

N° 38

Octobre  
2008

# VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

## EDITORIAL

### Mélatamine : restons vigilants

L'épisode récent de la mélatamine ajoutée de manière frauduleuse à du lait est instructif. L'addition de mélatamine voulait faire croire que ce lait était plus riche en protéines qu'il ne l'était réellement, la mesure des protéines reposant sur la teneur en azote, reflet indirect de la concentration en protéines. La mélatamine a, sans doute, été choisie parce qu'elle contient 6 atomes d'azote et était réputée peu toxique. Des milliers de nourrissons chinois ont été intoxiqués depuis le printemps 2008, la mélatamine, inchangée dans l'organisme, s'accumulant sous forme de cristaux dans les voies urinaires, à l'origine d'une insuffisance rénale. Une intoxication collective a été rapportée aux USA en 2007, chez des chiens et chats nourris avec des aliments frelatés de la même manière. Les données de toxicologie, certes anciennes, n'ont pas prédit le risque d'une ingestion massive et prolongée alors qu'aucun cas d'intoxication humaine n'avait été rapporté jusqu'ici. Le changement des conditions d'exposition, fut-il inattendu ou frauduleux, peut conduire au bouleversement d'un profil toxicologique jugé avéré : ce n'est pas parce qu'un effet n'a jamais été décrit ou ne s'explique pas sur la base des données expérimentales disponibles qu'on doit le réfuter. Les données chez nos animaux de compagnie devraient aussi faire l'objet d'une attention plus soutenue. Cet épisode montre qu'une intoxication collective reste possible à tout moment et donc à quel point, un réseau performant de toxicovigilance est une nécessité dans un pays comme le nôtre.

J. Descotes

## Exposition paternelle à l'acétate de vinyle et malformations squelettiques

### Question

*Une de mes patientes, 23 ans, termine le premier trimestre de sa deuxième grossesse. L'échographie effectuée à la douzième semaine semble montrer une agénésie radiale bilatérale isolée avec mains bottes. Son conjoint travaille depuis huit ans dans l'industrie chimique : il est opérateur sur une chaîne de synthèse de polymères chez Arkéma. Il est à ce titre exposé à de l'acétate de vinyle, substance qui serait reprotoxique. Peut-on incriminer l'exposition professionnelle du père dans la survenue de cette malformation ?*

### Réponse

L'acétate de vinyle ou acétoxyéthylène est un liquide incolore hydrosoluble (20 g/l), très volatil (tension de vapeur : 12 kPa à 20°C, ébullition à 72°C) et hautement inflammable. C'est le monomère du polyacétate de vinyle et de copolymères éthylène/acétate de vinyle, matières plastiques très largement employées comme

liant de peintures, revêtements, colles, plastifiants... L'acétate de vinyle monomère est chimiquement réactif et s'avère irritant pour la peau et les muqueuses. Sa toxicité aiguë systémique est faible, comme en témoigne la valeur très élevée de la DL<sub>50</sub> par voie orale chez le rat, à 2920 mg/kg. Comme tous les solvants et hydrocarbures, il est déprimeur du système nerveux central : l'inhalation de concentrations excessives au poste de travail se traduit par des signes ébriarotiques (sensations d'ivresse, nausées, céphalées, vertiges, tendance à la somnolence...), rapidement réversibles avec l'éviction. Dans l'organisme, l'acétate de vinyle est biotransformé en acétaldéhyde, substance présente à faible concentration dans de nombreux fruits, légumes et boissons, et premier métabolite chez l'homme de l'alcool éthylique.

