

Brèves en  
Pharmacovigilance  
Bimestriel  
Centre Régional de  
Pharmacovigilance du  
Nord – Pas de Calais  
C.H.R.U.  
Place de Verdun  
59045 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18  
Ligne CHRU : 03 20 44 54 49  
Fax : 03 20 44 56 87  
E-mail : crpv@chru-lille.fr

## SOMMAIRE

### Editorial

Bupropion (ZYBAN®) :  
soyez vigilants 1

### Littérature

Allergie croisée entre  
sulfamides 2

### A suivre...

Topiramate, myopie et  
glaucome 2

Buprénorphine et atteintes  
hépatiques 2

### Questions

Antipsychotiques atypiques  
et effets métaboliques 3

Données disponibles sur la  
potion Saint-Louis 3

### Observations

Triamcinolone et atrophie  
musculaire sévère 4

Ergotamine, indoramine et  
myasthénie 4

#### Rédaction

R Bordet  
AS. Caous  
J. Caron  
A. Coirault  
E. Couderc  
B. Décaudin  
J. Dekemp  
S. Gautier  
S. Mutel  
L. Randoux

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 3. Novembre-Décembre 2001

## Editorial :

### Bupropion (ZYBAN LP®) : soyez vigilants

Vous ne pouvez pas avoir manqué l'arrivée sur le marché français du bupropion, ou amfébutamone (Zyban LP®), présenté comme « révolutionnaire » par les médias, et indiqué dans l'aide au sevrage tabagique. Ce médicament, d'efficacité comparable à la nicotine, est commercialisé aux Etats Unis depuis plusieurs années dans cette même indication et, à posologie plus élevée, comme antidépresseur. Certaines données concernant le bupropion incitent à exercer une pharmacovigilance active vis à vis de ce produit :

- Bien que de structure chimique proche du diéthylpropion ou amfépramone (utilisé en France jusqu'en 1999 comme anorexigène amphétaminique), le mécanisme d'action du bupropion diffère de celui des amphétaminiques et passe par une inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau central. Néanmoins, certains effets indésirables dose-dépendants, notamment l'insomnie et l'anxiété, méritent d'être connus et surveillés. De même, en l'état des données, un risque de pharmacodépendance ne peut être totalement exclu.
- Les réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire sont fréquentes et incluent des manifestations rares mais potentiellement graves : angioedème, bronchospasme, choc anaphylactique.
- Des cas d'hypertension artérielle parfois sévères ont été décrits avec le bupropion seul ou associé à la nicotine, que les patients aient ou non une hypertension artérielle pré-existante.
- Enfin un risque de convulsions dose-dépendant doit être systématiquement pris en compte, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque épileptogène : antécédents comitiaux, abus d'alcool, sevrage brutal en benzodiazépines, traitement par des médicaments abaissant le seuil épileptogène (antipsychotiques, antidépresseurs ...).

Si vous désirez recevoir régulièrement et gratuitement  
les Brèves en Pharmacovigilance,  
écrivez-nous ou envoyez-nous un e-mail en précisant vos  
qualités et coordonnées professionnelles.

## Brèves de la Littérature

### Allergie croisée entre sulfamides :

Un article récent remet en question la sacro-sainte notion d'allergie croisée entre sulfamides, souvent rattachée à la fonction sulfamide ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), et qui, dans l'absolu, intéresse les sulfamides antibactériens, les sulfamides hypoglycémiants, les diurétiques sulfamidés (thiazidiques et certains diurétiques de l'anse), mais aussi d'autres produits dont la structure sulfamidée est souvent ignorée, comme par exemple le sumatriptan ou le célécoxib.

Les auteurs nous rappellent que les sulfamides antibactériens peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables, parmi lesquels ils isolent :

- les réactions immuno-allergiques de type I, dites « anaphylactiques », qui ne seraient pas liées à la présence du radical sulfamide mais à celle de deux groupements antigéniques différents.

- les accidents dits « idiosyncrasiques », notamment les pseudo maladies sériques et les syndromes d'hypersensibilité incluant les réactions cutanées graves, en particulier les syndromes de Stevens-Johnson et les syndromes de Lyell. Là encore ces accidents seraient sans rapport avec la fonction sulfamide et seraient liés à la présence d'une amine libre, greffée sur un cycle aromatique substituant le groupement sulfamide des sulfamides antibactériens (nous sommes à votre disposition pour vous fournir les explications chimiques si vous le souhaitez).

Les sulfamides hypoglycémiants et les diurétiques sulfamidés ne possèdent ni cette fonction amine libre potentiellement à l'origine des accidents idiosyncrasiques, ni les deux groupements antigéniques potentiellement à l'origine des accidents immuno-allergiques des sulfamides antibactériens.

Une analyse critique des cas rapportés de réactions croisées entre sulfamides dans la littérature médicale est par ailleurs présente dans l'article.

Dans ces conditions, les auteurs estiment que les réactions croisées entre sulfamides antibactériens sont à redouter (par analogie structurale), mais qu'il n'existe pas de preuve concernant la réalité des réactions croisées entre sulfamides de classes pharmacologiques différentes.

Au total, il est possible que la fonction sulfamide n'ait pas la mauvaise réputation qui lui a été faite. Cependant, dans l'état actuel des données, on peut penser que les antécédents « d'hypersensibilité connue aux sulfamides » resteront une contre-indication à l'utilisation de tous les sulfamides !

*Drug Safety 2001 ;24(4) :239-46*

### A suivre...

- Plusieurs cas de **myopie aiguë et/ou de glaucome bilatéral à angle fermé** ont été décrits avec le **topiramate** (EPITOMAX®), nouvel antiépileptique indiqué dans le traitement des épilepsies généralisées et partielles, en association avec d'autres antiépileptiques. Ces cas surviennent dans le premier mois de traitement et se caractérisent par l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle et/ou d'une douleur oculaire, devant attirer l'attention. Le mécanisme de cet effet indésirable reste inconnu et sa réversibilité à l'arrêt du traitement a été la règle.

- Une enquête nationale de Pharmacovigilance, réalisée en France, rapporte la survenue d'**atteintes hépatiques cytolytiques, dose-dépendantes** avec la **buprénorphine** (SUBUTEX®) utilisée dans le cadre du traitement substitutif des pharmacodépendances aux opioïdes. Ces atteintes hépatiques sont rares (1 cas / 3150 sujets traités) et le plus souvent non compliquées lors d'une utilisation du SUBUTEX® conforme aux recommandations de l'AMM. Cependant, un mésusage du produit, notamment son utilisation par voie intraveineuse à des doses supra-thérapeutiques ou d'autres facteurs comme l'anorexie, l'éthylisme, la présence d'une hépatite chronique, peuvent majorer cette hépatotoxicité et conduire à des **hépatites aiguës graves**. Ces atteintes hépatiques pourraient être liées à une toxicité mitochondriale directe de la buprénorphine.

**Vous avez rencontré  
des effets indésirables semblables,  
notifiez-les au Centre de  
Pharmacovigilance.**

...

## Vos questions au CRPV

### Antipsychotiques «atypiques» et effets métaboliques

*Existe-t-il des différences entre antipsychotiques typiques et atypiques sur le plan métabolique ?*

Les antipsychotiques «atypiques» (clozapine, olanzapine, rispéridone) sont ainsi qualifiés en raison de leur profil pharmacodynamique différent de celui des antipsychotiques «typiques» (type halopéridol). Ceci est particulièrement vrai en terme de blocage des récepteurs dopaminergiques, expliquant une moindre incidence d'effets extrapyramidaux.

Ce profil pharmacodynamique des antipsychotiques «atypiques» expose cependant à la survenue d'effets indésirables métaboliques, inhabituellement rencontrés avec les antipsychotiques «typiques» suggérant que leur «atypie» puisse également concerner leur pharmacovigilance.

