

N° 50

Janvier
2013

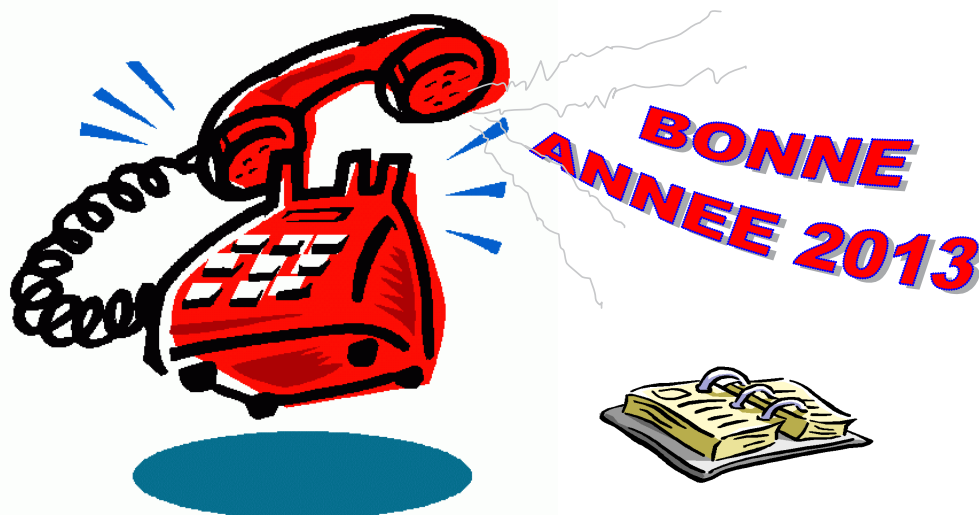
VIGItox

Comité de rédaction

A. Boucher
J. Descotes
A. Gouraud
C. Payen
C. Pulce
J.M Sapori
T. Vial

ISSN 2102-7196

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



Toute l'équipe de VigiTox vous remercie pour votre fidélité
et vous souhaite une bonne et heureuse année 2013

Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) : quoi de neuf ?

Des réactions d'hypersensibilité à connaître et à explorer

Plusieurs publications confirment qu'une réaction aiguë d'hypersensibilité (urticair, choc anaphylactique) attribuable à un IPP peut être utilement explorée par des tests cutanés à lecture immédiate qui permettent aussi d'évaluer le risque de réactions croisées. Il faut donc les proposer systématiquement pour envisager les alternatives.

Le risque de toxidermie bulleuse grave ou de DRESS est exceptionnel. Une étude épidémiologique retrouve une association significative avec le pantoprazole, et l'analyse des cas notifiés à la FDA suggère un risque possible pour le lansoprazole et l'oméprazole. Dans ces toxidermies, les tests cutanés à lecture retardée sont fréquemment positifs avec les IPP et permettent de confirmer leur implication.

Les IPPs sont la première cause médicamenteuse

de néphrite tubulo-interstitielle aiguë. Le diagnostic est parfois retardé, cette étiologie n'étant souvent envisagée que tardivement. Ce délai à l'arrêt est d'autant plus préjudiciable qu'il serait associé à un risque d'insuffisance rénale chronique.

Le risque de cytopénie (thrombopénie, anémie hémolytique et plus volontiers neutropénie) reste anecdotique et de mécanisme inconnu. Une seule publication fait état d'une neutropénie récidivante avec 2 IPPs différents.

Conséquences possibles de l'effet pharmacologique

L'hypochlorhydrie liée à un traitement prolongé pourrait favoriser la prolifération de germes pathogènes et des complications infectieuses. Deux méta-analyses (plus de 300.000 patients) ont confirmé que les IPP sont associés à une augmentation d'environ

Dans ce numéro :

Editorial	1
Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : quoi de neuf ?	1-2
Antipsychotiques de seconde génération et allaitement	2-3
La méthoxétamine : une petite nouvelle qui fait parler d'elle	3
Intoxications médicamenteuses volontaires chez la femme enceinte	4
Fiche technique : Médicaments et réactions d'hypersensibilité : rôle des sensibilisations croisées	

