

# Intoxication à la méthcathinone associée au bromazépam et à l'alcool

## Methcathinone Poisoning Associated with Bromazepam and Alcohol

Hafid Belhadj-Tahar,<sup>1</sup> Nouredine Sadeg<sup>2</sup> et Patrick Deschamps<sup>3</sup>

- 1 Groupe Santé Recherche, Toulouse, France
- 2 Laboratoire Claude Bernard, Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise, France
- 3 Unité Urgences Médicales, Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise, France

Texte reçu le 27 octobre 2003 ; accepté le 20 janvier 2004  
Cas notifié au Centre Antipoison de Paris, le 4 septembre 2003

**Mots clés :** méthcathinone, cathinone, intoxication  
**Keywords:** methcathinone, cathinone, poisoning

### Introduction

La méthcathinone est une drogue illicite appelée aussi éphédrone qui est une cétophénylamine dérivée de la cathinone extraite du khat (*Catha edulis*) mais qui peut être aussi obtenue d'une façon artisanale après oxydation de la pseudoéphédrine (figure 1).<sup>[1]</sup> Il semble qu'il y ait une discordance entre les tableaux cliniques relatifs à l'intoxication par les dérivés de la cathinone suivant leur origine synthétique ou naturelle extraite du khat.<sup>[2]</sup> Le taux de la pseudoéphédrine de départ n'ayant pas réagi lors de la réaction d'oxydation incomplète pourrait expliquer cette différence des effets adrénergiques liés à l'effet stimulant propre de la pseudoéphédrine sur les récepteurs  $\alpha$ - et  $\beta$ -adrénergiques.<sup>[3]</sup>

En effet, bien que la méthcathinone et la cathinone présentent une similitude structurale avec l'adrénaline et la noradrénaline respectivement, il semble qu'elles n'aient pas d'action directe mais agiraient par l'activation des voies cathécholaminergiques centrales et périphériques, comme c'est le cas des cétophénylamines.<sup>[4]</sup> De ce fait, au cours des intoxications au khat, on note une élévation modérée de la tension artérielle et de la fréquence

cardiaque avec des céphalées qui sont probablement liées à la vasoconstriction vasculaire cérébrale.<sup>[5]</sup> La méthcathinone peut être à l'origine de syndromes neuropsychiatriques faits d'excitation psychomotrice avec tremblement et d'insomnie. Les cas d'intoxication par la méthcathinone documentés par des analyses fiables sont rares car non dépistés systématiquement.<sup>[6]</sup>

Nous rapportons dans cet article un cas d'un coma lié à la prise excessive de méthcathinone pure dissoute dans de l'alcool.

### Observation

A 22 heures, une femme de 29 ans est admise aux urgences pour coma d'origine toxique. L'anamnèse révèle qu'il s'agit d'un deuxième épisode survenu dans des circonstances similaires et à un mois d'intervalle. Dans les deux cas on retrouve la notion de prise de bromazépam (Lexomil®) avec de l'alcool. Par ailleurs la famille signale que la malade présentait un syndrome dépressif et des troubles du comportement et parle de prise « d'amphétamines » avec du rhum et du whisky.

L'examen clinique retrouve un coma calme avec un score de Glasgow estimé à 9, les pupilles sont en mydriase, symétriques et réactives. La personne présente une polypnée et une tension artérielle chiffrée à 93/53 mmHg.

La radio thoracique est normale. L'électroencéphalogramme (ECG) montre un rythme sinusal à 92 pulsations/minutes sans anomalie électrique. Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Les analyses biologiques se révèlent normales, en particulier la gazométrie, la glycémie, les bilans hydroélectrolytique, rénal et enzymatique musculaire. Le bilan toxicologique montre une alcoolémie à 1,67 g/L et une présence de benzodiazépines dans les urines (à pH 5,4) avec une forte concentration d'amphétamines dosées par FPIA (fluorescence polarisation immunoassay) ((**Author: definition added – correct?**)) [automate Axsym, Laboratoires Abbott, USA] qui sont identifiées par la suite par chromatographie liquide haute pression (HPLC) [automate Remedi, Laboratoires Biorad, USA] : méthcathinone (17,24 mg/L), éphédrine (11,60 mg/L) et méthyléphédrine (11,10 mg/mL). Le résultat de l'analyse du sérum par HPLC (Remedi, Laboratoires Biorad, USA) donne

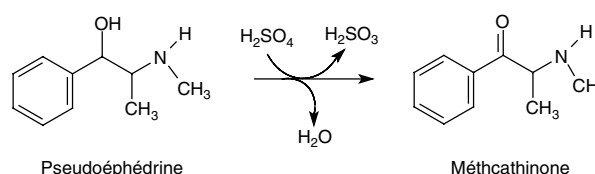


Fig. 1. Mode d'obtention de la méthcathinone.

des taux de bromazépam à 8,89 mg/L, de méthcathinone à 0,50 mg/L et de méthyléphédrine à 0,19 mg/L.