L'acétate de vinyle est effectivement une substance génotoxique et reprotoxique. Il augmente les échanges de chromatides

### Dans ce numéro :

Editorial	1
Question-réponse : Exposition paternelle à l'acétate de vinyle et malformations squelettiques	1-2
Béta-bloquants et allaitement	2
Doit-on envisager une surveillance biologique lors d'un traitement par statines	3
Gélules de méthadone et risque de mésusage	4
Où en est la surveillance du saturnisme chez l'enfant ?	4
Fiche technique : Réactions aiguës d'hypersensibilité médicamenteuse	

sœurs et les aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains en culture ; clairement dose dépendants, ces effets sont attribués à l'acétaldéhyde provenant de sa métabolisation. Une toxicité testiculaire a été mise en évidence à forte dose chez l'animal : diminution de la production de sperme et réduction de poids de la glande chez le rat à partir de 125 mg/kg par jour, augmentation des formes anormales de spermatozoïdes chez la souris au-delà de 500 mg/kg par jour ; ces doses sont considérables. En revanche, aucun effet tératogène n'a été constaté, par voie orale comme par inhalation, y compris aux doses toxiques pour la mère.

On ne dispose d'aucune étude épidémiologique ayant examiné la spermatogenèse, la fertilité et d'éventuels effets cytogéné-

tiques chez les travailleurs exposés ; il en est de même pour ce qui concerne l'issue de la grossesse chez la femme enceinte professionnellement exposée.

En ce qui concerne votre patiente, l'exposition professionnelle de son mari n'est vraisemblablement pas responsable des anomalies constatées chez leur enfant. En effet, dans ce type d'usine où les réactions s'effectuent en vase clos, les niveaux d'exposition des salariés sont usuellement très faibles (quelques ppm voire moins), et régulièrement contrôlés par dosimétrie ; ce monsieur ne fait d'ailleurs état d'aucune plainte - signe irritatif ou ébriaricotique - au cours du travail. Un impact testiculaire apparaît donc improbable.

**F. Testud**

## Béta-bloquants et allaitement

Chez une femme venant d'accoucher et chez laquelle la poursuite ou l'introduction d'un traitement antihypertenseur (environ 4% des accouchées) s'avère nécessaire, la question du risque du traitement maternel pour le nouveau-né en cas d'allaitement se pose inévitablement. Parmi ces traitements, les béta-bloquants représentent une classe pharmacologique souvent concernée.

Les béta-bloquants sont des bases faibles dont le passage dans le lait maternel varie d'une molécule à l'autre. Il est conditionné notamment par la liposolubilité et l'importance de la liaison aux protéines plasmatiques. L'importance quantitative de ce passage conditionne la quantité de principe actif supposée ingérée par le nourrisson via l'allaitement. Le choix doit s'orienter vers les béta-bloquants dont la concentration dans le lait est la plus faible. Le risque attendu en cas d'exposition du nouveau-né est lié au blocage des récepteurs béta-adrénergiques avec des symptômes à type de bradycardie, hypotension ou tachypnée. Il faut cependant souligner d'emblée l'extrême rareté de telles complications attribuables à l'allaitement maternel.

### 1- Les molécules à préférer

Le propranolol est le béta-bloquant de choix au cours de l'allaitement en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (90%) responsable d'une concentration dans le lait deux fois moins importante que dans le plasma maternel ; l'estimation de la dose ingérée par le nourrisson est inférieure à 1% de la dose maternelle rapportée au poids. Ces données rassurantes sont renforcées par l'absence d'effet indésirable significatif rapporté à ce jour, et ceci malgré une utilisation déjà ancienne au cours de l'allaitement.

Le labétalol, l'oxprénolol et le timolol sont également compatibles avec l'allaitement. Leur passage dans le lait maternel est plus important que celui du propranolol, mais les quantités ingérées via l'allaitement restent inférieures à 1% de la dose maternelle rapportée au poids.

En deuxième intention, le métoprolol peut être utilisé. Les quantités ingérées par le nourrisson n'excèdent pas 3-4% de la dose maternelle rapportée au poids et aucun effet indésirable significatif n'a été rapporté à ce jour via l'allaitement.

### 2- Les molécules à éviter

L'aténolol et l'acébutolol sont déconseillés au cours de l'allaitement, les données pharmacocinétiques et cliniques disponibles ayant identifié un risque.

