSAPS, le laboratoire titulaire de l'AMM de MEXITIL® 200 mg gélule importe des stocks d'autres pays européens pour répondre aux besoins des patients atteints de syndromes myotoniques, maladie rare pour laquelle aucune alternative thérapeutique n'existe. Par la suite, le transfert de l'AMM du médicament vers l'AP-HP (AGEPS-EPHP) permettra la mise à disposition du médicament à long terme.

Ce travail réglementaire a été effectué en plusieurs étapes et a pris en compte la demande de l'indication en neurologie et l'abrogation de l'indication en cardiologie. Le transfert d'AMM vers l'AP-HP, nouveau titulaire, est réalisé via son Établissement Pharmaceutique qui devient l'exploitant du médicament. Les changements du site de production, des conditions de conservation, des conditions de prescription et de délivrance du médicament ainsi que les changements des procédures analytiques et des spécifications du produit fini ont fait l'objet de différentes variations déposées auprès de l'AFSSAPS.

Le médicament de l'AP-HP suivant un circuit hospitalier de dispensation hospitalière, l'inscription sur la liste de rétrocession est nécessaire et a été demandé auprès de la DGS. La demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics a été effectuée auprès de la HAS.

La nouvelle spécialité de l'AP-HP, MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule, disposant d'une indication orpheline en neurologie sera prochainement autorisée par l'AFSSAPS, par le biais d'une procédure nationale. C'est le premier médicament mis à disposition dans un pays européen autorisé dans cette indication « traitement symptomatique des syndromes myotoniques ».

Dans un second temps, le nouveau titulaire de l'AMM, l'AP-HP pourrait tirer profit de la désignation en tant que médicament orphelin dans un but de commercialisation au niveau européen du médicament. Dans le futur, à l'occasion par exemple du renouvellement d'AMM du médicament prévu pour l'année 2011, une procédure centralisée pourrait être mise en place, permettant une commercialisation éventuelle du médicament à l'échelle européenne. Une procédure de désignation en tant que médicament orphelin permettrait suivant le règlement (CE) n° 141/2000 de faciliter l'accès à la procédure centralisée européenne. En alternative, une procédure par reconnaissance

mutuelle permettrait au médicament d'être commercialisé dans plusieurs pays européens.

Le travail rapporté dans ce mémoire illustre un partenariat établissement public-établissement privé dont le but est de mettre à disposition un médicament pour les patients atteints d'une maladie rare, les syndromes myotoniques. Cette mise à disposition de médicaments non pourvus par l'industrie pharmaceutique est une des missions de l'Établissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris.

# **BIBLIOGRAPHIE**

## **LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE :**

1: **Camus G.** Biomedica. [en ligne]. In : Université Pierre et Marie Curie, France. Site disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/muscles/muscles.htm> (Page consultée le 25/08/2010).

2: **Jean-Michel André, Martin Catala, Jean-Jacques Morère, Estelle Escudier, Georges Katsanis, Jacques Poirier.** Histologie : les tissus. [en ligne]. In : Faculté de médecine Pierre et Marie Curie Service d'Histologie - Embryologie, France. Site disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/muscul.html> (Page consultée le 26/08/2010).

3: **Denis C & Lebeuf L.** Collège virtuel. [en ligne]. In : Collège du Bois-de-Boulogne, France. Site disponible sur : <http://www.colvir.net> (Page consultée le 26/08/2010).

4: **Bosset M.** Laboratoire sur les niveaux d'organisation structurale d'un organisme multicellulaire. [en ligne]. In : Collège de Saint-Jérôme, Canada. Site disponible sur : <http://cours.cegep-st-jerome.qc.ca/101-nya-m.b/Organisationcellulaire/cdorgcel.htm> (Page consultée le 25/08/2010).

5: **Dupont JM, Choiset A, Depinay C, Serres C, Baverel F, Aladjajian V.** Médiathèque de l'université Paris Descartes. [en ligne]. In : Université Paris Descartes, France. Site disponible sur : [http://mediatheque.parisdescartes.fr/article.php3?id\\_article=925&var\\_recherche=%20fibre%20musculaire](http://mediatheque.parisdescartes.fr/article.php3?id_article=925&var_recherche=%20fibre%20musculaire) (Page consultée le 27/08/2010).

6: Contraction musculaire. [en ligne]. In : Wapedia, France. Site disponible sur : [http://wapedia.mobi/fr/Contraction\\_musculaire](http://wapedia.mobi/fr/Contraction_musculaire) (Page consultée le 26/08/2010).

7: **Erik Harvey-Girard.** Canaux ioniques au sodium (INa), [www.apteronote.com](http://www.apteronote.com), décembre, 2006, Ottawa.

8: **Lehmann-Horn F & Jurkat-Rott K.** Voltage-gated ion channel and hereditary disease. *Physiological reviews*. 1999 octobre;79(4):1317-72. Department of applied pharmacology, University of Ulm, Ulm, Germany. [frank.lehmann-horn@medizin.uni-ulm.de](mailto:frank.lehmann-horn@medizin.uni-ulm.de)

9: **Marban E, Yamagishi T, Tomaselli GF.** Structure and function of voltage-gated sodium channels. *J. Physiol*. 1998 mai;508(Pt 3):647-57. Section of Molecular and Cellular Cardiology, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD 21205, USA. [marban@welchlink.welch.jhu.edu](mailto:marban@welchlink.welch.jhu.edu)

10: **Vicart S, Sternberg D, Fournier E, Ochsner F, Laforet P, Kuntzer T, Eymard B, Hainque B, Fontaine B.** New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. *Neurology*. 2004 décembre;63(11):2120-7. INSERM U546 Pitié-Salpêtrière, AP-HP & Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.

11: **Kim MK, Lee SH, Park MS, Kim BC, Cho KH, Lee MC, Kim JH, Kim SM.** Mutation screening in Korean hypokalemic periodic paralysis patients: a novel SCN4A Arg672Cys mutation. *Neuromuscular disorder*. 2004 novembre;14(11):727-31. Department of neurology, Chonnam National University Medical School, Gwangju 501-190, South Korea. [nkkim20@hotmail.com](mailto:nkkim20@hotmail.com)

12: **Pr. Allain P.** Les médicaments, <http://www.pharmacorama.com>, novembre, 2000, 3ème

édition, CdM Editions.

13: **S. Offermanns & W. Rosenthal**. Encyclopedic reference of molecular pharmacology, juin, 2003, 1st edition, p. 49-51. Berlin, Germany.

14: DrugBank Version : 2.5. Showing drug card for Mexiletine (DB00379). [en ligne]. In : University of Alberta, Canada. Site disponible sur : <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00379> (Page consultée le 26/08/2010).

15: **De Luca A, Natuzzi F, Desaphy JF, Loni G, Lentini G, Franchini C, Tortorella V, Camerino DC**. Molecular determinants of mexiletine structure for potent and use-dependent block of skeletal muscle sodium channels. *Molecular pharmacology*. 2000 février;57(2):268-77. Unità di Farmacologia, Dipartimento Farmacobiologico, Facoltà di Farmacia, Università di Bari, Bari, Italy.

16: **Wang GK, Russell C, Wang SY**. Mexiletine block of wild-type and inactivation-deficient human skeletal muscle hNav1.4 Na<sup>+</sup> channels. *Journal of physiology*. 2004 février;554(Pt 3):621-33. Department of Anaesthesia, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA. [wang@zeus.bwh.harvard.edu](mailto:wang@zeus.bwh.harvard.edu)

17: **Lucetti C, Nuti A, Gambaccini G, Bernardini S, Brotini S, Manca ML, Bonuccelli U**. Mexiletine in the treatment of torticollis and generalized dystonia. *Clinical Neuropharmacology*. 2000 juillet-août;23(4):186-9. Department of Neuroscience, Clinical Neurology, University of Pisa, Italy.

18: **Kratz R, Hawley RJ, Jackson LK, et al**. Treatment of myotonia with mexiletine. *Muscle Nerve*. 1986 ;9(Suppl 5):199.

19: **Rakowicz W & Hanna M**. Muscle ion channel diseases: advances in Clinical Neurosciences and Rehabilitation. *Advances in clinical neuroscience & rehabilitation*. 2003 mars-avril;3(1):14-7.

20: Groupe de Recherche sur l'Analyse Multimodale de la Fonction Cérébrale. Traitement du signal appliqué à l'ECG. [en ligne]. In : Université de Picardie, France. Site disponible sur : [http://www.u-picardie.fr/labo/UGBM/Traitement\\_signal\\_ECG.htm](http://www.u-picardie.fr/labo/UGBM/Traitement_signal_ECG.htm) (Page consultée le 25/08/2010).