70% du risque de colite à *Clostridium difficile*, risque encore majoré en cas d'association avec un antibiotique. Un risque plus faible, mais de même nature, noté avec les autres anti-sécrétoires (anti-H2) est en faveur de cette association et du mécanisme physiopathologique avancé. En revanche, l'augmentation du risque de pneumopathies communautaires reste controversé. Si une méta-analyse conclut à une augmentation modeste du risque (environ 30%) avec un effet dose-dépendant évocateur, elle retrouve à l'inverse un risque plus important pour les traitements courts (<30 jours), suggérant une association coïncidente. Cette hypothèse est renforcée par l'identification, dans certaines études, d'associations statistiques variées entre la prise d'IPP et des pathologies n'ayant pas de lien évident entre elles ou non expliquées par les effets pharmacologiques des IPP (p.e. infections urinaires, thromboses veineuses, infections cutanées...), ce qui suggère plutôt un rôle prépondérant du terrain sous-jacent.

L'inhibition de la pompe à proton des ostéoclastes, démontrée in vitro, et l'influence des modifications du pH gastrique sur l'absorption du calcium, ont fait rechercher une augmentation du risque de fracture, liée à la prise prolongée d'IPP. Si les biomarqueurs du métabolisme calcique et osseux n'étaient pas modifiés dans une étude, ces résultats sont à pondérer car il s'agissait de patients jeunes, exposés seulement 3 mois à un IPP. Les méta-analyses montrent une augmentation d'environ 30% du risque de fracture, mais soulignent l'hétérogénéité des études et les discordances selon les doses et la localisation des fractures, ce qui rend ces résultats très incertains.

Interactions médicamenteuses : réfutation et confirmation

La diminution de l'effet antiagrégant plaquettaire du clopidogrel par l'oméprazole, objectivé ex vivo, a été attribué à une diminution de la formation de son métabolite actif par l'IPP. Ce constat a conduit à s'interroger sur les conséquences cliniques de cette inefficacité potentielle. Le surcroît d'évènements thrombotiques chez les patients prenant conjointement un IPP et du clopidogrel retrouvé dans les premières études pharmaco-épidémiologiques était en faveur de cette hypothèse, mais ces résultats n'ont pas été confirmés par des études plus robustes, dont un essai clinique randomisé (clopidogrel avec ou sans oméprazole) qui retrouve en outre un bénéfice de l'association sur la réduction du risque hémorragique gastro-intestinal. De plus, l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire constatée chez des patients recevant des IPP sans antiagrégant suggère plutôt l'importance du terrain ou de facteurs confondants liés à leur pathologie sous-jacente. Cette interaction a été supprimée du thésaurus de l'ANSM.

En revanche, plusieurs publications confirment que les IPP peuvent majorer la toxicité des fortes doses de méthotrexate et de son métabolite en retardant leur élimination. L'association d'un IPP au méthotrexate haute dose est donc déconseillée, et une substitution par un anti-H2 est préférable.

En conclusion, le faible risque d'effet indésirable avec les IPPs ne doit pas faire oublier les questions qui persistent sur les risques en cas de traitement prolongé, ce qui justifie de bien peser la pertinence d'un renouvellement régulier de ces prescriptions.

T. Vial, A. Gouraud

Antipsychotiques de seconde génération et allaitement

La question de la compatibilité d'un traitement antipsychotique avec l'allaitement se pose lors de l'accouchement d'une femme traitée pendant sa grossesse (environ 1 grossesse/1000) ou lors de l'instauration d'un nouveau traitement en cas de psychose du post-partum (incidence 0,1 % à 0,2 %). L'utilisation croissante des antipsychotiques de seconde génération chez la femme enceinte justifie une analyse des données disponibles.

Le passage de l'**olanzapine** dans le lait a été démontré, mais il est très faible. Chez 14 patientes recevant de 2,5 à 15 mg/j, la dose moyenne ingérée par le nouveau-né a été estimée à 1% de la dose maternelle ajustée au poids (DMAP) et à 4% pour un traitement maternel de 20 mg/j (dose thérapeutique maximale). Sur le suivi clinique d'environ 60 enfants exposés à l'olanzapine via le lait maternel, il faut retenir 2 cas de somnolence et 2 cas de prise de poids insuffisante, potentiellement attribuables à l'olanzapine. Cependant, une étude cas témoin comparant le développement moteur et staturo-pondéral d'enfants de mères traitées par l'olanzapine en post-partum n'a pas retrouvé de différence significative selon qu'ils avaient ou non été allaités. **En conclusion, on peut considérer qu'un traitement par olanzapine est compa-**

tible avec l'allaitement à condition de vérifier la courbe de croissance et l'absence de signes de sédation chez le nouveau-né.

