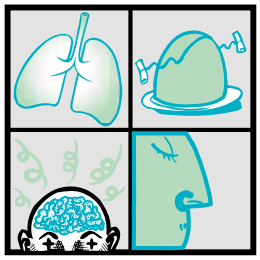

LES AMPHÉTAMINIQUES "CACHÉS" : DU SEVRAGE TABAGIQUE AU DIABÈTE

Résumé

- **Des médicaments apparentés à l'*amphétamine* sont commercialisés pour des usages (selon leur autorisation de mise sur le marché) autres qu'anorexigènes.**

- **Le *bupropion*, alias *amfébutamone*, est commercialisé pour le sevrage tabagique. Son profil d'effets indésirables est de type amphétaminique, avec en particulier des convulsions, auquel s'ajoutent des réactions d'hypersensibilité.**

- **Le *benfluorex* est commercialisé en France, sous le nom de Mediator°, pour le traitement adjuvant des hypertriglycéridémies et du diabète avec surcharge pondérale. Le manque de données sur ses effets indésirables ne rassure pas. Un cas de valvulopathie grave a été publié.**

- **Des dérivés de l'*éphédrine*, la *noréphédrine* alias *phénylpropanolamine* et la *pseudoéphédrine* sont utilisés du fait de leurs effets vasoconstricteurs dans des spécialités à visée "décongestionnante" de la sphère ORL. Ils exposent à des risques cardiovasculaires graves. La balance bénéfices-risques de l'*éphédrine* et des plantes du genre *Ephedra* dans des préparations magistrales en tant qu'anorexigène est défavorable.**

- **Le *méthylphénidate* (Ritaline°) est indiqué du fait de ses effets psychostimulants dans la narcolepsie et les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant. Il entraîne parfois une accoutumance marquée et une dépendance physique.**

L'*amphétamine* et ses dérivés ont des effets pharmacologiques communs : ce sont des stimulants du système nerveux central et des sympathomimétiques (lire en encadré page 674) (1). Ces effets expliquent la commercialisation de certains amphétaminiques comme coupe-faim, alias anorexigènes "d'action centrale", alors que d'autres sont commercialisés dans des indications différentes mais ont des effets indésirables communs aux coupe-faim classiques (1).

Les coupe-faim classiques sont des amphétaminiques

En France, tous les anorexigènes des années 1960-1990 ont été retirés du marché à la fin des années 1990. En 1997, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la *dexfenfluramine* et celle de la fenfluvamine ont été suspendues, puis en 1999, celle de l'*amfépramone* (alias *diéthylpropion*), du *clobenzorex*, du *fenproporex*, et du *méfénorex* (2,3).

La *sibutramine* est commercialisée en France depuis 2001. Le résumé des caractéristiques (RCP) a été enrichi de nouvelles mentions d'effets indésirables en 2002, et la prescription a été restreinte à certains spécialistes (lire dans ce numéro pages 672-676) (4,5,6).

Bupropion, alias amfébutamone, et sevrage tabagique

Le *bupropion*, alias *amfébutamone*, est structurellement proche des psychostimulants amphétaminiques. Selon son RCP, il est commercialisé pour le sevrage tabagique (7). Ses bénéfices sont incertains, au mieux modestes.

Profil amphétaminique. Le *bupropion*, alias *amfébutamone*, a une structure chimique proche de celle de l'*amfépramone* alias *diéthylpropion*, qui a des effets stimulants centraux et sympathomimétiques indirects comme la *dexamphétamine*. Le profil d'effets indésirables du *bupropion*, de type amphétaminique, a été mis en évidence dès la commercialisation, avec des troubles psychiques (insomnie, agitation, anxiété, dépression, manie, troubles psychotiques, etc.), des diminutions de poids, des hypertensions artérielles (7à22). Selon l'Agence française des produits de santé, « *les médecins doivent connaître la possibilité d'usage détourné du bupropion LP dans un but psychostimulant et/ou récréatif* » (13).

