

## Lettre aux professionnels de santé

### Point d'information sur l'utilisation de la 3.4 diaminopyridine

Lettre destinée aux professionnels de santé :  
neurologues d'hôpitaux et de ville et pharmaciens d'hôpitaux et d'officine.

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite porter à votre connaissance des informations importantes sur l'utilisation en thérapeutique humaine de la 3.4 diaminopyridine .

La matière première 3.4 diaminopyridine (DAP) base est distribuée comme principe actif, depuis de nombreuses années aux pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé et aux officines de pharmacie en vue de la réalisation de préparations hospitalières et magistrales.

En parallèle, une spécialité pharmaceutique contenant une forme sel de la 3.4 DAP (phosphate de 3-4 DAP) se présentant sous forme de comprimé sécable et dosée à 10 mg de 3.4 DAP base, est en cours de développement.

L'Afssaps a évalué, dans le cadre de demande d'ATU nominatives de cette spécialité, le rapport bénéfice/risque de la 3.4 DAP dans les situations suivantes : traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert Eaton et traitement de la fatigabilité associée à la sclérose en plaques.

#### Données pharmaceutiques

La qualité du principe actif de la spécialité suscitée est jugée acceptable.

#### Données non cliniques

Un certain nombre d'informations non cliniques (données de toxicologie et de pharmacologie) font défaut : absence de données pharmacocinétiques concernant le métabolisme de la 3.4 DAP ; absence d'étude à long terme ; absence d'étude sur les fonctions de reproduction devant conduire à des modalités particulières de protection des femmes susceptibles de procréer; pharmacologie de sécurité incomplète notamment au niveau du système nerveux central ; grande variabilité inter-espèce sur le profil de sécurité, sans que les différences soient expliquées. En outre, la marge de sécurité apparaît étroite. Ces éléments sont en défaveur d'une utilisation prolongée et mal encadrée de la 3,4 DAP chez l'Homme.

#### Données cliniques

Les données cliniques disponibles sont relativement limitées, mais permettent de présumer de l'efficacité de la 3.4 DAP dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert Eaton.

En revanche, dans le traitement de la fatigabilité associée à la sclérose en plaques, il n'existe ni preuve, ni présomption d'efficacité de la 3.4 DAP.

... / ...

Au plan de la sécurité d'emploi, les effets indésirables fréquents de la 3,4 DAP sont notamment des: paresthésies et des troubles gastro-intestinaux. Par ailleurs, des cas de syndrome de Raynaud, toux, hypersecrétion bronchique, crise d'asthme, convulsions, troubles du sommeil, somnolence, anxiété, sensation d'ébriété, troubles du rythme cardiaque, augmentation des transaminases ont été rapportés. Ces effets indésirables sont pour la plupart dose-dépendants et pour certains potentiellement graves. Enfin, il a également été décrit, chez les personnes manipulant la 3,4 DAP sous forme de base pour réaliser des préparations magistrales ou hospitalières, des effets indésirables à type de réactions d'hypersensibilité et d'épistaxis.

Compte tenu de tous ces éléments, l'Afssaps considère que le rapport bénéfice/risque de la 3.4 DAP est le suivant :

1. dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert Eaton, situation pour laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique, le rapport bénéfice/risque de la 3.4 DAP apparaît favorable. Des ATU nominatives de la spécialité suscitée pourront être délivrées par l'Afssaps, sous réserve :
  - d'un suivi organisé des patients traités conformément à un protocole d'utilisation thérapeutique décrivant notamment les modalités d'utilisation et de recueil de données d'utilisation et de tolérance, élaboré conjointement par le titulaire de la spécialité et l'Afssaps.
  - d'une information claire des prescripteurs et des patients sur les particularités de la spécialité, notamment sur ses effets indésirables et les données manquantes précliniques,
  - d'une poursuite des études non cliniques.
2. dans la fatigabilité associée à la sclérose en plaques : dans la mesure où il n'existe ni preuve, ni présomption d'efficacité de la 3.4 DAP dans cette situation et compte tenu également de la faiblesse du dossier préclinique et du profil de tolérance, le rapport bénéfice/risque de la 3.4 DAP n'est pas jugé favorable et ne permet pas l'octroi d'ATU nominatives de la spécialité suscitée. De même, l'Afssaps ne recommande pas d'utiliser la 3,4 DAP base en préparation magistrale ou hospitalière dans cette situation en l'état actuel des connaissances. Son utilisation dans cette situation relève de la responsabilité des prescripteurs et des pharmaciens. Il convient en revanche de favoriser la réalisation d'essais cliniques et notamment l'inclusion dans l'essai MINOSEP<sup>1</sup>, actuellement en cours en France.

Je vous serais reconnaissant de transmettre cette information à toute personne intéressée et vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

---

<sup>1</sup> Essai évaluant l'efficacité de la 3,4 diaminopyridine dans la fatigabilité de la sclérose en plaques. Les informations sur cet essai sont disponibles auprès de son promoteur : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.