La malade est alors maintenue dans une chambre calme sous surveillance hémodynamique et neurologique. Suite à l'évolution spontanément favorable de son état clinique au bout de 24 heures, elle sera ultérieurement prise en charge sur le plan psychiatrique.

## Discussion

Le taux d'alcoolémie à 1,67 g/L, l'absence d'un trou anionique relatif à un accès d'acétate et la glycémie normale ne sont pas en faveur d'un coma éthylique, chez une personne qui a l'habitude de boire. Le coma est donc imputable à l'intoxication mixte par la méthcathinone mélangée à du bromazépam. En effet :

- d'une part, le taux de bromazépam déterminé à 8,89 mg/L se situe dans la zone toxique et en faveur d'une prise massive de cette benzodiazépine.<sup>[7]</sup> Cependant, la présence paradoxale d'une polypnée au lieu d'une dépression respiratoire fait exclure un coma lié exclusivement à une intoxication par cette benzodiazépine ;
- d'autre part, la concentration massive de la méthcathinone dans les urines ainsi que son taux élevé dans le sérum, la fréquence respiratoire élevée en l'absence d'acidose, la mydriase, ainsi que les troubles du comportement plaident pour une intoxication à la méthcathinone.<sup>[8]</sup>

Par ailleurs, la prise concomitante de benzodiazépines (par son effet anticonvulsivant et hypotenseur) et de l'alcool (par son action vasodilatatrice) ont probablement masqué les deux symptômes qui complètent le tableau clinique typique de l'intoxication par la méthcathinone : l'élévation de la tension artérielle et les convulsions. Nous rappelons que l'utilisation des benzodiazépines est indiquée dans le traitement des intoxications par les dérivés de la cathinone.<sup>[9]</sup> D'autres auteurs ont noté des hypotensions artérielles faisant suite à des intoxications avec les phénylalkylamines (figure 2) mélangées avec d'autres substances agissant notamment sur le système nerveux autonome.<sup>[10]</sup> Ceci a eu pour conséquence de retarder d'un mois

l'établissement du diagnostic étiologique du coma toxique par la méthcathinone.

Nous remarquons que le screening toxicologique en HPLC dans l'urine a révélé la présence d'éphédrine qui est le métabolite majeur de la méthcathinone éliminé dans les urines à un taux supérieur à 55 % par rapport à la forme native inchangée et dont la vitesse de son élimination est accélérée par le pH acide des urines, comme c'est le cas de notre patiente.<sup>[4,11]</sup>

Notons que le degré élevé de pureté de la méthcathinone prise par notre patiente prouve la manière professionnelle de son obtention et de sa purification après oxydation, ce qui est corroboré par le fait que la famille n'a pas fait état de synthèse artisanale à domicile de la victime et aussi par le taux très élevé retrouvé dans les urines, qui ne représente théoriquement qu'un taux infime des cétophénylamines non métabolisées éliminées dans les urines (estimé à moins de 1 %),<sup>[12]</sup> en contraste avec l'absence de la pseudoéphédrine détectable dans le sang.

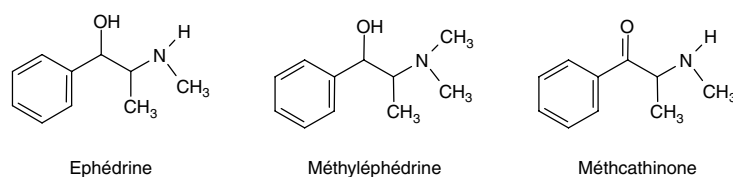
La méthyléphédrine qui se trouve minoritaire et à une concentration infratoxique serait un précurseur de synthèse provenant de l'alkylation de l'amine primaire aboutissant à la monométhylamine (pseudoéphédrine) et à la diméthylamine (méthyléphédrine).<sup>[13,14]</sup>