La dénomination commune internationale (DCI) *amfébutamone* a été adoptée par l'OMS en 1974 pour indiquer sa parenté avec le groupe des amphétaminiques (23,24). De façon surprenante, en 2001, l'OMS a remplacé la DCI recommandée de *amfébutamone* par *bupropion*, dénomination usuelle anglo-saxonne de la substance. L'OMS n'a pas apporté de raison ou d'explication scientifique étayée à cette modification.

Convulsions. Les convulsions surviennent de façon dose-dépendante, avec une fréquence évaluée à 0,1 % des patients traités (8à12). En novembre 2002, sans faire état des données de pharmacovigilance européennes, l'Agence européenne du médicament a estimé que « *le profil d'effets indésirables du bupropion est similaire à celui des substituts nicotiniques, avec une notable exception pour les convulsions et l'hypersensibilité, cependant les notifications spontanées suggèrent que le bupropion pourrait n'être pas aussi bien toléré* » (11). Le RCP de Zyban° a été modifié pour inclure notamment des troubles neuropsychiatriques à type de psychose et de manie, des dystonies, des ataxies, des syndromes parkinsoniens, etc., et pour renforcer la mise en garde concernant le risque de dépression (11).

L'Agence britannique a publié à plusieurs reprises un bilan des notifications spontanées d'effets indésirables liés à l'*amfébutamone* alias *bupropion* (10). Le dernier date de juillet 2002. 7 630 observations avaient alors été notifiées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des insomnies (994 cas), des céphalées (779 cas), des sensations vertigineuses (747 cas), des nausées (642 cas), des dépressions (473 cas), etc. 184 observations de convulsions ont été notifiées.

En France, en avril 2003, le centre de pharmacovigilance de Saint-Étienne a rapporté une mise à jour des données de la notification spontanée entre sep- ▶▶

Téléchargé sur prescrire.org le 30/08/2023
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

tembre 2001 et septembre 2002 (**a**)(12). 1 047 observations ont été recueillies dont 262 cas graves. 45 observations de convulsions ont été notifiées dont un cas avec réintroduction positive et 1 état de mal convulsif. Le délai médian de survenue était de 15 jours (de 2 jours à 45 jours). L'âge médian des patients était de 38 ans (de 18 ans à 64 ans). Aucun facteur de risque n'a été retrouvé pour 24 des 45 patients. 9 patients seulement avaient des antécédents convulsifs personnels.

43 cas de troubles psychiatriques graves ont comporté 12 suicides ou tentatives de suicide, 8 cas d'idées suicidaires, 8 cas de dépression. 211 cas d'insomnie et 126 d'anxiété ont été recensés.

12 cas de syndrome de sevrage ont été rapportés en France (12).

Hypersensibilité. Dans le bilan britannique, les effets indésirables immuno-allergiques ont été nombreux : 996 cas d'urticaire, 984 cas d'éruption, 433 cas d'angiœdème (10).

Dans le bilan français, les observations d'effets indésirables graves de l'*amphébutamone* ont concerné surtout des manifestations allergiques (83 cas). 29 observations d'angiœdème ont été notifiées dont 3 cas avec réintroduction positive. Le délai médian de survenu était de 15 jours (1 jour à 82 jours). L'âge médian des patients était de 35 ans (20 ans à 65 ans). Ont aussi été notifiés 21 cas de maladie sérique, 17 cas d'urticaire, 6 cas de syndrome de Stevens-Johnson ou d'érythème polymorphe. Dans les troubles notifiés comme bénins, on trouve : l'urticaire (190 cas), le prurit (167 cas), des éruptions (87 cas), l'œdème des mains (68 cas) (12).

Notifications d'accidents cardiovasculaires et de décès. Dans 70 % des 60 décès signalés dans le bilan britannique, la cause rapportée du décès a été un accident cardiovasculaire, dont des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux (10).