21: **Dr. Briand F & Pr. Bassand JP**. [en ligne]. In : Service de cardiologie de l'hôpital de Besançon, France. Site disponible sur : <http://www.besancon-cardio.org> (Page consultée le 25/08/2010).

22: **Tian XL, Cheng Y, Zhang T, Liao ML, Yong SL, Wang QK**. Optical mapping of ventricular arrhythmias in LQTS mice with SCN5A mutation N1325S. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 janvier;352(4):879-83. Department of Molecular Cardiology, Lerner Research Institute and Center for Cardiovascular Genetics, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Ave, Cleveland, OH 44195, USA.

23: **Roden DM**. Clinical practice. Long-QT syndrome. *The new england journal of medicine*. 2008 janvier;358(2):169-76. Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN 37232-0575, USA. [dan.rodan@vanderbilt.edu](mailto:dan.rodan@vanderbilt.edu)

24: **Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespoli L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C**. Prevalence of the Congenital Long-QT Syndrome Circulation. 2009 novembre;120(18):1761-7. Department of Lung, Blood, and Heart, University of Pavia, Pavia, Italy. [peter.schwartz@unipv.it](mailto:peter.schwartz@unipv.it)

- 25: **G. Michael Vincent**. The Long QT syndrome Indian Pacing Electrophysiol J. 2002 octobre-décembre;2(4):127-42. Department of Medicine, LDS Hospital and University of Utah, Salt Lake City, UT 84103 USA. [LDGVINCE@ihc.com](mailto:LDGVINCE@ihc.com)
- 26: **Inoue K**. Clinical effects of mexiletine on ventricular arrhythmias. Evaluation of mexiletine alone and combination with propranolol. Yakuri to chiryo. 1986;14(5):413-24. Japon.
- 27: **Arvind Shah & Schwartz H**. Mexiletine for treatment of torsade de pointes. The American heart journal . 1984;107(3):589-91. Department of medicine, Case western reserve univ.
- 28: **Molina L, Colín L, Micheletti T, Blank S, Camacho J**. Clinical electrophysiological evaluation of mexiletine. Archivos del instituto de cardiologia de Mexico. 1986 mai-juin;56(3):219-23. Instituto Nacional de Cardiología - Igancio Chávez, Mexico.
- 29: **Clancy CE, Zhu ZI, Rudy Y**. Pharmacogenetics and anti-arrhythmic drug therapy: a theoretical investigation. American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2007 janvier;292(1):66-75. Department of Physiology and Biophysics, Insitute for Computational Biomedicine, Weill Medical College of Cornell Univeristy, 1300 York Avenue, LC-501E, New York, NY 10021, USA. [clc7003@med.cornell.edu](mailto:clc7003@med.cornell.edu)
- 30: **Sabine Margerit**. Coordination d'un essai thérapeutique en phase pré-hospitalière : étude MEXAP : prévention des troubles du rythme ventriculaire par la mexilétine en phase aiguë d'infarctus du myocarde. Discipline : Thèse de doctorat en médecine. Lieu de soutenance : Saint Etienne, 1988.
- 31: **Lionel Guerbau**. Intérêt de la mexilétine administrée par voie injectable et relais per os dans les arythmies ventriculaires aiguës notamment dans la phase précoce de l'infarctus du myocarde, surveillance par la méthode de Holter. Discipline : Thèse de doctorat en médecine. Lieu de soutenance : Lille, 1983.
- 32: **Rüdel R, Dengler R, Ricker K, Haass A, Emser W**. Improved therapy of myotonia with the lidocaine derivative tocainide. J.Neurol. 1980;222(4):275-8. Department of physiology, University of Ulm, Germany.
- 33: **Inuo K, Niwano S, Morohoshi Y, Nakayama S, Ikeda K, Kojima J, Saito J, Masuda T, Izumi T**. Cardioprotective effect of mexiletine in acute myocardial ischemia: Studies in the rabbit closed chest ischemia model. Circulation journal: official journal of the japanese circulation society. 2002 avril;66(4):403-10. Department of Internal Medicine & Department of Laboratory Animal Science, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan. [dogtail@med.kitasato-u.ac.jp](mailto:dogtail@med.kitasato-u.ac.jp)
- 34: **Escande D & Le Marec H**. Le syndrome du QT long congénital. [en ligne]. In : Inserm Nantes, France. Site disponible sur : <http://www.ifr26.nantes.inserm.fr/u533/people/team1a/qtlong/qtlong/qtlong.htm> (Page consultée le 26/08/2010).
- 35: **Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantù F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LS**. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. Circulation. 1995 décembre;92(12):3381-6. Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi di Pavia, Italy.

- 36: **Ulmer et al.** Inborn long QT - syndrome in childhood : clinical presentation and treatment, 2002,p. 130-41.
- 37: **Shimizu W, Aiba T, Antzelevitch C.** Specific therapy based on the genotype and cellular mechanism in inherited cardiac arrhythmias. Long QT syndrome and Brugada syndrome. *Current pharmaceutical design.* 2005;11(12):1561-72. Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka, 565-8565 Japan. [wshimizu@hsp.ncvc.go.jp](mailto:wshimizu@hsp.ncvc.go.jp)
- 38: **Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG.** Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation.* 2007 septembre;116(10):1137-44. Molecular Cardiology, Fondazione Salvatore Maugeri, Via Maugeri 10/10A, 27100 Pavia, Italy.
- 39: **Shimizu W & Antzelevitch C.** Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade des pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation.* 1997 septembre;96(6):2038-47. Masonic Medical Research Laboratory, Utica, NY 13501-1787, USA.
- 40: **Priori SG, Napolitano C, Paganini V, Cantu F, Schwartz PJ.** Molecular biology of the long QT syndrome: impact on management. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997 août;20(8 Pt 2):2052-7. Department of cardiology, University of Pavia, Italy.
- 41: **Moss AJ, Windle JR, Hall WJ, Zareba W, Robinson JL, McNitt S, Severski P, Rosero S, Daubert JP, Qi M, Cieciora M, Manalan AS.** Safety and efficacy of flecainide in subjects with Long QT-3 syndrome (DeltaKPQ mutation): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005 octobre;10(4 Suppl):59-66. Cardiology Unit of the Department of Medicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York 14642, USA. [heartajm@heart.rochester.edu](mailto:heartajm@heart.rochester.edu)
- 42: **Windle JR, Geletka RC, Moss AJ, Zareba W, Atkins DL.** Normalization of ventricular repolarization with flecainide in long QT syndrome patients with SCN5A: DeltaKPQ mutation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001 avril;6(2):153-8. University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, USA. [jrwindle@unmc.edu](mailto:jrwindle@unmc.edu)
- 43: **Benhorin J, Taub R, Goldmit M, Kerem B, Kass RS, Windman I, Medina A.** Effects of flecainide in patients with new SCN5A mutation: mutation-specific therapy for long-QT syndrome? *Circulation.* 2000 avril;101(14):1698-706. Department of Cardiology, Bikur Cholim Hospital, Jerusalem, Israel. [benhorin@md2.huji.ac.il](mailto:benhorin@md2.huji.ac.il)
- 44: **Divekar A & Soni R.** Successful parental use of an automated external defibrillator for an infant with long-QT syndrome. *Pediatrics.* 2006 août;118(2):526-9. Section of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Health Sciences Center, University of Manitoba, FE-241, 685 William Ave, Winnipeg, Manitoba, Canada. [adivekar@exchange.hsc.mb.ca](mailto:adivekar@exchange.hsc.mb.ca)
- 45: **Khan IA & Nair CK.** Brugada and long QT-3 syndromes: two phenotypes of the sodium channel disease. *Annals of noninvasive electrocardiology.* 2004 juillet;9(3):280-9. Division of Cardiology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland 21201, USA. [ikhan@medicine.umaryland.edu](mailto:ikhan@medicine.umaryland.edu)
- 46: **Chuang WY, Chuang YT, Ueng KC.** Fourteen-year follow-up in a teenager with congenital long QT syndrome masquerading as idiopathic generalized epilepsy. *J. Am. Board. Fam. Med.* 2009

mai-juin;22(3):331-4. Cardiovascular Study Group, Institute of Medicine, Division of Cardiology, Chung Shan Medical University and Chung Shan Medical University Hospital, Taichung City, 402, Taiwan.

47: **Wang HW, Zheng YQ, Yang ZF, Li CZ, Liu YM.** Effect of mexiletine on long QT syndrome model. *Acta pharmacologica sinica*. 2003 avril;24(4):316-20. Department of Physiology, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, China.

