



BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

ISSN : 1169 - 8772

N° 50 NOV - DEC. 93

CHOIX D'UN ANTISECRETOIRE GASTRIQUE EN CAS DE TRAITEMENT ASSOCIE A LA DAPSONE

La dapsone (4,4' sulfoxyldianiline), molécule initialement utilisée comme antilépreux et antimalarique est actuellement employée aussi dans le traitement de différentes affections dermatologiques (dermatite herpétiforme, pyodermite...) et chez le séropositif HIV +, seule dans la prévention des pneumonies à *Pneumocystis carinii* ou associée à la pyriméthamine en prévention primaire de la toxoplasmose cérébrale(1). Sous son nom de spécialité Disulone[®], elle possède l'AMM pour les traitements de la lèpre, de la dermatite herpétiforme et de la polychondrite atrophiante. La dapsone sans protoxalate de fer (préparation hospitalière) est néanmoins actuellement la plus utilisée.

Son absorption est très pH dépendante (pKa de la dapsone : 1,2). Comme pour le kétoconazole, l'itraconazole, la pyriméthamine, le triméthoprime, elle est tributaire de l'acidité gastrique (4). Tout facteur augmentant le pH au niveau de l'estomac nuira donc à la biodisponibilité de la dapsone administrée par voie orale. L'oméprazole est un puissant inhibiteur de la sécrétion acide gastrique. De plus, il se caractérise par une longue durée d'action permettant, le plus souvent, une prise journalière unique. 24 heures après l'administration de ce médicament, son effet inhibiteur se situe toujours entre 77 et 100% (2). La répercussion clinique de cette interaction n'est pas établie. Seule une mesure des concentrations plasmatiques de dapsone pourrait l'étayer. Elle n'est guère pratiquée en routine, mais ce dosage peut être réalisé par HPLC.

De la même façon, les antihistaminiques H₂ pourront affecter l'absorption de la dapsone. Mais comme leur activité est directement corrélée à leur concentration plasmatique, l'intérêt d'un espacement des prises entre dapsone et anti-H₂ mériterait d'être étudié (on estime à 8,5 heures la durée de l'effet d'une prise orale de 150 mg de ranitidine (3)).

La cimétidine s'individualise : par son effet inhibiteur enzymatique, elle réduirait la formation hépatique de la dapsone N hydroxylamine. Ce métabolite inactif est tenu responsable de la survenue de méthémoglobinémie et d'hémolyse. L'association cimétidine-dapsone pourrait ainsi être favorable du point de vue de la tolérance.

Tous les anti-ulcéreux, de par leur mécanisme d'action, sont susceptibles de diminuer l'absorption de la dapsone. Chez le patient HIV+, s'ajoute de plus une fréquente hypochlorhyurie en dehors de tout traitement.

Il nous a paru intéressant de rechercher de plus, d'éventuelles interactions entre la dapsonne et les médicaments fréquemment prescrits chez le patient HIV+ (Tableau 1). On peut individualiser celles mettant en jeu le Videx[®], dont l'excipient de nature basique, en neutralisant le pH gastrique, diminue lui aussi l'absorption de la dapsonne. Cette interaction est importante à considérer : elle a en effet été incriminée lors d'échec thérapeutique de la dapsonne (4). Enfin, il faut ajouter qu'il serait intéressant d'étudier si la prévalence d'une anémie est majorée lors de l'addition à la zidovudine de la dapsonne (les deux molécules étant à potentiel anémiant) (5).

Tableau 1 : Exemples d'interactions de la dapsonne avec des médicaments susceptibles d'être utilisés chez le patient HIV+

molécule	effet	mécanisme
chloramphénicol	↑ demi-vie de la dapsonne	inhibition enzymatique ?
pyriméthamine	↑ toxicité hématologique	effet additif
rifampicine	↓ concentration plasmatique de la dapsonne	métabolisme hépatique (induction enzymatique)
triméthoprime	↑ concentration plasmatique des deux médicaments	clairances (compétition)
didanosine (Videx [®])	↓ absorption de la dapsonne	alcalinisation du milieu [®] due à l'excipient du Videx [®]

Eric LECHONNAUX
Externe en pharmacie

Sylvie MORICE
Interne en pharmacie

Avec la collaboration de Monsieur le Docteur MICHELET, Clinique des Maladies Infectieuses

(1) QUIN J.W. ; "It is HIV : immediate and long-term Plans" ; Medical Journal of Australia (1993) ; vol.158, n°5, p.323-326.

