



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Une molécule
banale a-t-elle
modifié le cours
de l'Histoire ?

P.2

Quand fleurit
(trop
précocement) la
colchicine

P.3

Outenza®
(capsaïcine) et
risque de brûlures
du second degré

P.5

Hypothermie sous
antipsychotiques: un
effet méconnu à ne
pas négliger !

P.7

L'énigme de la Pharmacovigilance

Sylvie Favrelière, Centre de pharmacovigilance de Poitiers

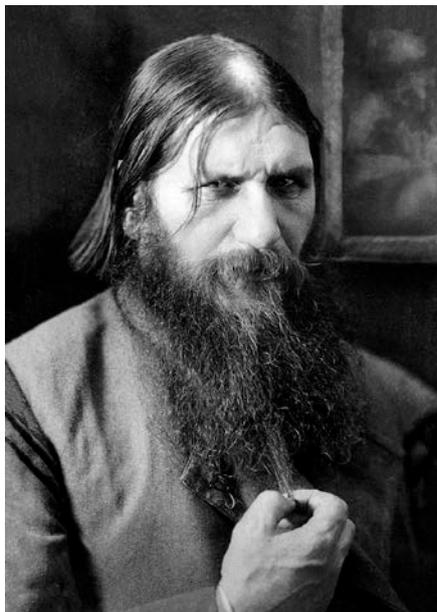
Mme X, atteinte de sclérose en plaques rémittente récurrente, débute une grossesse alors qu'elle est traitée par TYSABRI® (natalizumab) 300 mg en perfusion mensuelle depuis 1 an.

Les perfusions de TYSABRI® sont poursuivies jusqu'au 8ème mois de grossesse. Elle accouche d'un enfant né à 40 SA et 6 jours. Le poids est de 5875 g, score d'Apgar (7, 10, 10). Le bilan biologique révèle une thrombopénie à 22 G/L isolée. Au niveau cutané, il présente une bosse séro sanguine, sans signe de gravité et des pétéchies aux membres inférieurs et sur le palais. Un fond d'œil montre la présence d'hémorragies rétiniennes bilatérales type pétéchies. L'évolution sera rapidement favorable après transfusion d'un culot plaquettaire.

Qu'en pensez-vous ? Aurait-elle dû poursuivre son traitement pendant sa grossesse ou au contraire l'arrêter ?

Une molécule banale a-t-elle modifié le cours de l'Histoire ?

Hélène et Marc Géniaux, Centre de pharmacovigilance de Limoges



Au début du 20^e siècle, à la veille de la première guerre mondiale et de la révolution bolchevique, pendant que les chimistes allemands et français se disputent la paternité de la synthèse de l'acide acétylsalicylique (« aspirine »), mis sur le marché par la firme Bayer en raison de ses propriétés fébrifuges et antalgiques (tout en sous-estimant ses effets digestifs), un obscur moine sibérien, Grigori Raspoutine, illuminé et thaumaturge, au visage dévoré par une barbe hirsute, chemine vers Saint-Petersbourg répandant des miracles sur son passage.

C'est là qu'un enfant se bat contre une maladie génétique incurable, l'hémophilie, le tsarévitch Alexis héritier du trône impérial Russe. Il doit ce calvaire à sa lointaine aïeule la reine Victoria porteuse asymptomatique du gène et qui le transmet à nombre de dynasties régnantes européennes

Désespérée, la famille impériale est à la recherche d'un projet thérapeutique. Par ce biais, Raspoutine réussit à

s'introduire dans la famille impériale et à convaincre la tsarine de faire table rase de toutes prescriptions académiques antérieures - parmi lesquelles figurait l'aspirine, au profit d'une médecine naturelle qui, contre toute attente, entraîne une amélioration notable et inexplicable des symptômes : ecchymoses, hématomes et hémarthroses. Il conforte ainsi sa présence quasi permanente auprès du tsar et son immixtion croissante dans la politique russe. Son rôle dans le déclenchement de la guerre et de la révolution bolchevique reste l'objet de débats entre historiens et peut faire le lit de toutes les uchronies. Mais la prise de connaissance par l'opinion publique de toutes ses turpitudes peut raisonnablement faire pencher les hypothèses dans ce sens et convoquer l'aspirine au tribunal de l'histoire.