Le dépistage des phénylalkylamines par méthode immuno-chimique FPIA a été d'un grand secours pour orienter le diagnostic mais a demandé confirmation par des méthodes séparatives et spectroscopiques.<sup>[15]</sup>

## Conclusion

Il s'agit d'un coma avec mydriase et polypnée consécutif à une intoxication volontaire à la méthcathinone de haut degré de pureté mélangée à du bromazépam et de l'alcool chez une jeune femme de 29 ans. L'adjonction d'alcool et de bromazépam a tronqué le tableau clinique typique de l'intoxication par les dérivés de la cathinone : l'élévation de la tension artérielle et les crises convulsives.

Ce cas met l'accent sur de nouvelles pratiques toxicomanogènes chez des personnes « instruites » impliquant la prise



**Fig. 2.** Structures chimiques des phénylalkylamines. Dans cette figure sont représentées les 3 phénylalkylamines (1 = éphédrine, 2 = méthyléphédrine et 3 = méthcathinone) détectées dans les milieux biologiques (les produits 2 et 3 dans le sérum et les produits 1, 2 et 3 dans les urines).

de la méthcathinone qui est un psychostimulant associée à une benzodiazépine anticonvulsivante.

Par ailleurs, la toxicologie propre de la méthcathinone reste souvent méconnue ou confondue avec celle de ses précurseurs de synthèse. En effet, souvent la présence de la pseudoéphédrine en grande quantité avec la méthcathinone résultant de la fabrication artisanale sans extraction ultérieure serait à l'origine des effets adrénergiques périphériques spectaculaires (hypertension maligne avec accident vasculaire cérébral) décrits dans la littérature lors de certaines intoxications avec les cétophénylamine de synthèse.

### Références

1. Binder R, Machat G, Stead H. Analyse von Kaliumpermanganat als Suchtgift-"Precursor". Arch Kriminol 2003; 211 (5-6): 160-5
2. Nencini P, Ahmed A, Amiconi G, et al. Tolerance develops to sympathetic effects of khat in humans. Pharmacology 1984; 28: 150-4
3. Widler P, Mathys K, Brenneisen R, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of khat: a controlled study. Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 556-62
4. POISINDEX® System, Micromedex, CDRom version. Toxicologic managements: methcathinone, 2003; 106: 1-24
5. Dickerson J, Perrier D, Mayersohn M, et al. Dose tolerance and pharmacokinetic studies of L (+) pseudoephedrine capsules in man. Eur J Clin Pharmacol 1978; 14: 253-9
6. Kalix P. The pharmacology of khat. Gen Pharmacol 1984; 15: 179-87
7. Michaud K, Romain N, Giroud C, et al. Hypothermia and undressing associated with non-fatal bromazepam intoxication. Forensic Sci Int 2001; 124 (2-3): 112-4
8. Halbach H. Medical aspects of chewing khat leaves. Bull World Health Organ 1972; 47: 21-9
9. Kalix P. Khat: a plant with amphetamine effects. J Subst Abuse Treat 1988; 5: 163-9
10. Salmon J, Nicholson D. DIC and rhabdomyolysis following pseudoephedrine overdose [letter]. Am J Emerg Med 1988; 6: 545-6
11. Brater DC, Kaojarem S, Benet LZ, et al. Renal excretion of pseudoephedrine. Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 690-4
12. Brenneisen R, Geissshusler S, Schorno X. Metabolism of cathinone to (-)-norephedrine and (-)-norpseudoephedrine. J Pharm Pharmacol 1986; 38: 298-300
13. Kunsman GW, Jones R, Levine B, et al. Methylephedrine: concentration in blood and urine specimens. J Anal Toxicol 1998; 12: 310-3
14. Pine SH, Sanchez BL. The formic acid-formaldehyde methylation of amines. J Org Chem 1970; 36 (6): 829-32
15. ((**Author: please provide STFA in full**))Belhadj-Tahar H, Houin G, Frances B, et al. Relation entre structure chimique et positivité du dépistage de l'ecstasy par immunochimie FPIA. XXIème congrès annuel de la STFA ; Dinard, 11-13 juin, 2003

Correspondance et offprints : *Nouredine Sadeg*, Laboratoire Claude Bernard, Centre Hospitalier René Dubos, 6 avenue Ile de France, 95300 Pontoise, France : [nouredine.sadeg@ch-pontoise.fr](mailto:nouredine.sadeg@ch-pontoise.fr)