(2) BARDRAM L.; "Omeprazole in the Zollinger Ellison Syndrome" ; Scand J Gastroenterol (1986) ; n°21, p.374-378.

(3) FRANCIS.R.N."Oral Ranitidine for Prophylaxis against Mendelson's Syndrome" ; Anaesth. Analg. (1982) ; vol.61, p.130-132.

(4) METROKA C.E.; "Failure of Prophylaxis with Dapsone in Patients taking Dideoxyinosine" ; The New England Journal of Medicine ; vol.325, n°10, p.737.

(5) KING J.H. ; "Pneumocystis Carinii Pneumonia Prophylaxis" ; Hospital Pharmacy (1990) ; vol.25, p.582-585.

ALLERGIE RETARDEE A UN EXCIPIENT

Un excipient est, par définition, une substance inactive par elle-même mais qui facilite la formulation et la conservation du principe actif. Cependant, son emploi n'est pas totalement dénué de risques. On peut distinguer quatre situations :

* un effet toxique de la substance peut parfois être à l'origine d'accidents (l'emploi de diéthylène glycol comme excipient d'un élixir a provoqué 76 morts en 1937 aux USA par exemple) (1). La réalisation d'essais toxicologiques préalables les rend rares aujourd'hui.

* une modification de la pharmacocinétique du principe actif par l'excipient réalisée de façon intentionnelle ou involontaire, peut provoquer un effet inattendu : modification de la biodisponibilité (cas de la substitution du sulfate de calcium par du lactose dans des gélules de phénytoïne) (1).

* certaines pathologies peuvent rendre des personnes sensibles à une substance donnée et ainsi des excipients et donc des médicaments leur seront contre indiqués (intolérance au gluten, voir bulletin N°32).

* enfin comme nous allons le voir plus précisément, un processus allergique peut être à l'origine d'un effet indésirable :

- soit par une allergie IgE dépendante responsable d'urticaire, d'œdème de Quincke et même de choc anaphylactique. Ce type ne sera pas abordé ici.

- soit par une réaction d'hypersensibilité apparaissant au deuxième contact, responsable de réaction eczématiforme qui peuvent être de deux types.

. immunologique : réaction de type eczéma à mécanisme cellulaire phagocytaire.

. non immunologique : irritation, toxicité ou la susceptibilité individuelle est importante et les manifestations cliniques sont plus variées pouvant aller jusqu'à des formations bulleuses.

Certains facteurs de risque ont été dégagés :

. les contacts répétés identifiés chez des professionnels exposés (ex : infirmière et propylène glycol...)

. sensibilité plus fréquente de la peau lésée et par ce biais on va retrouver l'eczéma atopique.

. structure chimique de la molécule (un regroupement aminé ou hydroxyle en position para sur un groupement benzénique est fréquemment retrouvé sur les produits sensibilisants : procaine, parabens...) et son degré de sensibilisation.

Les produits pouvant être à l'origine de ce type de réaction sont très variés. On peut citer par exemple, la lanoline qui est utilisée comme base hydrophobe dans de nombreuses préparations dermatologiques. On estime jusqu'à 7% la proportion des personnes sensibles. Des conservateurs peuvent aussi être incriminés, comme l'acide sorbique ou les parabens. Contrairement à la lanoline, ils sont utilisés à des concentrations faibles n'excédant pas 0,3%. Sous le terme parabens, on regroupe différents esters de l'acide parahydroxybenzoïque. Ils sont employés pour leurs propriétés bactériostatiques et fongistatiques dans de nombreuses préparations pharmaceutiques (environ 300 spécialités en France) et cosmétiques. A ces concentrations là, ils sont dépourvus de toxicité mais peuvent être tenus responsables d'allergie. Des études ont conclu que la fréquence des réactions allergiques après application locale de médicaments contenant un paraben représente entre 0,8 et 3% des dermites chroniques (2).

Exemples d'excipients provoquant des réactions allergiques (3)

plus fréquentes	fréquentes	rares
lanoline alcool cétylique alcool stéarique chlorocrésol	alcool benzylique BHA BHT parabens polysorbate 60 propylène glycol acide sorbique thiomersal	propylgallate EDTA isopropylpalmitate chlorure benzalkonium

(BHA : butyl hydroxyanisole ; BHT : butyl hydroxytoluène ; EDTA : acide éthylènediaminetétraacétique)

Diagnostic de ces réactions : la tendance devant une réaction d'hypersensibilité après prise orale de médicament est de suspecter d'emblée le principe actif et non l'excipient. Il existe un cas peu équivoque : un patient allergique à plusieurs préparations contenant des principes actifs différents mais un excipient commun. Des préparations locales contenant des corticoïdes utilisés en principe pour traiter des manifestations allergiques se sont révélées parfois renfermer des substances allergisantes (qui peut-être le corticoïde lui-même dans les cas de vraie allergie de contact aux corticoïdes).

Toute réaction d'hypersensitivité retardée peut être diagnostiquée par les tests épicutanés qui sont la réalisation d'un test de provocation sur peau saine par contact et pénétration avec la substance suspectée. La lecture de la réaction se fait à 48 H et 72 H.

Une réaction croisée entre plusieurs excipients est à considérer (lorsque la réaction croisée est prouvée). L'allergie à un paraben conduit à écarter tous les représentants de cette famille. En ce qui concerne l'acide sorbique, le sorbate de potassium qui en est un dérivé direct sera lui aussi à éviter. Par contre, le sorbitol, composé structuralement différent et par extension les polysorbates ne seront pas à prendre en compte.

L'agent responsable identifié, tout contact avec ce dernier est à éviter. Il se pose alors le problème du recensement de tous les produits contenant la substance allergisante. Au niveau des ouvrages professionnels, le fabricant mentionne les excipients utilisés pour chaque spécialité. Actuellement, aucun système ne permet d'élaborer une liste exhaustive des produits renfermant une substance donnée. C'est donc au prescripteur d'être vigilant lors de toute prescription à un patient allergique. Toute substitution de spécialité devra être réalisée avec prudence ; les molécules génériques poseront particulièrement problème : elles seront exploitées par des laboratoires différents, présentées sous forme de spécialités diverses faisant appel à des excipients propres. Prudence dans l'automédication du fait de la non figuration sur le conditionnement de tous les constituants rentrant dans une spécialité. Egalement dans le domaine des cosmétiques, la vigilance sera de mise. Le patient se heurtera alors au problème du manque de transparence fréquent dans le domaine de la composition des produits.

Sylvie MORICE

Interne en pharmacie

Avec la collaboration de Madame le Docteur DELAVAL, Médecin Attaché en Allergologie

(1) GOLIGHTLY L.K.; "Pharmaceutical Excipients"; Medical Toxicology (1988); vol 3, n° 2, p. 128 - 165.

(2) CHICHMANIA R.M.; "Manifestations allergiques multiples, rôle d'un excipient"; Thérapie (1985); vol 40, n° 5, p. 365 - 367.

(3) "Skin sensitizers in topical corticosteroids"; Drug and Therapeutics Bulletin (1986); vol. 24, n° 15, p. 57 - 59.

COMITE DE REDACTION :

- Louis TREBAUL, Michel LE DUFF, Patrick ZAMPARUTTI, Sylvie MORICE, Gaëlle MENARD, Stéphanie JUTEAU, Anne BROUARD, Pascal ASSICOT Centre Régional d'Information du Médicament.
- Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Christine SOUHAITE : Centre Régional de Pharmacovigilance.