Les données sur la **rispéridone** sont peu nombreuses. En raison d'une variabilité génétique de son métabolisme, sa demi-vie varie de 3 à 17 h et celle de son métabolite actif est proche des 24 h. Chez 6 mères recevant de 1 à 6 mg/j, les dosages de rispéridone et de son métabolite dans le lait ont permis d'estimer qu'un enfant allaité recevrait en moyenne 4,5 % (2,2 à 5,7 %) de la DMAP. Un dosage sanguin réalisé chez 4 de ces enfants ne retrouvait un taux détectable du métabolite à 0,1 µg/L que chez un seul. Aucun effet indésirable n'a été rapporté au cours du suivi de 6 nourrissons allaités. **Malgré ces données limitées, il semble possible d'initier un allaitement chez une femme déjà traitée, mais il faut préférer l'olanzapine si le traitement doit être débuté après l'accouchement.**

L'étude du passage de la **quétiapine**, réalisé chez 18 femmes recevant de 25 à 400 mg/j, montre que son pic lacté se situe 1 heure après la prise, puis décroît rapidement. Quantitativement, le

passage dans le lait est très faible. L'exposition d'un nouveau-né allaité est estimée entre 0,1% de la DMAP pour des doses maternelles < 200 mg/j et 1,5% pour des doses de 400 mg/j. Le taux plasmatique de quétiapine chez un nourrisson dont la mère recevait 400 mg/j, représentait toutefois 6% du taux maternel, ceci ayant été attribué à une immaturité du métabolisme CYP3A4-dépendant du nouveau-né. De plus, toutes ces valeurs ne tiennent pas compte de la présence éventuelle de norquétiapine, le métabolite actif. Le suivi clinique de 13 enfants allaités n'a cependant pas mis en évidence d'effet indésirable attribuable à la quétiapine. **Ces données préliminaires suggèrent que la quétiapine est utilisable au cours de l'allaitement en respectant par précaution un délai de 2 h entre la prise et la tétée afin d'éviter le pic lacté, et en évitant de traiter l'enfant par un inhibiteur puissant du CYP3A4** (p.e. clarithromycine, érythromycine, nelfinavir, ritonavir).

Seulement 3 cas publiés indiquent un faible passage de l'**aripiprazole** ou de son métabolite actif, avec une exposition via le lait estimée à moins de 1% de la DMAP (posologie 15 mg/j). Après 3 mois d'allaitement, le développement et la

croissance d'un nouveau-né étaient normaux. **Ces données limitées ne justifient pas de contre-indiquer l'allaitement chez une femme traitée, mais imposent un suivi rapproché d'un enfant allaité.**

Les concentrations de **clozapine** dans le lait n'ont été mesurées que dans un seul cas et étaient supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles avec une dose estimée reçue par le nouveau-né de 7% de la DMAP. Surtout, 3 des 5 nourrissons allaités ayant fait l'objet d'un suivi ont présenté des complications potentiellement attribuables au traitement maternel (sommolence, agranulocytose, retard de développement du langage). **L'allaitement est donc déconseillé chez une femme sous clozapine.**

En conclusion, les antipsychotiques de seconde génération, à l'exception de la clozapine, sont compatibles avec un projet d'allaitement sous réserve des précautions mentionnées ci-dessus pour chacun d'entre eux, de l'état de santé initial de l'enfant et de la capacité de son entourage à mettre en place une surveillance clinique attentive.

M. Chappuy, A. Gouraud

La méthoxétamine : une petite nouvelle qui fait parler d'elle

Le VIGItox n°48 abordait le vaste thème des nouvelles drogues de synthèse qui sont destinées à contourner la législation en vigueur, tout en conservant les effets pharmacologiques recherchés avec des molécules semblables à celles classées comme produits illicites. La méthoxétamine, identifiée pour la première fois en Europe en 2010, illustre parfaitement ce phénomène.