Si une prise de poids limitée à une augmentation de quelques kilogrammes (5-6 kg en moyenne et au total) est habituelle en cas de traitement par un antipsychotique «typique», plusieurs études ont montré que la prise de poids était significativement plus élevée chez les patients recevant un antipsychotique «atypique». Bien que les études comparatives soient rares, les données de la littérature suggèrent que la prise de poids est variable selon l'antipsychotique «atypique»: olanzapine (2,3 kg/mois); clozapine (1,7 kg/mois); rispéridone (1 kg/mois). Cette prise de poids survient préférentiellement au cours des douze premiers mois de traitement, avec un risque supérieur

chez les patients ayant déjà une surcharge pondérale. L'olanzapine et la rispéridone provoquent également des prises de poids chez l'enfant et l'adolescent avec, pour la rispéridone, un effet plus important chez l'enfant que chez l'adulte. Le profil pharmacodynamique des antipsychotiques «atypiques», en particulier le blocage des récepteurs sérotoninergiques, et une augmentation des taux sériques de leptine pourraient être en cause.

Des désordres du métabolisme glucidique ont également été décrits avec les antipsychotiques «atypiques»: hyperglycémie, diabète sucré parfois compliqué de coma acidocétosique, voire hypoglycémie. Ces désordres métaboliques ne semblent pas dose-dépendants et peuvent régresser à l'arrêt du traitement. L'existence d'une surcharge pondérale, des antécédents personnels et familiaux de diabète ou d'hypertension constituent des facteurs de risque. Le métabolisme lipidique peut également être modifié par ces antipsychotiques «atypiques». Les dyslipémies sont essentiellement représentées par des hypertriglycémies, en partie liées à la prise de poids.

Si l'impact exact de ces effets indésirables métaboliques reste à évaluer en terme d'adhérence au traitement et de morbi-mortalité, le risque, non négligeable, d'anomalies métaboliques en présence d'antipsychotiques «atypiques» doit, à notre avis, être pris en compte dans le choix d'un antipsychotique, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque, et une surveillance clinique et biologique mérite d'être réalisée.

*Drug Safety 2001;24:59-73*

*CMAJ 2001;165:943-5*

*Can J Psychiatry 2001;46:273-81*

### Données disponibles sur la potion Saint-Louis

*Quelles sont les données de stabilité et d'efficacité disponibles concernant les préparations magistrales à base d'amphotéricine B (FUNGIZONE®), de nystatine (MYCOSTATINE®), de bicarbonate de sodium à 1,4% et d'un antiseptique?*

Ces préparations, indiquées dans le traitement des candidoses buccales, sont connues sous le nom de Potion Saint-Louis (du nom de l'hôpital parisien). On retrouve sous ce nom une grande variété de préparations. Elles semblent être assez largement utilisées, notamment dans le traitement des candidoses buccales graves présentées par des patients immunodéprimés en particulier, porteurs du virus de l'immunodéficience humaine, traités par radiothérapie, chimiothérapie anticancéreuse ou

traitement immunosuppresseur. Ces préparations trouvent toute leur importance en l'absence de spécialité pharmaceutique vraiment adaptée. Il est cependant particulièrement important, à notre avis, d'utiliser des préparations dont la formule a fait l'objet d'une étude d'efficacité et de stabilité, validant une durée de conservation. En effet, parmi les composants de ces préparations, il faut noter que la zone de stabilité optimale de l'amphotéricine B et de la nystatine se situe entre pH 5 et 7 et que le pH optimum d'efficacité biologique vis à vis de *Candida albicans* se situe entre 6 et 8 pour la nystatine et 5 et 8 pour l'amphotéricine B. La solution de bicarbonate de sodium est quant à elle utilisée pour lutter contre l'acidité buccale

Suite page 4.

liée à l'asialie fréquente de ces patients qui favorise le développement des mycoses. L'adjonction d'un antiseptique type ELUDRIL® ou HEXTRIL® joue un rôle dans l'aromatization et l'effet antibactérien de la préparation. L'analyse de la littérature et l'interrogation des laboratoires pharmaceutiques commercialisant les deux antifongiques nous a permis de retrouver une seule étude\* de stabilité et d'efficacité à propos de ces préparations.

