

# VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

**Michel ANDRÉJAK et toute l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens vous présentent leurs MEILLEURS VŒUX pour l'année 2008 (Valérie BRENET-DUFOUR, Guillaume DECOCQ, Valérie GRAS, Kamel MASMOUDI, Henri MASSON, Julien MORAGNY et les internes)**

SOMMAIRE	PAGE
1- Méta-analyses et risque psychiatrique avec le rimanabant (Acomplia®)	2
2- Arrêt de commercialisation de spécialités à base d'antibiotiques locaux utilisés en dermatologie	3
3- Risques des immunosuppresseurs à base de mycophénolate (Cellcept®, Myfortic®) chez la femme enceinte.	3
4- Quelques autres informations communiquées par l'Afssaps	4
a) la bilavirudine (Angiox®) souvent employé à doses insuffisantes	4
b) limiter l'utilisation du piroxicam (risque d'effets indésirables digestifs et cutanés sévères plus grand qu'avec les autres AINS)	4
c) recommandations sur la prise en charge des patients traités par bisphosphonates	4
d) à propos des risques de dépression, idées suicidaires et tentatives de suicide sous Champix® (varnécicline)	5
5- La recommandation d'éviter les AINS chez les enfants présentant une varicelle semble porter ses fruits	6
6- Données récentes sur le rapport bénéfice-risque de la vaccination anti-hépatite B	6
a) une étude chez l'enfant conclut à l'absence de responsabilité du vaccin dans la survenue d'une sclérose en plaques	6
b) prise de position des hépatologues	7
c) la moitié des cas d'hépatite B notifiés en 3 ans auraient pu être évités si les recommandations vaccinales avaient été appliquées	7
d) la Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) confirme les recommandations en vigueur sur la vaccination anti-hépatite B	7
7- Données cliniques récentes sur l'allergie à la pénicilline	8
8- Quatre classes thérapeutiques impliquées dans 2/3 des pustuloses éxanthématiques aiguës généralisées	8
9- Quels sont les principaux médicaments responsables de syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ?	9
10- Vives controverses et nécessité d'une ré-évaluation rigoureuse de l'effet des glitazones sur le risque cardiovasculaire	9
11- Impuissance sexuelle : imputabilité aux bêta-bloquants ?	12
12- Reflets de la littérature	13

**La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.**

**Rappel :** « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

**Impression : CHU-AMIENS**



## PHARMACOVIGILANCE

CHU Sud 80054 AMIENS Cedex 1

Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)

site Internet : [www.chuamiens.fr/pharmaco/](http://www.chuamiens.fr/pharmaco/)

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak  
Comité de rédaction : l'équipe du CRPV

ISSN :

## 1- MÉTA-ANALYSES ET RISQUE PSYCHIATRIQUE AVEC LE RIMONABANT (Acomplia®)

Les risques potentiels du rimonabant (Acomplia®) ont fait l'objet d'une surveillance spécifique dès sa mise sur le marché (cf Vigipharm d'avril 2007).

Une méta-analyse danoise (1) portant sur les essais randomisés évaluant l'anti-obésité rimonabant (Acomplia®) confirme le surcroît d'événements psychiatriques, principalement des troubles dépressifs et l'anxiété, associée à la prise de ce médicament.

Initiée à partir d'une recherche dans 5 bases de données, ce qui correspondait à 227 publications initiales, cette méta-analyse n'a, en fait, retenu que les 4 études pivot du programme RIO (RIO-Europe, RIO-Lipids, RIO-North America et RIO-Diabetes). Ces essais multicentriques, rassemblant 4105 patients souffrant de surpoids, d'obésité, de diabète et de syndrome métabolique, ont tous été réalisés en double aveugle contre placebo et ont utilisé une méthodologie similaire. Les résultats, qui ont été interprétés en intention de traiter à la dose de 20 mg/j de rimonabant, étaient tous disponibles à 1 an mais certains essais avaient une durée plus longue (2 ans).

Après avoir rappelé la différence très significative en faveur du rimonabant concernant la perte pondérale (- 4,7 kg en 1 an par rapport au placebo,  $p < 0,0001$ , probabilité multipliée par 5 de voir son poids abaissé de 10 %, résultat en ce sens pour les 4 essais), ces auteurs danois précisent les effets indésirables psychiques de ce médicament.

Une différence hautement significative avec le groupe placebo a été relevée, pour le score d'anxiété sur l'échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), mesuré dans les 4 études.

Par ailleurs, la probabilité de devoir interrompre le traitement en raison de la survenue de symptômes dépressifs était 2,5 fois plus importante dans le groupe traité par rimonabant que dans le groupe placebo et était multipliée par 3 en ce qui concerne l'anxiété.

Ces résultats, indiquent les auteurs, sont d'autant plus pertinents que l'humeur dépressive était un critère d'exclusion pour l'entrée dans ces études.

Pour rappel, un communiqué avait été diffusé il y a quelques mois pour élargir les contre-indications d'Acomplia® au-delà de la dépression en cours et/ou traitée par des antidépresseurs, vers les patients ayant des antécédents d'idées suicidaires ou de troubles dépressifs sauf si le bénéfice attendu l'emportait manifestement sur le risque (voir Vigipharm de septembre 2007).

Une autre méta-analyse (canadienne publiée presque simultanément) (2) concerne cette fois l'ensemble des médicaments « anti-obésité » actuellement disponibles. Elle concerne 30 essais d'une durée de un à quatre ans, dont 16 sur l'orlistat (Xenical®), 10 sur la sibutramine (Sibutral®) et les quatre envisagés précédemment sur le rimonabant.

Par rapport au placebo, l'orlistat a réduit le poids de 2,9 kg en moyenne, la sibutramine de 4,2 kg et le rimonabant de 4,7 kg. Les auteurs ont conclu que l'orlistat réduisait l'incidence du diabète et améliorait les concentrations de cholestérol total et de LDL-cholestérol, la pression artérielle et le contrôle de la glycémie chez les diabétiques, mais il entraînait des effets gastro-intestinaux et diminuait légèrement les concentrations de HDL.

La sibutramine réduisait, quant à elle, les concentrations de HDL-cholestérol et de triglycérides mais augmentait la pression artérielle et la fréquence cardiaque.

Quant au rimonabant, à côté de son risque neuropsychiatrique, il améliorerait les concentrations de HDL-cholestérol et de triglycérides, la pression artérielle et le contrôle de la glycémie chez les diabétiques.

Une évaluation du rapport bénéfice-risque joue donc un rôle majeur dans le choix de la meilleure approche thérapeutique.

Un éditorial accompagnant cette méta-analyse s'inquiète fortement d'une tendance esquissée au Royaume Uni avec le Xénical, qui aboutirait à la mise à disposition « devant le comptoir » (OTC) des médicaments anti-obésité qui seraient alors accessibles sans prescription médicale. **Outre le risque lié aux produits utilisés, cette mise à disposition aurait pour conséquence de banaliser l'approche médicamenteuse de l'obésité alors que cette approche doit, d'abord et avant tout, être hygiéno-diététique.**

1- Christensen R et coll. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant : a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2007 ; 370 : 1706-13.

2- Rucker D et coll. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight : updated meta-analysis. Br Med J online 15 nov 2007.

## **2- ARRET DE COMMERCIALISATION DE SPÉCIALITÉS A BASE D'ANTIBIOTIQUES LOCAUX UTILISÉS EN DERMATOLOGIE**

Les antibiotiques utilisés en traitement local à visée dermatologique ont fait l'objet d'une réévaluation et le rapport bénéfice-risque des associations néomycine-corticoïdes ou de l'association de 2 antibiotiques (oxytétracycline = polymyxine B) utilisés dans ce contexte a été jugé défavorable : pas de démonstration d'un intérêt thérapeutique, réactions cutanées (allergiques ou non), risque de favoriser le développement de bactéries résistantes.

Il a donc été décidé :

- d'arrêter la commercialisation (à compter du 30/11/07) des spécialités suivantes : Cidermex® pommade, Mycolog® pommade, Madécassol®, Néomycine®, Hydrocortisone® crème, Locacortène® crème et Primyxine® pommade),
- de réserver l'utilisation des spécialités utilisées localement en dermatologie à l'exception de la néomycine à la prescription médicale après examen médical (liste I).

Lire : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/071108.htm> avec lien possible vers les recommandations de bonne pratique sur la prescription des antibiotiques par voie locale dans les infections cutanées secondaires.

## **3- RISQUES DES IMMUNOSUPPESSEURS A BASE DE MYCOPHENOLATE (Cellcept®, Myfortic®) CHEZ LA FEMME ENCEINTE**

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), le laboratoire Roche souhaite vous informer de nouvelles données de pharmacovigilance concernant le CellCept® (mycophénolate mofétil).

L'analyse du registre Nord-Américain de grossesses en transplantation et des cas de grossesses issus de bases de données de pharmacovigilance a conclu au risque de survenue d'avortements spontanés, de malformations congénitales (dont des malformations de l'oreille moyenne/externe) en cas d'exposition pendant la grossesse au mycophénolate mofétil (CellCept®, en association avec d'autres immunosuppresseurs).

Ainsi, sur 43 cas de grossesses avec nouveau-nés vivants exposés *in utero* à CellCept®, dix malformations, ont été observées, dont cinq cas comportant une malformation de l'oreille.

Ces constatations ont amené à modifier le RCP du CellCept® avec les mentions suivantes :

« Les médecins doivent recommander aux patientes l'utilisation d'une contraception efficace et les informer des malformations congénitales rapportées lors de l'utilisation de CellCept® durant la grossesse ».

« Il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par CellCept® en l'absence d'un résultat négatif d'un test de grossesse ».

« L'utilisation de CellCept® n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus ».

Des recommandations et des modifications de l'information médicale identiques concernent également le mycophénolate sodique (Myfortic®).

#### **4- QUELQUES AUTRES INFORMATIONS COMMUNIQUÉES PAR L'AFSSAPS**

##### **a) la bilavirudine (Angiox®) souvent employé à doses insuffisantes**

A la suite de la mise en évidence dans un registre européen d'une mauvaise utilisation (doses insuffisantes) de la bilavirudine (Angiox®) inhibiteur direct de la thrombine indiquée chez les patients bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée, l'Afssaps et l'Agence européenne du Médicament ont diffusé une information sur le bon usage de cet anti-thrombotique en rappelant son schéma posologique : un bolus de 0,75 mg/kg suivi immédiatement d'une perfusion intraveineuse de 1,75 mg/kg/h pendant toute la durée de l'intervention. C'est souvent l'absence de perfusion après le bolus qui conduit à un sous-dosage, augmentant ainsi le risque de survenue d'événements cardiaques majeurs.

##### **b) limiter l'utilisation du piroxicam (risque d'effets indésirables digestifs et cutanés sévères plus grand qu'avec les autres AINS**

Le piroxicam, dont la dose maximale a été ramenée de 40 mg à 20 mg, n'est désormais plus indiqué dans les poussées inflammatoires aiguës. Il ne sera plus prescrit que dans le traitement à long terme de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la spondylarthrite ankylosante et de l'arthrose, mais pas en première intention.

Le bénéfice et la sécurité du piroxicam doivent être réévalués dans les deux semaines suivant la première prise. En cas de trouble gastro-intestinal ou cutané, le traitement doit aussitôt être interrompu.

Plusieurs nouvelles contre-indications ont été ajoutées, entre autres, les antécédents d'ulcère, d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale.

Spécialités : A côté du Feldène® première spécialité du piroxicam commercialisée (sur le marché en 1981) on trouve : Brexin®, Cyclodol®, Inflaced®, Piroxicam® Biogaran, Piroxicam® EGP, Piroxicam® Merck génériques, Piroxicam® Sandoz, Piroxicam® Ratiopharm, Piroxicam® RPG, Piroxicam® Teva, Piroxicam® Winthrop, Piroxicam® Zydus, Proxalyoc® et Zofora G®.

##### **c) recommandations sur la prise en charge des patients traités par bisphosphonates**

Celles-ci visent à prévenir la survenue d'ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire (OMM) après utilisation de bisphosphonates (BP) i.v. Il s'agit là d'un thème développé au cours de la dernière Journée Régionale de Pharmacovigilance (Pr DEVAUCHELLE, Dr TRENQUE)

#### **1- Avant traitement par bisphosphonate**

##### **a. dans le cadre de pathologies malignes faire :**

- un bilan bucco-dentaire par un chirurgien dentiste ou un stomatologue,
- un bilan radiologique : panoramique dentaire complété par des clichés rétroalvéolaires voire dentalscanner en cas de doute concernant un foyer infectieux.

Il est préférable de ne débiter le traitement par BP, que si l'état clinique du patient le permet et une fois la situation dentaire assainie (soins dentaires, élimination de tous les foyers infectieux, cicatrisation des muqueuses et dans la mesure du possible, cicatrisation osseuse complète de l'ordre de 120 jours).

b. dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget,

- bilan bucco-dentaire,
- suivi des soins dentaires nécessaires.

Ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par BP chez les patients à risque élevé de fractures.

2- Chez les patients traités

a. dans le cadre de pathologies malignes,

- suivi bucco-dentaire : pratiqué par un spécialiste tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire, en collaboration avec l'oncologue,
- dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible, et en limitant les extractions aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) :
  - sans arrêter le traitement par BP,
  - sous anesthésie locale ou locorégionale, sans vasoconstricteur,
  - sous traitement antibiotique.

Des recommandations spécifiques concernent l'ensemble des gestes qui peuvent s'avérer nécessaires sur le plan stomatologique.

b. dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget,

- suivi bucco-dentaire : au moindre symptôme bucco-dentaire et, comme recommandé dans la population générale, au minimum une fois par an.
- avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique et de la façon la moins traumatisante possible. Là aussi il existe des recommandations spécifiques pour la prise en charge stomatologique.

3- Enfin, cette lettre d'information concerne la prise en charge des patients atteints d'une ostéonécrose avérée.

Voir ces informations sur : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp071203.htm>.

**d) A propos des risques de dépression, idées suicidaires et tentatives de suicide sous Champix® (varnécipline)**

L'Afssaps comme l'ensemble des agences européennes du médicament ont fait état de leur souci d'alerter les professionnels de santé sur ce type de risque sous Champix® en raison des données de pharmacovigilance enregistrées depuis la mise sur le marché. Ce point fait l'objet d'un suivi attentif (suivi national de pharmacovigilance et plan de gestion des risques évoqué dans le Vigipharm d'avril 2007 <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/558.html>). Il n'est cependant pas possible pour l'instant d'établir une relation de causalité entre la prise du médicament et les troubles dépressifs, ceux-ci pouvant apparaître lors du sevrage tabagique indépendamment de la prise de médicaments. Des modifications prochaines du RCP devraient faire appel la mention de ce risque.

(D'après communiqué de l'Afssaps du 17/12/07).

La FDA avait lancé en novembre un avertissement similaire.

En effet, aux USA où le produit est commercialisé depuis 2006 une première évaluation de la FDA avait révélé qu'un grand nombre des cas signalés faisaient état de dépressions, de pensée suicidaires, de modification de l'humeur et du comportement dans les jours ou semaines suivant le début du traitement.

La FDA soulignait elle aussi que cet avertissement ne signifiait qu'elle avait conclu à un lien de causalité. Elle a cependant indiqué qu'il n'y avait pas nécessairement d'antécédent psychiatrique dans les cas rapportés et tous les patients n'avaient pas arrêté de fumer. La FDA recommande une surveillance des patients pour dépister un éventuel changement d'humeur.

## **5- LA RECOMMANDATION D'ÉVITER LES AINS CHEZ LES ENFANTS PRÉSENTANT UNE VARICELLE SEMBLE PORTER SES FRUITS**

C'est ce qui ressort de données présentées en décembre dernier au Congrès de Paris de la RICAI (Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieux). Ces données sont issues d'un observatoire national des varicelles hospitalisées, créé en 2003 par le groupe de pathologie infectieuse de la Société Française de Pédiatrie.

Selon cet observatoire les risques de surinfection et de surinfection cutanée sont environ quatre fois supérieurs en cas de prise d'AINS.

Ces risques ont été évalués depuis la recommandation de l'Afssaps en 2004 d'éviter les AINS chez les enfants atteints de varicelle.

Ainsi, 6 % des enfants ont reçu des AINS après la recommandation de l'Afssaps, contre 19,9 % avant.

Le taux de surinfection chez l'ensemble des patients était de 46,6 % après la recommandation, contre 51,5 % avant. La baisse était surtout marquée pour les surinfections cutanées, avec un taux de 25,6 % après, contre 37,9 % avant.

## **6- DONNÉES RÉCENTES SUR LE RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DE LA VACCINATION ANTI-HÉPATITE B**

### **a) une étude chez l'enfant conclut à l'absence de responsabilité du vaccin dans la survenue d'une sclérose en plaques.**

Il s'agit d'une étude cas-témoins, menée en population et sur une décennie. Les « cas » de SEP (n = 143), provenant de la base pédiatrique française KIDSEP, avaient présenté 2 poussées ou plus ; la première avant l'âge de 16 ans et entre 1994 et 2003. L'analyse porte sur les 3 années précédant la date de la première poussée, qui constitue la date index. Les témoins, jusqu'à 12 par cas (n = 1 122), ont été appariés sur le sexe, l'âge et le lieu de résidence.

Il existait pour ces cas et ces contrôles des données sur leurs vaccinations et notamment la vaccination contre l'hépatite B confirmées sur leur carnet de vaccination.

La même proportion (32 %) de cas et de contrôles avait été vaccinée contre l'hépatite B dans les trois années précédant le développement de la SEP (et 55 % depuis la naissance).

Sur les 3 ans, l'ancienneté de la dernière injection (comptée en semestres), le nombre d'injections vaccinales, et la spécialité du vaccin ayant servi à la dernière injection, n'ont pas eu d'effet significatif sur

la survenue d'une SEP. Une vaccination contre le VHB à n'importe quel moment entre la naissance et la date index n'augmente pas non plus le risque d'apparition d'une SEP.

Mikaeloff Y et coll. « Hepatitis vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis » Arch Pediatr Adolesc Med 2007 ; 161 : 1176-82.

### **b) Prise de position des hépatologues**

Ces réactions font suite à la publication dans la presse de la possible mise en examen de dirigeants de laboratoires commercialisant des vaccins contre l'hépatite B. Elles émanent de l'Association française pour l'étude du foie (Afe) et la Fédération nationale des Pôles de référence et Réseaux Hépatites (FPRH). Les hépatologues craignent que cet éventuel tournant judiciaire ne jette à nouveau la suspicion (qui n'existe qu'en France) vis-à-vis de la vaccination contre l'hépatite B. Cette vaccination n'est en effet jamais parvenue en France à atteindre un niveau comparable à celui d'autres pays européens : ceci constitue un frein injustifié dans la lutte contre cette maladie.

L'Afe et la FPRH estiment que « cette probable mise en examen ne remet pas en cause les recommandations proposées en septembre 2003 » lors d'une réunion de consensus : vaccination universelle des nourrissons, programme temporaire de rattrapage pour les enfants et les adolescents et immunisation des personnes à risque comme les professionnels de santé.

### **c) La moitié des cas d'hépatite B notifiés en 3 ans auraient pu être évités si les recommandations vaccinales avaient été appliquées**

C'est la conclusion d'un rapport de l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) publié dans le numéro du 25 décembre du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH n° 51-52).

Ce rapport fournit des données 2004-06 de surveillance des hépatites B aiguës dans le cadre de la déclaration obligatoire institué en mars 2003.

Au total, 469 cas ont été notifiés en trois ans, avec plus précisément 140 cas en 2004, 147 en 2005 et 182 en 2006.

Ce nombre de cas est vraisemblablement sous-estimé. Selon une enquête menée en 2005, le système de surveillance présente une exhaustivité de 23,4 % avec 147 cas notifiés contre un nombre estimé de 628 (soit une incidence estimée de 1 pour 100.000 habitants).

Les données de surveillance 2004-06 montrent par ailleurs qu'on ne retrouve pas d'exposition à risque dans 28,9 % des cas. Les expositions les plus souvent documentées sont les comportements sexuels à risque (35,5 %), les voyages en pays de moyenne ou de forte endémie (22,6 %), l'exposition familiale (8,3 %), la vie en institution (5,3 %), l'usage de drogues (2,2 %).

Les auteurs du rapport déplorent que la moitié de ces cas auraient pu être évités si les recommandations de vaccination en vigueur avaient été respectées.

Antona D et coll. Surveillance des hépatites B aiguës par la déclaration obligatoire en France. BEH 2007 ; 51-2 : 425-8.

### **d) Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) confirme les recommandations en vigueur sur la vaccination anti-hépatite B**

Au vu des données disponibles et des conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance, le HCSP considère qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations concernant la vaccination contre

l'hépatite B, c'est-à-dire, la vaccination préférentielle des nourrissons ainsi que le « rattrapage » des enfants et en priorité des adolescents non antérieurement vaccinés.

## 7- DONNÉES CLINIQUES RÉCENTES SUR L'ALLERGIE A LA PÉNICILLINE

Les manifestations cliniques de l'allergie à la pénicilline sont variées. Une évaluation de celles-ci est rapportée dans une étude menée à Montpellier (1).

Une réaction d'hypersensibilité aux bêta-lactamines telle que définie par les critères du Réseau Européen sur l'Allergie Médicamenteuse a été démontrée chez 110 patients entre 1996 et 2004. Parmi eux 36,7 % avaient eu de l'urticaire de façon isolée, 19,1 % une anaphylaxie sans choc, 17,6 % un choc anaphylactique et 17,1 % un exanthème maculo-papuleux. Les réactions d'anaphylaxie et le choc anaphylactique étaient survenus la plupart du temps dans l'heure suivant la prise médicamenteuse. L'exanthème était apparu après 24 heures alors que l'urticaire pouvait apparaître à tout moment, de façon immédiate, ou retardée.

Le diagnostic avait été obtenu par prick-tests cutanés à lecture immédiate dans 10,0 % des cas, par intradermo-réactions dans 38,1 %, par tests cutanés à lecture retardée dans 19,1 % et par tests de provocation dans 32,9 %. A la suite de ces résultats, 3 groupes distincts ont été identifiés selon le délai d'apparition des symptômes : anaphylaxie et choc anaphylactique (réaction immédiate), exanthème maculo-papuleux (réaction retardée) et urticaire (réaction immédiate et retardée).

Une étude américaine récente (2) a recherché s'il existait une influence du sexe sur le risque d'allergie démontrée à la pénicilline en cas de réaction cutanée à cet antibiotique. Les auteurs de cette étude à la Mayo Clinic de Rochester se sont intéressés à la différence entre les sexes en particulier, analysant les données de 1.759 patients qui ont subi un test cutané à la pénicilline.

Parmi les 64 patients (4 %) présentant un résultat positif, 53 étaient des femmes et 11 des hommes, soit 3,6 fois plus de résultats positifs chez les femmes.

Après analyse ajustée pour l'âge, les antécédents d'allergies à différents médicaments et le délai entre la première réaction à la pénicilline et un test cutané, il apparaît que le sexe féminin reste associé de manière significative à un résultat positif au test cutané, ce risque étant multiplié par 3,2 par rapport aux hommes.

1- Bousquet J et coll. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to  $\beta$ -lactams. Allergy 2007 ; 62 : 872-6.

2- Park et coll. Female sex as a risk factor for penicillin allergy. Ann All Asthma Immunol 2007 ; 99 : 54-8.

## 8- QUATRE CLASSES THÉRAPEUTIQUES IMPLIQUÉES DANS 2/3 DES PUSTULOSES ÉXANTHÉMATIQUES AIGÜES GÉNÉRALISÉES

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est une toxidermie pustuleuse qui s'observe le plus souvent après prise médicamenteuse et beaucoup plus rarement au décours d'infections virales. Cette toxidermie est de présentation parfois sévère avec des signes généraux dominés par l'asthénie et la fièvre et une éruption tout à fait caractéristique qui associe un érythème plus ou moins généralisé et une phase pustuleuse très proche cliniquement du psoriasis pustuleux. Néanmoins, l'évolution se fait vers la guérison le plus souvent en moins de 15 jours après arrêt du médicament.

Le groupe européen d'étude des toxidermies graves a évalué, à partir d'une étude cas-témoin, les médicaments qui sont le plus souvent en cause au cours des PEAG. **Les médicaments les plus fréquemment retrouvés sont la pristnamycine, les aminopénicillines, les quinolones, l'hydroxychloroquine, la terbinafine**, tandis que d'autres médicaments sont moins fréquemment en

cause comme les corticostéroïdes, les macrolides et certains AINS (appartenant pour l'essentiel au groupe des oxicams).

Dans cette étude il n'est pas retrouvé une susceptibilité plus grande des patients psoriasiques pour développer une pustulose exanthématique. Il faut retenir de cette étude que **4 classes de médicaments expliquent plus des 2/3 des PEAG au premier rang desquels, on trouve la pristinamycine et les ampicillines.**

Sidoroff A et coll. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) results of a multinational case-control study (EuroSCAR). Br J Dermatol 2007 ; 157 : 989-96.

## **9- QUELS SONT LES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS RESPONSABLES DE SYNDROMES DE LYELL ET DE STEVENS-JOHNSON ?**

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJ) et le syndrome de Lyell (SL) sont des toxidermies bulleuses particulièrement sévères avec une mortalité et une morbidité élevées, de nombreux médicaments ont été impliqués : sulfamides, anti-épileptiques, AINS, allopurinol... Une étude contrôlée multicentrique européenne vient de préciser les principaux médicaments actuellement en cause.

513 cas hospitalisés et 1763 contrôles ont été analysés. Les patients infectés par le VIH étaient sur-représentés dans les cas (RR = 12). Le délai médian de survenue après initiation du traitement était inférieur à 4 semaines pour les médicaments à très haut risque (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, allopurinol). Six semaines après l'admission, le taux de mortalité des cas de patients présentant ces réactions cutanées était de 22 %. En règle générale, le risque n'est plus significatif au-delà de 8 semaines de traitement.

Cette étude a confirmé un risque élevé pour des médicaments d'introduction encore récente : névirapine (risque relatif RR > 22), lamotrigine (RR > 14), sertraline [RR = 11 (2,7-4,6)] et détecté un risque non connu pour le pantoprazole [RR = 18 (3,9 - 8,5)]. Dans les cas liés à la névirapine et à la lamotrigine, les recommandations de l'AMM pour une augmentation progressive des posologies avaient été respectées.

Concernant les médicaments commercialisés de longue date, un risque élevé (RR > 10) a été confirmé pour le cotrimoxazole, les autres sulfamides anti-infectieux, l'allopurinol, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, les AINS de type oxicam (méloxicam, piroxicam, ténoxycam). Un risque significatif moindre a été retenu pour les AINS dérivés de l'acide acétique (diclofénac, indométacine, étodolac...) ainsi que pour les antibiotiques macrolides, quinolones, céphalosporines, tétracyclines et amino-pénicillines. Le risque précédemment suspecté n'a pas été confirmé dans cette étude pour les sulfamides diurétiques ou anti-diabétiques, ni pour l'acide valproïque en analyse multivariée.

Ainsi, la prescription des quelques médicaments fortement associés à un risque de SSJ ou de SL nécessite une évaluation sérieuse du rapport bénéfice-risque escompté. **Un délai de survenue compris entre 4 et 28 jours après la prescription d'un nouveau médicament doit faire évoquer prioritairement son implication dans ces atteintes dermatologiques sévères.**

Mockenhaupt M et coll. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR study. J Investig Derm 2008 ; 128 : 35-44.

## **10- VIVES CONTROVERSES ET NÉCESSITÉ D'UNE RÉ-ÉVALUATION RIGOUREUSE DE L'EFFET DES GLITAZONES SUR LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE**

La controverse et les interrogations actuelles sont nées de la méta-analyse de Niessen (1). Selon celle-ci, la rosiglitazone provoquerait chez les diabétiques un surcroît d'infarctus et une augmentation

de la mortalité cardiovasculaire. Cette méta-analyse, qui regroupe 42 essais randomisés portant sur 15 560 patients objective en effet une augmentation significative du risque d'infarctus de 43 % et une hausse de 64 % (en fait non significative) des décès d'origine cardiovasculaire. A la première lecture, ces résultats devraient condamner un médicament (voire la classe thérapeutique) qui a suscité beaucoup d'espoir pour la prise en charge (particulièrement difficile) des patients diabétiques de type 2. Cependant, cette méta-analyse a fait l'objet de bien des interrogations : de nombreux essais avaient une durée de suivi seulement de 6 mois, ce qui est évidemment insuffisant pour juger de l'efficacité d'un médicament utilisé en prévention ; dans nombre de ces essais, l'infarctus du myocarde ne faisait pas partie des événements cliniques recueillis comme critère de jugement. Ils ont donc été colligés en tant qu'événements indésirables, sans vérification du diagnostic par un comité d'experts. Plus problématique encore, la méta-analyse mélange à la fois des études contre placebo et des études contre des médicaments actifs. Cette hétérogénéité des études a été largement soulignée. Elle aurait dû être prise en compte dans l'évaluation des résultats de la méta-analyse. Il a également été critiqué l'absence de prise en compte dans cette méta-analyse des études où il n'y avait aucun infarctus (4) ou aucun décès (19 études).

Peu après, les investigateurs d'une vaste étude de morbi-mortalité en cours avec la rosiglitazone, l'étude RECORD (4 447 patients), ont publié dans le même journal une analyse intermédiaire (2) des événements cardiovasculaires survenus avant la fin de l'essai (suivi des patients en moyenne 3,7 ans pour un suivi prévu de 6 ans) et qui aboutit à une « non-conclusion » : par rapport au groupe contrôle, les patients sous rosiglitazone ont un risque accru d'insuffisance cardiaque (rapport de risque un peu supérieur à 2) confirmant les données déjà connues mais un risque d'infarctus du myocarde non significativement augmenté (rapport de risque de 1,16 à 1,24). En revanche, la mortalité cardiovasculaire est diminuée, elle aussi de façon non significative (rapport de risque 0,80 à 0,83) et la mortalité globale est également plus faible de 7 % chez les patients traités par la rosiglitazone.

En septembre, étaient publiés dans un autre grand journal deux nouvelles méta-analyses l'une concernant la pioglitazone et l'autre la rosiglitazone.

La première de ces méta-analyses (3) porte sur 19 essais au cours desquels un total de 16 390 patients ont été randomisés entre d'une part, la pioglitazone et d'autre part un placebo ou un traitement à base de sulfamides hypoglycémisants, de metformine ou de rosiglitazone. Les résultats confirment une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque sous pioglitazone (+ 41 %). Ils montrent en revanche une baisse de 18 % du risque d'accident cardiovasculaire (infarctus du myocarde et AVC) fatal ou non.

Par contre, l'autre méta-analyse (4) qui a porté sur 4 essais randomisés et contrôlés et ayant duré plus d'un an sur 14 291 patients, confirme le risque accru, aussi bien d'infarctus du myocarde (+ 42 %) que d'insuffisance cardiaque (x 2 comme pour la pioglitazone), chez les patients sous rosiglitazone. Néanmoins, malgré cela, la rosiglitazone n'était pas associée à une modification de la mortalité, qu'elle soit cardiovasculaire ou toutes causes confondues.

Des résultats différents étaient par ailleurs rapportés concernant ce risque cardiovasculaire de la rosiglitazone. Il s'agit :

- d'une étude épidémiologique menée à partir d'une base d'une compagnie d'assurance sur plus de 33 000 patients sous antidiabétiques oraux (glitazones, sulfamides ou metformine) et qui ne trouve pas de différence en ce qui concerne les infarctus,

- d'une nouvelle méta-analyse publiée dans le Lancet (5) portant sur 7 études randomisées menées en double aveugle sur 20 191 patients diabétiques ou prédiabétiques (suivi moyen de 29,7 mois). Dans cette étude, le rapport de risque de décès cardiovasculaire est de 0,83 (versus témoins (NS IC 95 % = 0,29 - 2,35). Le risque d'insuffisance cardiaque est là par contre encore augmenté (+ 72 %).

Les agences réglementaires du médicament (FDA aux USA et EMEA en Europe et avec elle les agences du médicament des différents pays, l'Afssaps pour la France) ont fait état de leur préoccupation et de leur souci d'évaluation de l'ensemble de ces données.

En France, un communiqué a été diffusé le 30 octobre indiquant que l'analyse actuelle des données disponibles ne permettait pas de remettre en question le rapport bénéfice-risque des glitazones. Toutefois, ce communiqué indique qu'il convient d'évaluer le rapport bénéfice-risque individuellement en particulier chez les patients présentant des antécédents de maladies cardiovasculaires ischémiques. La FDA a produit un communiqué de tonalité similaire en novembre.

Fin novembre, les auteurs du consensus commun de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) et l'American Diabetes Association (ADA) ont publié une révision de ce texte paru en 2006, pour évoquer ce risque potentiel des thiazolidinediones. Ce texte reste très nuancé : les glitazones gardent leur place dans l'algorithme décisionnel, mais avec une incitation à la prudence vis-à-vis du risque éventuel d'infarctus. Ce texte rappelle en revanche les données, plus claires, sur le risque d'insuffisance cardiaque et sur le risque de fracture, avec les deux médicaments de cette classe. *(Révision du consensus publié en ligne par Diabetologia et Diabetes Care).*

En décembre 2007, le débat était relancé par l'étude pharmaco-épidémiologique de Lipscombe et coll dans le Jama (6). Il s'agit d'une étude cas-contrôle, nichée dans une cohorte de près de 160 000 diabétiques de l'Ontario âgés de 66 ans traités par différents antidiabétiques oraux (dont rosi et pioglitazone) et suivis en moyenne pendant 3,8 ans.

Une première analyse a montré une élévation du risque d'insuffisance cardiaque, d'infarctus (RR 1,40) et de décès (RR 1,29 également significatif) avec cette classe de produit par comparaison aux patients sous hypoglycémisants oraux mais sans glitazones. C'était la première fois qu'une augmentation de la mortalité totale était rapportée sous glitazones. Une analyse plus précise ne met en évidence une élévation du risque que pour la rosiglitazone. Celle-ci doublait le risque d'insuffisance cardiaque, augmentait de 76 % le risque d'infarctus et de 47 % le risque de décès. En revanche, la pioglitazone n'était pas associée à une élévation de risque de ces pathologies, même d'insuffisance cardiaque, complication qui était pourtant supposée être partagée par les deux médicaments. Les auteurs reconnaissent cependant n'avoir qu'une puissance statistique limitée ne permettant pas de certifier l'absence de risque avec la pioglitazone.

Ces données font l'objet d'une évaluation par l'EMA qui devrait à nouveau prendre position prochainement.

Par ailleurs et sans qu'elles soient détaillées ici, l'année 2007 a été fertile en évaluations du risque d'insuffisance cardiaque ou d'aggravation d'insuffisance cardiaque sous glitazones. Même s'il existe quelques données discordantes, ce risque paraît indiscutable pour les deux glitazones même s'il a été avancé que le mécanisme de celles-ci (rétention hydrosodée plutôt qu'altération des fonctions systolique ou diastolique) faisait que leur pronostic est moins sévère que celui d'autres types d'insuffisance cardiaque induite par des médicaments. Pour rappel, les glitazones sont contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque.

A suivre...

1- Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007 ; 356 : 2457-71.

2- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H for the RECORD Study group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes an interim analysis. N Engl J Med 2007 ; 357 : 28-38.

3- Lincoff AM et coll. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis of randomized trials. Jama 2007 ; 298 : 1180-8.

4- Singh S et coll. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone a meta-analysis. Jama 2007 ; 298 : 1189-95.

5- Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones : a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007 ; 370 : 1129-36.

6- Lipscombe LL et coll. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. Jama 2007 ; 298 : 2634-43.

### **11- IMPUISSANCE SEXUELLE : IMPUTABILITÉ AUX BÊTA-BLOQUANTS ?**

La relation entre prise de bêta-bloquants et impuissance sexuelle a été mise en avant de façon importante au début de leur utilisation. L'incidence réelle de cette complication, telle qu'initialement envisagée, semble avoir été très surévaluée. Les résultats d'études cliniques versus placebo tels que BHAT avec le propranolol et IPPPSH qui rapportait même plus une plus grande incidence de troubles sexuels sous placebo que sous oxprénolol (en fait, dans cette étude, les patients sous placebo recevait davantage de diurétiques). De même, dans l'étude MRC les troubles sexuels étaient plus fréquents sous diurétiques que sous propranolol.

Récemment, des études ciblées sur ce problème des éventuels troubles sexuels sous bêta-bloquants apportent de nouveaux arguments pour relativiser la responsabilité des bêta-bloquants dans la survenue d'impuissances sexuelles.

C'est le cas d'abord de l'étude de Silvestri et al. (1) 96 patients (hommes de  $52 \pm 7$  ans) ayant une maladie cardiovasculaire nouvellement diagnostiquée et ne se plaignant pas de problèmes sexuels ont reçu de l'aténolol mais ont été randomisés en 3 groupes de 32 pour être :

- soit non informés du médicament administré,
- soit informés de celui-ci mais sans que leur soit explicitée une information sur les effets indésirables répertoriés avec le médicament,
- soit informés de la nature du médicament et du fait que celui-ci puisse induire une dysfonction érectile.

3 % des patients (n =1) du premier groupe s'est plaint de dysfonction érectile, contre 15 % (n = 5) dans le 2<sup>ème</sup> groupe et contre 31 % (n = 10) dans le 3<sup>ème</sup>.

Par ailleurs, les patients se plaignant de dysfonction érectile ont reçu en aveugle soit du sildénafil soit du placebo. Dans tous les cas sauf 1 (avec l'aténolol), l'impuissance a été corrigé par le sildénafil comme par le placebo.

Les auteurs concluent que la connaissance de ce risque imputé aux bêta-bloquants génère une « anxiété anticipatoire » responsable de la dysfonction.

Le travail récent de Montorsi (2006) a évalué les facteurs associés à la dysfonction érectile chez des coronariens. L'étendue des lésions coronaires est le principal facteur associé à la dysfonction érectile. Par contre, il n'y a pas d'association entre prise de bêta-bloquants et dysfonction érectile (2).

Dans une évaluation post-hoc de l'étude ONTARGET/TRANSCED (Böhm et coll. 2007), il est mis en évidence un rôle déterminant de la sévérité de l'atteinte cardiovasculaire dans la survenue de troubles sexuels. Dans cette étude encore, il a été recherché une association possible avec les traitements pris par les patients (3). Une association significative n'a été trouvée qu'avec la prise d'antagonistes calciques. Par contre, il n'y avait pas d'association entre dysfonction érectile et prise de bêta-bloquants (idem pour les diurétiques, les IEC, les ARA<sub>2</sub> et les alpha-bloquants).

**Il n'y a donc pas de relation démontrée entre bêta-bloquants et dysfonction érectile.**

1- Silvestri A et coll. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. Eur Heart J 2003 ; 24 : 1928-32.

2- Montorsi P et coll. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement : the COBRA trial. Eur Heart J 2006 ; 27 : 2632-9.

3- Böhm M et coll. Sexual function, satisfaction, and association of erectile dysfunction with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular high-risk patients : substudy of the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-INTolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND). Am Heart J 2007 ; 154 : 94-101.

## 12- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ADALIMUMAB (Humira®) <b>Maladie de Horton</b> Médecine Interne Observation chez une femme âgée traitée pour une polyarthrite rhumatoïde. Réaction paradoxale car les anti-TNF alpha ont été proposés dans le traitement des vascularites associées à la maladie de Horton. Rev Rhum 74 : 519-26 2007 A propos d'un cas de maladie de Horton apparue sous adalimumab. Leydet-Quilici et coll.</p>
<p>ANASTROZOLE (Arimidex®) <b>Arthralgies</b> rhumatologie Incidence plus importante que prévu, rapportée dans le suivi de 200 patientes ménopausées traitées pour un cancer du sein hormono-dépendant par anastrozole et à plus rarement par d'autres anti-aromatases. Soit apparition, soit aggravation d'une symptomatologie (douleurs chez 47 % des patients et réduction de la mobilité articulaire pour 44 % d'entre eux). J Clin Oncol 25 : 3877-83 2007 Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase for early-stage breast cancer. Crew RD et coll.</p>
<p>BIMATOPROST (Lumigan®) <b>Hypertrichose malaire et ciliaire</b> Dermatologie Observation avec ce collyre anti-glaucomeux, analogue Pg F2alpha comme le latanoprost (Xalacom®, Xalatan®). Effet lié à une vasodilatation périfolliculaire. Pouvant être évité en essuyant la paupière avec un tissu absorbant après l'application du collyre. Ann Dermatol Venereol 134 : 779-83 2007 Hypertrichose malaire et ciliaire induite par le bimatoprost. Rouxel et coll.</p>
<p>BORTEZOMIB (®) <b>Cardiotoxicité</b> Cardiovasculaire Huit observations chez des patients ayant bénéficié d'au moins 4 cures pour un myelome ou un lymphome non hodgkinien. Insuffisance cardiaque avec effondrement de la fraction d'éjection. Notion légalement d'un bloc auriculo-ventriculaire et dans 2 cas de fibrillation auriculaire. Br J Haematol 138 : 396-7 2007 Unexpected cardiotoxicity in hematological bortezomib treated. Orcinolo et coll.</p>
<p>CITALOPRAM (Séropram®) <b>Hyponatrémie</b> Par syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH chez une femme de 54 ans sous régime hyposodé qui met en route ce traitement. Au bout de 10 jours, sensations vertigineuses, paresthésies, nausées, vomissements, hallucinations. Natrémie à 98 mmol/l, kaliémie à 2,3. Hypo-osmolarité plasmatique avec hyperosmolarité urinaire. J Psychopharmacol 21 : 665-7 2007 Citalopram-induced SIADH in a hypertensive patient on salt restricted diet. Bez et coll.</p>
<p>DASATINIB (Sprycel®) <b>Épanchements pleuraux</b> Pneumologie Neuf observations d'effets indésirables respiratoires (série rassemblée en France) chez des patients traités pour leucémie lymphoïde chronique à 70 mg x 2/j. Délai médian de survenue de symptômes respiratoires de 229 j. A la radio et au scanner, épanchements pleuraux : 6 fois, anomalies du parenchyme pulmonaire : 7 fois. Evolution favorable après arrêt du traitement. Reprise ultérieure possible à plus faible dose mais dans un cas, réapparition de l'épanchement pleural après 5 mois. Am J Resp Crit Care Med 176 : 814-8 2007 Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia : a case series. Bergeron et coll.</p>
<p>DASATINIB (Sprycel®) <b>Épanchements pleuraux</b> Pneumologie Forte incidence de cette complication (35 %) dans une étude concernant 138 patients atteints de LMC et survenant 5 semaines (valeur médiane) après instauration du traitement. Plutôt en phase accélérée ou en phase blastique qu'en phase chronique. Rôle également des plus fortes doses. Pour les atteintes les moins sévères, possibilité de reprendre le traitement avec des doses plus faibles. J Clin Oncol 25 : 3908-14 2007 Pleural effusions in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. Quintas-Carmada et coll.</p>
<p>D-PENICILLAMINE (Pénicillamine®) <b>Elastome perforant spergineux</b> Dermatologie Chez un patient traité pour maladie de Wilson depuis 4 ans, éruption prurigineuse des membres supérieurs et de la nuque avec, à l'examen, papules érythémato-kératosique à disposition annulaire et atrophie centrale. Diagnostic posé histologiquement. Ann Dermatol Venereol 134 : 799-800 2007 Elastome perforant spergineux induit par D-pénicillamine. Devillière et coll.</p>

<p>ERLOTINIB (Tarceva®)</p> <p><b>Pneumopathie interstitielle</b> Pneumologie</p> <p>Après 2 mois de traitement, toux. Mise en évidence au scanner thoracique d'images en verre dépoli de façon diffuse et bilatérale. Malgré l'arrêt du traitement, l'évolution s'est faite vers une dyspnée sévère avec hypoxie majeure. Evolution fatale. BMC Cancer 7 : on line 2007 Fatal interstitial lung disease associated with oral erlotinib therapy for lung cancer. Makris</p>
<p>ETANERCEPT (Enbrel®)</p> <p><b>Sarcoïdose</b> Rhumatologie</p> <p>Deux cas chez des patientes de 46 et 53 ans traitées pour polyarthrite rhumatoïde, après respectivement 6 mois et 1 an de traitement. Confirmation histologique. Rémission dans l'année suivant l'arrêt du traitement. Clin Rheum 26 : 1969-71 2007 Development of sarcoïdosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. Verschueren et coll.</p>
<p>HYDROXYZINE (Atarax®)</p> <p><b>Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée</b> Dermatologie</p> <p>PEAG avec deux épisodes rythmés par la prise d'Atarax®. Patch-test positif pour l'hydroxyzine mais pas pour les excipients ni pour la cétirizine et la lévocétirizine. Br J Dermatol , on line. 2007 Hydroxyzine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. Tsci et coll.</p>
<p>INFLIXIMAB (Rémicade®)</p> <p><b>Pustulose</b> Dermatologie</p> <p>Chez une femme de 39 ans traitée pour une fasciite de Shulman par infliximab. Deux mois après la dernière cure, apparition de plaques érythémato-squameuses avec pustules. Evolution favorable sous corticothérapie locale. Ultérieurement, lors de la reprise d'un traitement par l'infliximab, réapparition des lésions. Ann Dermatol Venereol 134 : 363-7 2007 Occurrence of psoriasis in a patient presenting Shulman fasciitis treated with infliximab. Cavailles et coll.</p>
<p>LEUPRORÉLINE RETARD (Énantone®)</p> <p><b>Granulome</b> Dermatologie</p> <p>Au niveau de la fesse, ulcération suppurée apparue quelques jours après la 9<sup>ème</sup> injection I.M pour un cancer de la prostate. Puis abcès aseptique au site de la 11<sup>ème</sup> injection. Inflammation granulomateuse à centre nécrotique. Rôle suggéré de l'excipient (polymère d'acide lactique et glycolique). Ann Dermatol Venereol 134 : 771-3 2007 Granulome au site d'injection de leuproréline retard : reaction à corps étranger à l'excipient. Vieu et coll.</p>
<p>MEDROXYPROGESTERONE (Depoprovera®...)</p> <p><b>Occlusion des veines rétiniennes</b> Ophtalmologie</p> <p>Deux observations chez des femmes de 39 et 44 ans, par ailleurs hypertendues. Relation fortement suggérée à partir des données chronologiques. Br J Ophtalmol 91 : 1254 2007 Retinal venous occlusion associated with depot medroxyprogesterone acetate. Deen et coll.</p>
<p>MEGESTROL (Mégace®)</p> <p><b>Insuffisance surrénale</b> Néphrologie</p> <p>Trois nouvelles observations chez des hommes traités pour cancer. Avec hypogonadisme (taux diminué de testostérone). Cancer 110 : 1173-7 2007 Association between megestrol acetate treatment and symptomatic adrenal insufficiency with hypogonadism in male patients with cancer. Dev et coll.</p>
<p>MESALAZINE (Pentasa®...)</p> <p><b>Tubulopathie</b> Néphrologie</p> <p>Chez une adolescente de 15 ans traitée pour colite ulcéreuse. Après 4 mois de traitement, polyuro-polydipsie, nausées, vomissements, fatigue, anorexie. Protéinurie, leucocyturie et hématurie microscopique. Hyponatrémie, hypokaliémie, augmentation de la créatininémie. Amélioration nette de l'atteinte rénale après arrêt de la mésalazine. Dig Dis Sci 52 : 2926-9 2007 Acute tubular injury with mesalazine therapy in an adolescent girl with inflammatory bowel disease. Uslu et coll.</p>
<p>MINOCYCLINE (Mestacine®)</p> <p><b>Hépatite fulminante</b> Hépatogastro-entérologie</p> <p>Chez une femme de 33 ans traitée pour acné. Après 6 semaines, selles décolorées puis ictère et asthénie, cytolyse, hyperbilirubinémie. Aggravation rapide malgré arrêt du traitement. Installation d'une hépatite fulminante avec détérioration de la fonction hépatique nécessitant la transplantation hépatique. Dig Dis Sci 52 : 3242-4 2007 Minocycline toxicity requiring liver transplantation. Lesanoff et coll.</p>
<p>MOXIFLOXACINE (Izilox®)</p> <p><b>Torsade de pointes</b> Cardiovasculaire</p> <p>Cas rapporté chez une femme âgée de 87 ans traitée pour une pneumopathie d'inhalation. Avec épisodes de syncope et enregistrement après 4 jours de traitement d'un épisode de torsade de pointes qui a cessé spontanément. QT corrigé à 580 ms et bradycardie. Plus d'épisode de torsade de pointes après arrêt de l'antibiotique avec un recul de 11 mois. Can J Cardiol 23 : 907-8 2007 Torsade de pointes associated with moxifloxacin : a rare but potentially fatal adverse event. Altin et coll.</p>
<p>NAPROXENE (Apranax®)</p> <p><b>Hépatite</b> Hépatogastro-entérologie</p> <p>Chez une femme de 57 ans, 5 jours après prise (unique) de naproxène pour douleur abdominale, prurit, ictère, urines foncées. Elévation importante des ALAT, hyperbilirubinémie, hypo-albuminémie. Evolution favorable. Cholestase intrahépatique à la biopsie. Acta Gastroenterol Belg 70 : 247-8 2007 Idiosyncratic toxic hepatitis secondary to single dose of naproxen. Demirag et coll.</p>

<p><b>POVIDONE IODÉE (Bétadine®)</b>  <b>Insuffisance rénale aiguë</b> Néphrologie  Complication après utilisation hors AMM en chirurgie gynécologique. Taux élevé d'iode sanguin et urinaire.  Rev Med Int 28 : 556-8 2007 Insuffisance rénale aiguë secondaire à la povidone iodée : à propos d'un cas clinique. Moudden et coll.</p>
<p><b>SALBUTAMOL (Ventoline®...)</b>  <b>Tachycardie supraventriculaire</b> Cardiovasculaire  Deux observations chez des enfants. L'un d'entre eux âgé de 2 ans a présenté plusieurs épisodes rythmés par des nébulisations de salbutamol. Le second était âgé de 6 ans. Dans les 2 cas, évolution favorable des accès de tachycardie après administration d'adénosine I.V.  Int Care Med 33 : 1676 2007 Adenosine for salbutamol-induced supraventricular tachycardia. Trachsel et coll.</p>
<p><b>SILDENAFIL (Viagra®)</b>  <b>Altération fonctionnelle des spermatozoïdes</b> Appareil reproducteur  Rapportée dans le cadre d'une étude sur de 57 hommes dont le sperme a été incubé avec du sildénafil pendant 180 minutes au maximum. Augmentation significative d'anomalies chromosomiques des spermatozoïdes, deux fois plus fréquentes que dans le groupe contrôle. Anomalie pouvant s'opposer à la fécondation de l'ovule par les spermatozoïdes. Données ex vivo à considérer avec prudence pour les extrapoler en clinique.  Fert Steril 87 : 1064-70 2007 Sildenafil citrate improves sperm motility but causes a premature acrosome reaction in young infertile men. Glenn et coll.</p>
<p><b>SUNITINIB (Sutent®)</b>  <b>Hypothyroïdie</b> Endocrinologie  Dans une évaluation systématique de la fonction thyroïdienne de 24 patients recevant ce traitement pour des tumeurs stromales digestives, mise en évidence d'une hypothyroïdie au moins transitoire chez 46 % des patients. Réduction de la captation de l'iode, laquelle est diminuée après les cures et se normalise à la fin des périodes inter-cures.  J Clin Endoc Metab 92 : 3531-4 2007 A novel tyrosine-kinase inhibitor sunitinib induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. Mannavola et coll.</p>
<p><b>TRASTUZUMAB (Herceptin®)</b>  <b>Thrombopénie</b> Hématologie  Première publication d'une thrombopénie sous trastuzumab. Quelques jours après la perfusion, épistaxis, pétéchies diffuses et découverte d'une thrombopénie à 3000/mm<sup>3</sup>. Autres causes de thrombopénie exclues. Correction de la numération plaquettaire sous corticoïdes et immunoglobulines.  N Engl J Med 357 : 18701 2007 Drug-induced immune thrombocytopenia. Cathomas et coll.</p>