La méthoxétamine est une arylcyclohexylamine, de structure proche de celle de la phencyclidine et de la kétamine. Les quelques modifications apportées lui confèreraient une plus grande lipophilie que celle de la kétamine. Ses effets dissociatifs (notamment anesthésie et analgésie sans perte de conscience), de même nature que ceux de la kétamine, seraient plus prolongés et d'apparition plus retardée. Il n'existe aucune donnée pharmacologique ou toxicologique animale ou humaine mais, du fait de son analogie avec la kétamine, on peut supposer qu'elle antagonise les récepteurs NMDA et inhibe la recapture de la dopamine. D'autres interactions avec divers neurotransmetteurs sont toutefois suspectées.

En raison de son apparition récente, nous n'avons que peu d'information quant à ses effets chez l'Homme. Les premières données ont été rapportées via des forums d'usagers décrivant leur propre expérience face à une substance souvent présentée comme une alternative légale à la kétamine et, de surcroît, mieux tolérée que cette dernière sur le plan urinaire. Si aucune atteinte du tractus urinaire ou de la vessie n'a encore été rapportée avec la méthoxétamine, le recul disponible ne permet pas de confirmer cette allégation. Les cas publiés, relatant sa consommation par voie orale, sniffée ou injectable,

font état de troubles neurologiques (mydriase, somnolence, confusion ou agitation, état dissociatif ou atteinte cérébelleuse) et de manifestations sympathomimétiques (tachycardie et hypertension). Un décès a été enregistré en Suède avec, à l'analyse toxicologique, une concentration sanguine élevée de méthoxétamine, la présence de cannabinoïdes de synthèse et un taux thérapeutique de venlafaxine. Dans un cas rapporté au CEIP de Lyon, des convulsions ont fait suite à l'inhalation des vapeurs dégagées après combustion sur une feuille de papier d'aluminium.

La méthoxétamine est proposée par un nombre croissant de sites de vente sur internet (de 14 à 68 sites respectivement répertoriés en janvier 2011 et janvier 2012). Elle est généralement vendue comme un produit chimique destiné à la recherche (research chemical) avec de pseudo-mises en garde telles que «non destiné à la consommation humaine». Bien que sa détection et son dosage par chromatographie soient accessibles dans certains laboratoires hospitaliers, son identification dans les liquides biologiques n'est pas réalisée en routine, contribuant ainsi à la méconnaissance du nombre réel d'intoxications.

En France, la méthoxétamine, dont la présence sur le territoire a bien été confirmée en 2011, n'a pas de statut juridique. L'ampleur de sa diffusion, comme celle de sa dangerosité, restent mal évaluées. L'ANSM, via le réseau des CEIP, assure le recensement des cas afin de prendre les mesures adaptées. Votre implication est essentielle.

A. Boucher

Intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) chez la femme enceinte

En raison de leurs caractéristiques démographiques, les femmes enceintes représentent une population prédisposée aux IMV. En outre, certaines IMV sont pratiquées dans un but abortif.

Une seule étude a suggéré une augmentation du risque de fausse couche, et une autre indique un taux élevé d'échec péri-implantatoire en cas d'IMV survenue avant tout signe clinique de grossesse.

Plusieurs études épidémiologiques ne montrent pas d'augmentation globale du risque de malformation après une IMV au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Parmi les malformations rapportées, la date d'exposition au moment de l'IMV ne coïncidait que rarement avec la période à risque pour la malformation concernée. Il existe encore moins de syndrome malformatif typique d'un tératogène connu. Cependant, les médicaments les plus fréquemment impliqués sont souvent des psychotropes (surtout benzodiazépines en France) et le paracétamol pour lesquels il n'existe pas de risque tératogène avéré. De plus, même si l'influence de la dose est un facteur de risque pour certains médicaments, comme le valproate de sodium, une prise ponctuelle chez une patiente non traitée minimise le risque d'une coïncidence avec la période de sensibilité de l'organe cible. Une publication rapporte néanmoins un cas de spina bifida après une intoxication par la carbamazépine entre les 3^{ème} et 4^{ème} semaines de grossesse, un lien pouvant être suggéré en raison de la période d'exposition et des risques connus de ce médicament.

Le risque foeto-toxique est inhérent aux IMV survenant au-delà de 12 semaine d'aménorrhée (SA). A l'exception des psychotropes, de l'aspirine et de l'ibuprofène, très peu de données existent pour les médicaments dont la fœtotoxicité est démontrée (comme les IEC).