Dans le bilan français, 26 cas graves d'effets indésirables cardiovasculaires ont aussi été notifiés. 12 décès ont été recensés en France : 5 morts subites inexpliquées, 2 cas précédés de malaise avec perte de connaissance, 1 rupture d'anévrisme, 1 infarctus du myocarde probable, 1 suicide par pendaison, 1 décompensation respiratoire, 1 syndrome sérotoninergique (12). Des troubles non graves ont aussi été notifiés : dyspnée (46 cas), palpitations ou tachycardie (45 cas).

Un infarctus du myocarde a été observé chez un homme de 21 ans qui prenait de l'*amfébutamone* pour un sevrage du tabac et de la *pseudoéphédrine* entrant dans la composition d'un médicament contre le rhume et disponible au Canada sans ordonnance (20).

Au 20 août 2003, aucun cas de valvulopathie n'a été notifié ou publié. La durée de prescription recommandée par le RCP dans le sevrage tabagique est de 7 à 9 semaines seulement (25).

Benfluorex : un manque de données qui ne rassure pas

Le *benfluorex* est commercialisé en France, sous le nom de Mediator°, comme traitement adjuvant des hypertriglycéridémies et du diabète avec surcharge pondérale, sans preuve d'efficacité clinique en termes de morbimortalité. Il est rangé par l'Organisation mondiale de la santé parmi les anorexigènes, et est parfois utilisé en France, hors AMM, comme traitement à visée amaigrissante (3,26). Il est commercialisé dans quelques pays, dont aucun n'entretient un système de pharmacovigilance qui diffuse couramment des données précises (27,28,29).

Valvulopathies. Une équipe espagnole a publié en 2003 une observation d'atteintes valvulaires multiples ayant conduit à la pose de prothèses valvulaires mitrale et aortique, et à une valvuloplastie tricuspidienne, chez une femme de 50 ans traitée de façon intermittente par du *benfluorex* comme anorexigène (30). L'examen histopathologique des valves a mis en évidence des lésions du même type que celles rapportées avec des dérivés de l'ergot de seigle, des tumeurs carcinoïdes et des anorexigènes tels que la *fenfluramine* ou la *dexfenfluramine* (lire dans ce numéro pages 672-676).

Malgré la parenté chimique du *benfluorex* avec les anorexigènes amphétaminiques, le RCP version dictionnaire Vidal 2003 reste aussi laconique que lénifiant. Cependant, à la lecture d'une autre rubrique du dictionnaire Vidal (au début de l'ouvrage), on remarque que Mediator° figure sur la liste des produits dopants au titre des stimulants, ce qui n'est évidemment pas le cas des hypolipémiants et antidiabétiques oraux. En revanche, c'est logiquement que la *sibutramine*, le *bupropion* alias *amfébutamone*, le *méthylphénidate*, etc., figurent sur cette liste avec le *benfluorex* (25).

Au 20 août 2003, les données françaises de pharmacovigilance du *benfluorex* n'ont pas été rendues publiques par l'Agence française des produits de santé.

Effets indésirables immuno-allergiques. Deux observations d'effets indésirables immuno-allergiques ont été publiées par le centre de pharmacovigilance de Marseille (31).

Une femme de 60 ans a été hospitalisée en urgence pour une urticaire généralisée et un bronchospasme, quelques heures après la prise d'un premier comprimé de *benfluorex*. Au cours de l'hospitalisation, le *benfluorex* a été réintroduit et un choc anaphylactique est survenu (pression artérielle 40 mmHg) qui a guéri. Elle avait pris plusieurs années auparavant du *benfluorex* de façon ponctuelle et de la *dexfenfluramine* dans un but amaigrissant.

Une femme de 50 ans a été hospitalisée pour une urticaire avec œdème facial et bronchospasme après prise de *benfluorex* 3 heures auparavant. Il s'agissait d'une première prise de *benfluorex* après une interruption du médicament pendant deux mois (31).

