

Antirétroviraux et lipodystrophie

Depuis environ 1997 sont décrits des syndromes lipodystrophiques chez les patients HIV+ traités par trithérapie. Il n'existe pas de définition précise de ce syndrome. Les principales manifestations cliniques des lipodystrophies sont une lipo-atrophie et une lipo-hypertrophie. Ces modifications ne s'accompagnent pas obligatoirement d'une variation de poids, ce qui oriente vers un phénomène de redistribution des graisses. La lipo-atrophie, diminution du tissu adipeux, est essentiellement périphérique. Sur le visage elle se traduit par un creusement des joues, des tempes, une possible énophtalmie. Sur le tronc et les membres elle se traduit par une visibilité accrue des reliefs anatomiques et une pseudo-phlébomégalie, amaigrissement des membres, perte de la rotondité des fesses. La lipo-hypertrophie, accumulation de graisses à certains endroits, se traduit au visage par une hypertrophie parotidienne, à la face postérieure du cou sous forme de « bosse de bison », sur le tronc, par un comblement des creux sus-claviculaires, une augmentation du volume des seins et de la face antérieure de l'abdomen « gros ventre ». Trois formes cliniques sont décrites : la lipo-atrophie pure ou très prédominante, l'obésité tronculaire pure et une forme mixte. Des anomalies biologiques concernant le métabolisme lipidique

(hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie) et le métabolisme glucidique (diabète, hyperinsulinémie à glycémie normale, intolérance au glucose), sont souvent associées au syndrome clinique. Les éventuelles répercussions des anomalies métaboliques, notamment comme facteur de risque cardio-vasculaire, restent à évaluer. Les répercussions psychologiques entraînées par les modifications corporelles ne sont pas à négliger.

La prise en charge des syndromes lipodystrophiques n'est pas codifiée. Il paraît toutefois logique de surveiller et de prendre en charge les perturbations métaboliques. La lipo-atrophie peut être traitée par chirurgie esthétique. Le mécanisme d'apparition des lipodystrophies est inconnu. L'origine médicamenteuse est une des hypothèses physiopathologiques suspectées.

C. Liautard

Appelez-nous

Centre Antipoison
04 72 11 69 11

Toxicovigilance
04 72 11 01 89

Pharmacovigilance
04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
04 72 11 69 92

Pharmaco
Epidémiologie
04 72 66 64 38

Ecrivez-nous

Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance

Hôpital Edouard Herriot

Pavillon N

Place d'Arsonval

69437 Lyon cedex 03

Tél : 04 72 11 00 12 Fax : 04 72 11 69 85

N°18

Juin 2002

Comité de rédaction

J. Descotes
C. Pulce
C. Rioufol
F. Testud
E. Van Ganse
T. Vial

VIGItoX

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03

Editorial

Dès le numéro 14 de novembre 2000, nous affirmions notre volonté de participer à l'organisation des vigilances et à la mise en place de leurs réseaux. Aujourd'hui la réflexion sur la mission des correspondants régionaux de toxico- et pharmacovigilance conduit à des actions concrètes aux HCL et dans les établissements de soins de la région. Aux HCL, le renforcement des collaborations existantes s'accompagne du développement de nouveaux projets transversaux avec à l'Hôpital Edouard Herriot le laboratoire de Pharmacotoxicologie (identification des intoxications à partir des dosages), la Pharmacie (aide à la déclaration par les étudiants en pharmacie), les services cliniques (nomination de médecins référents), et à l'Hôpital de la Croix-Rousse, le service d'Infectiologie (recueil des effets indésirables sous antibiotiques et antirétroviraux, suivi des enfants nés de mères HIV+ traitées) et la Pharmacie (activité de pharmacie clinique mise au service de la pharmacovigilance). Hors HCL, une dizaine d'établissements de la région, à l'exemple du Centre Médical de l'Argentière, démarrent une collaboration. Une aide à la déclaration leur est proposée sous forme de vacations sur site par le CAP-CRPV (recueil des notifications, animation d'une réunion médicale). Enfin, nous devrions prochainement diffuser sur le site internet de l'UPML (Union Professionnelle des Médecins Libéraux) de Rhône Alpes des informations et formulaires de déclaration. En corollaire une convention de coopération élaborée avec le Département Conseil en Stratégie des HCL permet d'officialiser ces collaborations, de les valoriser et d'obtenir le soutien des directions d'établissements, éléments indispensables à la longévité du système et à son bon fonctionnement. Il ne nous reste plus qu'à souhaiter que ce jeune réseau de correspondants se renforce et s'étende de façon pérenne à notre territoire d'intervention régional avec le même dynamisme et la même volonté de s'inscrire transversalement à la gestion des risques des établissements de soins et des professionnels de santé.

C. Rioufol et J. Descotes

Question-Réponse : Exposition professionnelle au Round-Up®

Question

Un horticulteur-pépinieriste de 40 ans a pulvérisé pendant deux jours, sans protection particulière, du RoundUp® dans ses serres ; aucune symptomatologie n'est survenue pendant l'application ni dans les suites immédiates. Trois jours plus tard est apparu un état pseudo-grippal avec sensation de malaise général et myalgies diffuses, sans fièvre. L'examen clinique est normal, le bilan biologique sans anomalie. Peut-on incriminer son exposition professionnelle dans l'étiologie de ce tableau ?

Réponse

RoundUp® est une préparation phytosanitaire dont la matière active est le *glyphosate*, un herbicide non sélectif du groupe des aminophosphonates mis sur le marché en 1971. Absorbé par les feuilles et véhiculé par la sève, le glyphosate inhibe une enzyme - absente chez les mammifères - indispensable à la biosynthèse des acides aminés aromatiques, provoquant le dessèchement et la mort du végétal. Plusieurs centaines de spécialités sont disponibles sur le marché français, pour les agriculteurs comme pour

les jardiniers amateurs, à des dosages divers. Dans ces préparations, le glyphosate est en solution aqueuse, sous forme de sels d'ammonium, de sodium ou d'isopropylamine ; la plupart contiennent près de 15 % d'un tensioactif anionique type polyoxyéthylène-amine destiné à favoriser l'adhérence foliaire et optimiser ainsi l'absorption. Du point de vue chimique, le glyphosate correspond à l'acide phosphonométhylamino-2-acétique, substance non volatile dépourvue de toute activité anticholinestérasique.

Expérimentalement, la toxicité aiguë du glyphosate s'avère extrêmement faible, comme en témoigne la valeur très élevée de sa DL50 par voie orale chez le rat, voisine de 5000 mg/kg. En revanche, celle des formulations herbicides est importante et revient, pour l'essentiel, au surfactant. Ainsi, les ingestions suicidaires de Round-Up®, fréquentes à Taiwan et au Japon, sont responsables d'intoxications sévères, dont la mortalité est de l'ordre de 10-15 %. L'absorption de plus de 100-150 ml d'une formulation non diluée se traduit par des lésions caustiques digestives, des troubles hémodynamiques pouvant aller jusqu'au choc, une acidose

Dans ce numéro :

Question-Réponse Exposition professionnelle au Round-Up®	1- 2
Les intoxications par gyromitres	2
Prise en charge de l'asthme par les médecins généralistes en France	2
Darbépoétine, vers quels risques dans le dopage ?	3
Erythroblastopénie sous époétine	3
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et tramadol	4
Antirétroviraux et lipodystrophie	4
Fiche technique de Toxicovigilance Intoxication aiguë par buflomédil	

métabolique et une insuffisance rénale aiguë (IRA). La prise en charge nécessite l'admission en soins intensif pour mise en œuvre d'une réanimation symptomatique et parfois d'une hémodialyse ; celle-ci permet l'épuration du toxique et traite l'IRA.

Pour l'utilisateur de préparations phytosanitaires à base de glyphosate, les effets indésirables signalés se limitent à des signes irritatifs cutanéomuqueux : picotements oculaires, rhinite, toux avec gêne respiratoire lors de l'inhalation d'aérosols concentrés ou en milieu clos. La projection accidentelle sur la peau du produit pur peut provoquer une brûlure du premier degré en cas de retard à la décontamination. En milieu agricole, la manipulation répétée sans protection est susceptible d'entraîner une dermite irritative, rarement une réaction phototoxique. Aucun effet systémique n'a été décrit malgré la diffusion extrêmement large de cet herbicide à l'échelle mondiale. Outre sa

faible toxicité intrinsèque, l'innocuité du glyphosate est en relation avec sa mauvaise biodisponibilité en dehors de la voie orale: l'absorption percutanée est minime, portant sur 2 à 5 % de la dose déposée sur les téguments, la substance n'est pas volatile et les gouttelettes d'aérosols générées par les pulvérisateurs sont trop grosses pour atteindre les alvéoles pulmonaires.

Au vu de ces données, l'exposition professionnelle de ce patient n'explique donc pas sa symptomatologie, très probablement virale. Il reste que des plaintes telles que céphalées, vertiges, sensations de malaise général ou troubles digestifs mineurs sont fréquemment rapportées par les utilisateurs, professionnels ou non, de produits phytosanitaires, sans qu'une explication pathogénique puisse toujours être avancée…

F. Testud

Les intoxications par Gyromitres

La gyromitre est un champignon qui pousse au printemps, dans les forêts de conifères, en terrain siliceux. Son chapeau de 6 à 10 cm de diamètre est enflé, difforme, ondulé et présente des plis contournés en circonvolutions cérébrales. L'odeur et la saveur en sont agréables, bien que moins délicates que la morille véritable avec laquelle elle peut être confondue.

Le syndrome gyromitrien, rare en France, fréquent en Europe centrale, est provoqué par Gyromitra esculenta (fausse morille), plus rarement par Gyromitra helvella, Gyromitra gigas. Les intoxications surviennent si les gyromitres sont consommées crues, mal cuites ou avec l'eau de cuisson. La cuisson avec ébullition pendant 10 mn et la dessiccation entraînent l'extraction de plus de 99 % des toxines.

Le principe toxique, la gyromitrine (N-méthyl-N-formylhydrazone), est hydrolysé dans l'organisme en méthylhydrazine. La méthyl-hydrazine, antagoniste de l'action de la pyridoxine (vitamine B6) sur les nombreuses réactions cellulaires dont elle est le cofacteur, est responsable des manifestations observées. Les troubles neurologiques (convulsions) peuvent être expliqués par un défaut de synthèse de l'acide γ-aminobutyrique (dépendant de la pyridoxine) qui induit une diminution du taux intracérébral en GABA, avec abaissement du seuil épileptogène. L'atteinte hépatique s'explique par la formation

intracellulaire de radicaux libres. Environ 1 kg de gyromitrine contient une dose de toxine mortelle pour l'homme. L'intoxication subaiguë est possible par consommation rapprochée et répétée de faibles doses. Les acétyleurs lents seraient prédisposés à l'accumulation. L'incubation est longue (6 à 8 heures le plus souvent, parfois 2 à 24 heures). Le début des troubles est brutal, marqué par une asthénie, des vertiges, des céphalées, des douleurs abdominales, des vomissements et parfois des diarrhées. Ces signes persistent 1 à 2 jours puis s'amendent progressivement.

Les formes graves sont caractérisées par des troubles neurologiques (convulsions), des troubles métaboliques (hypoglycémie, acidose métabolique), et par l'apparition, au 2° ou 3° jour, d'une atteinte hépatique cytolytique qui peut être sévère. L'atteinte rénale est indirecte. Des cas d'hémolyse intravasculaire aiguë sont rapportés, associés à un déficit enzymatique érythrocytaire.

Le traitement consiste en une prise en charge symptomatique des troubles digestifs et de l'atteinte hépato-rénale, associée à l'administration IV de vitamine B6 (1 à 2 grammes par 24 heures). Une E.E.R. est indiquée dans les formes anuriques.

C. Pulce

Prise en charge de l'asthme par les médecins généralistes en France

L Laforest, G Pietri, JP Boissel, F Gormand, P Ernst, E Van Ganse.

La prise en charge de l'asthme est un enjeu majeur de santé publique et certains auteurs rapportent une prescription courante d'antibiotiques lors des crises d'asthme. Nous avons étudié, à partir de la base informatisée Thalès et d'une enquête complémentaire, la prise en charge des patients asthmatiques par les médecins généralistes (MG) et les facteurs associés à la survenue de contacts hospitaliers pour asthme (CH) et ceux liés à la prescription d'antibiotiques. En 12 mois, sur les 1,038 patients asthmatiques de l'étude, âgés de 18 à 50 ans et suivis par 327 MG, 82.6% ont reçu au moins une fois des prescriptions de bêta mimétiques à courte durée d'action, 3.0% de cromoglycate, 16.4% de xanthines orales, 5.0% de OBA, 61.6% de corticostéroïdes inhalés, 25.4% de corticostéroïdes oraux et 31.3% de bêta mimétiques à durée d'action prolongée. Les taux de prescription pour antibiotiques, expectorants, antihistaminiques, antitussifs et corticoïdes nasaux sont respectivement 57.6%, 42.0%, 33.0%, 19.9%, et 14.4%. 15% des

E. Van Ganse

patients ont des CH pour l'asthme et 46.4% ont fait des cures de corticostéroïdes oraux. En analyse multivariée, un CH pour asthme est associé à l'utilisation de cures de corticostéroïdes oraux (OR= 4.5) à un mauvais contrôle de l'asthme (OR= 3.3), à la prescription de bêta mimétiques durée d'action prolongée (OR=1.9), mais pas à la prescription d'antibiotiques. La prise d'antibiotiques est liée à la prescription d'expectorants (OR= 11.5) et d'antitussifs (OR= 6.3). Ces résultats suggèrent que la qualité de cette prise en charge n'est pas optimale. Les antibiotiques, expectorants, antitussifs et anti-histaminiques sont couramment prescrits par les MG et contrairement aux recommandations thérapeutiques, 48 patients sur les 325 qui avaient des prescriptions de bêta mimétiques à durée d'action prolongée n'avaient pas de corticostéroïdes inhalés.

Darbépoétine, vers quels risques dans le dopage ?

En 1989, le Comité International Olympique crée une nouvelle classe de produits dopants regroupant les hormones peptidiques et analogues, dont l'érythropoïétine ou époétine (EPO), les gonadotrophines chorioniques humaines et apparentées, l'ACTH, l'hormone de croissance et ses facteurs de sécrétion. Le dépistage de ces substances a longtemps été impossible et il fallut attendre 2000 pour l'EPO recombinante humaine (rHu-EPO).

D'abord utilisée dans l'anémie de l'insuffisance rénale chronique (IRC), l'époétine est indiquée dans les anémies des cytotoxiques et certaines hémopathies. Deux dérivés qui ne diffèrent que par leur glycosylation sont commercialisés : l'époétine α (Eprex®) et l'époétine β (Néorécormon®). L'identification des structures régulant l'affinité de l'Hu-EPO pour son récepteur et sa demi-vie plasmatique a conduit au développement de la darbépoétine α (Aranesp®), récemment commercialisée pour le traitement de l'anémie de l'IRC. Sa principale caractéristique est une demi-vie 3 fois plus longue que celle de l'époétine α, autorisant une seule injection hebdomadaire, mais en faisant aussi un candidat au dopage.

Outre les rashes cutanés et symptômes grippaux non spécifiques, les effets indésirables de la r-HuEPO sont dominés par le risque hypertensif. Chez l'insuffisant rénal, on peut noter une augmentation dose-dépendante de la pression artérielle ou l'aggravation d'une hypertension pré-existante, des crises hypertensives avec céphalées et confusion mentale, des convulsions tonico-cloniques généralisées et une thrombose de la fistule. Une cinquantaine de cas d'immunisation à la r-HuEPO ont été recensés. Toute pathologie vasculaire sévère ainsi qu'une contre-indication à une prophylaxie anti-thrombotique appropriée en interdisent a priori l'utilisation. Les antécédents d'épilepsie, d'insuffisance hépatique et d'hyperkaliémie imposent des précautions d'emploi.

Dès les années 90, l'EPO a été impliquée dans le décès de cyclistes professionnels hollandais par complications thrombo-emboliques liées à des hématokrites très élevés dans un contexte de déshydratation à l'effort. En stimulant l'activation endothéliale et la réactivité plaquettaire, l'EPO augmente le risque thrombo-embolique, en cas de dopage ou d'usage thérapeutique, particulièrement en cas de

prédisposition génétique à la thrombocytose ou d'hémoglobinopathie. Elle augmente la pression artérielle systolique au cours d'un effort soutenu. L'analyse par la justice italienne de cyclistes mis en examen retrouverait très souvent une surcharge en fer comparable à celle d'une hémochromatose (ferritine >1 ng/ml). Initialement capté par les cellules réticulo-endothéliales, le fer administré avec l'EPO est redistribué aux cellules parenchymateuses. Un risque lésionnel avec évolution vers le carcinome hépatique serait possible. Quelques observations suggèrent que l'abus d'EPO comporterait un risque d'altération de la production endogène d'érythropoïétine avec anémie sévère. Se pose aussi la question de l'incapacité à développer une réponse érythropoïétique adéquate en cas de stress. D'une façon générale, on ne sait rien de ses effets à long terme, mais les données expérimentales seraient en faveur d'un risque myéloprolifératif. Le problème des impuretés d'un produit fabriqué clandestinement mérite également d'être pris en compte.

La darbépoétine paraît un « bon » candidat au dopage avec la même efficacité clinique malgré une seule injection par semaine, voire tous les 15 jours. Elle a déjà été dépistée lors des Jeux Olympiques de Salt Lake City. Il est donc légitime de s'interroger sur ses risques. Les sportifs de disciplines déjà impliqués par le dopage à l'EPO sont les premiers visés. Lors des essais cliniques, les complications de la darbépoétine étaient superposables à celles des époétines. On peut se demander si sa demi-vie plus longue ne modifiera pas l'incidence et la sévérité de ces complications en cas de dopage. Un risque d'immunisation supérieur peut être invoqué. Des fédérations sportives se sont dotées de bornes supérieures autorisées pour l'hématocrite et/ou l'hémoglobine (cyclisme : 50 % et 17 g/dl ; ski : 18,5 dg/dl). Le dépistage de la darbépoétine semble opérationnel. De nouvelles modalités de dopage visent à échapper au dépistage le jour de la compétition, ce qui souligne l'intérêt de tests indirects basés sur la modélisation mathématique de l'hématocrite, des réticulocytes, des macrocytes, des dosages de l'EPO sérique, du récepteur soluble à la transferrine et de la ferritine. Les premières publications laissent entendre que ces méthodes pourraient être un atout dans l'amélioration de la maîtrise du dopage à l'EPO et à la darbépoétine.

B. Bellemin

Erythroblastopénie sous époétine

Des cas d'érythroblastopénie (aplasie de la lignée rouge) se traduisant par une anémie résistante à l'érythropoïétine ont été récemment observés chez des patients insuffisants rénaux chroniques traités, très majoritairement par Eprex® (époétine alfa), et exceptionnellement par Néorecormon® (époétine bêta).

Des auteurs français ont montré que cette complication était liée à la production d'anticorps antiérythropoïétine. Ces patients deviennent alors résistants à toutes les érythropoïétines et nécessitent des transfusions régulières. Le diagnostic d'érythroblastopénie doit être évoqué chez des patients insuffisants rénaux chroniques qui présentent un échappement.

Dans les cas répertoriés, la durée médiane du traitement par

l'érythropoïétine au moment du diagnostic est de 7 mois, mais varie considérablement (1 mois à 5 ans).

En cas de suspicion, le traitement par érythropoïétine doit être interrompu, et une recherche d'anticorps antiérythropoïétine peut être demandée au laboratoire central d'hématologie de l'Hôtel Dieu à Paris. Cette complication reste encore exceptionnelle, et a été évaluée à moins de 1 cas pour 10 000 patients insuffisants rénaux chroniques traités en France.

A ce jour, aucun cas ne semble avoir été répertorié pour les autres utilisations de l'érythropoïétine.

T. Vial

La Fiche Technique de **VIGItOX**

Intoxication aiguë par buflomédil

VIGItOX n°18, Juin 2002

**Fiche Technique de
Toxicovigilance**

Le buflomédil est un vasodilatateur musculotrope préconisé dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs et le phénomène de Raynaud. Si l'intoxication aiguë par cette molécule est rare, sa gravité, trop souvent méconnue, est redoutable.

Le chlorhydrate de buflomédil (Fonzylane®, Loftyl®) est une butyrophénone commercialisée depuis 1976. Il est absorbé rapidement au niveau intestinal. Sa biodisponibilité est de 50 à 80 %. Ses concentrations sanguines sont maximales 2 à 3 heures après administration orale. A dose thérapeutique (150 à 450 mg), les C_{max} se situent entre 0,5 et 4,5 mg/l. Distribution et élimination sont indépendantes de la voie d'administration. Le métabolisme est essentiellement hépatique. L'élimination, rapide, est principalement urinaire. La demi-vie d'élimination plasmatique est courte, de l'ordre de 2 à 4 heures, allongée en cas d'insuffisance rénale.

La forme orale est préconisée dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II) et l'amélioration du phénomène de Raynaud. La forme injectable est préconisée dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable ou n'est pas indiquée après confirmation médico-radio-chirurgicale. La posologie maximum chez l'adulte est de 600 milligrammes par jour. Une insuffisance rénale ou hépatique sévère fait encourir un risque d'accumulation et nécessite de diminuer les doses et/ou d'espacer les prises et/ou d'allonger le temps de perfusion.

Les effets indésirables sont peu fréquents, la molécule est usuellement bien supportée lorsque les règles de prescription sont respectées. On	La survenue de convulsions, voire d'un état de mal, et de complications cardiaques étant précoce et brutale, il
---	---

Fiche Technique de Toxicovigilance