

En savoir plus : le bupropion

Le bupropion, un dérivé des phénylalkylamines (structure proche de la cathinone présente dans les feuilles de khat) est indiqué par la FDA comme antidépresseur (Wellbutrin®) depuis 1984, puis il a été retiré à la suite de l'apparition de crises épileptiques, avant d'être remis sur le marché en 1989 à dose plus faible. L'indication pour le traitement adjuvant du sevrage tabagique n'est approuvée par la FDA qu'en 1997 (Zyban®). Son mécanisme antidépresseur repose principalement sur une inhibition de la recapture de dopamine et noradrénaline. L'implication de ces mécanismes sur le sevrage tabagique n'est à ce jour pas encore complètement élucidée, mais semble être indépendante de l'effet antidépresseur (efficacité sur le sevrage tabagique similaire chez les patients avec ou sans dépression) (24). L'augmentation de dopamine induite par le bupropion pourrait être bénéfique sur les symptômes négatifs lors d'un sevrage et possiblement se substituer à l'action dopaminergique de la nicotine, permettant ainsi de limiter le nombre de rechutes (25) (26). L'implication de la recapture de la noradrénaline sur le sevrage tabagique est inconnue à ce jour, bien que certaines hypothèses soient avancées (par ex. action somatique sur les symptômes de sevrage). Une action antagoniste sur les récepteurs nicotiques est également débattue dans la littérature, probablement limitée à un isomère du métabolite actif ((2S,3S)-hydroxybupropion). L'implication clinique de ce potentiel mécanisme d'action reste encore à démontrer à ce jour (27, 28).

Après administration de la forme retard, le bupropion est bien absorbé avec un pic plasmatique observé 5 heures après la prise (29). Il subit un métabolisme hépatique énantiosélectif important par les CYP2C19, CYP2B6 et CYP3A4 (que pour le R-bupropion) et est rapidement éliminé (demi-vie de 3 à 4 heures). Plus de 9 énantiomères ont été identifiés à la suite de la dégradation du bupropion, dont l'hydroxybupropion est le métabolite prédominant et un des énantiomères (S,S) possède une activité pharmacologique 50% plus faible que le bupropion. Le threohydrobupropion et erythrohydrobupropion sont les deux autres métabolites actifs, représentant 20% de l'activité du bupropion. Bien que possédant une activité pharmacologique plus faible, les concentrations plasmatiques d'hydroxybupropion sont 5 à 10 fois plus élevées que le bupropion, raison pour laquelle il est considéré comme responsable de l'action pharmacologique (30). La demi-vie de l'hydroxybupropion varie entre 14 heures (S,S-hydroxybupropion) et 20 heures (R,R-hydroxybupropion), et une partie de ces métabolites sont retrouvés dans les urines (31).

En raison de son métabolisme hépatique, plusieurs interactions pharmacocinétiques sont à prévoir. Par exemple, l'administration d'inhibiteurs du CYP2B6, tels que le clopidogrel

(Plavix®) ou la ticlopidine (pas commercialisée en Suisse), va augmenter l'exposition du bupropion de 60% et 90% respectivement (32). Inversement, l'administration de carbamazépine, un inducteur puissant de CYP450, provoque une diminution de plus de 90% de l'exposition de bupropion (33). Inversement, le bupropion agit comme un inhibiteur du CYP2D6 conduisant à une accumulation de plusieurs médicaments métabolisés par cette voie (par ex. rispéridone (Risperdal®), métoprolol (Beloc®), flécaïnide (Tambocor®) (34). Par conséquent, une adaptation posologique et une surveillance des taux plasmatiques et/ou de l'effet thérapeutique sont nécessaires en cas d'interactions pharmacocinétiques.

Les effets indésirables fréquemment rapportés sont irritabilité, agitation, sécheresse buccale, maux de tête, nausée, constipation et tremor. Dans les essais cliniques randomisés, les insomnies sont significativement plus fréquentes dans le groupe bupropion (27%) en comparaison du placebo (11%) (35). Aucune augmentation statistiquement significative du rythme cardiaque n'est observée entre le bras placebo et le groupe traité par 150 mg/j (différence avec le placebo de 1,1 bpm), néanmoins elle augmente significativement dans le groupe traité par 300 mg/j (différence avec le placebo de 4,6 bpm), suggérant un effet dose-dépendant (35).

L'abaissement du seuil épileptogène est bien décrit, notamment lors de la prise de la forme immédiate. Basée sur une série de 476 patients ayant pris accidentellement une/des dose(s) additionnelle(s), la prévalence de crise d'épilepsie était doublée, confirmant l'effet dose-dépendant de cet effet indésirable (36). Par conséquent, seule la forme à libération retardée est disponible et la dose maximale a été abaissée à 300 mg/j (en Suisse) et 450 mg/j (par ex. aux USA). En plus des considérations de dose, ce traitement est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou présentant des facteurs de risques (par ex. consommation d'alcool à risque).

En raison de l'inhibition de recapture de dopamine, le bupropion devrait être associé avec prudence à d'autres traitements pro dopaminergiques, telle l'amantadine (PK-Merz®) ou la levodopa (Madopar®). Par ailleurs, l'association à d'autres molécules pouvant abaisser le seuil épileptogène (par ex. clozapine à dose élevée) devrait être évaluée soigneusement.

Références

24. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD000031.
25. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA, et al. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;148(1):33-40.
26. Young R, Glennon RA. Nicotine and bupropion share a similar discriminative stimulus effect. *Eur J Pharmacol.* 2002;443(1-3):113-8.
27. Damaj MI, Carroll FI, Eaton JB, Navarro HA, Blough BE, Mirza S, et al. Enantioselective effects of hydroxy metabolites of bupropion on behavior and on function of monoamine transporters and nicotinic receptors. *Mol Pharmacol.* 2004;66(3):675-82.
28. Bondarev ML, Bondareva TS, Young R, Glennon RA. Behavioral and biochemical investigations of bupropion metabolites. *Eur J Pharmacol.* 2003;474(1):85-93.
29. Connarn JN, Flowers S, Kelly M, Luo R, Ward KM, Harrington G, et al. Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Bupropion in Three Different Formulations with Different Release Kinetics in Healthy Human Volunteers. *Aaps j.* 2017;19(5):1513-22.
30. Costa R, Oliveira NG, Dinis-Oliveira RJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev.* 2019;51(3):293-313.
31. Masters AR, Gufford BT, Lu JB, Metzger IF, Jones DR, Desta Z. Chiral Plasma Pharmacokinetics and Urinary Excretion of Bupropion and Metabolites in Healthy Volunteers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;358(2):230-8.
32. Turpeinen M, Tolonen A, Uusitalo J, Jalonen J, Pelkonen O, Laine K. Effect of clopidogrel and ticlopidine on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(6):553-9.
33. Ketter TA, Jenkins JB, Schroeder DH, Pazzaglia PJ, Marangell LB, George MS, et al. Carbamazepine but not valproate induces bupropion metabolism. *J Clin Psychopharmacol.* 1995;15(5):327-33.
34. Drug Development and Drug Interactions | Table of Substrates, Inhibitors and Inducers: Food and Drug Administration; [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>.
35. Thase ME, Haight BR, Johnson MC, Hunt T, Krishen A, Fleck RJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of sustained-release bupropion on

blood pressure in individuals with mild untreated hypertension. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(3):302-7.

36. Shepherd G. Adverse effects associated with extra doses of bupropion. Pharmacotherapy. 2005;25(10):1378-82.