## Surdosage en carbamazépine après association à l'atorvastatine et à la roxithromycine

### Transient Carbamazepine Overdose After Combination with Atorvastatin and Roxithromycin

*Céline Corbin,<sup>1</sup> Brigitte Mosquet,<sup>1</sup> Jacqueline Lacotte,<sup>1</sup> Danièle Debruyne,<sup>1</sup> Pierre Denise,<sup>2</sup> Fausto Viade<sup>3</sup> et Antoine Coquerel<sup>1</sup>*

- 1 Centre de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie, CHU Côte de Nacre, Caen, France
- 2 Neurophysiologie, CHU Côte de Nacre, Caen, France
- 3 Neurologie CHU Côte de Nacre, Caen, France

*Texte reçu le 25 juin 2002 ; accepté le 13 janvier 2004  
Cas notifié au Centre Régional de Pharmacovigilance de Caen-Basse-Normandie, le 9 avril 2001*

**Mots clés :** carbamazépine, inhibiteur de l'HMG-CoA, roxithromycine, inhibition du CYP 3A4, fixation aux protéines plasmatiques

**Keywords:** carbamazepine, HMG-CoA inhibitor, roxithromycin, CYP 3A4 inhibition, overdose, plasma protein binding

### Introduction

Les études d'interactions cliniques avant commercialisation d'une molécule ne peuvent pas porter sur les combinaisons thérapeutiques multiples pour des raisons pratiques et économiques. Notre observation rapporte les manifestations liées à l'interaction probable entre trois molécules : carbamazépine (CBZ), roxithromycine (RXT) et atorvastatine (ATV). Elle souligne l'intérêt de suivre en pharmacovigilance les associations médicamenteuses et de documenter ces observations par des dosages médicamenteux appropriés.

### Observation

*Cette observation concerne une femme de 59 ans, 46 kg, opérée d'un astrocytome de bas grade il y a dix ans. Malgré*

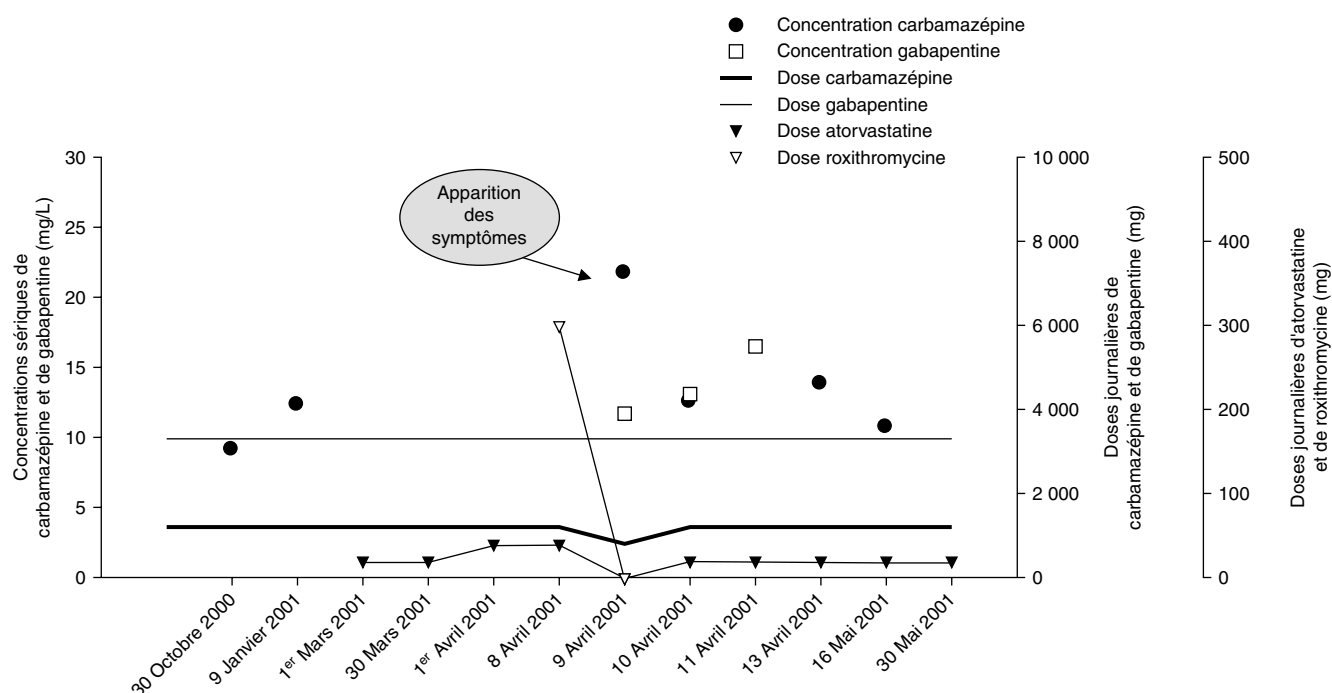


Fig. 1. Bilan des traitements et du suivi thérapeutique.

l'intervention, la patiente a conservé une épilepsie partielle complexe avec des crises fréquentes (plus de deux par jour), sans généralisation secondaire. De nombreux ajustements thérapeutiques ont été tentés afin de maîtriser au mieux les symptômes cliniques, les anomalies électroencéphalographiques (EEG) [persistance de pointes-ondes polymorphes] et la qualité de vie (travail à temps plein). Depuis plus de 2 ans, le traitement comportait une association de CBZ 26 mg/kg/jour (Tégretol® LP ((LP = libération prolongée?)) 1200 mg/jour) et de gabapentine (GBT) 71 mg/kg/jour (Neurontin® 1100 mg 3 fois/jour). Les concentrations sériques résiduelles de CBZ étaient de 9,1 mg/L le 30 octobre 2000 et de 12,3 mg/L le 9 janvier 2001 (concentrations résiduelles habituelles = 4–8 mg/L) [figure 1].

A la suite de la découverte fortuite d'une hypercholestérolémie modérée, un médecin nutritionniste prescrit en mars 2001 un traitement par ATV (Tahor®) 20 mg/jour au début, puis augmente à 40 mg/jour une semaine avant le début des troubles. Le 8 avril, elle commence un traitement en auto-prescription par RXT (Rulid®) 150 × 2 mg/jour pour une bronchite. Le 9 avril au cours de la journée, la patiente souffre de fatigue généralisée, d'une sensation d'ébriété et de diplopie. Ces symptômes font pratiquer un dosage sanguin de la CBZ. Celui-ci montre une concentration très élevée à 21,7 mg/L à 7 heures de la prise. La RXT et l'ATV sont immédiatement arrêtées et la troisième prise

quotidienne de CBZ est supprimée. La dose totale de RXT ingérée est de 450 mg en trois prises. L'évolution clinique est favorable en une dizaine d'heures et la concentration de CBZ est à 12,5 mg/L le 10 avril au matin. Les anticonvulsivants sont alors repris aux posologies antérieures et l'ATV à la posologie de 20 mg/jour. L'évolution est marquée le 13 avril par un nouvel épisode de diplopie : la carbamazépinémie se révèle être à 13,8 mg/L. Puis tout rentre dans l'ordre rapidement sans autre modification thérapeutique.

Un mois plus tard, le 16 mai 2001, la carbamazépinémie est à 10,7 mg/L. L'absence de rechute de l'astrocytome est vérifiée par IRM (imagerie par résonance magnétique) et l'épilepsie est toujours stabilisée 12 mois plus tard avec le traitement initial.

Remarque : les concentrations de GBT sont restées dans la limite des valeurs normales pendant ces troubles (respectivement 11,9, 13,3 et 16,7 mg/L les 9, 10 et 13 avril pour une normale < 26 mg/L).

## Discussion

Les manifestations décrites ci-dessus pourraient résulter d'une interaction pharmacocinétique entre la CBZ et les médicaments co-administrés au niveau du cytochrome P450 (CYP) 3A4, et peut-être de la glycoprotéine-P (P-gp).

La participation de la GBT à l'interaction est peu probable en l'absence de modification récente des modalités d'administration de ce médicament ; par ailleurs, cette molécule est non métabolisée et non connue pour être un substrat de la P-gp.

La CBZ est métabolisée par le CYP 3A4.

L'ATV est un puissant inhibiteur de cette enzyme microsomiale et son interaction avec la CBZ est reconnue.<sup>[1]</sup> Cependant, les effets cliniques liés à une concentration supratherapeutique de CBZ ne sont apparus qu'après passage de 20 mg à 40 mg/jour et au lendemain de l'introduction de RXT.