L'aténolol est très peu lié aux protéines plasmatiques (5%) et est jusqu'à 7 fois plus concentré dans le lait que dans le plasma maternel. La dose ingérée par le nourrisson peut atteindre 24% de la dose maternelle rapportée au poids. Au moins une observation rapporte l'apparition d'une cyanose associée à 2 épisodes de bradycardie chez un nouveau-né âgé de 5 jours. Le traitement maternel par aténolol (100 mg/j) avait été instauré en post-partum. Les symptômes ont régressé 6 heures après l'arrêt de l'allaitement. La concentration plasmatique d'aténolol mesurée chez le nouveau-né 2 jours après l'arrêt de l'allaitement était supérieure aux concentrations maximales retrouvées chez l'adulte. De plus, 2 nouveau-nés asymptomatiques âgés de 4 et 11 jours et dont la mère recevait 100 mg/j d'aténolol avaient des concentrations plasmatiques atteignant le tiers des concentrations maximales obtenues chez un adulte traité par 50 mg/j.

L'acébutolol est 7 à 12 fois plus concentré dans le lait que dans le plasma maternel et la dose ingérée par le nourrisson via le lait est estimée à 4% de la dose maternelle rapportée au poids. Un nouveau-né allaité sous acébutolol a présenté une hypotension, une bradycardie et une tachypnée transitoire dans la première semaine de vie, et les concentrations plasmatiques d'acébutolol (et de son métabolite) étaient élevées. Ce cas est cependant à relativiser car la mère, traitée par 400 mg/j d'acébutolol, avait une néphropathie, situation pouvant favoriser des taux plasmatiques maternels d'acébutolol plus élevés.

Par précaution, et en l'absence d'information suffisante, tous les autres béta-bloquants sont à éviter.

**En conclusion**, la prescription d'un béta-bloquant est possible au cours de l'allaitement, à condition de privilégier en 1ère intention le propranolol, puis le labétalol ou l'oxprénolol et éventuellement le métoprolol. Pour ces médicaments, une surveillance clinique attentive du nouveau-né durant les 1ers jours de vie ne nous paraît justifiée que lorsque le nouveau-né a été exposé in utero.

**C. Boluda-Garayt, T. Vial**

## Doit-on envisager une surveillance biologique hépatique ou musculaire lors d'un traitement par statine ?

Les statines sont des hypolipémiants dont le bénéfice en termes de réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire est actuellement bien démontré en prévention primaire et secondaire. Plus de 5 millions de français consomment des statines. Le risque d'effets secondaires indésirables, hépatiques mais surtout musculaires (risque largement médiatisé lors du retrait du marché de la céterivastatine) a motivé un certain nombre de recommandations auxquelles certaines des firmes pharmaceutiques ont ajouté une surveillance systématique des enzymes musculaires et hépatiques. Quand est-il de la nécessité de cette surveillance ?

**Toxicité musculaire :** toutes les statines sont susceptibles d'entraîner des troubles musculaires. Dans la grande majorité des cas, ces troubles sont mineurs (douleurs ou sensibilité musculaire inexpliquée, fatigue, crampes) associées ou non à une augmentation modérée des CPK (< 5 N). La survenue d'une rhabdomyolyse (élévation majeure des CPK), dont la gravité dépend de son retentissement rénal, reste exceptionnelle. Le risque musculaire est corrélé à la dose, d'où la nécessité d'initier le traitement avec la plus faible dose possible et d'éviter toutes les situations susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de statines (notamment les associations avec certains inhibiteurs enzymatiques). D'après une revue menée conjointement par l'Afssaps et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2002, *il n'existe aucun élément clinique ou biologique permettant de prédire la survenue d'une rhabdomyolyse et il n'existe pas de contre-indication formelle d'ordre musculaire à la prescription d'une statine*. Cette revue a permis de répondre aux questions suivantes :

### ***Doit-on doser les CPK avant l'instauration d'un traitement par statine ?***

Le dosage initial systématique des CPK dans la population générale n'a aucune justification rationnelle. Cependant, dans certaines situations prédisposant à un risque musculaire (insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédents d'effet indésirable musculaire à un hypocholestérolémiant, abus d'alcool et âge supérieur à 70 ans), le dosage initial des CPK est recommandé afin de différer l'instauration du traitement si leur taux est > 5 N et surtout de disposer d'un chiffre de référence si l'apparition d'une symptomatologie clinique, en cours de traitement, doit conduire à réitérer ce dosage.