Dérivés de l'éphédrine : accidents cardiovasculaires graves

Des dérivés de l'*éphédrine*, de la *noréphédrine* alias *phénylpropanolamine* et de la *pseudoéphédrine* sont utilisés du fait de leurs effets vasoconstricteurs dans des spécialités à visée "décongestionnante" de la sphère ORL. Ce sont des sympathomimétiques ayant une structure chimique proche de celle de l'*amphétamine* (alias *désoxynoréphédrine*) (1,32,33,34).

Attention aux préparations magistrales. Dans une lettre adressée en mars 2003 au Syndicat national des pharmaciens des établissements publics de santé, l'Agence française des produits de santé a rappelé que la balance bénéfices-risques de l'*éphédrine* et des plantes du genre Ephedra est défavorable en tant qu'anorexigène (35). Selon l'Agence fran-

a- En avril 2002, l'Agence française des produits de santé a publié un bref communiqué, qui fait état de 666 notifications d'effets indésirables associés à l'amfébutamone, dont 8 décès. Les effets indésirables cités les plus fréquents (sans détail) ont été : des réactions cutanées et allergiques, des troubles neuropsychiatriques (insomnies, angoisses ou dépressions), des troubles neurologiques (vertiges, céphalées, ou convulsions) et quelques effets indésirables cardiovasculaires notamment hypertension artérielle, angor et/ou infarctus du myocarde (réf. 43).

Téléchargé sur prescrire.org le 30/08/2023
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

çaise, une modification des prescriptions de préparations magistrales depuis l'interdiction de la *phénylpropanolamine* a été observée, avec un report sur le *chlorhydrate d'éphédrine*, entre autres.

Plantes du genre Ephedra. Des plantes du genre Ephedra (Ma huang par exemple) sont utilisées comme source naturelle d'*éphédrine* et de *pseudoéphédrine* dans le but de perdre du poids ou comme stimulant (34,36). Plusieurs agences du médicament ont mis en garde contre les risques cardiovasculaires et neurologiques liés à ces plantes (37,38).

Des auteurs américains ont analysé les 926 notifications d'effets indésirables associés à ces plantes reçues en 1995 et 1996 par la Food and Drug Administration (FDA) américaine (**b**)(39). 37 observations rapportaient des effets indésirables cardiovasculaires graves : 11 morts subites, 16 accidents vasculaires cérébraux, 10 infarctus du myocarde. Elles concernaient 23 femmes et 14 hommes d'âge moyen 43 ans (20 ans à 69 ans). Un seul des 37 patients avait des antécédents cardiovasculaires connus.

Parmi les 140 notifications reçues par la FDA de juin 1997 à mars 1999, 47 % rapportaient des symptômes cardiovasculaires et 18 % des troubles neurologiques (accidents vasculaires cérébraux et convulsions). 10 patients sont morts et 13 ont gardé un handicap permanent (40).

Méthylphénidate : dépendance

Le *méthylphénidate* est indiqué du fait de ses effets psychostimulants dans la narcolepsie et les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant (25). Le *méthylphénidate* a une parenté chimique avec l'amphétamine (41). Son profil d'effets indésirables est de type amphétaminique (42). Selon le RCP de Ritaline°, version dictionnaire Vidal 2003, l'abus chronique entraîne parfois une accoutumance marquée et une dépendance physique (25).

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction de la revue Prescrire

b- Les produits contenant de l'Ephedra représentent 64 % des tous les effets indésirables aux plantes notifiés aux États-Unis d'Amérique alors qu'il ne représentent que 0,82 % des ventes de produits à base de plantes (réf. 44).

Recherche documentaire

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif et continu, mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire, des sommaires des principales revues internationales, des Current Contents - Clinical Medicine, des bulletins de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), des bulletins et sites internet de diverses agences du médicament dans le monde ; et sur la consultation systématique d'ouvrages de base en pharmacologie clinique (Martindale-The Complete Drug Reference, Meyler's Side Effects of Drugs, etc.). Nous avons par ailleurs interrogé les bases de données Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991-3rd quarter 2003), Medline (1966-August week 1, 2003) et Reactions (1983-June 2003).

1- Hoffman BB "Chemical structures and main clinical uses of important sympathomimetic drugs". In : "Hardman JG et coll. "Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics" 10th ed, McGraw-Hill, New-York 2001 : 218.
2- "Stimulants and anorectics". In : "Martindale The Complete Drug Reference" 33rd ed, The Pharmaceutical Press, London 2002 : 1505-1515.
3- Prescrire Rédaction "Valvulopathies et hypertension artérielle pulmonaire dues aux anorexigènes (suite)" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (199) : 680-681.
4- Prescrire Rédaction "sibutramine (Sibutral°). Un peu de pression artérielle en plus pour quelques kilos en moins" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (218) : 405-412.
5- Prescrire Rédaction "sibutramine : restrictions en vigueur depuis le 2 décembre 2002" *Rev Prescr* 2003 ; **23** (235) : 19.
6- Prescrire Rédaction "sibutramine : nouveaux effets indésirables" *Rev Prescr* 2003 ; **23** (235) : 26.
7- Prescrire Rédaction "amfébutamone/bupropion (Zyban LP°). Dans le sevrage tabagique, la nicotine est plus sûre" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (221) : 652-657.
8- Prescrire Rédaction "Convulsions et hypersensibilité liées au bupropion" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (219) : 514.
9- Prescrire Rédaction "Convulsions et hypersensibilité liées à l'amfébutamone, alias bupropion (suite)" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (222) : 754.
10- "Zyban (bupropion hydrochloride) – Safety update" Site internet http://www.open.gov.uk consulté le 23 mars 2003 (sortie papier disponible : 1 page).
11- European agency for the evaluation of medicinal products – Committee for proprietary medicinal products "Opinion following an article 36 referral, bupropion hydrochloride" 28 november 2002. Site internet http://www.emea.eu.int consulté le 9 décembre 2002 (sortie papier disponible : 26 pages).
12- Beyens MN et coll. "French national monitoring programme after 1 year of Zyban°" 7e congrès annuel de la société française de pharmacologie/24e journées de pharmacovigilance Lille. *Fundamental Clin Pharmacol* 2003 ; **17** : 228 (abstract O11). Version complète : 23 pages.
13- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac - Fiche de pratique thérapeutique : bupropion (Zyban°)" 23 mai 2003. Site internet http://www.sante.gouv.fr consulté le 23 mai 2003 (sortie papier disponible : 10 pages).
14- Bergmann F et coll. "Seizure and cardiac arrest during bupropion SR treatment" *J Clin Psychopharmacol* 2002 ; **22** (6) : 630-631.
15- Hohler AD et Hartmann JE "A novel case of bupropion induced palatal and limb myoclonus : hypothesis on the mechanism of action" *Mov Disord* 2002 ; **17** (5) (suppl) : 326 (abstr. P1076).
16- Fays S et coll. "Bupropion and generalized acute urticaria : eight cases" *Br J Dermatol* 2003 ; **148** : 177-178.
17- Mele L et coll. "Thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome after bupropion treatment for smoking cessation" *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003 ; **14** : 77-78.
18- Metzger LE "Bupropion-induced hypersensitivity reaction and subarachnoid hemorrhage : a case-report" *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; **111** (suppl) : S166 (abstr. 391).
19- David D et Esquenazi J "Rhabdomyolysis associated with bupropion treatment" *J Clin Psychopharmacol* 1999 ; **19** (2) : 185-186.
20- Pederson KJ et coll. "Acute myocardial ischemia associated with ingestion of bupropion and pseudoephedrine in a 21-year-old man" *Can J Cardiol* 2001 ; **17** (5) : 599-601.
21- Welsh CJ et Doyon S "Seizure induced by insufflation of bupropion" *N Engl J Med* 2002 ; **347** (12) : 951.
22- McCormick J "Recreational bupropion abuse in a teenager" *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; **53** (2) : 214.
23- Prescrire Rédaction "amfébutamone devenue discrètement bupropion" *Rev Prescr* 2002 ; **22** (226) : 191.
24- Prescrire Rédaction "La saga anfébutamone – bupropion (suite)" *Rev Prescr* 2002 ; **22** (228) : 347.
25- "Dictionnaire Vidal" Vidal, Paris 2003.
26- Prescrire Rédaction "Mediator° à la loupe" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (191) : 66-67.
27- "British National Formulary" British Medical Association – Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London March 2003 ; (45).
28- "Physicians' Desk Reference" Thomson, Montvale 2003.
29- "Benfluorex hydrochloride". In : "Martindale The Complete Drug Reference" 33rd ed, The Pharmaceutical Press, London 2002 : 844.
30- Rafel Ribera J et coll. "Valvulopatía cardíaca asociada al uso de benfluorex" *Rev Esp Cardiol* 2003 ; **56** (2) : 215-216.
31- Chaine B et coll. "Urticaire et choc anaphylactique au benfluorex. Deux observations" *Ann Dermatol Venereol* 1998 ; **125** : 202.
32- Prescrire Rédaction "Accidents cardiaques et neurologiques dus à la phénylpropanolamine" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (198) : 599.
33- "Cough suppressants expectorants mucolytics and nasal decongestants". In : "Martindale The Complete Drug Reference" 33rd ed, The Pharmaceutical Press, London 2002 : 1082-1102.
34- "Ephedra - Ephedrine". In : "Martindale The Complete Drug Reference" 33rd ed, The Pharmaceutical Press, London 2002 : 1090-1091.
35- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Lettre au Syndicat national des pharmaciens des établissements publics de santé" 14 mars 2003 : 2 pages.
36- Shekelle PG et coll. "Efficacy and safety of Ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance. A meta-analysis" *JAMA* 2003 ; **289** (12) : 1537-1545.
37- Santé Canada "Santé Canada demande de retirer du marché certains produits contenant de l'Ephedra/éphédrin" 9 janvier 2002. Site internet http://www.hc-sc.gc.ca consulté le 22 mai 2002 (sortie papier disponible : 3 pages).
38- Food and Drug Administration "Medwatch safety summaries - Ephedrine" 2 juin 1997 + "HHS acts to reduce potential risks of dietary supplements containing ephedra" 28 février 2003. Site internet http://www.fda.gov consulté le 12 juin 2003 (sortie papier disponible : 2 pages + 4 pages).
39- Samenuk D et coll. "Adverse cardiovascular events temporally associated with Ma huang, an herbal source of ephedrine" *Mayo Clin Proc* 2002 ; **77** : 12-16.
40- Haller CA et Benowitz NL "Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids" *N Engl J Med* 2000 ; **343** (25) : 1833-1838.
41- Hoffman BB "Methylphenidate". In : "Hardman JG et coll. "Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics" 10th ed, McGraw-Hill, New-York 2001 : 237.
42- "Methylphenidate hydrochloride". In : "Martindale The Complete Drug Reference" 33rd ed, The Pharmaceutical Press, London 2002 : 1511-1512.
43- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Communiqué de presse : Zyban (bupropion) : point sur les données de pharmacovigilance" 12 avril 2002. Site internet http://recherche.sante.gouv.fr consulté le 25 mars 2003 (sortie papier disponible : 2 pages).
44- Bent S et coll "The relative safety of Ephedra compared with other herbal products" *Ann Intern Med* 2003 ; **138** (6) : 468-471.

Téléchargé sur prescrire.org le 30/08/2023
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement