

Revue de presse présentée par Rapp C

Service des maladies infectieuses et tropicale, HIA Bégin, Saint-Mandé • rappchristophe@aol.com

Halofantrine et décès d'origine cardiaque : revue des données de pharmacovigilance

Selon les dernières recommandations de pratique clinique sur la prise en charge du paludisme d'importation en France, en raison de son potentiel de toxicité cardiaque, l'utilisation de l'halofantrine est désormais réservée à des situations particulières (troisième ligne thérapeutique en milieu hospitalier). Dans ce travail, les auteurs ont analysé tous les décès imputés à la cardiotoxicité de l'halofantrine répertoriés dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) et la littérature médicale. De 1988, date de commercialisation de l'halofantrine à 2005, 261 cas d'effets indésirables sévères, dont 95 d'origine cardiaque, ont été déclarés au laboratoire GSK. Parmi ceux-ci, trente cinq cas de décès (20 adultes, 5 enfants) d'origine cardiaque imputables à l'halofantrine ont été retenus. Il s'agissait majoritairement de femmes (70%) et de patients résidant dans les pays en voie de développement. Les trois quarts des décès sont survenus dans les 24 premières heures d'exposition à l'halofantrine. Au moins un facteur favorisant la cardiotoxicité (pathologie cardiaque, surdosage, association à un médicament allongeant le QT) était retrouvé chez 74% des patients. Une contre-indication à l'halofantrine ou un dosage inadapté était observé chez tous les cas pédiatriques. Dans six cas, il n'y avait pas de paludisme. Sous réserve d'une sous-estimation probable du nombre de cas liée à la fragilité des données de pharmacovigilance dans les PEVD, ce travail confirme deux notions essentielles :

- en regard des 18 millions de prescriptions estimées par le laboratoire GSK de 1998 à 2005, la cardiotoxicité sévère de l'halofantrine apparaît exceptionnelle ;
- le mésusage de la molécule (défaut d'évaluation du terrain, dosage inadapté) en est le déterminant majeur.

Dans le paludisme d'importation de l'adulte, la disponibilité de nouvelles molécules sûres et efficaces semble avoir définitivement scellé le sort de l'halofantrine. En zone endémique, en l'absence d'alternative, le risque d'effet secondaire cardiotoxique de l'halofantrine peut être minimisé par l'application stricte des recommandations (RCP). L'histoire de cette molécule qui n'a pas démerité nous rappelle l'importance de l'évaluation du rapport bénéfice/risque dans toute prescription d'antimalariques. La promotion du « bon usage » des antimalariques dans les régions endémiques est un défi. ■

Fatal cardiotoxicity related to halofantrine : a review base on a worldwide safety data base. Bouchaud O, Imbert P, Touze JE, Dodoo AN, Danis M, Legros F. *Malaria Journal* 2009 ; 8 : 829.

L'incidence des complications neurotropes de la vaccination anti-amarile est elle sous estimée ?

En raison d'une amélioration des systèmes de pharmacovigilance, depuis une décennie, les exceptionnels effets secon-

naires graves (EIG) de la vaccination anti-amarile font l'objet d'une attention particulière. Parmi ceux-ci, les effets neurotropes (YEL-AND) sont caractérisés par un polymorphisme clinique qui rend difficile l'estimation de leur incidence. Dans ce travail, les auteurs rapportent quatre cas de méningite ou d'encéphalite répertoriés au sein d'une cohorte de 40 404 patients vaccinés de 2000 à 2008, soit une incidence de 9.9 YEL-AND pour 100 000 doses vaccinales dix fois supérieure aux chiffres généralement admis (0.4 à 0.8 YEL-AND pour 100 000 doses). Il s'agissait de primo-vaccinés, âgés de 21 à 55 ans qui ont présenté des manifestations neurologiques dans le mois qui a suivi la vaccination anti-amarile. La ponction lombaire montrait une réaction lymphocytaire associée à une discrète augmentation de la protéinorachie dans tous les cas. L'évolution a été favorable chez trois patients. Un patient a conservé des séquelles neurologiques à distance (syndrome cérébelleux et troubles de la concentration). Comme le souligne les auteurs, l'utilisation des nouveaux critères de définition des EIG neurotropes (Guillain Barré, encéphalomyélite aiguë disséminée, méningite aiguë) édictés en 2007 par le Yellow Fever Working Group pourrait faire augmenter leur incidence. Ces données qui méritent d'être confirmées par d'autres études nous incitent à optimiser l'évaluation du risque potentiel d'exposition au virus de la fièvre jaune chez les voyageurs. ■

Incidence of Yellow fever vaccine-associated neurotropic disease. Guimard T, Minjolle S, Polard E, Fily F, Zeller H, Michelet C, Tattevin P. *Am J Trop Med Hyg* 2009 ; 81 : 1141-43.

Staphylocoque aureus résistant à la méticilline (SARM) importés par des voyageurs : une menace réelle

Les voyages internationaux sont désormais reconnus comme des facteurs de risque d'importation de bactéries multirésistantes. Dans ce travail réalisé en Suède, pays à faible prévalence de SARM, les auteurs ont analysé 444 cas de SARM (portage ou infection) importés de 2000 à 2003 par des voyageurs suédois, des migrants et des enfants adoptés. Le risque d'importation de SARM était estimé respectivement à 0,1 par million de voyageurs dans les pays du Nord et 59,4 en Afrique du Nord et au Moyen Orient. Au total, 55% des SARM importés étaient liés à des soins « health care associated », (SARM-HA). On notait cependant une association significative entre les régions à haut risque d'acquisition de SARM (Afrique, Moyen-Orient) et le caractère communautaire de la transmission « community-associated » (SARM-CA). En conclusion, cette étude suggère que la mise en place de mesures de prévention efficaces repose sur une meilleure connaissance de transmission du *Staphylocoque aureus* chez les voyageurs. ■

Imported Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Sweden. Stenhem M, Örtqvist A, Ringberg H, Larsson L, Olsson-Liljequist B, Haeggman S, Kalin M, Ekdahl K. *Emerg Infect Dis* 2010 ; 16 :189-96.