

N° 32

Décembre  
2006

# 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 :

*Toute l'équipe de Vigitox vous souhaite une bonne et heureuse année 2007 !*

Le début de cette nouvelle année sera marqué par l'apparition du site internet <http://www.informtox.fr> qui vous permettra de consulter en ligne tous les numéros de Vigitox et d'accéder à des informations récentes sur la sécurité des médicaments et de tout type de produits chimiques. De plus, ce site hébergera le Journal Electronique de Toxicologie ([www.jtox.fr](http://www.jtox.fr)), destiné à faciliter la diffusion des travaux scientifiques francophones abordant tous les aspects de la toxicologie. Les articles évalués par des experts indépendants seront accessibles gratuitement en format pdf. Enfin, une plateforme d'enseignement électronique (e-learning), également libre d'accès, sera mise à votre disposition.



J. Descotes

## Intoxication par le plomb consécutive à un comportement « pica-like » chez un adulte

Un homme de 37 ans est hospitalisé à l'hôpital de Montbrison pour douleurs abdominales diffuses d'apparition récente sur un fond de constipation. L'ASP révèle des images radio-opaques diffuses sur tout l'abdomen évoquant la présence de métal. Le bilan biologique montre une plombémie à 1124 µg/L, une anémie normochrome normocytaire avec hémoglobine à 9,3 g/dL et une fonction rénale normale. L'examen neurologique est normal. L'interrogatoire de la famille révèle que ce patient présente des troubles du comportement avec ingestion, depuis l'enfance, de plombs de chasse, bougies, pièces en plastique... Chef de chantier, il ingérait depuis quelques semaines des morceaux de plaques de plomb destinées à l'étanchéité des toitures qu'il découpait avec des ciseaux. Le CAP de Lyon conseille une décontamination digestive (laxatif osmotique) et un traite-

ment chélateur par EDTA calcicodisodique, relayé par l'acide dimercaptosuccinique (DMSA ou succimer) per os. Un bilan plus approfondi est conseillé comprenant un électromyogramme (qui sera normal), un saturnisme chronique pouvant être envisagé. Un myélogramme évoque une dysplasie. Parallèlement au traitement évacuateur, un traitement chélateur est administré (Calcium édétate de sodium® : 1000-1500 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion IV, 5 jours de suite avec une hyperhydratation de 3 L/m<sup>2</sup>/j). Aucune toxicité rénale ne sera observée. La plombémie de contrôle est à 699 µg/L. Après une cure de succimer per os (Succicapital® : 30 mg/kg/j en 3 prises pendant 5 jours), la plombémie, 2 semaines après la fin du traitement, est à 590 µg/L. Un second ASP, 3 semaines après le premier, ne montre plus d'image radio-opaque. Le patient recevra 2 cures de succimer et la plombémie,

## Dans ce numéro :

Editorial	1
Intoxication par le plomb consécutive à un comportement "pica-like" chez l'adulte	1-2
Test de Diagnostic Rapide des angines à Streptocoque A (TDR) : un kit contenant du nitrite de sodium à mettre sous clef	2
Syndrome aigu des cytokines	3
Intoxications accidentelles par Subutex® chez l'enfant	4
Fiche technique : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	

4 mois plus tard, sera à 145 µg/L. On lui explique la nécessité d'arrêter cette consommation de plomb et un suivi psychiatrique est entrepris. Une leucémie aiguë est découverte 3 mois plus tard, expliquant la dysplasie et l'anémie.

### Discussion

Les intoxications par le plomb secondaire à l'ingestion de corps étrangers sont particulièrement rares chez l'adulte. Elles s'observent parfois chez l'enfant qui porte fréquemment les mains à la bouche. Quelques cas ont été rapportés chez l'enfant, à la suite d'une rétention dans le tube digestif après ingestion d'objet(s) métallique(s) contenant du plomb : jouet (collier), plombs de chasse, lest pour rideaux, plombs de pêche, accessoire de vêtement importé, pendentif offert avec des chaussures de sport Reebok aux USA... En dehors de ces cas rares, la principale source d'exposition chez l'enfant reste les écailles de vieilles peintures au plomb détériorées et les poussières contaminées associées. Le comportement de pica (ingestion répétitive de substances non-alimentaires) est un facteur de risque bien identifié chez l'enfant. Il peut s'observer durant les 3 premières années de la vie et de façon plus prolongée chez l'enfant autiste. Le pica est en revanche exceptionnel chez l'adulte où il est le plus souvent le fait d'une pathologie psychiatrique, comme dans le cas que nous rapportons. Une plombémie initiale très élevée (3910 µg/l) a été rapportée après ingestion de 206 balles d'arme à feu par un homme atteint de schizophrénie, qui a présenté des troubles digestifs et un saignement gastro-intestinal. Il a été traité avec succès par EDTA calcicodisodique et décontamination digestive, puis succimer per os. Le pica peut également faire