Que savait-on à cette époque des effets indésirables de l'aspirine et de leurs mécanismes physiopathologiques ? Raspoutine pouvait-il savoir que l'arrêt de l'aspirine améliorerait l'état du jeune tsar en limitant ses effets hémorragiques. Non assurément !

La première publication sur les effets indésirables associés à l'aspirine remonte à 1911 ; Brown signale à la rédaction de la prestigieuse revue Lancet, la survenue d'une impressionnante urticaire après la prise d'aspirine *"son visage était si gonflé qu'il était à peine reconnaissable, les lèvres étaient immensément gonflées, les fentes palpébrales étaient fermées en raison de l'œdème des paupières, la langue était tellement élargie qu'elle ne pouvait pas sortir et il était incapable d'articuler"*. Téméraire, il osa, pour confirmer son hypothèse, la réintroduire chez ce malade à plus faible dose et observa la récurrence de l'urticaire (1).

A la fin des années 1930, c'est sa toxicité digestive, sous-estimée lors des premières décennies de son utilisation, qui sera documentée avec l'endoscopie (2) : *« la remarquable constance avec laquelle on observe une inflammation de la muqueuse gastrique à la suite de traitements par l'aspirine doit attirer l'attention, d'autant qu'elle s'observe indépendamment du pH gastrique »*.

Ce n'est que dans les années 1950 que les effets hémorragiques de l'aspirine apparaissent dans la littérature scientifique avec des publications d'accidents après amygdalectomies mais aussi d'hémorragies spontanées, en particulier, digestives (3-4).

Pour ce qui est du versant physiopathologique, il faudra attendre les travaux de John Vane à la fin des années 60 qui expliqua l'effet des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (notamment de son chef de file, l'aspirine) par leur action sur une enzyme, la cyclo-oxygénase (COX) et par l'inhibition de la production de la prostacycline et du thromboxane (5-6). Cette

découverte sera à la base de l'utilisation à faible dose de l'aspirine pour la prévention des accidents cardiovasculaires transformant ainsi l'effet secondaire en un effet désirable !

Références :

- (1) Brown A. Note on a toxic effect of aspirin. Lancet 1911 ; 178 : 761
- (2) Douthwaite A *et al.* Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. Lancet 1938 ; 232 : 1222-5
- (3) Neivert H. Acetylsalicylic acid and bleeding from the tonsillar wound. Arch Otolaryngol 1948 ; 47 : 425
- (4) Modell W *et al.* Intestinal bleeding associated with acetylsalicylic acid. J Am Med Assoc 1951 ; 147 : 124-6
- (5) Vane J *et al.* Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by anti-inflammatory drugs. Nature 1969 ; 223 : 29-35
- (6) Vane JR. *et al.* Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for Aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971;231:232-5

Quand fleurit (trop précocement) la colchicine : fausse annonce mais vrai danger !

Hélène Géniaux, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Récemment on a vu fleurir la colchicine sur les réseaux sociaux et dans les médias pour le traitement de la COVID-19. Certains médecins évoquent même publiquement sa bonne "tolérance", sa "maniabilité" et même, son innocuité associée à l'azithromycine ! Qu'en est-il vraiment ? Petit point pharmacologique.

La colchicine est un alcaloïde extrait d'une plante, le colchique et appartient à la famille des « **poisons du fuseau** ». C'est donc un **antimitotique** : elle bloque la division cellulaire, ce qui explique notamment sa toxicité digestive et hématologique (les cellules gastriques et de la moelle osseuse sont des cellules à forte division cellulaire).

La colchicine n'est pas un médicament maniable ! Médicament à **marge thérapeutique étroite**, toute variation de sa concentration dans l'organisme, même légère, peut entraîner des effets indésirables, potentiellement graves. En d'autres termes, la concentration thérapeutique est proche de la concentration toxique. La colchicine est éliminée par voie rénale et sa demi-vie d'élimination peut dépasser 30 heures, notamment chez le sujet âgé. De plus, il n'existe, à ce jour, pas d'antidote disponible de la colchicine et c'est une molécule non dialysable.

Plusieurs situations apparaissent particulièrement à risque et nécessitent une vigilance extrême :

- chez le **sujet âgé**, l'intoxication peut survenir même à posologie faible.
- chez un **patient insuffisant rénal**, l'intoxication peut survenir même à posologie faible et la colchicine est **contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère** (clairance < 30 ml/min).

La **survenue de troubles digestifs**, tels que des vomissements ou une diarrhée, n'est pas un effet indésirable banal chez un patient sous colchicine, c'est un **signe de surdosage** : ne le négligez pas ! Le premier réflexe doit être l'arrêt du traitement ou éventuellement la diminution de posologie.

Enfin, la colchicine expose à **de nombreuses interactions médicamenteuses**. Substrat du cytochrome P450 3A4 et de la protéine d'efflux "glycoprotéine P" ou Pgp, elle est **notamment contre-indiquée avec tous les macrolides** sauf la spiramycine (*i.e.* télithromycine, azithromycine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine) et **avec la pristinaamycine**. Ces antibiotiques sont des inhibiteurs du CYP3A4 et de la Pgp, protéines en charge du métabolisme et de l'élimination de la colchicine. Ils augmentent ainsi les concentrations plasmatiques de la colchicine, exposant le patient à **un risque de surdosage** (diarrhée, vomissement, choc, aplasie médullaire) **potentiellement fatal** !

Fin janvier 2021, à grand renfort de communiqué de presse (1), une équipe canadienne annonce des résultats prometteurs quant à l'utilisation de colchicine pour le traitement de la COVID-19. Jusqu'alors les quelques études publiées sur le sujet comportaient des biais majeurs ou étaient négatives (2-4). A y regarder de plus près, l'étude, non encore publiée mais dont la pré-

prépublication est accessible (5), est beaucoup moins convaincante qu'annoncée. L'étude canadienne porte sur 4 488 patients diagnostiqués positifs au Covid-19 et dont l'état de santé ne nécessitait pas d'être hospitalisés au début du protocole (donc peu graves). Répartis entre six pays, ils étaient suivis à domicile. Pendant 30 jours, la moitié a reçu un placebo et l'autre de la colchicine. Le critère d'évaluation principal, critère composite associant mortalité et hospitalisation (très discutable au vu de la mortalité attendue dans l'essai) se révèle **finalement non significatif** (odds ratio à 0,79 ; IC95 % [0,61 - 1,03]). De plus, lorsqu'on calcule le "number needed to treat" (NNT) soit le nombre de patients qu'il faut traiter pour éviter un événement (ici une hospitalisation), il est de 71. Le nombre de patients à traiter pour avoir un effet indésirable ou "number needed to harm" (NNH) s'élève lui à 11,5. Est-il légitime d'utiliser un poison du fuseau pour éviter une hospitalisation à des patients non sévères et leur faire courir le risque d'événements indésirables pouvant être graves (diarrhée, vomissements, atteinte hématologique) ? Assurément non !

Au total, en l'état actuel des connaissances, **l'efficacité de la colchicine dans la prévention ou le traitement des infections à COVID-19 n'a pas été démontrée**. Son utilisation ne peut donc pas être recommandée au vu des données actuelles pour le traitement de la COVID-19. En revanche, **sa toxicité est, elle, bien connue**. Cette floraison était définitivement bien trop précoce !

Références :

- (1) Communiqué du 23 janvier 2021. La colchicine réduit le risque de complications liées à la COVID-19. 23 Janvier 2021 <https://www.icm-mhi.org/fr/salle-presse/nouvelles/colchicine-reduit-risque-complications-liees-covid-19>
- (2) Reyes AZ *et al.* Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*, Novembre 2020. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219174>
- (3) Pinzon MA *et al.* Clinical Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia Treated with Corticosteroids and Colchicine in Colombia. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobial, (en évaluation)* <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-94922/v1>
- (4) Defteros SG *et al.* Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, Juin 2020. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
- (5) Tardif JC *et al.* Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1>

Qutenza® (capsaïcine) et risque de brûlures du second degré

Kilian Trin, Justine Perino, Ghada Miremont-Salamé, Pernelle Noize, Centre de pharmacovigilance de Bordeaux

Extraite des piments, la capsaïcine est le composé chimique responsable de la brûlure en bouche lorsque l'on mange des aliments épicés. Très souvent employée en alimentation pour la confection de condiments tels que la sauce piquante ou le Tabasco®, elle l'est aussi en médecine.

La capsaïcine est utilisée comme principe actif dans plusieurs médicaments, dont le baume Saint-Bernard® pour les douleurs articulaires locales, ou Zostrix® pour les douleurs neuropathiques. La capsaïcine est également utilisée en instillations intravésicales pour le traitement de l'hypersensibilité ou l'hyperactivité vésicales (1). La capsaïcine possède des propriétés anesthésiques locales et antalgiques grâce à son action agoniste des récepteurs TRPV1, pour Transient Receptor Potential Vanilloid type 1 (2). Ces récepteurs se situent au niveau de l'extrémité périphérique des neurones sensitifs de petit diamètre au niveau de la peau, des muqueuses et du système nerveux central. Dans un premier temps, la capsaïcine active de façon réversible les nocicepteurs cutanés exprimant les récepteurs TRPV1, entraînant une libération de neuropeptides vasoactifs. Cette action est à l'origine des effets fréquemment décrits tels que douleur, érythème, prurit, gonflement, sécheresse, *etc.* au site d'application des médicaments à base de capsaïcine (2). Dans un second temps, la capsaïcine entraîne une désensibilisation des nocicepteurs cutanés à divers stimuli et soulage ainsi la douleur.

Qutenza® se présente sous la forme d'un patch cutané de 14 x 20 cm contenant 179 mg de capsaïcine (3). Il a reçu une AMM centralisée en mai 2009 pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la douleur. En France, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) a jugé son Service Médical Rendu (SMR) modéré dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées chez les adultes non diabétiques, en association avec d'autres médicaments antalgiques, et insuffisant dans les autres situations cliniques (4). De plus, son Amélioration du SMR est considérée comme insuffisante (3). Son utilisation est réservée à l'usage hospitalier (4) et les conditions d'utilisation sont encadrées : salle bien ventilée, personnel formé et équipé avec port de lunettes, de masques et de gants en nitriles. En effet, une exposition accidentelle peut entraîner, de façon transitoire, érythème et sensation de brûlure (les muqueuses étant particulièrement sensibles), douleur oculaire, irritation des yeux et de la gorge et toux. En revanche, il n'existe pas de recommandations pour la protection du patient lors de l'application du patch. Il faut néanmoins lui indiquer de ne pas toucher la zone traitée et lui conseiller de porter des gants pendant 1 ou 2 jours en cas d'application du patch sur la main. L'application doit être faite sur une peau saine, sans poils, lavée et soigneusement séchée et maintenue pendant 30 ou 60 minutes en fonction de la zone d'application. Un anesthésique topique ou un antalgique oral avant l'application du patch ou un refroidissement local après l'application du patch permettrait de réduire la gêne associée (5).

Dans ce contexte, nous rapportons le cas d'une femme de 41 ans sans antécédents particuliers, traitée par un patch de Qutenza® pour des douleurs neuropathiques post-opératoires de la jambe gauche. Les modalités d'administration préconisées ont bien été respectées. Dans les suites de l'application, elle a présenté une rougeur cutanée croissante au niveau de la zone d'application, évoluant rapidement en phlyctènes très douloureuses. Aux urgences, il a été diagnostiqué une brûlure du second degré superficiel avec plusieurs phlyctènes tendues, dont la plus importante mesurait 7 cm de diamètre, et nécessitait l'instauration de soins infirmiers. À trois semaines, étaient observés des difficultés et douleurs à la marche non connues précédemment, de nouvelles paresthésies, un maintien complexe de la station debout et la présence d'une plaie de 17 x 9 cm. À trois mois, la patiente rapportait la persistance d'une cicatrice sur l'avant de la jambe et une régression des autres signes ; elle rapportait également une inefficacité totale du patch dans la prise en charge de ses douleurs neuropathiques.

Lors de la surveillance post-commercialisation de ce médicament, des cas de brûlures du second degré ont été signalés. Dans la base nationale de pharmacovigilance, nous retrouvons 17 cas de « brûlures thermiques » sous Qutenza® dont 8 graves. De plus, l'interrogation de la base

mondiale de pharmacovigilance de l'OMS met en évidence un signal de disproportionnalité (c'est-à-dire une proportion de déclaration de cet effet indésirable supérieure à celle attendue avec ce médicament).

Cette observation clinique et ces données interrogent vis-à-vis du rapport bénéfice-risque de l'utilisation de Qutenza® dans l'arsenal thérapeutique des douleurs neuropathiques ; est-il réellement favorable compte-tenu de son utilisation complexe, de ses effets indésirables potentiellement sévères, de son efficacité limitée, de l'existence de nombreuses alternatives et, enfin, de son coût élevé (239 euros l'unité). De plus, la question de l'existence de facteurs de risque pour la survenue de ce type d'effet indésirable reste entière. Un avis du Comité Scientifique Permanent de l'ANSM, Surveillance et Pharmacovigilance, formation restreinte Signal, de décembre 2019 évoque un risque accru de survenue de ce type d'effet chez les personnes âgées, et le besoin de vérifier cette hypothèse (6). Néanmoins, nous n'avons pas retrouvé d'information disponible dans la littérature sur les facteurs de risque de brûlure du second degré sous Qutenza®. Une étude pour évaluer l'incidence de ces effets et identifier les populations et/ou conditions à risque semble nécessaire.

Références :

- (1) Association Française d'Urologie. Instillations intravésicales de capsaïcine en urologie. Des principes pharmacologiques aux applications thérapeutiques. 2001- Synthèse thématique- Réf : Prog Urol, 1999, 9, 615-632. Accessible sur : https://www.urofrance.org/base-bibliographique?combine=capsaicine&field_auteurs_value=&field_date_value%5Bvalue%5D%5Bdate%5D=&field_date_value_1%5Bvalue%5D%5Bdate%5D=&numero=&volume=&no_supp=&source=All&annee%5Bmin%5D=&annee%5Bmax%5D=&items_per_page=30
- (2) Marine Plazanet. Utilisation de la capsaïcine dans le traitement de la douleur neuropathique. Thèse Pharm, Université de Caen Normandie, 2017.
- (3) Résumé des Caractéristiques du Produit Qutenza® 179 mg, patch cutané. Base de données publique des médicaments. Accessible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (4) HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 7 février 2018. Qutenza Accessible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15989_QUTENZA_PIC_EI_Avis2_CT15989.pdf
- (5) Guide d'administration de Qutenza® (patch de capsaïcine 179 mg) à l'attention des prescripteurs Juin 2018.
- (6) ANSM. Comité Scientifique Permanent, Surveillance et Pharmacovigilance, Formation restreinte Signal, Compte-rendu -Séance du 3 décembre 2019. Accessible sur <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/11/24/20191203-cr-csp-pvsi.pdf>

Hypothermie sous antipsychotiques : un effet méconnu à ne pas négliger !

Nassir Mirfendereski, Centre de pharmacovigilance de Poitiers

Bien que l'hyperthermie maligne soit un effet connu et redouté des antipsychotiques, la survenue d'hypothermie peut également être observée et a été décrite avec tous.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit de certains antipsychotiques (rispéridone, aripiprazole et pipampérone) mentionne en effet la survenue d'une hypothermie en cours de traitement.

Plusieurs « case reports » d'hypothermie ont également été publiés avec la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone (3-6).

Dans une étude issue des données de la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS, les antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine (ROR=3.65 ; IC95% 2.71-4.91) ou la rispéridone (ROR=9.65 ; IC95% 2.71-4.91) mais également la pipampérone (ROR=24.62 ; IC95% 13.16-46.07) faisaient partie des molécules les plus fréquemment associées à la survenue d'une hypothermie en cours de traitement.

En 2015, ces données ont été confirmées par un travail à partir de la base nationale de pharmacovigilance dans laquelle 614 cas d'hypothermie médicamenteuse étaient colligés, les antipsychotiques étaient suspects dans 99 cas dont 47 cas en lien avec les antipsychotiques atypiques (2). L'hypothermie survenait rapidement après l'introduction de l'antipsychotique ou après une augmentation de posologie : 48 heures après le début d'un traitement dans 50% des cas et au-delà de 7 jours dans 75% des cas. Elle se corrigeait généralement dans les 48 heures après l'arrêt du médicament responsable.

Concernant le mécanisme physiopathologique, les antipsychotiques auraient une action sur la thermorégulation. Ils inhiberaient la thermogénèse par inhibition des récepteurs 5HT1a ou par stimulation des récepteurs 5HT2a (7).

Le blocage des récepteurs alpha 1 adrénergiques aboutirait également à limiter les mécanismes de protection de l'organisme contre l'hypothermie comme la vasoconstriction réflexe ou le frissonnement (8).

Un état d'apathie induit parfois par les antipsychotiques peut également entraver les mesures de réchauffement mises en œuvre par l'organisme (1).

Enfin, chez les patients schizophrènes une augmentation dans le liquide céphalo-rachidien de la concentration de neurotensine en réponse aux traitements antipsychotiques a été retrouvée (8). La neurotensine est un neuropeptide qui favorise la survenue d'hypothermie.

En conclusion, la survenue d'une hypothermie chez un patient dont un traitement par antipsychotiques a été initié ou modifié récemment doit faire évoquer une cause médicamenteuse, en l'absence d'autres causes.

Références :

- (1) Van Marum RJ *et al.* Hypothermia following antipsychotic drug use. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Jun;63(6):627-31.
- (2) Huguet B *et al.* L'hypothermie aux neuroleptiques, une complication méconnue : à propos d'un nouveau cas et revue de la base de la pharmacovigilance française. *Rev Med Interne.* 2015 Feb;36(2):124-6.
- (3) Burk BG *et al.* A case report of acute hypothermia during initial inpatient clozapine titration with review of current literature on clozapine-induced temperature dysregulations. *BMC Psychiatry.* 2020 Jun 9;20(1):290.
- (4) Yang GE *et al.* Risperidone Treatment after Transient Ischemia Induces Hypothermia and Provides Neuroprotection in the Gerbil Hippocampus by Decreasing Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 18;20(18):4621.
- (5) Ajayi OO *et al.* Severe recurrent hypothermia in an elderly patient with refractory mania associated with atypical antipsychotic, valproic acid and oxcarbazepine therapy. *BMJ Case Rep.* 2017 Dec 2;2017:bcr2017222462.
- (6) Kansagra A, Patel S, Wilcox SR. Prolonged hypothermia due to olanzapine in the setting of renal failure: a case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013 Dec;3(6):335-9.
- (7) Zonnenberg C, Bueno-de-Mesquita JM, Ramlal D, Blom JD. Hypothermia due to Antipsychotic Medication: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2017 Sep 7;8:165.
- (8) Arditti R, Mongin Y, Drancourt N, Hotier S, Laguerre A, Hamdani N. Hypothermie secondaire aux antipsychotiques : à propos d'un cas. *Encephale.* 2020 Jun;46(3):222-223.

Une patiente est traitée pour un cancer colorectal par chimiothérapie comportant de l'oxaliplatine, du levofolinate de calcium et du 5-Fluouracile. Lors de sa 10^e cure, la patiente présente une rougeur diffuse du visage et du thorax, ainsi qu'une sensation de chaleur, des démangeaisons diffuses et une gêne laryngée immédiatement après l'injection de méthylprednisolone utilisée en prémédication avant l'administration de la chimiothérapie. Elle fait part de picotements dans la gorge lors de la précédente administration de méthylprednisolone.

Peut-il s'agir d'une réaction allergique à la méthylprednisolone ? Peut-on ré-administrer un corticoïde ?

Réponse :

Les réactions d'hypersensibilité aux glucocorticoïdes de nature allergique sont rares mais bien décrites. Toutes les voies d'administration (intraveineuse, intramusculaire, orale, intra-articulaire, épidurale et topique) sont susceptibles d'entraîner de telles réactions. Elles ne doivent pas être confondues avec les réactions de flush/bouffées vasomotrices aux corticoïdes qui surviennent en général 2 à 48h après l'administration d'un corticoïde et qui ne relèvent pas d'un mécanisme allergique (cf. bulletin juin 2019) <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/bulletin-information/bulletin%20information%20Limoges%20juin%202019%20-%20N119%20-%20VF.pdf>

Les réactions d'hypersensibilité (allergiques ou non) peuvent être classées en fonction du temps nécessaire pour que les premiers signes ou symptômes apparaissent après l'administration du médicament. Les réactions immédiates commencent généralement dans l'heure qui suit l'administration, et les réactions retardées débutent après une heure. Chez cette patiente, le délai évoque une réaction immédiate. Les signes et symptômes d'une hypersensibilité allergique immédiate aux glucocorticoïdes comprennent prurit, éruption cutanée, urticaire, œdème de Quincke, étternuements, nausées/vomissements, dyspnée, gêne/oppression laryngée, respiration sifflante/bronchospasme, hypotension et choc anaphylactique. Ici, l'existence de picotements dans la gorge lors d'une précédente administration, les signes cliniques (plus sévères lors de la réintroduction) et le caractère immédiat de la réaction sont des éléments en faveur d'un mécanisme allergique. D'un point de vue physiopathologique, la fraction allergénique des glucocorticoïdes responsable des réactions immédiates n'a pas été déterminée. Il pourrait s'agir d'une partie de la molécule native ou d'un métabolite qui agit comme un haptène et se lie aux protéines sériques, créant un complexe allergénique (1).

En ce qui concerne les molécules en cause, la probabilité qu'un glucocorticoïde spécifique provoque une hypersensibilité allergique semble liée à la fréquence de son utilisation. Plusieurs articles ont noté que l'incidence de l'allergie à l'hydrocortisone et à la méthylprednisolone semblait plus élevée que l'allergie aux autres glucocorticoïdes (2-3). Toutefois, dans une série de cas (4), la moitié des réactions ont été causées par la prednisone et la prednisolone orales (couramment utilisées notamment en ambulatoire) tandis que les réactions à l'hydrocortisone et à la méthylprednisolone représentaient respectivement 5 et 21 %. De plus, 20 % des patients ont eu une réaction à plusieurs glucocorticoïdes. Enfin, la question de la réactivité croisée entre les différents corticoïdes n'est pas clairement établie. Par conséquent, sans un bilan allergologique, il n'est pas possible de choisir empiriquement un glucocorticoïde de remplacement "sûr" pour un patient qui a eu une réaction immédiate à un corticoïde. Quelques articles ont suggéré que pour l'hydrocortisone, le risque de réaction croisée était plus important avec la méthylprednisolone qu'avec un corticoïde halogéné, tel que la dexaméthasone et la bétaméthasone. D'autres études ont tenté d'analyser la littérature ou de petites séries pour trouver des modèles de réactivité croisée sans conclusion définitive.

Bien que la sensibilité et la spécificité des tests cutanés ne soient pas très bien définies, ils restent la meilleure option pour vérifier le caractère allergique et définir une alternative. Au total, la seule solution chez cette malade, est d'éviter dans l'immédiat les corticoïdes (quels qu'ils soient) et de prévoir un bilan allergologique (incluant tests cutanés et test de provocation orale).

Références :

- (1) Rachid R *et al.* Hypersensitivity reactions to systemic glucocorticoids In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
- (2) Rachid R *et al.* Hypersensitivity to systemic corticosteroids: an infrequent but potentially life-threatening condition. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Feb;127(2):524-8
- (3) Kamm G *et al.* Allergic-type reactions to corticosteroids. *Ann Pharmacother.* 1999 Apr;33(4):451-60.
- (4) Ventura MT *et al.* Alternative glucocorticoids for use in cases of adverse reaction to systemic glucocorticoids: a study on 10 patients. *Br J Dermatol.* 2003 Jan;148(1):139-41.
- (5) Patel A *et al.* Immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(3):178.

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98



Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET :

www.pharmacovigilance-limoges.fr

Déclarez-nous vos effets indésirables sur

<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/formulaire/effet-indesirable>

<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/demande-de-renseignements>

Abonnez-vous à notre bulletin sur

<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

Pour se désinscrire de la lettre d'information

www.pharmacovigilance-limoges.fr/se-desabonner

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

CONTACT

CRPV de Bordeaux -
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord
CHU Bordeaux
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08

Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :

pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr

CONTACT

CRPV de Poitiers
Vie La Santé, Porte 5, 1^{er} Etage
CHU Poitiers
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)

Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :

pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).