48: **Bankston JR, Yue M, Chung W, Spyres M, Pass RH, Silver E, Sampson KJ, Kass RS.** A novel and lethal de novo LQT-3 mutation in a newborn with distinct molecular pharmacology and therapeutic response. *PLoS One*. 2007 décembre;2(12):e1258. Department of Pharmacology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University Medical Center, New York, New York, USA.

49: **El Yaman M, Perry J, Makielski JC, Ackerman MJ.** Suppression of atrial fibrillation with mexiletine pharmacotherapy in a young woman with type 1 long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2008 mars;5(3):472-4. Department of Pediatrics/Division of Pediatric Cardiology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA.

50: **Takahara A, Sugiyama A, Satoh Y, Hashimoto K.** Effects of mexiletine on the canine model of sparfloxacin-induced long QT syndrome. *Eur. J. Pharmacol.* 2003 août;476(1-2):115-22. Department of Pharmacology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi, Tamaho-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi 409-3898, Japan.

51: **Chinushi M, Tagawa M, Sugiura H, Komura S, Hosaka Y, Washizuka T, Aizawa Y.** Ventricular tachyarrhythmias in a canine model of LQT3: arrhythmogenic effects of sympathetic activity and therapeutic effects of mexiletine. *Circ. J.* 2003 mars;67(3):263-8. School of Health Science, Niigata University School of Medicine, Japan. [masaomi@clg.niigata-u.ac.jp](mailto:masaomi@clg.niigata-u.ac.jp)

52: **Ruan Y, Denegri M, Liu N, Bachetti T, Seregni M, Morotti S, Severi S, Napolitano C, Priori SG.** Trafficking defects and gating abnormalities of a novel SCN5A mutation question gene-specific therapy in long QT syndrome type 3. *Circ. Res.* 2010 avril;106(8):1374-83. Cardiovascular Genetics Program, Leon H. Charney Division of Cardiology, New York University School of Medicine, New York, NY, USA.

53: **Pouget J & Serratrice G.** Myotonie avec faiblesse musculaire corrigée par l'exercice. Effet thérapeutique de la mexilétine. *Rev. Neurol.* 1983;139(11):665-72. CHU de la Timone, Marseille.

54: **Pouget J & Desnuelle C.** Myotonia syndromes *Revue du praticien*. 1988 octobre;38(22):1546-51.

55: **JM Gerard.** Informations récentes sur les myotonies, 2001.

56: **Kubisch C, Schmidt-Rose T, Fontaine B, Bretag AH, Jentsch TJ.** CLC-1 chloride channel mutations in myotonia congenita: variable penetrance of mutations shifting the voltage dependence. *Hum. Mol. Genet.* 1998 octobre;7(11):1753-60. Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH), Universität Hamburg, Martinistrasse 85, D-20246 Hamburg, Germany.

57: **Plassart-Schiess E, Gervais A, Eymard B, Lagueny A, Pouget J, Warter JM, Fardeau M, Jentsch TJ, Fontaine B.** Novel muscle chloride channel (CLCN1) mutations in myotonia congenita with various modes of inheritance including incomplete dominance and penetrance. *Neurology*. 1998 avril;50(4):1176-9. INSERM CJF9608/U134, Hôpital de la Salpêtrière, Paris,

France.

58: **De Diego C, Gámez J, Plassart-Schiess E, Lasa A, Del Río E, Cervera C, Baiget M, Gallano P, Fontaine B.** Novel mutations in the muscle chloride channel CLCN1 gene causing myotonia congenita in Spanish families. *J. Neurol.* 1999 septembre;246(9):825-9. Servei de Genètica, Hospital de Sant Pau, Av. Padre Claret 167, Barcelona, 08025, Spain.

59: **Plassart E, Reboul J, Rime CS, Recan D, Millasseau P, Eymard B, Pelletier J, Thomas C, Chapon F, Desnuelle C, et al.** Mutations in the muscle sodium channel gene (SCN4A) in 13 French families with hyperkalemic periodic paralysis and paramyotonia congenita: phenotype to genotype correlations and demonstration of the predominance of two mutations. *European journal of Human Genetics.* 1994 ;2(2):110-24. INSERM U-134, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France.

60: **Gay S, Dupuis D, Faivre L, Masurel-Paulet A, Labenne M, Colombani M, Soichot P, Huet F, Hainque B, Sternberg D, Fontaine B, Gouyon JB, Thauvin-Robinet C.** Clinical report : Severe neonatal non-dystrophic myotonia secondary to a novel mutation of the voltage-gated sodium channel (SCN4A) gene. *American journal of medical genetics Part A.* 2008 février;146(3):380-3. Service de Réanimation Pédiatrique et de Médecine Néonatale, Hôpital d'Enfants, CHU, Dijon, France.

61: **Bouhours M, Sternberg D, Davoine CS, Ferrer X, Willer JC, Fontaine B, Tabti N.** Functional characterization and cold sensitivity of T1313A, a new mutation of the skeletal muscle sodium channel causing paramyotonia congenita in humans. *J. Physiol.* 2004 février;554(Pt 3):635-47. INSERM U546, Laboratoire de Neurophysiologie, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. [nacira.tabti@chups.jussieu.fr](mailto:nacira.tabti@chups.jussieu.fr)

62: **Brandel JP.** Paralygies périodiques familiales et myotonies congénitales, 1996. Evry.

63: **Fontaine B.** Ion -channel related muscular diseases. *Rev. Med. Interne.* 1999 septembre;20(9):774-80. Fédération de neurologie et Inserm C9F9711, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

64: **Teruyuki Kurihara.** New classification and treatment for myotonic disorders. *Internal medicine.* 2005 octobre;44(10):1027-32. Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Toho University Ohashi Medical Center, Tokyo, Japan.

65: **Hudson AJ, Ebers GC, Bulman DE.** The skeletal muscle sodium and chloride channel diseases. *Brain.* 1995 avril;118(Pt 2):547-63. Department of Clinical Neurological Sciences, University Hospital, London, Ontario, Canada.

66: **Meola G & Sansone V.** Clinical spectrum of proximal myotonic myopathy (PROMM) syndrome. *Basic Appl. Myol.* 1997;7(5):317-20. Division of Neurology, University of Milan and San Donato Hospital, San DonatoMil, Milan, Italy.

67: **Vicart S,** Place du mexitil dans le traitement des myotonies, Centre de référence maladies rares "canalopathies musculaires", Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

68: **Sallansonnet-Froment M, Bounolleau P, De Greslan T, Ricard D, Taillia H, Renard JL.** Eulenburg's paramyotonia congenita = Paramyotomie congénitale d'Eulenburg *Revue neurologique* Paris. 2007;163(11):1083-90. Service de neurologie, Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, Paris, France.

- 69: **Plassart E, Eymard B, Maurs L, Hauw JJ, Lyon-Caen O, Fardeau M, Fontaine B.** Paramyotonia conngenita: genotype to phenotype correlations in two families and report of a new mutation in the Na channel gene *J Neurol. Science.* 1996 octobre;142(1-2):126-33. INSERM U134, Consultation Risler, Fédération de Neurologie, Laboratoire Raymond Escourolle and INSERM U360, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France.
- 70: **Nicole S, Ben Hamida C, Beighton P, Bakouri S, Belal S, Romero N, Viljoen D, Ponsot G, Sammoud A, Weissenbach J, Fardeau M, Ben Hamida M, Fontaine B, Hentati F.** Localization of the Schwartz-Jampel syndrome (SJS) locus to chromosome 1p34-36.1 by homozygosity mapping. *Hum. mol. Genet.* 1995;4:1633-6.
- 71: **Chrestian N, Puymirat J, Bouchard JP, Dupré N.** Myotonia congenita - a cause of muscle weakness and stiffness. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2006 juillet;2(7):393-9. Department of Neurological Sciences, University of Laval, QC, Canada.
- 72: **Burnham R.** Unusual causes of stiffness in two hockey players. *Clinical journal of sport medicine.* 1997 avril;7(2):137-40. Division of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada.
- 73: **Rossi B, Siciliano G, Sartucci F.** Electrophysiological evaluation of congenital myotonia. *Electromyog. Clin. Neurophysiol.* 1985 septembre-octobre;25(6):413-22. Inst. clinical neurology, University of Pisa, Italy.
- 74: **Jackson CE, Barohn RJ, Ptacek LJ.** Paramyotonia congenita: abnormal short exercise test, and improvement after mexiletine therapy. *Muscle Nerve.* 1994 juillet;17(7):763-8. Health Science Center at San Antonio 78284-7883, University of Texas, USA.
- 75: **Van den Bergen JC, Verbruggen KT, Ginjaar HB, Kerstjens-Frederikse WS.** A girl with hereditary myotonia due to an exceptional sodium channel mutation. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2006 novembre;150(45):2501-6. Afd. Klinische Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, The Netherlands.
- 76: **Yang MT, Yang CC, Chu LW, Lee WT, Young C, Wang PJ.** Schwartz-Jampel syndrome : report of one case. *Acta paediatr. Taiwan.* 2002;43(4):220-3. Department of Pediatrics & Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.
- 77: **Barchi RL.** The non dystrophic myotonic syndromes. *Handbook of Clinical Neurology*,1992, 62, 18<sup>th</sup> edition, Elsevier. New York.
- 78: **Becker PE.** Neue Ergebnisse der Genetik der Muskeldystrophien. *Acta Genetica et Statistica Medica.* 1957;7:303-10.
- 79: **Becker PE.** Myotonia congenita and syndromes associated with myotonia, 1977, Stuttgart, Germany.
- 80: **Emery AE.** Population frequencies of inherited neuromuscular diseases-a world survey. *Neuromusc. Disord.* 1991;1(1):19-29. European Neuromuscular Centre, Baarn, The Netherlands.
- 81: **Revel F.** Paralysies périodiques dyskaliémiques : à propos de 10 patients ; place des tests électrophysiologiques dans leur diagnostic, apports de l'électrostimulation couplée à l'exercice. Discipline : Thèse de doctorat en médecine. Lieu de soutenance : Lyon 1, 1989.