### ***Doit-on prévoir une surveillance des CPK en cours de traitement par statine ?***

En l'absence de signes cliniques, il n'y a aucun intérêt démontré à surveiller systématiquement les CPK. Ce dosage est impératif uniquement en présence de symptômes musculaires inexpliqués. Si les signes musculaires sont mineurs et les CPK < 5 N, le traitement peut être poursuivi sous réserve de contrôler les CPK dans les 5 à 7 jours en cas d'élévation significative ; il sera interrompu dans tous les autres cas (CPK > 5 N ou signes musculaires importants avec gêne fonctionnelle) et un relais prudent par une autre statine pourra être discuté à distance de la normalisation clinique et biologique.

**Toxicité hépatique.** Bien qu'une élévation asymptomatique des transaminases, dose-dépendante et souvent régressive malgré la poursuite du traitement, soit fréquemment observée

avec toutes les statines (entre 1 et 3% d'élévation supérieure à 3 N), la survenue d'atteinte hépatique symptomatique est rare et l'incidence des cas graves a été estimée à 0,2 pour 100 000 patients traités (alors que cette incidence serait de 1 pour 10 000 avec les fibrates). Aucun facteur de risque (en particulier l'existence de co-morbidité hépatique) n'a pu être identifié dans la survenue des atteintes hépatiques cliniquement symptomatiques. Une méta-analyse réalisée à partir de 13 études randomisées contre placebo et réunissant 49 275 patients dyslipidémiques, n'a pas mis en évidence de différence significative en terme d'élévation des transaminases sous statines (à dose faible ou modérée) par rapport au placebo. Ces résultats sont en faveur d'une responsabilité intrinsèque de la dyslipidémie sur les fluctuations des transaminases. Des études chez des patients dyslipidémiques avec stéatose hépatique et élévation des transaminases n'ont pas montré de majoration du risque hépatique en cas de traitement par une statine. De plus, une étude ayant évalué l'incidence des anomalies biologiques hépatiques sévères (transaminases > 10N) chez des patients dyslipidémiques traités par statines n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative chez les 342 patients traités malgré des transaminases de base augmentées par rapport aux 1437 patients pour lesquels aucune anomalie des transaminases de base n'avait été relevée.

### ***Doit-on doser les transaminases avant l'instauration d'un traitement par statine ?***

Le dosage initial systématique des transaminases dans la population générale n'a aucune justification. Cependant, dans certaines situations prédisposant à un risque hépatique (abus d'alcool, antécédents d'affection hépatique ou affection hépatique évolutive), le dosage des transaminases avant l'instauration du traitement peut permettre de disposer d'un chiffre de référence si l'apparition d'une symptomatologie clinique, en cours de traitement, doit conduire à réitérer ce dosage.

### ***Doit-on prévoir une surveillance des transaminases en cours de traitement par statine ?***

En l'absence de signes cliniques, il n'y a aucun intérêt démontré à surveiller systématiquement les transaminases. De plus, une élévation des transaminases n'est pas toujours d'origine hépatique. Si l'élévation prépondérante de l'ALAT (SGPT) est spécifique d'une atteinte hépatique, l'élévation de l'ASAT (SGOT) peut résulter d'une atteinte musculaire. Il convient donc, en cas d'élévation de l'ALAT, de vérifier l'activité CPK afin d'éliminer une atteinte musculaire prise à tort pour une anomalie hépatique.

**En conclusion,** une surveillance biologique systématique hépatique ou musculaire ne paraît pas justifiée dans la population générale des patients traités par statines. En ce qui concerne la surveillance biologique musculaire, les recommandations de l'Afssaps viennent renforcer cette conclusion, et une telle recommandation en ce qui concerne la surveillance et la nature des contre-indications d'ordre hépatique serait également souhaitable.

## Gélules de méthadone et risque de mésusage

Les gélules de méthadone sont commercialisées en France depuis la fin du mois d'avril 2008. La réflexion qui a précédé la mise sur le marché de cette forme galénique, a identifié 3 risques potentiels majeurs : (i) le mésusage de cette forme dite sèche par voie injectable ; (ii) une diffusion accrue sur le marché parallèle pouvant permettre une utilisation par des sujets peu ou pas dépendants aux opiacés (rappelons à ce titre que la dose létale pour un sujet naïf est de 1 mg/kg) ; (iii) le risque lié à l'ingestion accidentelle des gélules par de jeunes enfants.

L'Afssaps et le laboratoire exploitant ont donc conjointement élaboré un Plan de Gestion des Risques (ou PGR) pour cette nouvelle spécialité pharmaceutique sensible. Ce PGR comprend, entre autres mesures, le suivi renforcé (réalisé par l'Afssaps et l'Institut de Veille Sanitaire) des cas de détournement d'usage impliquant la méthadone.

Les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et les Centres Antipoison (CAP) sont chargés du recueil des cas de pharmacodépendance (abus et mésusage), mais aussi des cas d'intoxications à but suicidaire ou accidentelles, de l'adulte comme de l'enfant. Il est important de noter que ce suivi prospectif concerne les deux formes

galéniques de méthadone : gélule comme sirop. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance restent, quant à eux, chargés du recueil des effets indésirables qui surviendraient dans le cadre d'une utilisation normale de ce médicament. Ce recueil doit être le plus exhaustif et documenté possible. Nous sommes ainsi particulièrement vigilants au recueil d'informations sur les manifestations cliniques (neurologiques, respiratoires, et cardiaques notamment), les résultats du bilan toxicologique ainsi que les psychotropes éventuellement associés et le mode d'obtention de la méthadone. Ces données, faut-il le rappeler, sont anonymisées avant transmissions aux seules autorités de santé. Il n'y a ainsi dans cette démarche aucune visée de délation envers un patient qui mésuserait son traitement substitutif. Passé l'effet d'annonce médiatique de cette mise sur le marché, notre surveillance se poursuit mois après mois. Nous tenons à y impliquer tous les acteurs engagés dans la prise en charge de ces situations.

A Boucher

## Où en est la surveillance du saturnisme de l'enfant ?

Seuls les Etats-Unis et la France ont organisé un dépistage et une surveillance du saturnisme infantile. En France, les Centres Antipoison sont acteurs au niveau interrégional du système national de surveillance des plombémies chez l'enfant (SNSPE), piloté par l'Institut de Veille sanitaire (InVS). La plombémie, dosée par quelques laboratoires agréés, est le marqueur de la « charge corporelle » en plomb. Les effets neurotoxiques du plomb sont des effets sans seuil. Les études épidémiologiques suggèrent qu'une imprégnation chronique par le plomb dans la prime enfance pourrait être responsable d'une atteinte neuro-développementale de l'enfant, cognitive, et cela même pour des niveaux modérés de plombémie. Ces effets, même à faible « dose », ont été contestés par d'autres auteurs qui soulignent que la variance des facultés cognitives est majoritairement influencée par l'environnement familial. Les effets délétères les plus importants restent redoutés pour les plus fortes intoxications, cas de figure devenu rarissime. Les facteurs de risque sont bien connus ; ils sont essentiellement liés à l'habitat ancien (antérieur à 1949) et dégradé, avec présence de vieilles peintures au plomb, parfois travaux récents et/ou comportement de pica.

L'analyse des activités de dépistage depuis 1995 réalisée par l'InVS montre une diminution progressive du rendement du primodépistage, c'est-à-dire de la proportion d'enfants testés pour la première fois dont la plombémie est supérieure ou égale à 100 µg/L, ce qui définit réglementairement le cas de saturnisme soumis à déclaration obligatoire. Pour l'InVS, cette baisse du rendement « s'explique probablement par une diminution de la prévalence dans les zones où le dépistage et les actions de prévention sont pratiqués de façon active depuis des années, et par l'extension du dépistage en direction d'enfants moins exposés ». En Rhône-Alpes /Auvergne, l'évolution est superposable aux résultats nationaux, avec un rendement du primodépistage d'environ 5% depuis plusieurs années. Parmi les 12 départements de l'interrégion, le Rhône et la Loire se partagent plus de 60% du primodépistage, et la ville de Lyon *intra muros* représente 19% du primodépistage de l'interrégion.

Néanmoins, le dépistage et la surveillance se poursuivent. Les efforts se portent sur les outils de repérage des zones à risque persistantes. Une enquête nationale de prévalence du saturnisme infantile est réalisée par l'InVS en 2008-2009.

S. Sabouraud

### Ecrivez-nous

Centre Antipoison  
Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne  
69424 Lyon Cedex 03  
Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

### Appelez-nous

Centre Antipoison  
04 72 11 69 11

Toxicovigilance  
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance  
04 72 11 69 97

Pharmaco  
Dépendance  
04 72 11 69 92



# La Fiche Technique de VIGItox

VIGItox n°38, Octobre 2008

## Réactions aiguës d'hypersensibilité médicamenteuse

Les phénomènes aigus traduisant une réaction d'hypersensibilité contre un médicament sont des effets indésirables relativement fréquents et potentiellement graves. Leur diagnostic trop souvent approximatif, même dans la littérature médicale réputée, et la terminologie confuse qui les caractérise ont conduit à cette mise au point.

### Terminologie

Le terme "allergie médicamenteuse" étant trop souvent galvaudé, il est recommandé de lui préférer le terme d'hypersensibilité. Globalement, l'hypersensibilité à un médicament peut être définie comme une réaction dont les manifestations cliniques caractéristiques se déclenchent après l'administration d'une dose qui est normalement bien tolérée dans la population générale.

Les réactions d'hypersensibilité relèvent de mécanismes différents. Elles peuvent traduire un mécanisme immunologique, spécifique d'un antigène donné (ce sont les classiques réactions immuno-allergiques) ou d'un mécanisme non immunologique (réactions "pseudo-allergiques"). Pour clarifier la situation, on parlera donc de réactions d'hypersensibilité immunologique ou non immunologique.

Bien qu'aucune donnée épidémiologique réellement fiable ne soit actuellement disponible, les réactions non immunologiques longtemps laissées au second plan sont aujourd'hui considérées comme une cause majeure de réactions aiguës d'hypersensibilité médicamenteuse, peut-être aussi fréquentes que les réactions immunologiques.

### Réactions aiguës d'hypersensibilité immunologique

Elles correspondent à l'anaphylaxie ou hypersensibilité immédiate (réaction de type I selon la classification aujourd'hui obsolète de Gell et Coombs). Il s'agit d'un phénomène IgE dépendant : le pontage de l'allergène médicamenteux (molécule-mère ou le plus souvent métabolite) sur des anticorps IgE spécifiques de cet antigène et fixés à la surface des mastocytes et basophiles, provoque la libération brutale de médiateurs stockés dans ces cellules cibles (histamine, tryptase, chymase, cathépsine...), mais aussi la synthèse de nouveaux médiateurs (prostaglandines, leucotriènes) qui seront libérés secondairement.

Les propriétés biologiques de ces médiateurs expliquent les signes cliniques observés. Classiquement, une réaction anaphylactique se manifeste sous une forme mono ou pluri-symptomatique : urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme, perturbations cardio-vasculaires (tachycardie sinusale, hypotension) pouvant aller jusqu'au choc.

### Fiche Technique de Pharmacovigilance

### Réactions aiguës d'hypersensibilité non immunologique

Autrefois qualifiées d'anaphylactoïde (terme devenu désuet car il ne traduit le plus souvent que notre ignorance du mécanisme en cause devant une réaction d'hypersensibilité chez un individu donné), ces réactions présentent certaines similitudes cliniques avec les réactions aiguës d'origine immunologique. En effet, des médiateurs libérés au cours des réactions immunologiques peuvent aussi être libérés par la mise en jeu de mécanismes pharmacotoxiques, donc clairement non immunologiques : libération directe (non IgE-dépendante) d'histamine, activation non spécifique du système du complément, perturbations de la production des prostaglandines et leucotriènes, inhibition de la dégradation de la bradykinine.

Toutefois, ces similitudes ne doivent pas masquer des différences sémiologiques plus ou moins marquées qu'il convient d'identifier par un interrogatoire et un examen clinique minutieux. En effet, si certains médiateurs sont impliqués dans les deux types de réactions, seuls un ou plusieurs médiateurs le sont dans les réactions non immunologiques. La tachycardie et l'hypotension sont souvent moins prononcées, voire absentes. Les manifestations cutanées sont volontiers dominées par un érythème, une rougeur cutanée diffuse et/ou une sensation de chaleur locale. Des douleurs abdominales, des céphalées, une gêne respiratoire peuvent être observées. Le tableau clinique devient alors assez différent de celui d'une réaction anaphylactique typique.

### Fausse réactions d'hypersensibilité

Si la distinction entre réaction aiguë d'hypersensibilité immunologique et non immunologique n'est pas toujours aisée d'autant que les tests paracliniques ne sont que très rarement déterminants, il convient également d'éliminer des réactions aiguës faussement attribuées à un phénomène d'hypersensibilité sur la base de lointaines similitudes cliniques.

Les "chocs" des anesthésiques locaux, souvent simple choc vagal lié à la douleur et à l'appréhension ou conséquence d'une injection intra-vasculaire directe involontaire, ou ceux qui surviennent autrefois après la prise de glafénine, le plus souvent caractérisés par une perte de conscience brutale et de durée assez courte, en sont l'illustration. Dans les deux cas, un mécanisme immuno-allergique est exceptionnellement en cause et une analyse sémiologique attentive permet d'écarter facilement ce diagnostic. Un autre exemple aujourd'hui historique (sauf en médecine vétérinaire) est le syndrome de Hoigné provoqué par la formation de micro-agrégats de pénicilline-procaïne qui survient après 1 injection pour mille environ et dont le caractère brutal conduisait à évoquer à tort une allergie à la

pénicilline. Nombre de nos grands parents ont ainsi traînés derrière eux ce diagnostic erroné pendant toute leur vie...

Actuellement, de fausses réactions d'hypersensibilité s'observent assez fréquemment lors de perfusions d'anticorps monoclonaux à visée thérapeutique. Elles se manifestent par une réaction fébrile plus ou moins intense, des céphalées, des arthralgies, une sensation de malaise. Ces "*infusion reactions*" sont consécutives à une libération de cytokines éventuellement associée à une activation du système du complément. Les manifestations cliniques sont bien différentes d'une réaction anaphylactique, qui cependant peut survenir dans quelques cas, relativement rares.

### Éléments diagnostiques

Le diagnostic d'une réaction aiguë d'hypersensibilité médicamenteuse repose avant tout sur des éléments chronologiques et sémiologiques, les éléments paracliniques étant le plus souvent peu,

**Éléments chronologiques.** La notion d'un contact antérieur avec le médicament suspecté est absolument déterminante. Il faut souligner que n'ayant aucun moyen de démontrer que ce contact antérieur a été réellement sensibilisant, on se contentera de la seule notion de contact, supposé sensibilisant par principe. L'absence de contact antérieur doit conduire à réfuter le diagnostic d'hypersensibilité immunologique alors qu'elle est parfaitement compatible avec celui d'hypersensibilité non immunologique. Toutefois, la notion de contact antérieur peut passer inaperçue comme le montrent les exceptionnels cas de choc anaphylactique chez des patients traités par la pénicilline et sensibilisés par une consommation de produits laitiers qui, autrefois, pouvaient contenir des traces de pénicilline.

Une réaction croisée entre deux médicaments est également possible, l'un ayant été sensibilisant, l'autre étant déclenchant. En dehors des molécules porteuses d'un groupement aminé en para (sulfamides antibactériens et hypoglycémiant, diurétiques thiazidiques, anesthésiques locaux de la famille des amides comme la benzocaïne, parabens, teintures capillaires à base de paraphénylène diamine et dérivés...) qui sont ou ont été responsables de nombreux cas cliniquement significatifs, les réactions croisées sont en réalité très rarement à l'origine d'une réaction aiguë d'hypersensibilité médicamenteuse et cette hypothèse ne doit être retenue que de manière assez exceptionnelle. Ainsi, la quasi absence de réactions croisées entre les nouvelles pénicillines et les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération est-elle bien avérée.