Les macrolides inhibent également le CYP 3A4, mais la RXT, contrairement à l'érythromycine, n'a pas été à l'origine d'interactions cliniquement significatives, en particulier avec la CBZ.<sup>[2]</sup> L'étude menée par Saint-Salvi et al.<sup>[3]</sup> ne montre aucune augmentation des concentrations sanguines de CBZ lorsque celle-ci est associée à la RXT, ni aucune variation de la liaison protéique de la CBZ. Cependant, les conditions expérimentales étaient très différentes de celles de notre observation : faibles doses uniques des produits étudiés (200 mg CBZ ± 150 mg RXT).

Une hypothèse métabolique dans notre observation pourrait donc faire intervenir l'action conjuguée des deux inhibiteurs.

De plus, la majoration des concentrations de l'ATV qui est l'inhibiteur le plus puissant, par compétition sur un site de transport, pourrait avoir amplifié le phénomène.

En effet, l'ATV est substrat et inhibiteur de la P-gp, protéine transporteuse des xénobiotiques à l'extérieur des cellules, en particulier au niveau du tractus gastro-intestinal, du foie et de la barrière hémato-encéphalique.<sup>[4]</sup> Lors de l'association à l'érythromycine, une augmentation des concentrations plasmatiques d'ATV a été décrite. L'une des hypothèses des auteurs était celle d'une inhibition du transport intestinal ou biliaire médié par la P-gp.<sup>[5]</sup> Une interaction similaire avec la RXT, autre macrolide, est envisageable. Par ailleurs, l'inhibition de la P-gp par l'ATV pourrait être à l'origine d'une diminution du transport de la CBZ par cette protéine contribuant directement à l'élévation de la carbamazépinémie ; toutefois, l'existence d'une régulation des concentrations de CBZ par la P-gp ne fait pas l'unanimité.<sup>[6,7]</sup>

Enfin un mécanisme de compétition au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques entre la RXT liée à 96 % et l'ATV liée à 98 %<sup>[8]</sup> pourrait avoir augmenté la forme libre de l'ATV, majorant ainsi son action inhibitrice.

## Références

1. Cohen LH, Van Leeuwen REW, Van Thiel GCF, et al. Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P 450 enzymes. *Biopharm Drug Dispos* 2000; 21: 353-64
2. Von Rosenstiel NA, Adam D. Macrolide antibacterial drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 13: 105-22

3. Saint-Salvi B, Tremblay D, Surjus A, et al. A study of the interaction of roxithromycin with theophylline and carbamazepine. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 Suppl. B: 121-9
4. Wang E, Casciano CN, Clement RP, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-Glycoprotein. *Pharm Res* 2001; 18: 800-6
5. Siedlik PH, Olson SC, Yang BB, et al. Erythromycin co-administration increases plasma atorvastatin concentrations. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 501-4
6. Potschka H, Fredowitz M, Loscher W. P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain. *Neuroreport* 2001; 2: 3557-60
7. Owen A, Pirmohamed M, Tettey JN, et al. Carbamazepine is not a substrate for P-glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 345-9
8. ((Author: Website added – please confirm that this is correct or provide another))Drugdex Drug Evaluations. In: Micromedex® Healthcare Series 2003; 119. Available from URL : micromedex.hsis.uci.edu/119/mdxdocs/feats.htm

Correspondance et offprints : *Brigitte Mosquet*, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex, France.  
E-mail : mosquet-b@chu-caen.fr

# Pemphigoïde bulleuse sous Biostim<sup>®</sup> (Glycoprotéine extraite de *Klebsiella pneumoniae*)

## Biostim<sup>®</sup> (Glycoprotein Extracted from *Klebsiella pneumoniae*)-Induced Bullous Pemphigoid

Guillaume Chaby,<sup>1</sup> Elodie Dascotte-Barbeau,<sup>1</sup> Valérie Viseux,<sup>1</sup> Michel Andréjak,<sup>2</sup> Jean-Paul Denoeux<sup>1</sup> et Catherine Lok<sup>1</sup>

1 Service de Dermatologie et Vénérologie, CHU Sud, Amiens, France

2 Centre Régional de Pharmacovigilance et Service de Pharmacologie Clinique, CHU Sud, Amiens, France

Texte reçu le 29 septembre 2003 ; accepté le 13 janvier 2004  
Cas notifié au Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens, le 25 mars 2002

**Mots clés :** pemphigoïde bulleuse, Biostim<sup>®</sup>  
**Keywords:** bullous pemphigoid, Biostim<sup>®</sup>

### Introduction

L'origine médicamenteuse d'une pemphigoïde bulleuse (PB) apparaît être assez exceptionnelle. La PB concerne principalement les sujets âgés souvent polymédicamentés, ce qui rend difficile d'établir de manière formelle la responsabilité d'un médicament donné. Nous rapportons le cas d'un patient ayant présenté une PB associée à la prise d'une glycoprotéine extraite de *Klebsiella pneumoniae* (Biostim<sup>®</sup>). Cette observation est caractérisée par une récurrence de la PB lors de la réintroduction de ce médicament.

### Observation

Un homme de 69 ans, aux antécédents de broncho-pneumopathie chronique obstructive et d'hypertension artérielle était hospitalisé pour une dermatose bulleuse évoluant depuis 8 jours. Son traitement comprenait depuis plusieurs années du vérapamil (Isoptine<sup>®</sup>), du furosémide (Lasilix<sup>®</sup>), de la théophylline (Euphylline<sup>®</sup>), du fénotérol (Bronchodual<sup>®</sup>), de la pravastatine (Vasten<sup>®</sup>). Afin de prévenir la survenue de bron-

chites, le patient avait reçu depuis 3 mois, trois cures espacées de 21 jours Biostim<sup>®</sup>, 2 mg/jour pendant 8 jours à chaque fois. Les premières lésions étaient apparues 15 jours après la dernière prise. Il s'agissait de bulles tendues reposant sur une peau érythémateuse et situées sur les mains, les avant-bras et le dos. Il existait un prurit modéré. L'examen des muqueuses était normal, le signe de Nikolski était négatif. L'hémogramme retrouvait une hyperéosinophilie ( $750 \times 10^3/\text{mm}^3$ ). L'histologie cutanée montrait une bulle sous-épidermique et un discret infiltrat inflammatoire du derme associant lymphocytes, plasmocytes et quelques polynucléaires éosinophiles. L'immunofluorescence cutanée directe révélait la présence de dépôts linéaires d'immunoglobulines G (IgG) et de C3 le long de la membrane basale. L'immunofluorescence indirecte était positive avec un taux d'anticorps anti-membrane basale supérieur à 1000 UI ( $N < 20$ ). L'évolution était favorable en quelques semaines après arrêt du Biostim<sup>®</sup> et sous corticothérapie locale de classe I interrompue au bout de 2 mois devant la régression complète des lésions. Huit mois plus tard, le patient était hospitalisé pour une récurrence des lésions bulleuses prédominant sur les membres supérieurs, le dos et les cuisses. Le diagnostic de PB était confirmé par l'histologie et l'immunofluorescence directe. Le taux d'anticorps anti-membrane basale circulants était supérieur à 1000 UI. A l'interrogatoire, la reprise du traitement par Biostim<sup>®</sup> était découverte, les bulles étant apparues 5 jours après la fin de la deuxième cure de 8 jours. L'évolution était marquée par une disparition des lésions en 15 jours sous corticothérapie de classe I et arrêt du Biostim<sup>®</sup>. Le taux d'anticorps circulants était de 160, à 7 mois après la guérison clinique. Le patient n'a pas présenté de nouvelle récurrence avec un recul de 18 mois.

### Discussion

La PB est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes avec une incidence évaluée à 6,6 nouveaux cas/an pour 1 million d'habitants.<sup>[1]</sup> Elle touche principalement les sujets âgés de plus de 70 ans, avec une répartition égale dans les deux sexes. Elle est associée à la production d'auto-anticorps dirigés contre deux composants des hemidesmosomes de la jonction dermo-épidermique, BP180 et BP230. En plus de l'immunité humorale, l'induction des lésions bulleuses passe par une activation des lymphocytes T, de type auxiliaire ou cytotoxique, avec libération de diverses cytokines. L'étiologie de la PB est inconnue et, en présence d'une PB, aucun bilan paraclinique à la recherche d'une étiologie n'est nécessaire. Si le rôle des médicaments dans la survenue de certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux ou le pemphigus est bien documenté, il est plus discuté au cours de la PB.

Quelques observations rapportent le rôle favorisant de certains médicaments comme le furosémide, la spironolactone, la chloroquine, le captopril, la pénicillamine et l'ampicilline.<sup>[2-7]</sup> Dans une étude cas-témoins comparant les prises médicamenteuses de 116 malades atteints de PB à celles de 216 témoins, seule une association entre la PB et la spironolactone, et à un moindre degré les neuroleptiques, était observée.<sup>[8]</sup>

Pour notre malade, la récurrence après la réintroduction du Biostim<sup>®</sup> fait suspecter le rôle inducteur de ce médicament et ne nous paraît pas être une simple coïncidence. L'imputabilité intrinsèque (I) est vraisemblable, cotée I3 (C3S1) selon les critères chronologiques (C) et sémiologiques (S) de la méthode française d'imputabilité.<sup>[9]</sup> Même si une corticothérapie locale a été utilisée, la rémission rapide des lésions, maintenue après l'arrêt d'un traitement de courte durée, sans dose d'entretien, oriente également vers une origine médicamenteuse. Cette évolution clinique rapidement favorable s'est accompagnée sur le plan paraclinique d'une disparition progressive du taux d'anticorps circulants. La chronologie ne plaide pas en faveur des autres médicaments, pris depuis de nombreuses années et poursuivis après la guérison, leur imputabilité intrinsèque étant douteuse, cotée C1S1.

Le Biostim<sup>®</sup> (ou RU 41740) est un immunomodulateur extrait d'une fraction antigénique de *K. pneumoniae*. Il est utilisé comme traitement préventif des infections rhinopharyngées et bronchiques récidivantes de l'enfant et de l'adulte. Ce médicament intervient sur les fonctions phagocytaires, l'immunité à médiation humorale et l'immunité cellulaire, de façon globale et non spécifique. Il stimule, entre autres, la synthèse d'immunoglobulines, surtout de type IgG et provoque la libération de médiateurs inflammatoires comme l'interleukine-1.<sup>[10]</sup> Les effets indésirables, tels qu'ils apparaissent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), sont bénins, à type de gastralgies ou d'accentuation de la bronchorrhée.<sup>[10]</sup> Sa tolérance immunologique est considérée habituellement comme bonne, le RCP

signalant toutefois que ce médicament est à éviter de principe au cours des maladies autoimmunes. Des effets indésirables ont cependant été rapportés récemment par des enquêtes de pharmacovigilance menées par le Centre Régional de Saint-Etienne et pour lesquels un mécanisme immunologique peut être postulé.<sup>[11]</sup>

Notre observation va dans le sens de la recommandation du RCP. Le Biostim<sup>®</sup> pourrait en effet stimuler les lymphocytes T et activer la synthèse des immunoglobulines anti-membrane basale par les lymphocytes B impliqués dans la survenue de la PB.

### Références

1. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *Arch Dermatol* 1995; 131: 48-52
2. Fellner MJ, Kat JM. Occurrence of bullous pemphigoid after furosemide therapy. *Arch Dermatol* 1976; 112: 75-7
3. Hodak E, Ben-Shetrit A, Ingber A, et al. Bullous pemphigoid: an adverse effect of ampicillin. *Clin Exp Dermatol* 1989; 15: 50-2
4. Rasmussen HB, Jepsen LV, Brandrup F. Penicillamine-induced bullous pemphigoid with pemphigus-like antibodies. *J Cutan Pathol* 1989; 16: 154-7
5. Mallet L, Cooper JW, Thomas J. Bullous pemphigoid associated with captopril [case report]. *DICP* 1989; 23: 63
6. Grange F, Scrivener Y, Koessler A, et al. Spironolactone-induced pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 700-2
7. Millard TP, Smith HR, Black MM, et al. Bullous pemphigoid developing during systemic therapy with chloroquine. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 263-5
8. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1996; 132: 272-6
9. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985; 40: 111-8
10. Monographie Vidal. Paris : OVP Editions du Vidal, 2003
11. ((Author: is this an abstract or a letter?)) Guy C, Ollagnier M. Immunostimulating agents: adverse drug reactions: result of a French national inquiry of pharmacovigilance. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15 Suppl. 1: 27

---

Correspondance et offprints : *Guillaume Chaby*, Service de Dermatologie et Vénérologie, CHU Sud, 80054 Amiens Cedex 1, France.  
E-mail : [chaby.guillaume@chu-amiens.fr](mailto:chaby.guillaume@chu-amiens.fr)