partie de pratiques ethniques, en particulier dans des populations africaines (géophagie). Il a été décrit parfois pendant la grossesse, à l'origine d'une élévation des plombémies maternelle et foetale. De rares cas d'intoxication aiguë par ingestion de vernis liquide pour céramique (à base d'oxyde de plomb) en classe de thérapie par l'art chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer ont été publiés, dont un décès par encéphalopathie (malgré le traitement chélateur). La rétention digestive (en général dans l'appendice) de plombs de chasse ingérées avec du gibier a été observée chez l'adulte. D'autres sources inhabituelles ont été rapportées. Elles peuvent être à l'origine d'une simple imprégnation ou d'une réelle intoxication chronique par voie orale. L'ingestion répétée de remèdes traditionnels est d'actualité. Ces thérapeutiques ethniques sont originaires d'Asie (Ayurveda) ou d'Amérique Centrale et du Sud (« greta » et « azarcon »), voire de certains pays de l'Est (Géorgie)... De même, la consommation régulière d'aliments solides ou liquides, conservés dans de la céramique artisanale vernissée est à risque, lorsque elle a échappé aux contrôles réalisés sur les objets importés. Une revue de littérature récente a trouvé des plombémies maximales comprises entre 640 et 2540 µg/L, soulignant bien que cette source d'exposition peut conduire à des intoxications significatives. Enfin, quelques cas ont été décrits après consommation de produits alimentaires contenant du plomb : épices (« swanuri marili », « zafron » ou « kharchos suneli », « kozhambu »), colorants alimentaires (« Sindoor » provenant d'Asie du sud) et même bonbons mexicains importés contaminés.

S. Sabouraud

### Tests de Diagnostic Rapide des angines à Streptocoque A (TDR) : un kit contenant du nitrite de sodium à mettre sous clef.

Un grand nombre de médecins généralistes ont aujourd'hui adopté le test de diagnostic rapide (TDR) des angines à Streptocoque A. Le TDR est un test immunochromatographique mettant en présence des anticorps anti-streptocoque A bêta-hémolytique (apportés par le test) avec des antigènes de surface d'un éventuel streptocoque (présents dans le prélèvement). La réalisation de ce test nécessite l'extraction des antigènes par trempage de l'écouvillon dans le mélange de 2 réactifs : nitrite de sodium et acide acétique. Ces réactifs sont généralement conditionnés sous forme de petits flacons (de 6 à 10 ml), dont l'un renferme du nitrite de sodium avec une concentration de l'ordre de 14%.

Au cours de ces 6 derniers mois, le Centre Antipoison de Lyon a été contacté pour 2 intoxications accidentelles impliquant le réactif "nitrite de sodium" de ces kits. Un enfant "turbulent" de 4 ans (17 kg), hospitalisé dans un contexte socio-psychologique familial défavorable, a ingéré un flacon et demi (soit 9 ml) de ce réactif provenant du kit IM Stept A®, dérobé à l'insu du personnel soignant ; la dose ingérée de nitrite de sodium (environ 74 mg/kg) a été

responsable d'une méthémoglobémie à 56%. Un autre enfant, âgé de 2 ans (13 kg), accompagnant son grand frère lors d'une consultation au cabinet médical, a porté à la bouche un flacon de ce même réactif provenant d'un kit Streptatest® (le niveau du flacon de 10 ml n'apparaissant pas modifié, la dose maximale ingérée a été estimée à moins de 2,5 ml) ; la dose ingérée de nitrite de sodium (estimée à moins de 27 mg/kg) a été responsable d'une méthémoglobémie à 35%.

Le nitrite de sodium est puissamment méthémoglobinisant à des doses de l'ordre de 10 mg/kg. La concentration en nitrite de sodium de ces kits expose donc à un risque pour des ingestions même très minimales chez l'enfant. Les utilisateurs de ces tests doivent mettre en place les mesures nécessaires à leur non accessibilité particulièrement au moment de leur utilisation afin de prévenir, notamment, les intoxications accidentelles de l'enfant.

C. Payen

## Syndrome aigu des cytokines

Au printemps 2006, six sujets volontaires sains inclus dans un essai de phase I en Grande Bretagne ont développé dans les 90 minutes suivant l'administration d'un anticorps monoclonal anti-CD28 activant les lymphocytes T (TGN 1412), un syndrome inflammatoire généralisé, suivi au bout de 12-16 heures par une atteinte pulmonaire et rénale, et une coagulopathie intravasculaire disséminée. Cet épisode malheureux, plus tard rapporté dans un article paru dans le *New England Journal of Medicine*, a immédiatement fait les titres de la grande presse. Il permet de rappeler les caractéristiques d'un effet indésirable connu depuis longtemps, mais apparemment encore souvent ignoré : le syndrome aigu des cytokines.

Habituellement peu sévère et relativement inconstant, le syndrome pseudo-grippal est l'un des effets indésirables classiques des médicaments immunostimulants. Il a été décrit dès les années 80 alors que les premiers médicaments immunostimulants, comme le lévamisole et des inducteurs d'interféron faisaient l'objet d'actives recherches cliniques. Il est fréquemment observé après un rappel de vaccination antimicrobienne. Ce syndrome se manifeste par une réaction fébrile modérée (38-38,5°C) associée à une sensation de malaise, des frissons, des céphalées, des myalgies et/ou des arthralgies. En règle, il est facilement corrigé par l'administration d'antipyrétiques (paracétamol, ibuprofène).

A côté de cette forme généralement bénigne, le syndrome pseudo-grippal peut revêtir un réel caractère de gravité. Outre les signes déjà mentionnés, il se caractérise par une hyperthermie majeure (> 40°C) à laquelle peuvent être associés des perturbations tensionnelles allant parfois jusqu'au collapsus, des troubles de conscience d'intensité variable et des désordres gastro-intestinaux. Ce syndrome est volontiers traitement-limitant ; il impose soit l'arrêt du traitement en cause soit la réduction de la posologie. On parle alors de syndrome aigu des cytokines. En effet, cette forme majeure est surtout associée à l'administration de cytokines recombinantes, qu'il s'agisse de la plupart des cytokines testées jusqu'ici (interleukine-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , interféron- $\gamma$ ...) ou d'agents thérapeutiques validés comme l'IL-2, les IFN- $\alpha$  et  $\beta$ , et des facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF). A la différence du syndrome pseudo-grippal, le syndrome aigu des cytokines affecte la majorité, sinon la totalité des patients traités. Cependant, un phénomène de tachyphylaxie encore mal expliqué est habituel, se traduisant par une réduction progressive de l'intensité et de la fréquence des accès hyperthermiques après plusieurs administrations. Le traitement repose sur des mesures symptomatiques visant à atténuer l'hyperthermie, les douleurs musculaires et les

troubles gastro-intestinaux ou cardio-vasculaires. Il n'existe pas de traitement spécifique. L'administration de paracétamol, d'ibuprofène ou de corticoïdes (prednisone) en début de traitement ou à titre préventif semble atténuer l'incidence et/ou la sévérité des manifestations cliniques, mais aucun protocole n'a fait la preuve d'une nette supériorité à ce jour.

Le mécanisme du syndrome pseudo-grippal (et du syndrome aigu des cytokines) est assez bien élucidé. La responsabilité de facteurs endogènes dans la genèse de l'hyperthermie est connue depuis longtemps. Initialement appelée "endogen pyrogen", l'IL-1 libérée par les leucocytes joue un rôle central dans ce processus, mais d'autres agents pyrogènes, comme le TNF- $\alpha$ , l'IFN- $\beta$ , l'IL-6, l'IL-8 sont également en cause. La fièvre est consécutive à la libération de prostaglandines, notamment la PGE2, elle-même induite au niveau central (hypothalamus notamment) par ces cytokines pro-inflammatoires. Par ailleurs, la libération des anaphylatoxines C3a, C4a et C5a provoquée par l'activation du système du complément a été également évoquée. Elle permet d'expliquer la survenue d'un syndrome clinique similaire au syndrome aigu des cytokines, mais apparaissant au décours de l'administration d'anticorps monoclonaux pourtant a priori dénués de propriétés immunostimulantes (par exemple, le rituximab ou Mabthera®). On comprend ainsi que la fréquence et la sévérité du syndrome pseudo-grippal ou du syndrome aigu des cytokines soient directement parallèles à l'intensité des effets immuno-activateurs du traitement responsable. Inconstant et habituellement bénin avec des substances faiblement immunostimulantes, comme les vaccins antimicrobiens, il devient fréquent, sinon constant et sévère avec des substances puissamment immuno-activatrices, comme les cytokines recombinantes.

Un tableau clinique similaire à un syndrome pseudo-grippal est parfois décrit dans d'autres circonstances. Il peut s'agir d'une infection microbienne. Des médicaments comme les statines, les bisphosphonates, des antidépresseurs (fluoxétine) sont parfois incriminés, mais un mécanisme immunostimulant n'est a priori pas en cause. Un syndrome pseudo-grippal peut également s'observer lors d'un sevrage en antidépresseurs ou en opiacés. Il peut encore être la seule manifestation d'une intoxication oxycarbonée. Enfin, la classique fièvre des soudeurs entre dans le cadre du syndrome pseudo-grippal ; une libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment par l'oxyde de zinc, a été démontrée in vitro et in vivo.

## Intoxications accidentelles par Subutex® chez l'enfant

La buprénorphine est un opioïde semi-synthétique, agoniste partiel des récepteurs opiacés mu et antagoniste faible des récepteurs kappa. Commercialisée initialement comme analgésique sous forme de comprimés dosés à 0,2 mg (Temgésic®), elle est disponible depuis 1996 sous forme de comprimés plus fortement dosés (Subutex® 0,4 - 2 et 8 mg) indiqués dans le traitement de substitution des dépendances majeures aux opiacés. En raison d'une prescription pouvant être initiée par tout médecin de ville et délivrée en officine, la buprénorphine haut dosage (BHD) est largement utilisée comme traitement de substitution opiacée contrairement à la méthadone d'utilisation plus réglementée (les données françaises font état de 90 000 patients traités par BHD, en 2005).

La BHD doit être utilisée par voie sublinguale en raison d'un effet de premier passage hépatique à l'origine d'une faible biodisponibilité (moins de 20%) lors de l'ingestion. Les effets se manifestent classiquement dans l'heure suivant la prise et connaissent leur maximum après 3 à 5 heures. La durée d'action de la BHD est longue, au moins 24 heures. Son caractère d'agoniste partiel lui confère un index thérapeutique élevé et une sécurité d'emploi certaine, sauf en cas de mésusage (injection IV et/ou association à d'autres dépresseurs du SNC, en particulier les benzodiazépines). Les signes d'intoxication aiguë chez l'adulte sont ceux d'une intoxication aux opiacés d'intensité généralement modérée bien que des troubles sévères de la conscience et/ou une dépression respiratoire aient été rapportés notamment en cas d'association aux benzodiazépines. L'efficacité antidotique de la naloxone est parfois sujette à controverse en raison de la très forte affinité de la buprénorphine pour ses récepteurs. Cependant, elle reste recommandée dans les cas graves et les doses requises peuvent être supérieures à celles utilisées en cas d'intoxication par d'autres opiacés comme la méthadone. L'amélioration clinique après l'injection de naloxone impose une surveillance hospitalière afin de pouvoir répondre à la nécessité éventuelle d'une ré-administration (la naloxone ayant une durée d'action bien inférieure à celle de buprénorphine). A noter que la buprénorphine, dotée d'un noyau morphinane modifié, n'est pas détectée lors du dépistage urinaire usuel des opiacés. Sa recherche doit faire appel à des méthodes plus spécifiques.

Quelques publications décrivent des intoxications pédiatriques par buprénorphine. Les premiers cas rapportés avec la BHD font principalement état d'une somnolence (parfois entrecoupée de phases d'agitation), d'un myosis (parfois isolé) et de

vomissements. Outre une toxicité intrinsèque relativement modérée (agoniste opiacé partiel), l'ingestion accidentelle de buprénorphine s'accompagne souvent d'un temps de contact buccal bref limitant l'importance de l'absorption perlinguale (environ 5 fois supérieure), ce qui contribue au caractère relativement bénin des troubles observés chez l'enfant. Cependant, des publications récentes font état de cas plus sévères marqués par des troubles importants de la conscience accompagnés de dépression respiratoire (bradypnée sévère ou désaturation) ayant nécessité une ventilation assistée et/ou l'administration de naloxone. Ces cas pourraient résulter d'un contact buccal prolongé, les comprimés ayant été probablement sucés ou mâchés. Si le délai d'apparition des troubles n'est pas toujours clairement indiqué, il semble être de l'ordre d'une heure après l'ingestion. Les signes de dépression respiratoire peuvent, quant à eux, survenir de manière retardée. La durée des symptômes est longue, de l'ordre de 24 heures (avec un maximum rapporté de 43 heures après l'ingestion). L'évolution a été systématiquement favorable.

Entre 2000 et 2005, le Centre Antipoison de Lyon a reçu 62 appels relatifs à une intoxication (avérée ou présumée) par BHD chez de jeunes enfants. Les données extraites de leur analyse sont comparables à celles de la littérature, à savoir, une symptomatologie le plus souvent modérée mais de durée prolongée. Seuls 4 enfants ont présentés des troubles marqués de la conscience (score de Glasgow 10) et/ou des signes de dépression respiratoire (bradypnée 15/min). L'administration de naloxone a été nécessaire chez 2 d'entre eux, dont l'un avait été retrouvé avec des restes de comprimés effrités dans la bouche. Ce patient a présenté une brusque dépression respiratoire plus de 3 heures après son admission aux urgences (et plus de 6 heures après l'ingestion), alors même que l'état de conscience et le myosis initial s'amélioraient.

L'utilisation croissante de la buprénorphine haut dosage et sa présence au domicile parental représentent un risque non négligeable d'intoxication accidentelle chez l'enfant. Bien qu'habituellement bénignes, de telles intoxications doivent conduire à recommander une surveillance hospitalière systématique en raison d'une gravité potentielle de survenue parfois brutale et différée.

A. Boucher

### 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

## Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

VIGItox n°32, Décembre 2006

Fiche Technique de  
Pharmaco-Toxicovigilance

### Introduction

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) sont des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, qui joue un rôle clef dans la régulation de la pression artérielle, l'homéostasie des électrolytes et le volume sanguin. Ces molécules ont été initialement introduites dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA). Actuellement, les IEC sont également largement prescrits dans l'insuffisance cardiaque. Certains IEC ont par ailleurs démontré un bénéfice dans la prévention de la dégradation de la fonction rénale de certaines néphropathies (en particulier diabétique) et dans la réduction de la mortalité en phase aiguë comme en post infarctus du myocarde.

### Données pharmacologiques

Ces molécules s'opposent aux effets de l'angiotensine II (puissant vasoconstricteur, stimulant par ailleurs la libération d'aldostérone à l'origine d'une rétention hydro-sodée ainsi que, la libération pré-synaptique de noradrénaline), soit en inhibant sa synthèse (IEC), soit en bloquant les récepteurs AT1 responsables de la plupart des effets de l'angiotensine II (ARA). Comparés aux IEC, les ARA sont potentiellement des inhibiteurs plus complets de l'angiotensine II car l'enzyme de conversion n'est pas la seule enzyme capable de générer de l'angiotensine II. Cependant, les ARA n'inhibent pas la dégradation de la bradykinine, molécule vasodilatatrice contribuant à l'effet thérapeutique des IEC mais aussi, à certains effets indésirables (angio-œdème et toux). Les études conduites en thérapeutique n'ont pas démontré de supériorité de l'une ou l'autre de ces molécules.

Chez l'hypertendu comme chez le sujet normal, l'abaissement tensionnel est lié à un abaissement des résistances périphériques. En aigu, le nadir tensionnel est atteint en 2 à 3 heures après la prise de captopril et en 4 à 6 heures pour les IEC qui doivent être hydrolysés pour être activés (énalapril, lisinopril, périndopril...). L'abaissement tensionnel est dose-dépendant avec l'existence d'une dose seuil au-delà de laquelle le niveau tensionnel n'est plus abaissé. Bien que l'action hypotensive des ARA débute dans les 2 à 6 heures suivant la prise, elle n'est maximale que dans les 3 à 8 semaines suivant le début du traitement. La réalité d'une corrélation entre l'effet antihypertenseur et le niveau de l'activité de l'activité

rénine plasmatique reste controversée. Bien que ces molécules soient plus actives lorsque l'activité rénine plasmatique est élevée, il n'existe pas de bonne corrélation individuelle entre l'activité rénine plasmatique et la réponse antihypertensive au long court. La pression artérielle peut être abaissée de manière prolongée non seulement lorsque les taux de rénine plasmatiques sont élevés, mais aussi lorsqu'ils sont bas. Il n'est pas exclu qu'une production tissulaire élevée d'angiotensine II ou qu'une modification de la sensibilité des récepteurs à l'angiotensine II puissent expliquer l'efficacité de ces molécules chez les sujets hypertendus à activité rénine plasmatique normale ou basse. Il semble cependant exister une bonne corrélation entre l'importance initiale de l'abaissement tensionnel et le niveau de l'activité rénine plasmatique avant l'instauration du traitement. Chez le sujet sain, en régime normosodé, ces molécules entraînent une diminution modeste de la pression artérielle.

En dépit de l'abaissement de la pression artérielle, ces molécules augmentent le flux plasmatique rénal effectif et diminue la pression capillaire (responsable des lésions de certaines néphropathies) en supprimant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artériole efférente du glomérule.

La réduction des résistances périphériques, sans augmentation de la fréquence cardiaque, participe à l'amélioration de la fonction cardiaque. De plus, en freinant la sécrétion d'aldostérone et d'ADH, ces molécules contribuent à l'augmentation de la diurèse et à la correction du déficit en potassium observé chez l'insuffisant cardiaque. En diminuant le tonus sympathique, les IEC tendent à réduire les arythmies et l'hypertrophie cardiaque.

### Effets indésirables et sécurité d'emploi

La majorité des effets indésirables rapportés sont en relation avec les propriétés pharmacologiques de ces molécules.

**Hypotension** : Le risque d'une hypotension de 1<sup>ère</sup> dose est surtout notable chez les sujets à activité rénine-plasmatique élevée, cette activité étant stimulée en cas d'hypertension réno-vasculaire, d'insuffisance cardiaque sévère, de déshydratation, de régime désodé et de traitements diurétiques en cours. Ce risque justifie le recours à une posologie progressive recommandée en début de traitement. Le risque d'hypotension orthostatique est principalement en relation avec une polythérapie hypotensive.

**Insuffisance rénale** : Lors de sténoses sévères de l'artère rénale, d'hypovolémie (traitement

diurétique...), de bas débit (insuffisance cardiaque) ou de traitement associé par AINS, la production d'angiotensine II intra-rénale est essentielle au maintien de la pression de perfusion rénale ; aussi sa suppression est-elle susceptible de précipiter la survenue d'une insuffisance rénale généralement réversible. Ce risque justifie éventuellement l'arrêt momentané des diurétiques quelques jours avant le début du traitement, l'utilisation d'une posologie initialement réduite et le contrôle de la créatininémie principalement lors de l'augmentation des doses.

**Perturbations hydro-électrolytiques** : En raison de l'inhibition de la production d'aldostérone, il existe un risque hyperkaliémie. Ce risque, habituellement négligeable, devient marqué en cas d'insuffisance rénale et/ou de supplémentation potassique ou d'association à un diurétique d'épargne potassique comme la spironolactone (association pour laquelle l'étude RALES a démontré un bénéfice dans l'insuffisance cardiaque sévère). Il est alors indispensable de surveiller la kaliémie notamment lors de l'instauration du traitement et à l'augmentation des doses.

**Angioedème** : Il s'agit d'un effet indésirable rare mais potentiellement grave en raison d'un gonflement des tissus sous-cutanés de la face et du cou pouvant entraîner une dyspnée laryngée aiguë. Sa localisation, parfois atypique, peut n'impliquer que la paroi intestinale mimant alors un tableau chirurgical aigu. Le délai de survenue est variable de quelques heures à plusieurs années après le début du traitement. Le mécanisme exact est inconnu ; l'implication de la seule bradykinine (augmentée uniquement par les IEC) ne permettant pas d'expliquer les cas, beaucoup plus rares, rapportés avec les ARA.

**Toux** : Une toux sèche persistante est l'effet indésirable le plus fréquent des IEC (de 0,7 à 48% selon les auteurs et/ou les molécules). Elle pourrait être dose-dépendante et ne cède habituellement pas lors du relais par un autre IEC. Elle serait favorisée par l'inhibition de la dégradation de la bradykinine, mais son mécanisme n'est pas complètement élucidé en raison de sa survenue possible sous ARA.

**Autres effets indésirables** : Une dysgueusie (essentiellement perception d'un goût métallique), une diminution modérée de la concentration d'hémoglobine chez les patients transplantés rénaux ou hémodialysés, une cholestase exceptionnelle et réversible à l'arrêt du traitement, un risque controversé d'hypoglycémie chez le diabétique qu'il soit ou non insulino-dépendant, n'ont été rapportés qu'avec les IEC.

### Intoxications aiguës

L'analyse des cas collectés par le centre antipoison de novembre 1999 à avril 2006 fait état d'un risque hypotensif certain au cours des intoxications volontaires impliquant un IEC ou un ARA. Ce risque a été évalué à 21% et 32% au cours de l'analyse rétrospective des intoxications volontaires impliquant respectivement 67 cas d'intoxication par ARA et 84 cas par IEC et, à 40% et 66% au cours de l'analyse prospective d'un nombre restreint de cas d'intoxications

volontaires (5 ARA et 10 IEC). Ces hypotensions imposent fréquemment le recours au remplissage et/ou à l'administration d'amines pressives. Elles répondent cependant favorablement à ces traitements et notre étude n'a relevé ni séquelles ni décès. Il est important de rappeler que certaines hypotensions réfractaires ont été publiées et que le recours à l'angiotensine II (pour les IEC) ou à la vasopressine (pour les ARA) a pu être envisagé avec succès. Globalement, il existe une faible corrélation entre la dose supposée ingérée et la survenue d'une hypotension. Bien que le risque hypotensif soit plus élevé lors des fréquentes co-ingestions notamment de médicaments cardio-vasculaires, on ne peut conclure à l'existence d'un effet synergique ou additif sur le risque hypotensif. En particulier, la co-ingestion de diurétique dans les intoxications aiguës ne peut être considérée comme un facteur de risque hypotensif. Cependant, il faut souligner que les rares intoxications associant ARA et IEC ont été constamment sévères. Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'influence des antécédents et/ou des traitements en cours, sur la gravité de ces intoxications : des hypotensions marquées ont été observées aussi bien chez des adultes jeunes non traités que chez des patients présentant une co-morbidité antérieurement traitée ou non. La survenue d'une insuffisance rénale réversible est peu fréquente et n'est secondaire qu'aux manifestations hypotensives. Des perturbations de la kaliémie sont exceptionnelles.

En comparaison avec la globalité des intoxications impliquant un médicament cardio-vasculaire et, plus particulièrement les inhibiteurs calciques et les bêta-bloquants, les données des centres antipoisons américains soulignent l'habituelle bénignité des intoxications IEC ou ARA.

Les intoxications accidentelles de l'enfant par IEC ou ARA sont, quant à elles, constamment bénignes en raison notamment des faibles quantités ingérées.

### Conclusion

Les effets hémodynamiques initiaux des IEC et des ARA dépendent principalement du niveau de régulation du système rénine-angiotensine. Le risque hypotensif et sa sévérité sont donc difficile à prévoir, y compris dans des situations n'exposant pas, a priori, à la stimulation de ce système enzymatique. L'instauration du traitement doit être débutée avec une posologie progressive. Toute intoxication volontaire devrait conduire à une surveillance hospitalière (particulièrement en cas de co-ingestion IEC/ARA) en raison de l'absence de corrélation entre le risque hypotensif et la dose et/ou les antécédents du patient.

C. Payen

Classez la Fiche Technique de  
chaque numéro de VIGItox