En se basant sur des critères de stabilité et d'efficacité in vitro sur différentes souches de Candida, seule une formule ne comprenant pas l'amphotéricine B et composée de :

- suspension de nystatine à 100 000 U/ml (MYCOSTATINE®) 24ml
- solution d'hexétidine à 0,1% (type HEXTRIL®) 75ml
- solution de bicarbonate de sodium à 1,4% qsp 400ml

semble totalement active sur les 5 souches testées de candida (dont candida albicans) avec une stabilité de 3 jours, à température ambiante, flacon fermé. Au delà, l'efficacité se réduit sensiblement. Il convient de bien agiter une telle préparation avant son utilisation.

\* J Pharm Clin 1995 : 14 : 106-11

## **Observations**

### **Triamcinolone et atrophie musculaire sévère**

Une patiente âgée de 31 ans souffrant de pollinose depuis une quinzaine d'années, a reçu, il y a dix mois, un traitement injectable IM de triamcinolone acétonide (KENACORT® RETARD). Ce traitement a occasionné au niveau de la fesse, lieu d'injection, une atrophie musculaire importante ayant nécessité une plastie chirurgicale. Aucune autre injection n'a été pratiquée à cet endroit. Cet effet a été d'apparition progressive puisque la patiente a mis 2 à 3 mois à s'en rendre compte.

#### **Nos commentaires :**

*Si le retentissement musculaire des glucocorticoïdes par voie générale en traitement prolongé nous est bien connu et s'exprime classiquement par une amyotrophie des membres supérieurs et inférieurs, s'intégrant parfois dans un tableau de « myopathie cortisonique », les atrophies musculaires localisées après injection IM de glucocorticoïdes à libération progressive nous sont moins familières. Aucune solution n'existe pour enrayer ces amyotrophies qui peuvent avoir des conséquences esthétiques importantes pouvant conduire, comme dans cette observation, à la chirurgie.*

### **Ergotamine, indoramine et myasthénie**

Une patiente de 42 ans est traitée depuis plusieurs années pour des céphalées par ergotamine + caféine (GYNERGENE® CAFEINE), jusqu'à 3 ou 4 suppositoires par jour, et par indoramine (VIDORA®), jusqu'à 5 comprimés par jour. En mars 1998, elle est hospitalisée pour une diplopie associée à une fatigabilité des 4 membres. Une myasthénie est évoquée devant la correction des anomalies oculomotrices par la néostigmine, et malgré l'absence d'arguments électrophysiolo-

-giques indiscutables en faveur de l'existence d'un bloc neuromusculaire. Cette patiente est alors mise sous traitement au long cours par pyridostigmine (MESTINON®) avec une relative inefficacité du traitement. Au fil du suivi, des plaintes de douleurs et de crampes des membres inférieurs apparaissent. En mars 2001, elle est hospitalisée pour des manifestations d'ischémie des membres inférieurs avec à l'artériographie des artères extrêmement grêles, inférieures au millimètre au niveau des artères des jambes et des thromboses disséminées des artères fémorales superficielles, en relation avec un ergotisme. Le traitement par VIDORA®, GYNERGENE® et MESTINON® est alors arrêté. Six mois plus tard, les symptômes oculaires et musculaires ont totalement régressé.

#### **Nos commentaires**

*Nous n'avons pas retrouvé d'arguments dans la littérature médicale pouvant expliquer une responsabilité médicamenteuse de l'indoramine ou de l'ergotamine dans le tableau myasthénique présenté par la patiente. Les crampes des membres inférieurs ne s'intègrent pas dans un tableau myasthénique et peuvent correspondre à des manifestations d'ischémie périphérique ou à une conséquence de l'utilisation du MESTINON®, à l'origine d'effets nicotiniques au niveau musculaire. La relative inefficacité du MESTINON® sur la fatigabilité musculaire met également en doute le diagnostic de myasthénie. La disparition complète de l'ensemble des symptômes, oculaires et musculaires, à l'arrêt des dérivés de l'ergot de seigle, plaide en faveur de manifestations d'ergotisme liées à un mésusage du GYNERGENE®, par surdosage et utilisation chronique.*