- 82: **Ricker K, Lehmann-Horn F, Moxley RT 3rd.** Myotonia fluctuans. Arch. Neurol. 1990 mars;47(3):268-72. Department of Neurology, University of Würzburg, Germany.
- 83: **Lennox G, Purves A, Marsden D.** Myotonia fluctuans. Arch. Neurol. 1992 octobre;49(10):1010-1. The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square London WC1N 3BG United Kingdom.
- 84: **Ben Hamida M, Miladi N, Ben Hamida C.** Syndrome de Schwartz-Jampel. Etude clinique et histopathologique de 4 cas. Rev. Neurol. 1991;147(4):279-84. Inst. national neurologie, Tunis 1007, Tunisie.
- 85: **Illes Z, Vincent A, Kovacs GG, Merkli H, Tordai A, Komoly S, Nagy F.** Acquired neuromyotonia precipitated by thyroid surgery and associated with antiacetylcholine receptor antibodies. European neurology. 2006;55(4):222-4. Department of Neurology, University of Pécs, Pécs, Hongrie - Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, Royaume Uni - Department of Neuropathology, National Institute of Neurology and Psychiatry, Hongrie - Department of Molecular Diagnostics and Genetics, National Center for Hematology and Immunology, Budapest, Hongrie.
- 86: **Ceccarelli M, Rossi B, Siciliano G, Calevro L, Tarantino E.** Clinical and electrophysiological reports in a case of early onset myotonia congenita (Thomsen's disease) successfully treated with mexiletine. Acta Paediatr. 1992 mai;81(5):453-5. Department of Paediatrics, Universty of Pisa, Italy.
- 87: **Leheup B et al.** Intérêt de la mexilétine dans le traitement de la myotonie de Thomsen-Becker. Archives Françaises de Pédiatrie. 1986;43(1):49-50. Hôpital des Enfants, Vandœuvre-les-Nancy 54511, France.
- 88: **Takahashi MP, Aoike F, Sakoda S.** Class Ic antiarrhythmics block human skeletal muscle Na channel during myotonia-like stimulation. European journal of pharmacology. 2006 février;532(1-2):24-31. Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine D-4, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.
- 89: **Laurent Foiry.** Dystrophie myotonique de Steinert : nouvelles approches thérapeutiques. Discipline : DU de génie biologique et médical. Lieu de soutenance : Université Paris 6, 2004-2005, p.1-28.
- 90: **Bertand Fontaine,** Compte rendu de l'entretien téléphonique avec le Pr. Bertrand Fontaine, 2008.
- 91: **Glas JJ.** La myotonie congénitale : à propos de 3 cas ; essai thérapeutique (mexilétine). Discipline : Thèse de doctorat en médecine. Lieu de soutenance : Aix-Marseille 2, 1985.
- 92: **Trip J, Drost G, van Engelen BG, Faber CG.** Drug treatment for myotonia. Cochrane database 2006 of systemic reviews, Issue 1. 2006 janvier;Art. No.: CD004762. DOI: 10.1002/14651858.CD004762.pub2. Department of Neurology, Academisch Ziekenhuis Maastricht (AZM), P. Debyelaan 25 Postbus5800, Maastricht, Limburg, The Netherlands. jeroen.trip@wanadoo.nl or [jeroentrip1975@gmail.com](mailto:jeroentrip1975@gmail.com)
- 93: **Logigian EL, Martens WB, Moxley RT 4th, McDermott MP, Dilek N, Wiegner AW, Pearson AT, Barbieri CA, Annis CL, Thornton CA, Moxley RT 3rd.** Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. Neurology. 2010 mai;74(18):1441-8.

Department of Neurology, University of Rochester, Rochester, NY, USA.  
[eric\\_logigian@urmc.rochester.edu](mailto:eric_logigian@urmc.rochester.edu)

94: **Martens et al.** Mexiletine: Effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1, 2005.

95: **Meola G & Sansone V.** Treatment in myotonia and periodic paralysis. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2004 mai;160(5 Pt 2):S55-69. Department of Neurology, University of Milan, Istituto Policlinico San Donato, Italy.

96: **Mohammadi B, Jurkat-Rott K, Alekov A, Dengler R, Bufler J, Lehmann-Horn F.** Preferred mexiletine block of human sodium channels with IVS4 mutations and its pH-dependence. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005 avril;15(4):235-44. Department of Neurology, Medical School Hannover, Hannover, Germany.

97: **Cuisset JM, Carpentier A, Schill A, Gozé O, Vallée L.** Maladies neuromusculaires de l'enfant. La prise en charge médicale. *Neurologies*. 2006 mars;9(80), France.

98: **Duranti A, Franchini C, Lentini G, Liodice F, Tortorella V, De Luca A, Pierno S, Conte Camerino D.** Homologation of mexiletine alkyl chain and stereoselective blockade of skeletal muscle sodium channels. *European journal of medicinal chemistry*. 2000 janvier;35(1):147-56. Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Facoltà di Farmacia, Piazza del Rinascimento 6, Università degli Studi di Urbino, 61029, Urbino, Italy.

99: **Takahashi MP & Cannon SC.** Mexiletine block of disease-associated mutations in S6 segments of the human skeletal muscle Na(+) channel. *J. Physiol*. 2001 décembre;537(Pt 3):701-14. Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, USA.

100: **Kuo HC, Huang CC, Chu CC, Chiang SY, Hsiao KM.** Autosomal dominant myotonia congenita in a taiwanese family and beneficial response to mexiletine. *J. Acta neurologica Taiwanica*. 2003;12(3):130-5. 國立中正大學 National Chung Cheng University 首頁, Min-Hsiung, Chia-Yi County, Taiwan. [biokmh@ccu.edu.tw](mailto:biokmh@ccu.edu.tw)

101: **Kwieciński H, Ryniewicz B, Ostrzycki A.** Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol. Scand*. 1992 octobre;86(4):371-5. Department of Neurology, Warsaw Medical Academy, Poland.

102: **De Bellis M, De Luca A, Rana F, Cavalluzzi MM, Catalano A, Lentini G, Franchini C, Tortorella V, Conte Camerino D.** Evaluation of the pharmacological activity of the major mexiletine metabolites on skeletal muscle sodium currents. *British journal of pharmacology*. 2006;149(3):300-10. Unit of Pharmacology, Department of Pharmacobiology & Department of Medical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Bari, Bari, Italy.

103: **De Luca A, Pierno S, Liantonio A, Desaphy JF, Natuzzi F, Didonna MP, Ferrannini E, Jockusch H, Franchini C, Lentini G, Corbo F, Tortorella V, Camerino DC.** New potent mexiletine and tocainide analogues evaluated in vivo and in vitro as antimyotonic agents on the myotonic ADR mouse. *Neuromuscular disorders*. 2004 juillet;14(7):405-16. Unit of Pharmacology, Department of Pharmacobiology, Faculty of Pharmacy, University of Bari, Via Orabona 4, Campus, 70125 Bari, Italy.

104: **Franchini C, Carocci A, Catalano A, Cavalluzzi MM, Corbo F, Lentini G, Scilimati A, Tortorella P, Camerino DC, De Luca A.** Optically active mexiletine analogues as stereoselective

blockers of voltage-gated Na(+) channels. *Journal of medicinal chemistry*. 2003 novembre;46(24):5238-48. Dipartimento Farmaco-Chimico and Farmaco-Biologico, Università degli Studi di Bari - Via E Orabona 4, 70125 Bari, Italy. [cfranc@farmchim.uniba.it](mailto:cfranc@farmchim.uniba.it)

105: **Carocci A, Catalano A, Bruno C, Lentini G, Franchini C, De Bellis M, De Luca A, Conte Camerino D.** Synthesis and in vitro sodium channel blocking activity evaluation of novel homochiral mexiletine analogs. *Chirality*. 2010 mars;22(3):299-307. Dipartimento Farmaco-Chimico, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Bari, Bari, Italy.

106: **Desaphy JF, De Luca A, Tortorella P, De Vito D, George AL Jr, Conte Camerino D.** Gating of myotonic Na(+) channel mutants defines the response to mexiletine and a potent derivative. *Neurology*. 2001 novembre;57(10):1849-57. Unit of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Bari, Italy.

107: **Haeseler G, Piepenbrink A, Bufler J, Dengler R, Hecker H, Aronson J, Piepenbrock S, Leuwer M.** Phenol derivatives accelerate inactivation kinetics in one inactivation-deficient mutant human skeletal muscle Na(+) channel. *European journal of pharmacology*. 2001 mars;416(1-2):11-8. Department of Anaesthesia, OE 8050 Hannover Medical School, D-30623, Hannover, Germany. [haeseler.gertrud@MH-Hammover.de](mailto:haeseler.gertrud@MH-Hammover.de)

108: **Hammarén E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C.** Quantification of mobility impairment and self-assessment of stiffness in patients with myotonia congenita by the physiotherapist. *Neuromuscul. Disord*. 2005 octobre;15(9-10):610-7. Neuromuscular Centre, Sahlgrenska University Hospital, 431 80 Mölndal, Sweden. [elisabet.hammaren@vgregion.se](mailto:elisabet.hammaren@vgregion.se)

109: **Kuwabara S, Misawa S, Tamura N, Kanai K, Hiraga A, Ogawara K, Nakata M, Hattori T.** The effects of mexiletine on excitability properties of human median motor axons. *Clinical Neurophysiology*. 2005 février;116(2):284-9. Department of Neurology, Chiba University School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan. [kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp](mailto:kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp)

110: **O'Connor AB & Dworkin RH.** Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines *Am. J. Med*. 2009 octobre;122(10 Suppl):S22-32. Department of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York 14642, USA. [alec\\_oconnor@urmc.rochester.edu](mailto:alec_oconnor@urmc.rochester.edu)

111: **Christophe Cormerais.** La mexilétine dans le traitement des douleurs neurogènes d'origine cancéreuse. Discipline : Thèse de doctorat en médecine. Lieu de soutenance : Nantes, 2001.

112: **Marmura MJ.** Intravenous lidocaine and mexiletine in the management of trigeminal autonomic cephalalgias. *Curr. Pain Headache Rep*. 2010 avril;14(2):145-50. Department of Neurology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107, USA. [michael.marmura@jefferson.edu](mailto:michael.marmura@jefferson.edu)

113: **Olschewski A, Schnoebel-Ehehalt R, Li Y, Tang B, Bräu ME, Wolff M.** Mexiletine and lidocaine suppress the excitability of dorsal horn neurons. *Anesth. Analg*. 2009 juillet;109(1):258-64. Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine, Pain Therapy, University Clinic Giessen and Marburg GmbH, Giessen, Germany. [andrea.olschewski@medunigraz.at](mailto:andrea.olschewski@medunigraz.at)

114: **Isose S, Misawa S, Sakurai K, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Noto Y, Fujimaki Y, Yokote K, Kuwabara S.** Mexiletine suppresses nodal persistent sodium currents in sensory axons of patients with neuropathic pain. *Clin. Neurophysiol*. 2010 mai;121(5):719-24. Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1, Inohana, Chuo-

ku, Chiba, Japan.

115: **Kazanci A, Seckin H, Karadeniz U, Kazanci D, Turan S, Kazanci B, Yigitkanli K, Bavbek M.** Comparison of the effect of mexiletine and methylprednisolone on neural function and histopathological damage after transient spinal cord ischemia in rabbits. *Turk. Neurosurgery.* 2010 janvier;20(1):43-9. Mesa Hospital, Neurosurgery Clinic, Ankara, Turkey. [atillakazanci@gmail.com](mailto:atillakazanci@gmail.com)

116: **Lee KH, Yoon do H, Chung MA, Sohn JH, Lee HJ, Lee BH.** Neuroprotective effects of mexiletine on motor evoked potentials in demyelinated rat spinal cords. *Neuroscience Res.* 2010 mai;67(1):59-64. Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea.

117: AP-HP. Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS). [en ligne]. In : AGEPS, France. Site disponible sur : <http://www.aphp.fr/site/connaitre/ageps.htm> (Page consultée le 25/08/2010).

118: AP-HP. Intranet AGEPS. In : AGEPS, France. Site disponible sur le réseau intranet de l'AGEPS (Page consultée le 29/08/2010).

## TEXTES RÉGLEMENTAIRES :

<b>Textes européens</b>
-------------------------

### Directives communautaires

- **Directive 2004/27/CE** du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- **Directive 65/65/CEE** du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques.
- **Deuxième directive 75/319/CEE** du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.
- **Directive 75/318/CEE** du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques.
- **Directive 90/220/CEE** du Conseil, du 23 avril 1990, relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement.

### Règlements communautaires

- **Règlement (CE) n° 541/95** de la Commission, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament délivrée par l'autorité compétente d'un État membre.
- **Règlement (CE) n° 542/95** de la Commission, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes de l'autorisation de mise sur marché des médicaments relevant du champ d'application du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil.
- **Règlement (CE) n° 1084/2003** de la Commission, du 3 juin 2003, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'autorité compétente d'un État membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires.
- **Règlement (CE) n° 1085/2003** de la Commission, du 3 juin 2003, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires relevant du champ d'application du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil.
- **Règlement (CE) n° 141/2000** du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins.
- **Règlement (CE) n° 847/2000** de la Commission, du 27 avril 2000, établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de

«supériorité clinique».

- **Règlement (CE) n° 726/2004** du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.
- **Règlement (CE) n° 507/2006** de la Commission, du 29 mars 2006, relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil.

<b>Textes français</b>
------------------------

### Code de la santé publique

- **articles R.5121-41-1 à R.5121-41-7** créés par Décret n°2005-156 du 18 février 2005, complété par arrêté du 7 mars 2005.  
Les articles R.5121-41-1 à R.5121-41-2 ont été modifiés par Décret n°2008-435 du 6 mai 2008.
- **article L.5121-1** modifié par Ordonnance n°2010-177 du 23 février 2010

# ANNEXES

## Annexe 1 : Notice de la spécialité MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule

### MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg, gélule Chlorhydrate de mexilétine

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule ?
3. COMMENT PRENDRE MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES.

#### **1. QU'EST-CE QUE MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?**

Ce médicament est indiqué dans le traitement des syndromes myotoniques (troubles du tonus musculaire au cours desquels les muscles se décontractent lentement et difficilement après une contraction volontaire).

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule ?**

Ne prenez jamais MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule dans les situations suivantes :

- allergie à la mexilétine, à l'un des composants de ce médicament ou aux anesthésiques locaux,
- certains troubles cardiaques ou de la conduction,
- l'insuffisance cardiaque,
- en cas d'infarctus du myocarde (aigu ou ancien),
- en association à des médicaments donnant des torsades de pointes (forme de trouble du rythme cardiaque).

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

**Faites attention avec MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule : Prévenir votre médecin si vous avez :**

- des troubles cardiaques,
- une cirrhose hépatique,
- une insuffisance hépatique sévère,
- une insuffisance rénale sévère.

Avant de débuter le traitement, votre médecin vous prescrira un bilan cardiaque ; il évaluera la nécessité de renouveler ce bilan cardiaque au cours du traitement.

L'apparition de certains troubles cardiaques (bloc auriculo-ventriculaire, bloc sino-ventriculaire ou bloc de branche bifasciculaire) doit faire arrêter le médicament.

#### **Prévenir votre médecin en cas :**

- de troubles cardiaques,
- de baisse ou d'excès de potassium dans le sang,
- de baisse de magnésium dans le sang,
- si vous êtes porteur d'un stimulateur cardiaque,
- si vous êtes épileptique, la mexilétine pouvant majorer le nombre de crises, une surveillance est recommandée.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

#### **Prise d'autres médicaments :**

Ce médicament ne doit pas être utilisé avec des médicaments donnant des torsades de pointe (amiodarone, bépridil, brétylium, disopyramide, dofétilide, hydroquinidine, ibutilide, quinidine, sotalol).

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, notamment avec les anti-arythmiques de classe I, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

#### **Grossesse et allaitement**

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre.

Ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est possible que la prise de ce médicament entraîne des vertiges, des tremblements, une somnolence, un état confusionnel et des troubles de la vision : ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous avez déjà ressenti ou si vous ressentez ces effets indésirables.

De plus, ce médicament peut aggraver un trouble du rythme cardiaque préexistant ou provoquer l'apparition d'un nouveau trouble, qui peuvent rendre inappropriée la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

#### **3. COMMENT PRENDRE MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule ?**

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A LA PRESCRIPTION DE VOTRE MEDECIN.

#### **Posologie :**

##### **Traitement des syndromes myotoniques**

La posologie initiale est de 200 mg/jour (1 gélule). La posologie est augmentée progressivement en fonction des symptômes jusqu'à la dose maximale de 600 mg/j.

La posologie quotidienne est généralement de 1 à 3 gélules par jour en prises régulièrement espacées sur la journée.

Ne pas dépasser la posologie de 3 gélules/jour sans une surveillance cardiaque renforcée.

#### Utilisation chez l'enfant

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'utilisation et l'efficacité dans cette population de patients, il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament chez l'enfant.

#### Patients insuffisants hépatiques et rénaux

La précaution est nécessaire lors de l'utilisation de la mexilétine chez les patients insuffisants hépatiques légers à modérés. Aucune adaptation posologique ne semble être nécessaire chez les patients insuffisants rénaux légers à modérés.

#### **Mode d'administration**

Voie orale.

A prendre avec un verre d'eau, en évitant la position allongée.

Vous pouvez prendre MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP au cours d'un repas.

**Si vous avez pris plus de MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule que vous n'auriez dû :** En cas de dose excessive de ce médicament, prévenez rapidement votre médecin ou le centre anti-poison de votre région.

**Si vous oubliez de prendre MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule :** Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

Comme tous les médicaments, MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Ces effets indésirables peuvent survenir selon certaines fréquences définies ci-après :

*Très fréquent* : survient chez plus de 1 patient sur 10

*Fréquent* : survient de chez 1 à 10 patients sur 100

*Peu fréquent* : survient de chez 1 à 10 patients sur 1000

*Très rare* : survient chez moins de 1 patient sur 10 000

*Fréquence indéterminée* : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

**Effets indésirables très fréquents** : sensations vertigineuses, dyspepsies (difficultés à digérer).

**Effets indésirables fréquents** : somnolence, tremblements, vision floue, paresthésies (fourmillements des extrémités), ataxie (difficulté à coordonner ses mouvements), nystagmus (mouvements saccadés et involontaires des yeux), palpitations, nausées, vomissements, gastralgies (douleurs abdominales), éruptions cutanées.

**Effets indésirables peu fréquents** : convulsions, troubles d'élocution, hypotension (tension basse), bradycardie (rythme cardiaque lent).

**Effets indésirables de fréquence indéterminée** : déficit en globules blancs et déficit en plaquettes (déficit en éléments du sang importants dans la coagulation sanguine), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse potentiellement fatale (allergie sévère à la mexilétine se traduisant par une éruption cutanée avec atteinte d'un ou plusieurs viscères), hallucinations, confusion, vision double, blocs auricul-

ventriculaires de tous grades accompagnés parfois de syncopes (troubles de la conduction cardiaque), collapsus (malaise brutal avec chute brutale de la tension artérielle), fibrose pulmonaire (maladie pulmonaire), ulcérations oesophagiennes de contact (lésions de l'œsophage), troubles du goût, atteintes hépatiques (du foie), élévation des taux sanguins de certaines enzymes du foie, bouffées de chaleur, érythrodermie (rougeur de la peau), syndrome de Stevens-Johnson (maladie pouvant être sévère avec décollement de la peau pouvant s'étendre très rapidement à tout le corps), apparition d'anticorps antinucléaires exceptionnellement accompagnée d'un syndrome lupique (maladie du système immunitaire).

Par ailleurs, compte tenu de ses caractéristiques pharmacologiques, ce médicament peut provoquer l'aggravation de troubles du rythme préexistants ou l'apparition de nouveaux troubles du rythme cardiaque.

*Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.*

#### **5. COMMENT CONSERVER MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule ?**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule après la date de péremption mentionnée sur le conditionnement extérieur.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

#### **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

##### **Que contient MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule ?**

La substance active est le chlorhydrate de mexilétine : 200 mg pour une gélule.

Les autres composants sont : acide silicique colloïdal, amidon de maïs, dioxyde de titane, érythrosine, gélatine, indigotine, stéarate de magnésium.

##### **Qu'est-ce que MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP, gélule et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous forme de gélules. Boîte de 50.

##### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS (AP-HP)  
3 avenue Victoria 75100 Paris RP

##### **Exploitant / Fabricant**

AGEPS : AGENCE GENERALE DES EQUIPEMENTS ET DES PRODUITS DE SANTE  
ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DES HOPITAUX DE PARIS  
7 rue du Fer à Moulin BP 09  
75221 Paris cedex 05 – FRANCE

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est septembre 2010.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).



CO-48580/1

# Annexe 2 : Résumé des Caractéristiques du Produit de MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule

## ANNEXE I RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE  
Chlorhydrate de mexiletine ..... Pour une gélule ..... 200 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE Gélule.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathes).

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Il convient de débuter le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG (voir rubrique 4.4).

#### Traitement symptomatique des syndromes myotoniques

Le traitement doit être débuté à la dose de 200 mg par jour (1 gélule par jour). La posologie quotidienne pourra être augmentée, si les symptômes cliniques le nécessitent, jusqu'à 600 mg par jour. Le traitement d'entretien varie donc de 1 à 3 gélules par jour, en prises régulièrement espacées sur la journée, à adapter selon l'intensité des symptômes et la réponse clinique.

Ne pas dépasser la posologie de 3 gélules par jour sans une surveillance cardiaque renforcée (voir rubrique 4.3).

Les gélules sont à prendre avec un verre d'eau en évitant la position allongée. En cas d'intolérance digestive, la prise au cours d'un repas est conseillée.

#### Utilisation chez l'enfant.

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette population de patients, il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament chez l'enfant.

#### Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques.

Les données disponibles ne permettent pas de définir des règles d'adaptation posologique dans cette population en raison de l'absence de données fiables d'exposition systémique en fonction du grade de l'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de la mexiletine chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée se fera avec précaution. En l'absence de données, l'utilisation de la mexiletine chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère est déconseillée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Utilisation chez les patients insuffisants rénaux.

Aucune adaptation posologique ne semble devoir s'imposer chez ces patients. En l'absence de données, l'utilisation de la mexiletine chez les patients avec une insuffisance rénale sévère est déconseillée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

CRS : 6 899 983 3

M000070000003

1

#### 4.3. Contre-indications

La mexiletine ne doit jamais être utilisée dans les situations suivantes :

- hypersensibilité connue à la mexiletine, à l'un des excipients ou aux anesthésiques locaux.
- infarctus du myocarde (aigu ou ancien).
- insuffisance cardiaque.
- bloc de branche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculo-ventriculaire du 2e et du 3e degré, dyssynchronisme sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage.
- en association avec des médicaments donnant des torsades de pointe (voir rubrique 4.5).

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mise en garde

La mexiletine agit au niveau cardiaque comme un agent anti-arythmique de type I b selon la classification de Vaughan Williams.

D'autres anti-arythmiques de la classe I ont été testés dans un essai randomisé multicentrique en double-aveugle (essai CAST) pour le traitement des troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans.

L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels sous ces médicaments a été supérieure à celle observée dans le groupe contrôle sous placebo.

Comme pour les autres anti-arythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique de la mexiletine dans le traitement des troubles du rythme en termes de survie ou de mort subite.

##### Effets pro-arythmiques

La mexiletine peut provoquer la survenue d'une arythmie ou aggraver une arythmie préexistante diagnostiquée ou non.

Un bilan cardiologique et un ECG sont recommandés avant la mise en route du traitement et au cours du traitement, les contrôles ECG seront effectués avec une périodicité adaptée à chaque patient.

Compte tenu de l'effet pro-arythmogène des anti-arythmiques de classe I, notamment à l'étape ventriculaire, l'utilisation de ce traitement chez les patients traités pour un syndrome myotonique justifie un bilan cardiaque approfondi avant l'instauration du traitement, précédemment (par exemple 48 heures après le début) pour évaluer la bonne tolérance cardiologique, puis de manière répétée au cours du suivi. L'apparition d'un trouble du rythme cardiaque doit faire réévaluer dans les plus brefs délais le bénéfice de la poursuite du traitement par la mexiletine.

Les dystrophies myotoniques de type 1 et 2 sont associées à un risque accru de complications rythmiques et conductionnelles. Le rapport bénéfice/risque doit être discuté au cas par cas en fonction du bénéfice sur la myotonie et du risque de complications rythmiques.

##### Patients insuffisants hépatiques et patients cirrhotiques

En l'absence de données, l'utilisation de la mexiletine chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère est déconseillée. Le métabolisme et l'élimination de la mexiletine sont retardés chez les patients ayant une cirrhose hépatique décompensée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

##### Patients insuffisants rénaux

En l'absence de données, l'utilisation de la mexiletine chez les patients avec une insuffisance rénale sévère est déconseillée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

##### Précaution d'emploi

##### Modifications électrocardiographiques

La mexiletine doit être administrée avec précaution chez les patients ayant des anomalies préexistantes de conduction.

La survenue sous traitement d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire interrompre la mexiletine.

Un élargissement de CRS supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.

CRS : 6 899 983 3

M000070000003

2

En cas de modification de la posologie de mexilétine ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par ECG.

#### Particularités électrolytiques

L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets pro-arythmiques de la mexilétine et doivent donc être corrigés avant l'administration de mexilétine et surveillés au cours du traitement selon une périodicité adaptée à chaque patient.

#### Porteurs de stimulateurs cardiaques

Prendre en compte la possibilité d'une élévation de seuil.

#### Epilepsie

Une surveillance est recommandée chez les patients épileptiques, la mexilétine pouvant majorer le nombre de crises.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Associations contre-indiquées

+ **Médicaments anti-arythmiques donnant des torsades de pointes** : amiodarone, bépridil, brétylium, disopyramide, dofétilide, hydroquinidine, ibutilide, quinidine, sotalol

Risque majoré de torsades de pointes potentiellement létales.

#### Associations déconseillées

+ **Anti-arythmiques de la classe I (autres que ceux donnant des torsades de pointes)** : cibenzoline, flecainide, lidocaïne, propofénone

La mexilétine ne doit pas être associée aux anti-arythmiques de la classe I, sauf cas exceptionnels, en raison du risque accru d'effets cardiaques indésirables (autonomisme, conduction, arythmogénicité, inotropisme).

#### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Médicaments anti-arythmiques d'autres classes**

L'association avec des anti-arythmiques d'autres classes s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique et ECG étroite.

#### + **Fluvoxamine**

Risque de majoration des effets indésirables de la mexilétine par inhibition de son métabolisme par la fluvoxamine.

Surveillance clinique et ECG.

Adaptation de la posologie de la mexilétine pendant le traitement par la fluvoxamine et après son arrêt.

#### + **Inducteurs enzymatiques : phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne), rifampicine**

Diminution de l'activité, des concentrations plasmatiques et de la demi-vie de la mexilétine (augmentation de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique, ECG et éventuellement des concentrations plasmatiques de la mexilétine : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la mexilétine pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

#### + **Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline)**

Augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage en théophylline (diminution du métabolisme hépatique de la théophylline).

Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie : s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par la mexilétine et après son arrêt.

+ **Association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, et/ou ralentissant la conduction intra-ventriculaire (bêta-bloquants, vérapamil et diltazem, antidiépseurs tricycliques, anesthésiques locaux)**

Nécessite une surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.

#### Associations à prendre en compte

##### + **Caféine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par inhibition de son métabolisme hépatique par la mexilétine.

### **4.6. Grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du chlorhydrate de mexilétine lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le chlorhydrate de mexilétine pendant la grossesse.

#### Allaitement

La mexilétine passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sur la base de ses propriétés pharmacodynamiques et des données de pharmacovigilance, la mexilétine peut être responsable d'une aggravation d'un trouble du rythme cardiaque préexistant ou de la survenue de nouveaux troubles. Elle est également susceptible d'entraîner des effets indésirables, à type de vertiges, de troubles de l'équilibre, de somnolence, d'état confusionnel et des troubles de la vision, exerçant une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent donc être informés de ces risques.

### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par la mexilétine et sont classés en fonction de leur fréquence.

Très fréquent ( $f \geq 1/10$ ) ; fréquent ( $1/100 \leq f < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $1/1000 \leq f < 1/100$ ) ; rare ( $1/10000 \leq f < 1/1000$ ) ; très rare ( $f < 1/10000$ ) ; fréquence indéterminée : qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée : leucopénie, thrombocytopénie

#### Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée :

- Syndrome lupique, présence d'anticorps antinucléaires
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse potentiellement fatal, incluant le plus souvent une éruption cutanée habituellement sévère et/ou un ou plusieurs des manifestations suivantes : fièvre, lymphadénopathie, hyperéosinophilie, hépato-rythymyose, atteintes viscérales notamment hépatique et rénale.

#### Affections psychiatriques

Fréquent : somnolence

Fréquence indéterminée : hallucinations, états confusionnels transitoires

#### Affections du système nerveux

Très fréquent : sensations vertigineuses

Fréquent : tremblements, nystagmus, paresthésies, ataxie

Peu fréquent : convulsions, troubles d'élocution

#### Affections oculaires

Fréquent : vision floue

Fréquence indéterminée : diplopie

#### Affections cardiaques

Fréquent : palpitations

Peu fréquent : bradycardie

Fréquence indéterminée : blocs auriculo-ventriculaires de tous degrés, parfois syncopaux

Comme tous les médicaments ayant des effets anti-arythmiques et pro-arythmiques, la mexilétine peut provoquer l'aggravation de troubles du rythme préexistants ou l'apparition de nouveaux troubles du rythme (voir rubrique 4.4).

#### Affections vasculaires

Peu fréquent : hypotension

Fréquence indéterminée : collapsus

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : fibrose pulmonaire

#### Affections gastro-intestinales

Très fréquent : dyspepsies

Fréquent : nausées, vomissements, gastralgies

Fréquence indéterminée : ulcérations œsophagiennes de contact, troubles du goût

#### Affections hépato-biliaires

Fréquence indéterminée : élévation asymptomatique des enzymes hépatiques, atteintes hépatiques

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruptions cutanées

Fréquence indéterminée : érythrodermie, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (cf. « Affections du système immunitaire »)

#### Troubles généraux

Fréquence indéterminée : bouffées de chaleur.

### 4.9. Surdosage

#### Symptômes

- neurologiques : paresthésies, confusion, hallucinations, convulsions,
- cardiaques : bradycardie sinusale, hypotension, collapsus, dans les cas extrêmes, arrêt cardiaque.

#### Traitement

Le traitement est essentiellement symptomatique.

La gravité des symptômes peut imposer la surveillance dans un service hospitalier. En cas de bradycardie avec hypotension, on peut utiliser l'atropine intraveineuse. En cas de convulsions, on peut utiliser les benzodiazépines.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

##### Classe pharmacothérapeutique :

- **AUTRES MÉDICAMENTS DES DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES - Code ATC : M09AX**

La mexilétine, en bloquant les canaux sodiques modifie la cinétique de dépoliarisation membranaire. La mexilétine exerce son activité inhibitrice de dépoliarisation en se fixant sur les canaux sodiques ouverts ; le

blocaje exercé augmente avec la fréquence de l'activité membranaire (inhibition fréquence dépendante). Ainsi, la mexilétine est essentiellement active sur le blocaje membranaire des fibres musculaires soumises à des décharges répétitives (notamment les muscles sries squelettiques). Elle améliore ainsi les symptômes myotoniques en diminuant la raideur musculaire par réduction du délai de décontraction musculaire. L'effet est observé à une dose quotidienne comprise entre 200 et 500 mg chez l'adulte.

Au niveau cardiaque, la mexilétine possède des propriétés antiarythmiques de la classe I b de la classification de Vaughan Williams. Ses caractéristiques sont :

- réduction de la vitesse maximale de dépoliarisation de la cellule cardiaque par diminution de la conductance sodique dite rapide,
- potentiel de repos inchangé et durée du potentiel d'action peu modifiée ou raccourcie,
- absence d'effet sur le système sympathique,
- aucune action sur la fréquence cardiaque,
- léger effet inotrope négatif,
- allongement du temps de conduction infranodal, surtout si celui-ci est déjà augmenté à l'état basal.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Après administration par voie orale, la mexilétine est rapidement et presque complètement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Chez le sujet sain, sa biodisponibilité absolue est d'environ 80%. Le taux plasmatique maximal est atteint environ 2 à 3 heures après administration d'une gélule.

Pour les doses variant de 100 à 600 mg, les concentrations plasmatiques de mexilétine augmentent proportionnellement à la dose. Il n'a pas été observé d'accumulation notable de mexilétine après administration répétée.

#### Distribution

La mexilétine se distribue rapidement et largement dans l'organisme. Le volume de distribution varie de 5 à 9 l/kg.

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 55%.

La mexilétine traverse la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel.

#### Métabolisme

L'élimination de la mexilétine se fait essentiellement par voie métabolique. Sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 10 heures (5 à 12 heures). La mexilétine est fortement métabolisée (90 % de la dose) au niveau hépatique en métabolites inactifs. Les réactions métaboliques observées sont des hydroxylation, désalcylation, désamination, N-oxydation et glucuro-conjugaison. Les principaux métabolites sont la p-hydroxymexilétine, l'hydroxyméthylmexilétine et la N-hydroxymexilétine. Le carbamoyl glucuronidation est une autre voie métabolique majeure de la mexilétine (environ 30% de la dose).

L'administration prolongée de mexilétine n'a pas révélé de potentiel d'induction enzymatique.

#### Excrétion

L'excrétion se fait essentiellement par voie rénale (90% de la dose dont 10% sous forme inchangée).

#### Groupes à risque

- Insuffisants rénaux :

Peu de données sont disponibles dans ce groupe. Toutefois, l'exposition systémique à la mexilétine ne semble pas modifiée chez l'insuffisant rénal léger ou modéré. La demi-vie d'élimination semble être légèrement plus longue chez l'insuffisant rénal sévère ou en stade terminal (Cl cr < 10 ml/min). En l'absence de données, l'utilisation de la mexilétine chez les patients avec une insuffisance rénale sévère est déconseillée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

- Insuffisants hépatiques :

Peu de données sont également disponibles dans ce groupe. Toutefois, des études conduites chez un petit effectif de patients cirrhotiques montrent une augmentation notable de l'exposition systémique à la mexilétine

comparativement à celle observée chez le sujet sain (non cirrhotique). La clairance totale est diminuée d'un facteur 4 environ. La demi-vie et l'AUC sont augmentées d'un facteur 3 à 4 environ.

Chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de la mexilétine est déconseillée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études menées après administration intra-veineuse pendant un mois, la dose dénuée d'effet toxique (« no toxic effect level »; NOTEL) était de 5 mg/kg chez le rat, 8 mg/kg chez le lapin, 3 mg/kg chez le chien et 4,5 mg/kg chez le singe. Les principaux effets observés chez le rat et/ou le chien étaient les vomissements, la diarrhée, le tremblement, l'ataxie, les convulsions et la tachycardie.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Excipients : acide silicique colloïdal, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Composition de l'emballage de la gélule : dioxyde de titane, érythrosine, gélatine, indigoferre.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

4 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 50 ou 100 gélules sous plaquettes thermolamées (PVC/Aluminium).

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ASSIS TANCE PUBLIQUE-Hopitaux de Paris (AP-HP)

3, AVENUE VICTORIA

75100 PARIS RP

FRANCE

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 322 809-2; 30 gélules.
- 559 549-8; 50 gélules.
- 322 810-0; 100 gélules.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

**Mise à disposition exceptionnelle et transitoire de  
Mexitil® 200 mg gélule (mexilétine) importé de Grèce**

Paris, le 23 août 2010

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

La spécialité Mexitil® 200 mg en gélules n'est plus commercialisée en France depuis mi-janvier 2008.

**Mexitil® 200 mg (mexilétine)**, antiarythmique du *groupe I b de la classification de Vaughan Williams*, était indiqué dans la prévention des récurrences :

- des tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital
- des tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

A la suite de cet arrêt de commercialisation, des professionnels de santé et l'Afssaps nous avaient signalé un usage chez des patients présentant des syndromes myotoniques ou un syndrome du QT long de type 3 et **pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'était disponible.**

Des solutions pérennes ont été recherchées et nous souhaitons ainsi vous informer qu'un transfert de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la mexilétine est actuellement en cours, de Boehringer Ingelheim France à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) qui devrait en assurer la commercialisation d'ici octobre 2010.

Dans ce contexte et en collaboration avec l'AP-HP, nous vous précisons que ce médicament est désormais autorisé depuis juin 2010 dans l'indication suivante : « Traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathies) »

Dans l'attente de la reprise effective de l'AMM et de la commercialisation de ce médicament par l'AP-HP, et en accord avec l'Afssaps, **Boehringer Ingelheim France met à disposition, à titre exceptionnel et transitoire, le même médicament, initialement destiné à être commercialisé en Grèce (boîtes de 30 gélules), en relais du médicament importé d'Italie qui était jusqu'alors disponible (boîtes de 40 gélules). Nous vous rappelons que cette spécialité comporte un excipient à effet notoire : l'anhydride sulfureux (sulfites).**

**Dans ce contexte, un circuit d'approvisionnement spécifique** est temporairement mis en place, par l'intermédiaire des **pharmacies à usage intérieur des établissements de santé**, dans le cadre de la **rétrocession**. Les patients munis d'une ordonnance pourront ainsi s'approvisionner auprès d'une pharmacie hospitalière, qui commandera ce médicament auprès de notre laboratoire.

Pour toute information complémentaire vous pouvez contacter le département d'information médicale de Boehringer Ingelheim France :

[infomedsiege.rei@boehringer-ingelheim.com](mailto:infomedsiege.rei@boehringer-ingelheim.com)

Tél : 03 26 50 45 33

Fax : 03 26 50 39 36

Nous vous tiendrons ultérieurement informés de l'évolution de la situation.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, à l'assurance de notre considération distinguée.

**Edith Robillard**  
Pharmacien Responsable



**MAISONNEUVE Guillaume**, Eugène, Emmanuel, Enguerrand

**Titre de la thèse : MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule : d'une indication princeps en cardiologie à une indication orpheline en neurologie.**

---

Résumé de la thèse :

La spécialité MEXITIL® 200 mg gélule (mexilétine) n'est plus commercialisée en France depuis mi-janvier 2008 par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM. En attendant la mise en place d'une solution pérenne, à la demande des neurologues experts et de l'AFSSAPS, ce laboratoire, titulaire de l'AMM a importé des stocks de MEXITIL® d'autres pays européens pour répondre aux besoins des patients traités jusqu'à maintenant par ce médicament (utilisations hors AMM). Parallèlement, le laboratoire a collaboré avec l'AP-HP via son Établissement Pharmaceutique (AGEPS-EPHP) afin d'obtenir une nouvelle indication et un transfert de l'AMM du médicament vers l'AP-HP, en accord avec l'AFSSAPS.

Ce travail s'effectue en plusieurs étapes et prend en compte la demande de l'indication en neurologie, l'abrogation de l'indication antérieure en cardiologie (usitée), le changement de titulaire de l'AMM, de fabricant et de l'exploitant. Ainsi, la mexilétine restera disponible pour les patients atteints de syndromes myotoniques sous une nouvelle dénomination, MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule, qui sera le premier médicament à obtenir une AMM dans un pays européen pour cette indication.

MEXILETINE (chlorhydrate) AP-HP 200 mg gélule pourrait ultérieurement faire l'objet d'une demande de désignation en tant que médicament orphelin dans le cadre d'une procédure européenne. Cette avancée pourrait permettre la mise à disposition de ce médicament pour tous les patients européens atteints de cette maladie rare.

---

Mots clés :

**AMM, CARDIOLOGIE, LQT3, MEXILETINE, MYOTONIE, NEUROLOGIE**

---

JURY

Président :

Professeur Jean-Michel ROBERT, Professeur de chimie organique et chimie thérapeutique

Co-directeurs de thèse :

Docteur Marie-Pierre BERLEUR, Responsable de l'unité Affaires Réglementaires à l'AGEPS-Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris – AP-HP

Docteur Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie