

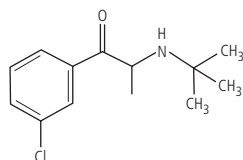
Bupropion (Zyban®): de la fumée sans feu?



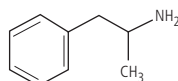
L'amfébutamone (Zyban®), dont la DCI est devenue « discrètement » bupropion (1, 2), une substance structurellement proche des psychostimulants amphétaminiques (figure 1), est disponible depuis le printemps 2000 sur le marché suisse pour le traitement de la dépendance au tabac.

Les principaux effets indésirables signalés sous bupropion sont pour la plupart consécutifs à son activité pharmacologique cardio-vasculaire ou neurologique. On a rapporté une tachycardie, une hypertension, ainsi qu'une tendance à leur aggravation lors de l'association aux dérivés nicotiniques.

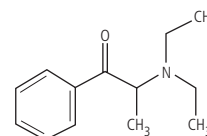
exposés dans ce pays. Le taux de décès relativement élevé (1/10'000) a été attribué à l'importance des facteurs de risque cardio-vasculaires au sein de la population concernée par ce type de traitement (par ex. patients après un infarctus du myocarde etc.) (7). On n'a pu à ce jour éta-



OS: Amfébutamone
OS: Bupropion



OS: Amphétamine BAN, DCF



OS: Amfépramone DCF
OS: Diethylpropion BAN

L'amfébutamone, ou bupropion, est utilisé en tant qu'aide à l'arrêt du tabac, à des doses de 150-300 mg/jour (Zyban®, approuvé par Swissmedic et la FDA) ou comme traitement antidépresseur à des doses de 200-450 mg/j (Wellbutrin®, approuvé par la FDA).

Les bases pharmacologiques des effets du bupropion ne sont pas entièrement connues. Les évaluations de ses effets sur la neurotransmission ont montré que la substance mère et ses métabolites « amphetamine-like » interfèrent avec le transport de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine (3, 4).

Sur le plan neurologique, des essais cliniques randomisés montrent que l'excitation et l'insomnie touchent 42% des patients sous bupropion, et jusqu'à 50% lorsqu'on l'associe à la nicotine. On connaît également un risque augmenté de convulsions et de troubles psychiques qui doit faire l'objet d'une attention particulière et a donné lieu à des recommandations établies (5, 6).

Les autorités de pharmacovigilance de Grande Bretagne ont récemment signalé 57 décès chez des patients traités par bupropion; son imputabilité a été écartée dans 14 de ces cas. Près de 500'000 patients au total ont été

blir de relation causale entre les décès et le bupropion.

Aucun décès n'a encore été signalé en Suisse et le profil d'effets indésirables rapportés y est comparable à l'expérience anglo-saxonne (8).

Swissmedic (ex-OICM) surveille très étroitement toute annonce d'effet indésirable sous bupropion et discute régulièrement les données à disposition.

Cette substance, proche des dérivés amphétaminiques, impose la prudence lors de son utilisation chez les patients à risque (problèmes cardio-vasculaires, neurologiques et psychiatriques) ainsi que chez ceux qui reçoivent des

psychotropes ou des anti-arythmiques. Il convient d'éviter de l'associer aux dérivés nicotiniques en raison des risques cardio-vasculaires additifs (5). Son analogie structurelle à l'amfépramone impose une attention particulière face aux risques liés à un usage prolongé. Rappelons que l'amfépramone fait partie des anorexigènes et que certains d'entre eux ont été impliqués dans des cas de survenue d'hypertension pulmonaire et de valvulopathies lors d'usage prolongé au delà de 3 mois (9, 10).

Aucun cas d'hypertension pulmonaire n'a été décrit à ce jour avec le bupropion, contrairement aux anorexigènes. Cependant, le risque d'un usage répété est probable étant donné le taux de rechute du tabagisme. Le lien entre l'hypertension pulmonaire et le médicament risque par contre d'être difficile à établir, compte tenu de l'atteinte pulmonaire liée au tabagisme.

La sécurité du bupropion doit faire l'objet d'une attention soutenue et tout effet secondaire inattendu ou sévère devrait être systématiquement rapporté.

Que retenir?



Les recommandations suivantes visent à améliorer la sécurité d'emploi du bupropion.

Le métabolisme du bupropion est complexe; on lui connaît un grand potentiel d'interactions. Le bupropion est transformé en 3 métabolites actifs, dont l'hydroxybupropion qui a une demi-vie prolongée (120 h). Le bupropion et l'hydroxy-bupropion sont des inhibiteurs faibles du cytochrome P4502D6, responsable du métabolisme de substances à marge thérapeutique étroite comme certains antiarythmiques, antidépresseurs, neuroleptiques et analgésiques. Il convient par conséquent d'exercer une grande prudence lorsqu'on le prescrit conjointement à d'autres médicaments (11).

Le dosage du bupropion doit être augmenté lentement: il vaut mieux passer de 150 mg/j à 300 mg/j au 7^e qu'au 4^e jour de traitement. Ainsi, une augmentation plus graduelle de la posologie sera suivie d'une augmentation plus lente des taux plasmatiques, donc d'un risque moindre d'effets indésirables.

Le risque de convulsions dépend de la dose de bupropion. Il ne devrait par conséquent pas être prescrit aux patients souffrant d'affections les prédisposant aux convulsions ou prenant des médicaments qui abaissent le seuil épileptogène.

Les facteurs de risque pour la survenue de convulsions comprennent les antécédents de crise

comitiale, une anamnèse de boulimie ou d'anorexie ainsi que de tumeur du système nerveux central. Les personnes venant de cesser la prise d'alcool ou de benzodiazépines courent également un risque. De même, l'abus d'alcool, un ancien traumatisme crânien, le diabète traité par hypoglycémifiants ou insuline et l'emploi concomitant de stimulants, d'anorexigènes, d'antipsychotiques d'antidépresseurs, d'anti-malariaires, de théophylline, de corticostéroïdes systémiques, de tramadol ou d'antihistaminiques sédatifs sont tous susceptibles d'accroître le risque de convulsions induites par le bupropion.

Références:

- (1) Prescrire 2002; 22: 191.
- (2) Prescrire 2001; 21: 652.
- (3) Ascher. J Clin Psychiatry 1995; 56: 395.
- (4) Hardman. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th édition McGraw-Hill 2001.
- (5) Compendium Suisse des Médicaments 2002.
- (6) Jorenby. NEJM 1999; 340,685.
- (7) <http://www.mca.gov.uk>
- (8) Informations Swissmedic, 21.01.2002.
- (9) Abenhaim. N Engl J Med 1996; 335: 609.
- (10) Kahn. N Engl J Med 1998; 339: 713.
- (11) <http://www.harrisonsonline.com>

Substitution œstrogénique par voie transdermique: davantage de risque d'événements thrombo-emboliques et de thrombose veineuse?

Le risque de thrombose veineuse est 2 à 3 fois plus élevé chez les femmes recevant une substitution hormonale que chez celles n'en prenant pas (1). Il est légitime de se demander si la voie d'administration participe à ce risque. Chez la femme entre 50 et 79 ans, en bonne santé et ne prenant pas de substitution hormonale, le risque d'événements thrombo-emboliques ou de thrombose veineuse profonde est faible (1,3 pour 10'000 femmes/année).

Les facteurs de risque associés à un événement thrombo-embolique ou à la survenue d'une thrombose veineuse profonde (âge, varices ou phlébites superficielles, obésité et tabac) n'expliquent pas à eux seuls l'augmentation du risque observé chez les femmes au bénéfice d'une substitution hormonale. La plupart des limitations entachant les études rétrospectives ont été résolues par plusieurs études épidémiologiques récentes. Ces dernières ont évalué le risque d'événement thrombo-embolique ou de thrombose veineuse profonde en fonction de la prise ou non de substitution hormonale et du rôle d'autres facteurs concomitants, comme la voie d'administration (transdermique ou orale), l'association ou non à un progestatif, ainsi que la dose d'œstrogènes

(faibles doses = 625 µg d'œstrogène oral ou 25 à 50 µg d'œstradiol transdermique ; dose élevée = 1,25 mg d'œstrogène oral ou 100 µg d'œstradiol transdermique) (2). Ces études révèlent que la substitution hormonale augmente le risque relatif global de 2.6 (95%, intervalle de confiance 1.6 à 4.2). Ce risque augmenté prédomine durant la première année d'utilisation. Deux de ces études rapportent une relation avec la dose d'œstrogène, avec un doublement du risque chez les femmes utilisant des doses élevées. L'association à des progestatifs ne semble pas le majorer. Une étude plus récente parvient aux mêmes conclusions relatives au risque plus élevé au cours de la première année de traitement mais ne confirme pas la relation avec la dose d'œstrogène (3).

On pourrait s'attendre à un risque accru en cas d'administration transdermique, compte tenu de l'exposition prolongée à des concentrations relativement importantes d'œstrogènes par rapport à la voie orale. En effet, lorsque l'on compare la pharmacocinétique de formes transdermique (25, 50 et 100 µg/jour) à celle de deux formes orales (œstrogènes équinés conjugués 1,25 mg/j œstradiol micronisé 2 mg/j), les taux sériques moyens d'œstradiol après

72 heures de patch à 100 µg/j sont supérieurs à ceux obtenus après trois jours de substitution orale (4-7). Si l'on compare, durant une semaine, l'aire sous la courbe obtenue avec 4 mg/j d'œstradiol par voie orale à celle résultant de l'application de patchs de 50 µg/jour (1-2 patchs par semaine), on constate un doublement des concentrations avec la voie transdermique. Cette voie évite en effet le premier passage hépatique. Il convient toutefois de nuancer ce constat. En effet, le passage hépatique lors de l'administration orale contribue à un accroissement de la production des métabolites, en particulier l'estrone, à des taux supérieurs aux concentrations physiologiques, et à la production de métabolites observés après l'administration transdermique. La demi-vie biologique de l'estrone est prolongée en raison d'un cycle entéro-hépatique et l'estrone est transformé en œstradiol. Ce résultat atténue ainsi les différences pharmacocinétiques observées entre ces deux voies d'administration. Un groupe s'est intéressé aux altérations des facteurs biologiques selon la voie d'administration d'une substitution œstrogénique associée ou non à un progestatif. Quelle que soit la voie d'administration, on observe une

réduction des LDL et du facteur VII de coagulation. Seule l'administration orale est associée à une diminution de la lipoprotéine A (8). Les études épidémiologiques n'ont pas démontré de modification du facteur de risque d'événements thrombo-emboliques ni de thrombose veineuse profonde en relation à la voie d'administration lors d'un traitement de substitution.



Que retenir?

La survenue d'événements thrombo-embolique ou de thrombose veineuse profonde est

significativement plus élevé (2-3x) chez les femmes recevant une substitution œstrogénique que chez celles qui ne sont pas traitées, en particulier durant la première année.

L'administration transdermique de la substitution hormonale ne modifie pas le profil de sécurité par rapport à la voie orale.

Les événements thrombo-emboliques et la survenue de thrombose veineuse profonde demeurent néanmoins rares lors de la substitution œstroprogestative post ménopausique. L'analyse du rapport risque-bénéfice de la substitution hormonale ne devrait

donc pas se trouver modifié pour la plupart des femmes en bonne santé.

Références :

- (1) Castellsague. Drug Saf 1998; 18: 117.
- (2) Pérez Gutthann. BMJ 1997; 314: 796.
- (3) Oger. Drugs Aging 1999; 14: 55.
- (4) Powers. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 1099.
- (5) Zimmermann. Arzneimittelforschung, 1998; 48: 941.
- (6) Rohr. Maturitas, 1999; 33: 45.
- (7) Andersson. Maturitas, 2000; 34: 56.
- (8) Seed. Fam Pract, 2000; 17: 497.

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

Rédacteur responsable: Dr. J. DESMEULES – E-mail: Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. J.-P. JANSSENS, Division de Pneumologie, HUG, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gériopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. (022) 382 99 32 Fax (022) 382 99 40 • E-mail: Florence.Morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4. Tél. (022) 702 93 22 • Fax (022) 702 93 55 Email: Abonnements@MedecineHygiene.ch

COP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 35.-, étranger FS 70.- (étudiants et assistants: FS 25.-).

Paraît six fois par an. Tirage 2100 exemplaires

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2001 – Genève