Le délai d'apparition des symptômes après la dernière prise est un élément capital. Les réactions aiguës d'hypersensibilité médicamenteuse se caractérisent par leur délai d'apparition court après la prise du médicament responsable : en général, quelques minutes après une injection intraveineuse, une ou deux heures après une prise orale. Bien qu'il n'existe pas de règle absolue, plus ce délai s'allonge et moins le diagnostic devient vraisemblable.

**Éléments sémiologiques.** Répétons encore une fois l'impérieuse nécessité d'une description sémiologique minutieuse pour relever les dissimilitudes cliniques permettant éventuellement d'orienter le diagnostic vers une réaction d'hypersensibilité non immunologique plutôt qu'immunologique, diagnostic trop facilement évoqué *a priori*.

**Éléments paracliniques.** En matière de réactions aiguës d'hypersensibilité médicamenteuse, les éléments biologiques apportent peu d'information utile en dehors de quelques cas

particuliers. La mesure des IgE totales n'a aucun intérêt. La recherche d'IgE spécifiques n'est possible que pour un nombre extrêmement restreint de médicaments pour lesquels des kits sont commercialisés. Le test d'histaminolibération est l'un des rares tests permettant de différencier hypersensibilité immunologique et non immunologique : l'incubation de leucocytes du patient en présence de concentrations croissantes du médicament soupçonné peut théoriquement provoquer une libération d'histamine qui répondra à une courbe en cloche dans le premier cas et à une réponse linéaire, directement dose-dépendante, dans le second cas. Outre que seuls de rares laboratoires effectuent ce test en routine, une réponse faussement négative est possible si le système immunitaire est sensibilisé vis-à-vis d'un métabolite et pas vis-à-vis de la molécule-mère, comme cela semble être le cas le plus fréquent avec les médicaments. Le test d'activation des basophiles qui quantifie l'expression de marqueurs d'activation par cytométrie en flux n'est pas entré dans la pratique courante. Les tests cellulaires, comme l'historique test de transformation lymphoblastique, sont inutiles. Enfin, on pourra recourir à des tests cutanés, habituellement patch tests ou prick tests, qui, dans des mains expérimentées, pourront mettre en évidence une réaction locale après un délai court (lecture à 4 heures). Toutefois, seul un test positif a une valeur diagnostique certaine contrairement à un test négatif dont la signification reste ambiguë. D'autres tests sont envisageables, mais très peu sont disponibles en dehors d'un contexte de recherche clinique.

### En conclusion

Les réactions aiguës d'hypersensibilité médicamenteuse en dépit de leur relative fréquence font trop souvent l'objet d'un diagnostic approximatif. Puisque dans la grande majorité des cas, les éléments paracliniques ne permettent pas de contribuer significativement à ce diagnostic, il est nécessaire de prêter une attention toute particulière aux critères chronologiques et sémiologiques.

Il faut enfin souligner qu'un même médicament peut être responsable à la fois de réactions d'hypersensibilité immunologique ou non immunologique. Ainsi les produits de contraste radiologique peuvent-ils provoquer des réactions essentiellement non immunologiques impliquant notamment l'activation directe du système du complément, mais aussi, plus rarement, de véritables réactions anaphylactiques avec IgE spécifiques (et dans les deux cas, il ne s'agit évidemment pas d'une "allergie à l'iode"). La glafénine dont il a été fait mention plus haut a été responsable de nombreux "chocs" non immunologiques, mais aussi de quelques réactions graves de nature indéniablement anaphylactique. Les anesthésiques locaux provoquent, exceptionnellement, des réactions d'hypersensibilité immunologique en dehors des fausses réactions d'hypersensibilité, beaucoup plus fréquentes. L'analyse soigneuse de chaque cas, une fois encore, est donc vraiment déterminante.

J. Descotes

Classez la Fiche Technique de  
chaque numéro de VIGItox