* Un surdosage par psychotropes à proximité du terme expose à un risque fœtotoxique qui traduit l'imprégnation du nouveau-né. Les manifestations possibles dépendent du psychotrope concerné et peuvent inclure hypotonie, hyperexcitabilité, dépression respiratoire et convulsions. *A contrario*, le risque de syndrome de sevrage n'est pas validé en l'absence de traitement maternel chronique.

* Pour les antalgiques, le risque hépatotoxique fœtal lié à une intoxication maternelle par paracétamol n'est que théorique et reste non confirmé. Une extraction fœtale n'est donc pas justifiée, sauf en cas de mise en jeu du pronostic vital maternel (cf VIGItox n°47).

* Le risque de l'aspirine s'explique par une concen-

tration plasmatique fœtale environ 1,5 fois plus élevée que celle de la mère, l'acidité relative du milieu fœtal augmentant la diffusion et l'accumulation des acides faibles. En l'absence de respiration pulmonaire chez le fœtus, l'acidose fœtale liée à l'intoxication salicylée est en relation avec son action découplante sur les phosphorylations oxydatives et n'est pas corrélée à l'acidose maternelle. A cette action toxique majeure, s'ajoute une altération de la coagulation fœtale. Les conséquences de cette intoxication sont la mort *in utero* et le risque d'hémorragie intra-cérébrale qui doivent conduire à envisager l'extraction d'un fœtus viable. Ce geste doit être mis en regard du risque lié aux troubles de la coagulation maternelle, des conséquences d'une éventuelle grande prématurité et enfin, des possibilités limitées de prise en charge de l'intoxication du nouveau-né. Les techniques d'épuration extra-rénales visent surtout à corriger une acidose sévère mais sont d'accès très limité chez le nouveau-né, *a fortiori* chez le prématuré. Par ailleurs, une exanguino-transfusion pratiquée sur un nouveau-né à terme s'est révélée inefficace sur l'élimination de l'aspirine. Le recours systématique à une hémodialyse très précoce chez la mère, ceci afin de limiter la diffusion materno-fœtale du toxique, est théoriquement séduisant mais son intérêt n'est pas documenté.

* Une série de 24 enfants nés de mère ayant fait une tentative de suicide avec de l'ibuprofène, après le 1^{er} trimestre de la grossesse, ne fait état d'aucune atteinte fonctionnelle rénale à la naissance.

En cas d'IMV au 1^{er} trimestre, un éventuel risque malformatif ne semble devoir être évoqué que pour un tératogène connu et si l'exposition survient pendant la période de sensibilité des organes cibles identifiés pour cette substance. En période fœtale, et à l'exception de l'aspirine, le pronostic dépend des complications maternelles qui doivent être prises en charge de façon optimale pour limiter les conséquences fœtales d'un bas débit, d'une hypoxie ou de convulsions. Le recours à certains antidotes est justifié si la sévérité de l'intoxication maternelle le nécessite, même si, à l'exception de la NAC, aucune évaluation au cours de la grossesse n'est disponible. En l'absence d'indication maternelle, aucun antidote (à l'exception des chélateurs dans les intoxications aiguës par les métaux lourds) n'est indiqué pour prévenir un hypothétique risque fœtal.

C. Payen

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 VIGtoX

VIGtoX n°50, Janvier 2013

MÉDICAMENTS ET RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ : RÔLE DES SENSIBILISATIONS CROISÉES

Fiche Technique
de Pharmacovigilance

La plupart des médicaments peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité. Malgré l'absence de donnée épidémiologique fiable, on admet que ces réactions représenteraient une part notable (10 à 20 % ?) des effets indésirables médicamenteux. Cette fréquence amène souvent à évoquer l'hypothèse d'une sensibilisation croisée entre 2 molécules proches.

Immuno-allergie vs. pseudo-allergie

Les réactions d'hypersensibilité relèvent de 2 situations pathogéniques bien différentes : l'hypersensibilité à médiation immunologique (ou «immuno-allergie») qui met en jeu les capacités de reconnaissance et de mémoire du système immunitaire et, l'hypersensibilité à médiation non-immunologique (ou «pseudo-allergie») due à la libération des mêmes médiateurs, mais par des mécanismes uniquement pharmacotoxicologiques. Dans le premier cas, un contact sensibilisant préalable est indispensable pour évoquer la survenue d'une réaction immuno-allergique après un contact ultérieur (mais pas forcément le suivant) avec le même antigène.

En l'absence de contact antérieur, et en raison des mécanismes hautement spécifiques de reconnaissance et de mémoire immunologique, seule une sensibilisation croisée avec une molécule très proche peut conduire à une telle réaction. C'est pourquoi, contrairement à l'idée reçue, ces réactions croisées sont, en pratique, tout à fait exceptionnelles. En cas de réactions pseudo-allergiques, la mise en jeu du même mécanisme pharmacotoxicologique peut en revanche expliquer la survenue de réactions similaires avec des médicaments de la même famille : les réactions croisées entre aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens sont l'illustration. La structure chimique de ces molécules est suffisamment différente pour exclure toute sensibilisation, tandis qu'elles exercent un effet proche sur la production de leucotriènes, médiateurs impliqués dans les réactions observées.

Groupement aminé en para

Les réactions immuno-allergiques reposant sur une sensibilisation croisée entre 2 molécules porteuses d'un groupement aminé en para sont bien connues. Même si le mécanisme intime en est encore discuté, il est admis que ces molécules

sont biotransformées en métabolites réactifs qui jouent le rôle d'haptènes en se liant de manière solide (essentiellement covalente) à des protéines porteuses pour devenir immunogéniques et induire une sensibilisation. Lors d'un nouveau contact avec la même molécule ou une autre portant un groupement aminé en para, les mécanismes de reconnaissance immunologique conduisent à une réaction clinique d'hypersensibilité (choc anaphylactique, asthme, eczéma de contact...). De nombreux cas de réactions croisées ont été rapportés avec des molécules ayant des utilisations très variées : anesthésiques locaux à fonction ester comme les dérivés de l'acide para-amino-benzoïque (benzocaïne, procaïne, tétracaïne), mais pas les anesthésiques locaux de type amide (lidocaïne, prilocaïne, mepivacaïne), sulfamides (antibactériens ou hypoglycémiques, sans oublier le furosémide qui, chimiquement, est un sulfamide), produits de teinture capillaire (para-phénylène-diamine, para-toluène-diamine), colorants textiles ou alimentaires (para-amino-azobenzène, amino-azotoluène)... On peut ainsi se sensibiliser à un produit de teinture capillaire (responsable par ailleurs de l'asthme des coiffeuses) et présenter un choc anaphylactique dans les minutes qui suivent une première injection de furosémide.

Cetuximab et viande rouge

Le cetuximab (Erbix[®]) est un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de cancers colorectaux et de la tête et du cou. Des réactions sévères d'hypersensibilité ont été décrites chez 1 à 20% des patients traités. Leur survenue dès la première injection intraveineuse conduisait logiquement à ne pas retenir l'hypothèse d'une réaction immuno-allergique, bien que le tableau clinique soit très évocateur d'une réaction anaphylactique à IgE. Des tests spécifiques ont permis de révéler l'existence d'anticorps IgE anti-cetuximab chez ces patients, mais aussi chez des témoins n'ayant jamais reçu le cetuximab. Il s'est avéré que ces IgE étaient dirigées contre un oligosaccharide de la chaîne lourde du cetuximab : le galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal). La démonstration d'une sensibilisation antérieure à l'alpha-gal rendait donc possible le diagnostic de réaction immuno-allergique induite dès la première administration de cetuximab. Restait à déterminer l'origine de cette sensibilisation. On a pu démontrer le rôle de l'alpha-gal dans les rares cas d'allergie à la viande rouge qui

se manifestent par des réactions de type anaphylactique, retardées de quelques heures après la consommation. La boucle semblait bouclée : la sensibilisation par le biais de la viande rouge conduirait à l'apparition d'IgE anti-alpha-gal responsables des réactions anaphylactiques dues au cetuximab. On a même proposé d'utiliser le cetuximab comme allergène pour les tests cutanés du diagnostic d'allergie à la viande rouge. Cependant, la fréquence très variable des réactions induites par le cetuximab reste mal élucidée : traduit-elle simplement la variabilité géographique de l'allergie à la viande rouge (notamment entre le Nord-Est et le Sud des Etats-Unis) ? Une autre hypothèse suppose une sensibilisation à l'alpha-gal consécutives aux piqûres par certaines tiques et conduisant soit à une allergie à la viande rouge, soit à une réaction anaphylactique au cetuximab, dans les 2 cas par le biais d'IgE anti-alpha-gal préexistantes. La question n'est toujours pas tranchée.

Pholcodine et curares

L'incidence des réactions anaphylactiques per-anesthésiques a été récemment estimée à 184 cas/million de personnes exposées en France, les curares en étant la première cause. Le rôle d'IgE dirigées contre les curares a été largement démontré par les bilans allergologiques réalisés à distance de l'accident. Cependant, la réaction anaphylactique survient lors de la première administration d'un curare chez 75% des patients. Force est donc d'évoquer le rôle d'une sensibilisation croisée. Diverses hypothèses ont été proposées. La première, dans les années 1980, était basée sur des études de relation structure/activité suggérant la possibilité d'une sensibilisation croisée par le biais d'ions ammoniums quaternaires et amines tertiaires, retrouvés à la fois dans les molécules de curares et dans divers produits alimentaires, cosmétiques et désinfectants très répandus, permettant au passage de proposer une explication à l'incidence plus élevée d'environ 30% des réactions anaphylactiques aux curares chez la femme. Cette hypothèse n'a jamais reçu de confirmation convaincante, pas plus d'ailleurs que le rôle parfois évoqué d'une sensibilisation croisée par le biais de la phosphorylcholine, présente dans les parois de certains nématodes, helminthes et champignons microscopiques.

L'hypothèse d'une sensibilisation croisée avec la pholcodine, dérivé morphinique utilisé pour ses propriétés antitussives et dont la structure comporte 2 ammoniums quaternaires, est évoquée depuis peu. La constatation d'une incidence de réactions anaphylactiques aux curares 10 fois plus élevée en Norvège qu'en Suède, a conduit à rechercher une explication. Il s'est avéré que la pholcodine était le seul produit encore utilisé en Norvège et possédant des épitopes ammoniums quaternaires susceptibles d'induire une sensibilisation avant administration de curares. Des IgE anti-ammoniums quaternaires ont été retrouvés chez 5 à 10% des norvégiens testés, mais aucun chez les suédois. Cette différence pouvait s'expliquer par le retrait du marché suédois des spécialités à base de pholcodine en 1989, mesure prise par la Norvège en 2007. Une étude a alors permis de mettre en évidence, dans la population norvégienne, une diminution rapide de la pré-

valence des IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires en moins de 2 ans et une diminution des cas de réactions anaphylactiques aux curares après la 3^{ème} année. En 2011, sur la base de ces résultats, l'Afssaps a décidé de restreindre l'utilisation des spécialités contenant de la pholcodine, tandis que l'agence européenne du médicament (EMA) considérait que le lien entre exposition à la pholcodine et sensibilisation aux ammoniums quaternaires n'était pas suffisamment établi. On peut raisonnablement conclure que le mécanisme de la sensibilisation aux curares n'est pas élucidé et que des facteurs environnementaux, qui restent à mieux déterminer, sont susceptibles d'interférer dans la survenue de cette sensibilisation.

Conclusion

Les sensibilisations croisées à l'origine de réactions d'hypersensibilité médicamenteuses sont exceptionnelles. Cela tient avant tout aux mécanismes de reconnaissance et de mémoire immunologiques mis en jeu, qui sont extraordinairement spécifiques (n'oublions pas qu'ils permettent de discriminer 2 grosses molécules qui ne diffèrent éventuellement que par la présence ou l'absence d'un groupement chimique, ce qui est couramment mis à profit pour développer des méthodes de dosage). Les réactions croisées entre molécules porteuses d'un groupement aminé en para sont sans doute une exception à cette règle. A l'opposé, les 30 années de recherche sur les sensibilisations croisées entre ammoniums quaternaires illustrent la difficulté de cette question ; tout comme les réactions croisées entre bêta-lactamines : le risque d'hypersensibilité à une pénicilline ou une céphalosporine est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de réaction à une autre bêta-lactamine, sauf dans le cas des céphalosporines de 3^{ème} génération, probablement parce leur structure chimique diffère un peu plus de celle des autres bêta-lactamines. Enfin, le cas exemplaire du cetuximab montre qu'un phénomène complètement inattendu est toujours possible ce qui doit conduire à rester vigilant et ouvert à des explications pathogéniques pourtant a priori improbables.

J. Descotes

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox