

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

SOMMAIRE		PAGE
I-	Un bref bilan de la 5 ^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance de Picardie	2
II-	Informations récentes diffusées par l'Afssaps	2
	A) Le rapport bénéfice-risque des synoviorthèses à l'acide osmique doit être considéré comme négatif	2
	B) Il faut limiter l'utilisation de l'aprotinine (Trasylo [®]) à des situations très limitées sans autre solution thérapeutique	3
	C) Changement d'étiquetage du Keppra [®] injectable en raison d'un risque d'erreur	3
	D) Risque de réactions allergiques sous ranelate de strontium (Protelos [®])	4
	E) Remise sur le marché du Viracept [®]	4
III-	Médicaments psychotropes et grossesse : une mise au point de l'Afssaps. Réévaluation des risques associés aux antidépresseurs sérotoninergiques	4
IV-	Médicaments psychotropes chez les patients âgés : une mise au point de l'HAS	6
V-	Les statines peuvent être responsables de pneumopathies interstitielles	6
VI-	Antiprotéases du VIH et risque accru d'infarctus du myocarde : les données les plus récentes	7
VII-	Nouvelles démonstrations de la relation entre consommation d'antibiotiques et résistances bactériennes	8
VIII-	Psoriasis, uvéites : des effets « paradoxaux » pouvant être observés sous anti-TNF α	9
IX-	Addiction au jeu et agonistes dopaminergiques	10
X-	Les traitements contre l'impuissance pourraient aussi rendre sourd !	11
XI-	Reflets de la littérature	11

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
site Internet : www.chuamiens.fr/pharmaco/

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

I- UN BREF BILAN DE LA 5^{ème} JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE DE PICARDIE

Patronage : CHU d'Amiens (remercié pour le soutien logistique qu'il a apporté), Agence Régionale de l'Hospitalisation (avec participation de M. FORCIOLI son Directeur), Facultés de Médecine et Pharmacie (représentées par leurs Doyens), Union Régionale des Médecins Libéraux de Picardie (Dr Ph. DESCOMBES).

Participation (malgré la grève des transports et surtout grève des internes en médecine) : 133 participants enregistrés dont 68 médecins, 58 pharmaciens et 7 autres professionnels de santé : 80 des participants étaient des hospitaliers (26 du CHU). Participation plus importante que les années précédentes des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine.

THÈME PRINCIPAL

Rein et médicaments avec rappel de la nécessité impérieuse de s'interroger sur le besoin ou non, d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale et de l'importance de bien savoir évaluer la fonction rénale. Des exemples concrets abordés : β -lactamines, immunoglobulines intraveineuses, gadolinium...). Par ailleurs, nécessité de connaître les facteurs de risque de dégradation de la fonction rénale par exemple en cas d'hypovolémie... Le pharmacien peut participer à la vigilance sur la prise en compte de la fonction rénale M. RHALIMI) (M. ANDRÉJAK, Z MASSY, G. DERAY malheureusement absent (grève), A.S LEMAIRE-HURTEL, C. LOK.

Autres thèmes de conférence :

- Le bilan allergologique à pratiquer devant une suspicion d'allergie médicamenteuse (B. BENABES-JEZRAOUI),
- Les ostéonécroses maxillaires sous biphosphonates (T. TRENQUE de Reims, B. DEVAUCHELLE),
- Les risques liés à l'utilisation des IEC et des sartans au cours de la grossesse (V. GRAS-CHAMPEL),
- Comme les années précédentes, vos cas cliniques :
 - Dyspnée et rétention hydrosodée sous Lyrica®,
 - Eruption cutanée sous Velcade®,
 - Rhabdomyolyse due à une interaction rosuvastatine-acide fusidique,
 - Manifestations épileptiques sous cinalcet (Mimpara®),
 - Cas cliniques de surdosages évitables en antivitamine K,
 - Avastin® et perforation digestive lors d'un traitement pour cancer du sein,
 - Poussées de psoriasis rythmées par des prises successives d'anti-TNF α ,
 - Syndrome parkinsonien chez un patient âgé, réversible à l'arrêt de la Dépakine® que le patient prenait depuis 22 ans.
- Cas cliniques de gériatrie associant plusieurs pathologies iatrogènes au long cours dont prise de Ditropan (pour incontinence) responsable de confusion, xerostomie, inappétence ; de Motilium® responsable de troubles extrapyramidaux hyponatrémie sévère sous thiazide ; ralentissement sous benzodiazépines.

II- INFORMATIONS RÉCENTES DIFFUSÉES PAR L'AFSSAPS

A) Le rapport bénéfice-risque des synoviorthèses à l'acide osmique doit être considéré comme négatif

Dans une lettre destinée aux rhumatologues et aux pharmaciens hospitaliers, l'Afssaps recommande de **ne pas utiliser l'acide osmique en thérapeutique humaine**, en l'état actuel des connaissances.

En effet, l'Afssaps considère que le **rapport bénéfice-risque des synoviorthèses à l'acide osmique est négatif** compte tenu des conclusions suivantes :

- Bénéfice non démontré des synoviorthèses à l'acide osmique ;
- Existence de thérapeutiques efficaces dans le traitement des rhumatismes inflammatoires (biothérapies notamment) et d'autres traitements locaux des arthrites persistantes (Hexatrione®, médicaments radiopharmaceutiques) ;
- Risques potentiels liés à l'absence de qualité pharmaceutique de l'acide osmique ;
- Mutagénicité avérée de l'acide osmique, absence de données sur la cancérogénèse et sur la toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction ;
- Toxicité potentielle pour le patient et le préparateur.

Afssaps (octobre 2007). (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp071001.pdf>)

B) Il faut limiter l'utilisation de l'aprotinine (Trasylol®) à des situations très limitées sans autre solution thérapeutique.

L'antifibrinolytique, aprotinine (Trasylol®) a déjà fait l'objet d'études concluant à un surrisque (<http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/532.html>). Une nouvelle étude, l'étude BART apparaît confirmer ce surrisque. Celle-ci, lancée au Canada en 2005, devait évaluer l'efficacité et la sûreté de l'aprotinine par rapport à l'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique chez environ 3000 patients à haut risque cardiaque subissant une nouvelle opération de pontage coronarien, un remplacement de valve ou ces deux interventions combinées.

Des résultats préliminaires suggèrent que, « comparé à l'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique, l'aprotinine augmente le risque de décès ». Cette étude a donc été arrêtée prématurément. Le laboratoire Bayer a ensuite suspendu provisoirement la commercialisation de ce produit au niveau mondial.

Du fait de l'efficacité particulière de cet antifibrinolytique pour réduire les saignements en chirurgie cardiaque, une réévaluation du rapport bénéfice-risque des données pour l'Agence Européenne du Médicament a été décidée.

Dans l'attente, la commission d'AMM considère que ce médicament est nécessaire pour faire face à des situations cliniques spécifiques : en chirurgie cardiaque chez des patients à très haut risque hémorragique, où il n'existe pas d'autre solution thérapeutique. L'utilisation des produits disponibles dans les établissements de santé doit être réservée à ces seuls patients.

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indco3.htm>

C) Changement d'étiquetage du Keppra® injectable en raison d'un risque d'erreur

Des administrations de doses excessives (sans effet indésirable grave rapporté) de lévétiracétam (Keppra®) se sont révélées être liées à une mauvaise interprétation des informations portées sur les étiquettes de Keppra® : la concentration de la solution, « 100 mg/ml », y apparaît en effet de façon plus distincte que la quantité totale de principe actif contenue dans un flacon, soit « 500 mg/5 ml de lévétiracétam ». Ainsi, dans les 8 cas rapportés en France, une dose cinq fois plus importante que la dose prescrite a été administrée.

Les nouvelles étiquettes vont indiquer plus clairement qu'un flacon 100 mg/ml à diluer pour perfusion contient 500 mg de produit.

Pour rappel, le Keppra® est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée, et en association :

- Dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans,
- Dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile,
- Dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp071102.pdf>

D) Risque de réactions allergiques sous ranelate de strontium (Protelos®)

Une alerte vient d'être diffusée (19 nov 07) sur le risque de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome à la suite de la notification de 16 cas (13 en France) dont deux d'évolutions fatales. La symptomatologie peut comporter : éruption cutanée, fièvre, adénopathies, troubles respiratoires, hépatiques ou rénaux. Le plus souvent l'évolution était favorable après l'arrêt du traitement et corticothérapie.

Toute éruption cutanée sous Protelos® doit aboutir à un arrêt immédiat et définitif du traitement.

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcops/indco2.htm>

E) Remise sur le marché du Viracept®

Le Comité des Médicaments à usage humain a réattribué son autorisation de mise sur le marché au Viracept® (nelfinavir).

Le problème concernant l'éthylmésylate (produit potentiellement tératogène, mutagène et cancérinogène) qui était apparu comme un contaminant potentiel lors de la fabrication du Viracept® apparaît maintenant résolu. Cette spécialité devrait être prochainement à nouveau disponible.

III- MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES ET GROSSESSE : UNE MISE AU POINT DE L'AFSSAPS. RÉÉVALUATION DES RISQUES ASSOCIÉS AUX ANTIDÉPRESSEURS SÉROTONINERGIQUES

L'afssaps vient de diffuser (http://afssaps.sante.fr/htm/10/grossess/livret_psy.pdf) le livret consacré aux psychotropes du guide « Médicaments et grossesse ».

Le livret se présente sous forme de tableaux indiquant par une graduation de couleur le niveau de risque de l'utilisation de chaque médicament (de « contre-indiqué » en rouge à « possible » en vert foncé), ceci pour chaque stade de la grossesse.

Le livret psychiatrie, comprenait jusqu'alors les hypnotiques, les anxiolytiques, les neuroleptiques et les antiparkinsoniens anticholinergiques. La nouvelle version inclut notamment les médicaments utilisés pour le traitement de la dépendance alcoolique (acamprosate, disulfirame et éthanol). Dans cette thérapeutique, seul l'acamprosate est « envisageable » au cours de la grossesse. Les médicaments utilisés dans le traitement de la dépendance aux opiacés méthadone et naltrexone, les données sur l'utilisation de la buprénorphine (Subutex®) au cours de la grossesse sont en cours d'évaluation.

Cette nouvelle version ajoute aussi les antidépresseurs imipraminiques, les antidépresseurs non imipraminiques et non IMAO sauf les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, qui sont en cours d'évaluation, et les antidépresseurs IMAO.

Les psychostimulants [adrafénil (Olmifon®), méthylphénidate (Ritaline®), modafénil (Modiodal®), sulbutiamine (Arcalion®)] sont également inclus, tous « déconseillés » ou « à éviter par prudence » pendant toute la durée de la grossesse.

La liste a été complétée le 19/11 avec trois normothymiques : le valproate de sodium (Dépakine®), le divalproate de sodium (Dépakote®) et le valpromide (Dépamide®) sont « déconseillés » pendant toute la durée de la grossesse, la carbamazépine et le lithium sont aussi déconseillés à cause d'un effet malformatif potentiel mais leur utilisation est « envisageable en l'absence d'alternative thérapeutique ».

http://afssaps.sante.fr/htm/10/grossess/livret_psy.pdf

Les risques tératogènes potentiels des antidépresseurs de type ISRS ont fait l'objet de controverses avec, dans certaines études : mise en évidence d'une majoration du risque de malformations cardiaques et en particulier de communication interventriculaire (CIV).

Deux études récentes ont réévalué ce problème et semble relativiser ce risque.

Ces deux études sur lesquels s'appuie l'éditorialiste étaient de type « cas-témoins », de grande taille.

Le premier travail (1) mené dans huit sites des Etats-Unis auprès de 9 622 enfants atteints de malformations congénitales majeures et 4 092 témoins, laisse apparaître, en cas d'exposition aux IRS analysée globalement, un accroissement significatif du risque de craniosynostose, d'omphalocèle et d'anencéphalie, mais non de spina bifida. Pour les trois premières malformations, le risque apparaît particulièrement fort pour la paroxétine, et, l'exposition à cet IRS pendant la grossesse est apparu corrélé aussi à la survenue d'une atteinte obstructive du débit d'éjection ventriculaire droit.

L'autre étude (2) conduite sur cinq sites, quatre aux Etats-Unis et un au Canada, auprès de 9 849 enfants atteints de malformations et 5 860 enfants témoins, ne met pas en évidence de relations entre exposition aux IRS et craniosynostose, omphalocèle et malformations du tube neural. Ce travail rapporte, en revanche, une relation significative entre exposition à la paroxétine et atteinte obstructive du débit d'éjection du ventricule droit, ainsi qu'entre la prise de sertraline d'une part et la présence d'une malformation du septum interventriculaire ou d'un omphalocèle d'autre part.

La corrélation entre paroxétine et atteinte obstructive du débit d'éjection ventriculaire droit, qualifiée de modérée mais significative, est ainsi mise en évidence dans ces deux études.

Au total, ces deux études, comme d'autres, suggèrent des risques accrus de certaines malformations associées à l'utilisation des IRS, vraisemblablement faibles en termes de risques absolus.

1- Louik C et al. First-trimester use of selective-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. N Engl J Med 2007 ; 356 : 2675-83.

2- Alwan S et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of bith defects. N Engl J Med 2007 ; 356 : 2684-92.

IV- MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES CHEZ LES PATIENTS AGÉS : UNE MISE AU POINT DE L'HAS

La Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_601523 vient de diffuser des recommandations pour l'amélioration de l'utilisation des psychotropes chez les patients âgés. Cette démarche est justifiée par le constat d'une utilisation trop souvent inappropriée des psychotropes chez les patients âgés. Une personne de plus de 70 ans sur 2, prend en France des psychotropes, 20 % des 10 millions de personnes âgées consomment de façon chronique des hypnotiques ou anxiolytiques alors que, comme le rappelle l'HAS, la balance bénéfice/risque leur est clairement défavorable, qu'il s'agisse des troubles du sommeil ou des troubles anxieux. Il existe une surprescription délétère de neuroleptiques dans les troubles du comportement dits « productifs », fréquents chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée. Les psychotropes sont ainsi à l'origine d'une iatrogénie importante (chutes, confusions, sédation excessive...), iatrogénie en grande partie évitable, car plus de la moitié des traitements ne serait pas indiquée. A l'inverse, la prescription des antidépresseurs chez le sujet âgé réellement dépressif est souvent insuffisante en terme de mise sous traitement, de dose ou de durée, ce qui augmente le risque suicidaire (1700 morts par an par suicide chez les plus de 75 ans en France), aggrave les troubles somatiques, augmente la consommation de soins et accroît la mortalité.

Les principales actions proposées par l'HAS sont :

- **Trois programmes auprès des professionnels de santé** : « optimisation de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (notamment des psychotropes) » en médecine générale en lien avec les pharmaciens ; « dépression du sujet âgé » en EHPAD et en ambulatoire ; « bientraitance » en établissement, intégrant les troubles du comportement de la maladie d'Alzheimer ;
- **Une campagne grand public** à propos de l'insomnie et des somnifères, de l'anxiété et des anxiolytiques ;
- **Un travail d'homologation des classes pharmacothérapeutiques** pour améliorer les logiciels de prescription et enfin
- **Le suivi d'un programme de recherche** sur les psychotropes et le sujet âgé.

V- LES STATINES PEUVENT ETRE RESPONSABLES DE PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES

Les données s'accumulent pour indiquer la possibilité de survenue de pneumopathies interstitielles sous statines.

Des auteurs australiens (1) rapportent une série de 7 cas (2 avec l'atorvastatine, 3 avec la simvastatine et 2 avec la pravastatine). Les traitements étaient commencés depuis des délais compris entre 1 et 10 ans avant que ne surviennent les premiers symptômes (dyspnée d'aggravation progressive avec ou sans toux). Le diagnostic était porté plus ou moins rapidement et, dans ces cas, des évolutions vers la fibrose pulmonaire étaient rapportées. L'évolution était variable après arrêt du traitement et corticothérapie. Des évolutions défavorables étaient possibles.

Une série de 10 cas français d'atteinte pulmonaire, nécessairement de pneumopathie interstitielle a fait l'objet d'une communication à un congrès européen de pneumologie. Il s'agit de 7 femmes et 3 hommes d'âge moyen 68,7 ans. Le délai de survenue sous traitement de l'atteinte pulmonaire était en moyenne de 13 mois (de 15 j à 4 ans). Sur le plan clinique, toux, dyspnée, douleur thoracique, fatigue... Sur le plan radiologique et scanographique, opacités alvéolaires bilatérales diffuses. Sur le plan fonctionnel, diminution de transfert du CO. Deux biopsies, l'une concluant à une BOOP, l'autre à une pneumopathie interstitielle non spécifique. Sept fois, lavage broncho-alvéolaire mettant en évidence des lymphocytes (9 - 37 %) des neutrophiles (2 - 20 %) et des éosinophiles (0 - 5 %). Evolution généralement favorable à l'arrêt de la statine et sous corticoïdes. Deux réintroductions positives.

Au total, complication vraisemblablement très rare mais qui impose de savoir évoquer le rôle des médicaments, dont la liste doit inclure les statines.

1- Warker T, Mc Caffery J, Steinfors C. Potential link between HMG-CoA reductase inhibitor.

2- Jibbaoui A, Bonniaud P, Jolimoy G, Camus C, Camus P. Statin-induced infiltrative lung disease. A series of 10 patients. Eur Resp J Supp 30 (suppl 51) : 118 abst P 809.

VI- ANTIPROTÉASES DU VIH ET RISQUE ACCRU D'INFARCTUS DU MYOCARDE : LES DONNÉES LES PLUS RÉCENTES

Le traitement antirétroviral efficace contre le VIH, tel qu'il s'est développé au cours des dernières années, a permis de réduire de façon spectaculaire la morbi-mortalité liée à l'infection par le VIH dans les pays industrialisés ayant accès à ce traitement. Dans le même temps, des complications métaboliques, en particulier dyslipidémie et insulino-résistance, sont apparues faisant courir aux patients traités, un risque de complications cardiovasculaires, en particulier d'infarctus du myocarde (IDM).

Parmi les médicaments anti-VIH, ce sont plus particulièrement les antiprotéases qui ont été suspectées d'entraîner une insulino-résistance et une dyslipidémie, accélérant probablement l'athérosclérose des patients infectés par le VIH et traités par ces molécules. Les analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse auraient une action sur la répartition des graisses. Elles pourraient entraîner des lipodystrophies (lipoatrophie ou lipohypertrophie ou les 2) qui constitue également un facteur d'aggravation de l'insulino-résistance et probablement des dyslipidémies. Des enquêtes de pharmacovigilance dont une pilotée par le CRPV d'Amiens (1) et plusieurs études rétrospectives publiées (2-5), ont présenté des résultats mettant en avant l'impact du traitement antirétroviral en particulier des antiprotéases, mais aussi, pour certaines données de la littérature, l'absence d'effet sur l'incidence d'IDM.

L'étude DAD, (« Data Collection on Adverse events on anti HIV drugs ») avait déjà publié, il y a trois ans, ses premiers résultats dans le New England Journal of Medicine (6) montrant que le risque d'IDM est augmenté de 26% par année d'exposition supplémentaire au traitement antirétroviral, sans pouvoir préciser quelle molécule antirétrovirale serait impliquée dans ce sur-risque.

Le groupe DAD présente dans une publication récente (7) les résultats d'une étude observationnelle prospective internationale, ayant suivi, depuis 1999, 23 437 patients infectés par le VIH dans 21 pays comprenant l'Europe, les Etats-Unis et l'Australie. Tous les patients ont été inclus dans cette cohorte entre décembre 1999 et avril 2001 et ont été suivis jusqu'en février 2005 pour l'analyse du nombre d'IDM : 345 patients ont présenté un IDM durant une période d'exposition estimée à 94 469 patients/année (soit 3,65 infarctus/1000 p-a). L'incidence des IDM augmentait de 1,53 pour 1 000 p-a non exposés au traitement par antiprotéase et jusqu'à 6,01 pour 1 000 p-a sous traitement par antiprotéase depuis plus de 6 ans. Après un ajustement pour les autres classes thérapeutiques antirétrovirales et la connaissance des facteurs de risque cardiovasculaire, en dehors du bilan lipidique, le risque relatif d'IDM par année d'exposition au traitement par antiprotéase était de 1,16 (IC 95% 1,10-1,23 soit une augmentation de 16%). Le risque relatif par année d'exposition à une autre famille thérapeutique, les analogues non nucléosidiques n'était, lui pas majoré (c'est-à-dire sans augmentation du risque). Après ajustement sur le bilan lipidique, le taux de 16% de majoration du risque d'infarctus devait être revu à la baisse (+ 10% seulement, mais correspondant à une majoration toujours significative du risque).

Au total, l'étude DAD confirme que plus la durée d'exposition au traitement par antiprotéase est importante plus le risque d'IDM est important, ceci étant en partie lié à la dyslipidémie mais non expliquée totalement par celle-ci. Il est à noter que pendant la période d'observation de 6 ans,

l'incidence de l'IDM dans la population était stable, voire plutôt en baisse. Ceci était probablement liée aux efforts de prévention primaire dont, l'utilisation des statines en cas de dyslipidémie, l'aide au sevrage tabagique (dans cette population fortement fumeuse) et enfin les modifications du traitement antirétroviral en cas de troubles métaboliques importants pour des molécules récentes altérant moins le métabolisme lipidique.

Comme le souligne l'éditorialiste du New England Journal of Medicine ces résultats doivent être interprétés avec précaution (8).

D'une part, il s'agit d'une étude non randomisée qui ne peut, malgré les multiples ajustements pratiqués, permettre d'affirmer un lien de cause à effet entre la prise d'anti-protéases et la survenue d'IDM, même s'il est tentant de rapporter cette majoration du risque aux perturbations du profil lipidique observées avec cette classe thérapeutique. Il a ainsi été proposé le rôle direct ou indirect de la multiplication virale dans l'étude SMART.

D'autre part, le risque associé à la prise d'anti-protéase est considérablement moins important que celui qui est attribué aux facteurs de risque vasculaire classiques notamment au diabète et surtout au tabagisme (risque multiplié par 3) qui est souvent associé à l'infection à VIH. La lutte contre les facteurs de risque « tout-venant » semble être une plus grande priorité que d'éventuels (et dangereux) changements de traitement sur ces bases. Il reste admis qu'un traitement anti-rétroviral « agressif » doit rester la clé de voûte de la prise en charge des patients VIH et que le risque vasculaire doit être pris en compte sans modifier globalement les choix thérapeutiques.

1- Vittecoq D, Escout L, Chironi G, Treicher L, Monniez JJ, Andréjak M, Simon A. Coronary heart disease in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral treatment era. AIDS 2003 ; suppl 1 : S 70-6.

2- Mary-Krause M et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. AIDS 2003 ; 17 : 2479-86.

3- David MH et al. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2002 ; 34 : 98-102.

4- Klein D et al. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV infection. JAIDS 2002 ; 30 : 471-7.

5- Bozzette SA et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 2003 ; 348 : 702-10.

6- Friis-Moller N et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2003 ; 349 : 1993-2003.

7- The DAD Study Group : « Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction » N Engl J Med 2007 ; 356 : 1723-35.

8- Stein J : « Cardiovascular risks of antiretroviral therapy ». N Engl J Med 2007 ; 356 : 1773-5.

VII- NOUVELLES DÉMONSTRATIONS DE LA RELATION ENTRE CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCES BACTÉRIENNES

Des preuves directes de la relation entre consommation d'antibiotiques et apparition de souches résistantes de bactéries ont été évoquées précédemment dans Vigipharm (<http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/551.html>). Il n'en reste pas moins que d'autres facteurs peuvent intervenir ce qui fait qu'il n'y a pas nécessairement de parallélisme étroit entre consommation d'antibiotiques et taux de résistance.

Une étude de cohorte récente s'est fixée comme objectif d'évaluer l'effet de la prescription communautaire d'antibiotiques pour une infection aiguë des voies respiratoires (IAVR) sur la prévalence

de l'antibiorésistance chez les enfants de 6 mois à 12 ans. Ainsi, 119 enfants présentant une IAVR ont été recrutés, parmi lesquels 71 (59,6 %) ont reçu une bêtalactamine (amoxicilline).

Les résultats montrent que la prescription d'amoxicilline à un enfant pour une infection communautaire multiplie par plus de 3 la concentration inhibitrice minimale (CIM) moyenne pour l'ampicilline (9,2 µg/ml versus 2,7 µg/ml ; p = 0,005) et double le risque de voir apparaître des souches résistantes d'*Haemophilus influenzae* (67 % versus 36 %) deux semaines après le traitement. A 12 semaines, les prélèvements montrent que les taux de résistance rejoignent leur niveau initial d'avant l'antibiothérapie, ce qui suggère que cet effet est transitoire.

Les auteurs concluent que la prescription de bêtalactamines pour une infection communautaire aiguë des voies respiratoires augmente le risque d'antibiorésistance. Ce risque, transitoire à un niveau individuel, est cependant suffisant pour maintenir un taux élevé de résistance à un niveau collectif. Enfin, sur un plan individuel, lorsqu'une reprise de l'antibiothérapie est nécessaire dans les 13 semaines suivant l'instauration de celle-ci, une association à un inhibiteur des bêtalactamases doit être préférée à une reprise isolée de l'amoxicilline.

Chung A et coll. Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care : prospective cohort study. BMJ 2007.

VIII- PSORIASIS, UVÉITES : DES EFFETS « PARADOXAUX » POUVANT ETRE OBSERVÉS SOUS ANTI-TNF α

Plusieurs études ont suggéré que les anti-TNF alpha seraient efficaces contre les uvéites associées à certaines maladies rhumatismales, telles que la spondylarthrite ankylosante.

Parmi les trois anti-TNF α actuellement utilisés, seuls, l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®) seraient efficaces dans ce type de pathologie. L'éta nercept (Enbrel®), qui semble n'avoir aucun effet contre les uvéites, pourrait, selon certaines données, les aggraver ou en faire apparaître.

Des australiens se sont penchés sur 59 cas d'uvéite sous anti-TNF α , consignées jusqu'en 2006 dans la base de données de l'OMS sur les effets indésirables (1).

Quatorze d'entre eux se sont produits sous infliximab, 43 sous éta nercept et 2 sous adalimumab. Selon les auteurs, le nombre de patients ayant pris ces molécules dans le monde jusqu'en 2006, dépassait respectivement 700.000, 400.000 et 160.000.

Comparé aux autres anti-TNF α , l'éta nercept apparaît associé à un risque d'uvéite dans cette analyse, multiplié par 3,3 par rapport à l'infliximab en particulier.

L'étude pourrait même suggérer un lien direct avec l'éta nercept. Il semble que le lien subsiste après exclusion des uvéites survenues chez les personnes atteintes de spondylarthrite ankylosante ou de rhumatisme psoriasique, deux maladies pouvant par elle-même être associées au développement d'une uvéite. A noter le cas de quatre patients sous éta nercept, dont les uvéites se sont résolues d'elles-mêmes après arrêt du traitement. Deux de ces personnes ont fait une rechute après avoir repris ce médicament.

Ces données doivent être prises avec précaution dans la mesure où l'incidence des uvéites dans la population générale apparaît plus importante que celles correspondant aux chiffres donnés ici avec les 3 anti-TNF α . Il est donc possible que les 3 molécules puissent être efficaces sur ce type de pathologie, mais alors avec une efficacité moindre de l'éta nercept par exemple par comparaison à

l'infliximab. Il est proposé qu'en cas de survenue d'une uvéite sous étanercept, on réalise un changement pour un autre anti-TNF α .

Ce type d'effet paradoxal d'un anti-TNF α s'ajoute à d'autres effets paradoxaux (effets indésirables correspondant à une indication possible du médicament). Pour certains d'entre eux et peut être contrairement aux uvéites, existe un effet de classe. C'est, semble-t-il, le cas pour le psoriasis dont une observation a été notifiée au CRPV d'Amiens. Il s'agit d'une femme de 48 ans ayant une polyarthrite rhumatoïde sévère et évolutive qui a fait quatre poussées de psoriasis rythmées de la prise successive de deux anti-TNF α d'abord l'Embrel® puis l'Humira®. Dans la littérature, on retrouve d'autres cas impliquant plusieurs anti-TNF α chez le même patient et aboutissant à la survenue « croisée » de psoriasis (2, 3) même s'il existe d'autres cas où un psoriasis est survenu avec un anti-TNF α et n'est pas réapparu lors de la prise ultérieure d'un autre anti-TNF α (4).

1- Linu L et al. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis ? Arthritis and rheumatism 2007 ; 56 (10) : 3248-52.

2- Cohen JD et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor α antagonist therapy : a case series. J Rheumatol 2007 ; 34 : 380-5.

3- Richette P et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy a class effect ? J Rheumatol 2007 ; 34 : 438-9.

4- Sari I et al. Anti-tumor necrosis-alpha induced psoriasis. J Rheumatol 2006 ; 33 : 1411-4.

IX- ADDICTION AU JEU ET AGONISTES DOPAMINERGIQUES

Ce risque des antiparkinsoniens agonistes dopaminergiques, évoqué récemment dans Vigipharm (<http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/572.html>) vient de faire l'objet d'un éclairage médiatique.

Il s'agit d'un patient qui s'est tourné vers la Commission régionale de conciliation et d'indemnisation (CRCI) laquelle après plusieurs expertises médicales et auditions. Le laboratoire fabricant le médicament et le neurologue qui a prescrit le produit ont été désignés responsables respectivement pour 80 % et pour 20 %, des troubles du comportement qu'a subit le patient.

Il est reproché au neurologue d'avoir été informé des troubles du comportement avec addiction au jeu et hypersexualité par le service d'urgence de son CHU et par un psychiatre, ainsi que du lien possible entre ces troubles et le traitement antiparkinsonien, mais de n'en avoir jamais fait part au patient ni à son Centre Régional de Pharmacovigilance. « Selon le patient, il a manqué à son devoir d'information et d'investigation dans le cadre des entretiens avec son malade ».

Le patient raconte que cette addiction, « avec des moments d'euphorie, qui ont évolué en même temps que l'augmentation des posologies », l'a conduit à « dilapider tout son argent, héritage, comptes épargnes », à aller jusqu'à vendre ses outils de bricolage et les jouets de ses enfants, à voler les numéros de cartes bancaires de ses collègues (il a été reconnu irresponsable par la justice pour ces délits), pour jouer au PMU, au loto et sur des sites internet de jeux.

Cette situation l'aurait conduit à six tentatives de suicide pour tenter de mettre fin à son incapacité à se maîtriser.

A l'arrêt du traitement (et son remplacement par un autre antiparkinsonien), les troubles sexuels ont immédiatement disparu. L'addiction au jeu a été plus longue à disparaître (3 - 4 mois).

Ce type d'effet indésirable, dont l'incidence n'est pas connue, (de 1 - 5 % à 17 - 20 % selon les auteurs) doit être reconnu pour être pris en charge, le passage d'un antiparkinsonien à un autre ou la simple réduction de posologie pouvant être une solution. Tout récemment, était rapportée une série de cas d'addiction spécifiquement aux jeux sur internet. Les cas concernaient surtout le ropirinole (Réquip®).

Wong et coll. Internet gambling and other pathological gambling in Parkinson's disease a case series. *Mov Dis* 2007 ; 22 : 591-3.

X- LES TRAITEMENTS CONTRE L'IMPUISSANCE POURRAIENT AUSSI RENDRE SOURD !

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 indiqués dans le traitement des troubles érectiles, (sildénafil ou Viagra®, tadalafil ou Cialis® et vardénafil ou Levitra®) pourraient être associés à des pertes d'audition, selon la Food & Drug Administration (FDA) qui vient d'ajouter cet effet secondaire dans leur Résumés des Caractéristiques du Produits (RCP).

La FDA avait mis en place une enquête de pharmacovigilance à la suite de la publication d'un cas sous Viagra®.

La FDA a trouvé 29 notifications de perte d'audition soudaine, impliquant généralement une seule oreille et pouvant être associée à des acouphènes, des vertiges et des étourdissements, survenues avec les trois traitements de la dysfonction érectile.

Le recul, dans les observations qui ont pu être rassemblées, est insuffisant pour savoir si ces troubles auditifs sont toujours réversibles (toutefois cela était le cas pour au moins un tiers des cas).

XI- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ANASTROZOLE (Arimidex®) Tendinite rhumatologie Observation (la première publiée) d'atteinte tendineuse sévère touchant les 2 poignets d'une femme de 55 ans ayant ce traitement depuis un an dans le cadre d'un cancer du sein oestrogéno-dépendant. Epaissement et aspect irrégulier des tendons au scanner avec hypervascularisation à un examen doppler. Evolution favorable à l'arrêt. <i>Rheumatology</i> 46 : 1619-21 2007 Severe disabling tendinopathy caused by anastrozole. Martens et coll.</p>
<p>ATAZANAVIR (Reyataz®) Lithiase urinaire Urologie Onze observations (série française) de patients VIH + traités par atazanavir 300 mg/j avec ritonavir. Apparition des calculs après une durée de traitement moyenne de 22,9 mois (15-30). Découverte dans 10 cas/11 après une colique néphrétique. Dans 3 cas, lithiase rénale bilatérale avec recours nécessaire à la lithotripsie. Mise en évidence par spectrométrie infrarouge d'atazanavir dans tous les cas dans les calculs (5 fois = 100 % du calcul, 2 fois 90-95 % d'atazanavir + protéines, pour le reste, dans les 4 derniers cas, association atazanavir + oxalate de calcium). Six patients ont continué le traitement avec des instructions pour majorer les prises hydriques. Un seul patient a récidivé 10 mois plus tard. <i>Clin Inf Dis</i> 45 : e105-8 2007 Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. Couzigou et coll.</p>
<p>AZATHIOPRINE (Imurel®) Fibrillation auriculaire Cardiologie Chez un patient de 52 ans traité pour maladie de Crohn. Notion 2 ans plus tôt de palpitations, nausées, vomissements ayant évolué favorablement à l'arrêt d'azathioprine. A la reprise du traitement, même symptomatologie avec mise en évidence d'une ACFA (120/min). Evolution favorable à l'arrêt. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 63 : 875-8 2007 New onset of atrial fibrillation after introduction of azathioprine in ulcerative colitis and review of the literature. Cassinoti et coll.</p>
<p>BLEOMYCINE (Bléomycine Bellon®) Pneumopathie Pneumologie Observation d'une atteinte pulmonaire d'évolution fatale chez un patient de 43 ans traité pour cancer testiculaire, atteinte interstitielle avec emphysème et épanchement pleural. <i>J Clin Oncol</i> 25 : 3543-4 2007 Fatal pulmonary toxicity in testis cancer with bleomycin-containing chemotherapy. Keijzer et Kneden</p>
<p>BUPROPION (Zyban®) Hallucinations auditives ORL Rapportées chez une femme de 23 ans traitée par ce médicament pour dépression (indication aux USA, ce médicament étant utilisé en France pour le sevrage tabagique). Après 2 semaines de traitement, hallucinations de plus en plus sévères malgré une posologie faible. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 27 : 543-4 2007 Perceptual disturbances with low-dose bupropion sustained release treatment. Liu et coll.</p>
<p>CETIRIZINE (Zyrtec®...) Erythème pigmenté fixe Dermatologie Chez une femme de 45 ans recevant ce traitement dans le cadre de la prise en charge d'une rhinite allergique, apparition sous traitement de multiples plaques érythémato-violacées bien définies avec phlyctène central au niveau de ses avant-bras, du tronc et sur le dos des mains. Plusieurs poussées avec pigmentation résiduelle gris-brun. Patch test positif pour la cétirizine et pour l'hydroxyzine (Atarax®). <i>Int J Dermatol</i> 46 : 760-2 2007 Fixed drug eruption to cetirizine with positive lesional patch to three piperazine derivatives. Cravo et al.</p>

<p>CIPROFLOXACINE (ciflox®) Myoclonies Neurologie Décrivent chez un patient de 63 ans traité depuis deux jours pour une infection urinaire et porteur d'une insuffisance rénale chronique associée à une hypertension artérielle traitée par thiazidique. Myoclonies multifocales. Pas d'altération de la fonction rénale. Amélioration nette après utilisation de benzodiazépines injectables. Evolution favorable après arrêt du traitement. Mov Dis 22 : 1675-6 2007 Epileptic myoclonus as ciprofloxacin-associated adverse effects. Streano et coll.</p>
<p>CLINDAMYCINE (Dalacine®) Troubles du goût ORL Sept observations chez des patients recevant cet antibiotique. Survenue relativement précoce après l'introduction du traitement, soit quelques minutes après l'injection intraveineuse, soit à environ 1 heure et de façon prolongée après des prises orales. Br J Clin Pharmacol 64 : 542-5 2007 Clindamycin and taste disorders. De Groot et coll.</p>
<p>CLODRONIQUE (ACIDE) (Clastoban®, Lytos®) Ostéonécrose maxillaire Décrite chez un patient de 41 ans qui avait bénéficié d'une greffe de moëlle osseuse dans le cadre d'un myélome. 14 mois après cette greffe, nécessité d'une extraction dentaire, pas de cicatrisation à l'exploration avec mise en évidence d'un séquestre osseux apparaissant exposé, retiré chirurgicalement avec fermeture primaire de l'incision, remaniement ultérieur, inflammatoire et chronique avec aggravation des lésions. Puis, évolution lentement favorable. Eur J Haematol 79 : 69-71 2007 Oral sodium clodronate induced osteonecrosis of the jaw in a patient with myeloma. Montazeri et coll.</p>
<p>CLOZAPINE (Léponex®) Péricardite Cardiologie Chez un jeune schizophrène de 22 ans, qui après 3 semaines de traitement avec ce neuroleptique a présenté une hyperéosinophilie, un syndrome pseudo-grippal et une diarrhée. Après quelques jours, mise en évidence d'une péricardite. Evolution favorable après arrêt du traitement. J Clin Psy 68 : 1147-8 2007 Eosinophilia indicating subclinical pericarditis. Kortner et coll.</p>
<p>CLOZAPINE (Léponex®) Myocardite Cardiologie 5 observations avec des délais de diagnostic courts, voire très courts. Evolution variable : amélioration, stabilisation, myocardie dite "fulminante" d'évolution fatale dans un cas. J Clin Psychopharmacol 27 : 479-83 2007 Early recognition of clozapine-induced myocarditis. Annamraju et coll.</p>
<p>DISULFIRAM (Espéral®) Hépatite Hépto-gastro-entérologie Chez un patient qui avait reçu le même traitement 14 ans plus tôt et qui avait récidivé son intoxication éthylique après 12 ans de sobriété. Après la mise en route du traitement, le bilan biologique et en particulier hépatique était normal. Au bout de 8 mois de traitement, sont apparus : un ictère et une asthénie avec élévation des transaminases et des phosphatases alcalines. Après arrêt du disulfiram, les paramètres biologiques ont évolué favorablement et le sont restés de façon prolongée. Dig Dis Sci 52 : 2460-1 2007 Letter to the Editor. Pinollos et coll.</p>
<p>EFALIZUMAB (Raptiva®) Psoriasis Dermatologie Quatre observations de psoriasis papuleux chez des patients recevant ce traitement pour un psoriasis en plaques. Après 4-10 semaines, apparition de papules érythémateuses et de plaques dans des sites non encore touchés par le psoriasis. Evolution variable avec poursuite du traitement + corticothérapie locale. Arch Dermatol 143 : 900-6 2007 Efalizumab-associated papular psoriasis. Hassen et al.</p>
<p>EFALIZUMAB (Raptiva®) Thrombopénie Hématologie Chez une femme de 55 ans traitée pour psoriasis en plaques. Après 10 semaines de traitement, baisse de 50 % de la numération plaquettaire, puis aggravation et épistaxis. J Am Acad Dermatol 57 : 707-10 2007 Efalizumab-associated thrombocytopenia. Hostleter et coll.</p>
<p>EFALIZUMAB (Raptiva®) Psoriasis Dermatologie Poussée de psoriasis paradoxale chez un patient recevant ce traitement pour un psoriasis sévère qui s'était initialement bien amélioré avec ce traitement. La poussée a été caractérisée par des plaques étendues au niveau des sites initialement touchés, mais également, avec l'apparition de nouvelles localisations. J Eur Acad Dermatol 21 : 828-9 2007 Effective management of psoriatic flare with narrowband UVB phototherapy during efalizumab therapy without discontinuing treatment. Carrascosa et coll.</p>
<p>EFAVIRENZ (Sustiva®) Lithiase rénale Néphrologie Une observation chez un patient VIH + de 47 ans traité depuis 2 ans par éfavirenz 600 mg + atazanavir + ritonavir. Douleur du flanc évoluant depuis quelques semaines. Hématurie microscopique sans leucocyturie, ni protéinurie. Calculs mis en évidence au niveau pyélocalciciel. Elimination naturelle du calcul. A l'examen, celui-ci présentait des aiguilles biréfringentes. Le calcul analysé par spectrométrie infrarouge n'était pas constitué de névoparine comme attendu (voir littérature + ref dans ce numéro) mais de métabolites de l'éfavirenz (60 %) et de protéines. AIDS 21 : 1992 2007 Efavirenz urolithiasis. Izzedine et coll.</p>
<p>ERLOTINIB (Tarceva®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie D'évolution fatale dans le cadre du traitement d'un homme de 60 ans, pour un cancer pulmonaire non à petites cellules. A la 4ème semaine de traitement, dyspnée non fébrile, hypoxie. Hyperleucocytose, éruption maculo-papuleuse. Au scanner, aspect diffus d'opacités en verre dépoli. Arrêt du traitement et instauration d'une corticothérapie. Malgré cela aggravation de l'état respiratoire nécessitant une ventilation mécanique. Décès après quelques semaines de réanimation. Fibrose pulmonaire sévère à l'autopsie. Chest 132 : 1042-4 2007 Pulmonary toxicity associated with erlotinib. Liv et coll.</p>
<p>HYDROCHLOROTHIAZIDE (Esidrex® et associations...) Oedème pulmonaire Pneumologie Réaction paradoxale ayant déjà fait l'objet de quelques publications de cas isolés. Ici, chez un homme de 64 ans après remplacement pour le traitement de son HTA, du candésartan par l'association de ce dernier avec de l'hydrochlorothiazide. Une heure après la 1ère dose, dyspnée brutale avec signes d'OAP confirmés sur le cliché de thorax, hypoxie et désaturation en O2. Evolution favorable après traitement symptomatique et poursuite du candésartan seul. Quatre mois plus tard, même tableau avec une association IEC + hydrochlorothiazide. Observation du même type dans le même numéro de la revue (Vereda et coll. pp 297-8). J Invest Allergol Clin Immunol 15 : 299-301 2007 Hydrochlorothiazide-induced acute non-cardiogenic pulmonary edema. Gamboa et coll.</p>
<p>IBUPROFENE (Nurofen...®) Insuffisance rénale aiguë Néphrologie Chez un homme de 41 ans qui a développé une nécrose tubulaire aiguë avec atteinte glomérulaire. Le patient après avoir pris 3 ou 4 doses de 400 mg d'ibuprofène, a présenté des nausées, une sensation de faiblesse puis a vu sa symptomatologie s'aggraver progressivement d'où une hospitalisation</p>

<p>mettant en évidence une élévation de la créatininémie, une protéinurie avec hématurie macroscopique. Rôle vraisemblablement de l'ibuprofène sur un terrain de relative déshydratation. N Engl J Med 357 : 1531-41 2007 Case 31-2007 : a 41 year-old man with abdominal pain and elevated serum creatinine. Rabb et Colvin</p>
<p>IBUPROFENE (Nurofen...®) Syndrome hémolytique et urémique Chez une femme de 44 ans prenant régulièrement de l'ibuprofène dans le cadre de douleurs menstruelles. Apparition après la prise de 8 comprimés de 400 mg d'ibuprofène en une journée, d'une anémie et d'une thrombopénie qui a justifié une hospitalisation amenant à découvrir un syndrome hémolytique urémique. Evolution favorable après utilisation de plasma frais congelé et d'échanges plasmatiques. Clin Nephrol 68 : 177-8 2007 Ibuprofen-induced HUS. Schoenmaker et coll.</p>
<p>IMATINIB (Glivec®) Oedème périorbitaire Ophtalmologie Cas particulièrement grave, d'un patient de 70 ans qui a développé un oedème périorbitaire modéré dans les deux semaines suivant le début du traitement. Trois mois plus tard, la dose est augmentée (phase accélérée de la leucémie), aggravation de l'oedème malgré un traitement dit "conservateur" (régime désodé, restriction hydrique, surélévation de la tête du lit et crème à la cortisone). Paupières complètement distendues. Patient traité par blépharoplastie des paupières supérieures et inférieures. Arch Ophthalmol 125 : 986-7 2007 Severe periorbital edema secondary to imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. Melicher Larson et coll.</p>
<p>IMATINIB (Glivec®) Insuffisance cardiaque Cardiovasculaire Evaluation de l'incidence de cette complication chez des patients traités pour diverses hémopathies malignes. Sur 1276 patients, 22 (1,7 %) ont développé une insuffisance cardiaque sous imatinib. Dans 8 cas l'imputabilité du Glivec® a été considérée comme "possible" ou "probable". La survenue d'une insuffisance cardiaque augmente avec l'âge (9,3 % des patients atteints de 76 à 85 ans). Rôle vraisemblable de la rétention hydrique de la survenue d'une décompensation cardiaque. Blood 110 : 1233-7 2007 Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. Atallah et coll.</p>
<p>IMATINIB (Glivec®) Oedème périorbitaire Chez un patient de 70 ans traité pour LMC depuis 2 semaines, oedème péri-orbitaire relativement discret qui va s'aggraver sérieusement après majoration posologique. Arch Ophthalmol 125 : 985-6 2007 Severe periorbital edema secondary to imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. Melicher Larson et coll.</p>
<p>LEVETIRACETAM (Keppra®) Pneumopathie interstielle Pneumologie Chez une enfant de 9 ans qui a développé une insuffisance respiratoire pour laquelle avait été posé un diagnostic de pneumopathie. Pas d'amélioration sous antibiothérapie et mesures thérapeutiques associées. Nécessité d'une intubation prolongée. Diagnostic porté à la biopsie pulmonaire avec, par ailleurs, images radiologiques évocatrices de pneumopathie interstielle. En reprenant l'observation, il a été retrouvé que la seule modification thérapeutique préalable au tableau était la majoration de la dose de lévétiracétam. Celui-ci a été interrompu (et une corticothérapie instituée). L'évolution a été favorable. J Child Neurol 22 : 628-30 2007 Levetiracetam-induced diffuse interstitial lung disease. Newsome et coll.</p>
<p>LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Syndrome sérotoninergique Médecine Interne Par interaction avec le fluoxétine (Prozac®) chez un patient de 23 ans. Le linézolide avait été donné en relais d'un traitement antérieur par la vancomycine par voie orale chez un patient traité au long cours par antidépresseur. Après la 4ème dose de linézolide, développement de manifestations qui se révéleront correspondre à un syndrome sérotoninergique. Am J Heath Syst Pharm 64 : 56-62 2007 Mild serotonin syndrome with concomitant linezolid and fluoxetine. Steitberg et Morin</p>
<p>LITHIUM (Teralithe®) Diabète insipide néphrogénique Endocrinologie Chez un homme de 64 ans traité au long cours par le lithium. A l'occasion d'un pontage aorto coronarien. Ann Thor Surg 84 : 656-7 2007 Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus after coronary artery bypass. Leeman et coll.</p>
<p>MEMANTINE (Ebixa®) Hallucinations Neuro Psychiatrie Trois observations d'agitation ou d'aggravation d'agitation avec hallucinations visuelles sous traitement pour probable maladie d'Alzheimer. Relation très nette sur le plan chronologique entre l'utilisation du médicament et la symptomatologie. Chez un patient, réapparition des hallucinations visuelles lors d'une reprise ultérieure du traitement. J Neurol Neurosurg Psy 78 : 546 2007 Visual hallucinations and agitation in Alzheimer's disease due to memantine : report of three cases. Monastero et coll.</p>
<p>METHADONE (Méthadone®) Torsade de pointes Cardiologie Chez un patient de 54 ans, hospitalisé pour confusion aiguë et détresse respiratoire qui se révélera correspondre à des accès de torsades de pointes avec des périodes de fibrillation ventriculaire. Anesthesia 62 : 952-5 2007 Torsades de pointes and self-terminating ventricular fibrillation in a prescription methadone user. Atkinson et coll.</p>
<p>METRONIDAZOLE (Flagyl®) Pancréatite aiguë Hépto-gastro-entérologie Chez un homme de 31 ans traité depuis 5 mois par mésalazine pour une maladie inflammatoire du tube digestif, avec ajout depuis 5 j de métronidazole. Douleurs abdominales et nausées. Biologie : hyperleucocytose et élévation marquée de l'amylasémie. Scanner abdominal également en faveur d'une pancréatite aiguë. Evolution rapidement favorable après arrêt des 2 médicaments. Reprise ultérieure de mésalazine sans problème. Eur J Gastroenterol Hepatol 19 : 805-6 2007 Acute pancreatitis as a possible consequence of metronidazole during a relapse of ulcerative colitis. Tsesmeli et coll.</p>
<p>MODAFINIL (Modiodal®) Réactions cutanées sévères Dermatologie Six observations chez 4 femmes et 2 hommes de 7 à 49 ans traités pour somnolence et troubles de l'attention - hyperactivité rapportées à la FDA. Syndrome de Lyell, de Stevens Johnson, érythème polymorphe et un cas de DRESS syndrome (syndrome d'hypermensibilité). FDA Drug Saf News letter 1 : 5-7 2007 Modafinil serious skin disorders.</p>
<p>MYCOPHENOLATE (Cellcept®) Hépatite Hépto Gastro Entérologie Rapportée chez un homme de 72 ans traité pour une vascularite avec ANCA+ en association avec une corticothérapie. Elévation des transaminases et des phosphatases alcalines, troubles de coagulation et hypoalbuminémie. Aspect d'hépatite aiguë à la biopsie avec infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire des espaces portes. Evolution favorable à l'arrêt. Scand J gastroenterol 36 : 237-9 2007 Acute hepatitis following mycophenolate mofetil administration for ANCA-positive vasculitis. Dourakis et coll.</p>

<p>NEVIPARINE (Viramune®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Cas (premier publié) d'une telle complication : patient VIH + de 47 ans traité par trithérapie emtricitabine/ténofovir + néviparine. Apparition d'une toux sèche avec fièvre et éruption cutanée dans les suites d'une majoration de la posologie de néviparine. Pneumopathie interstitielle diffuse à la radio. Négativité de la recherche exhaustive d'une origine infectieuse. Evolution après arrêt de la seule néviparine. AIDS 21 : 1993-4 2007 Diffuse interstitial pulmonary opacities induced by nevirapine. Sandkatsing et coll.</p>
<p>OXCARBAZEPINE (Trileptal®) Angio-oedème Dermatologie Cinq observations chez des enfants traités entre 30 minutes et 7 mois. Evolution favorable dans tous les cas. Effet non encore rapporté dans la littérature, 22 cas notifiés au niveau international et rassemblés dans la base de l'OMS. Ped Nephrol 37 : 134-7 2007 Clinical profile of oxcarbazepine-related angioneurotic edema : case report and review. Knudsen et coll.</p>
<p>PIRIBEDIL (Trivastal®) Hoquet Neurologie Deux observations avec cet antagoniste dopaminergique d'une part le pramipexole (Sifrol ®) et d'autre par le pibredil (1ère observation avec ce dernier). Hoquet rythmé par la prise des agonistes dopaminergiques. Mov Dis 22 : 1667-8 2007 Hiccup secondary to dopamine antagonists in Parkinson's disease. Leister et coll.</p>
<p>RASAGILINE (Azilect®) Insuffisance cardiaque Cardiovasculaire Deux observations (les premières publiées) de patients parkinsoniens qui ont développé, dans des délais courts, après mise en route du médicament d'une insuffisance cardiaque congestive. Evolution favorable à l'arrêt. Mov Dis 22 (suppl 16) : 82 2007 Cardiac failure secondary to rasagiline treatment in two patients with Parkinson's disease. Blazquez-Estrada</p>
<p>RITUXIMAB (Mabthera®) Psoriasis Dermatologie Première publication avec le rituximab. Trois cas 2 fois pour traiter une polyarthrite rhumatoïde, 1 fois dans le cadre d'un lupus. Délai de survenue 4 - 12 mois. Arth Rheum 56 : 2715-8 2007 Development of psoriasis after B cell all depletion with rituximab. Dass et coll.</p>
<p>SALBUTAMOL (Ventoline®...) Bronchospasme Pneumologie Effet paradoxal a priori lié à un mécanisme immuno-allergique. Patient asthmatique de 41 ans traité dans le passé par salbutamol, ensuite par corticothérapie et formétérol. Aggravation progressive de l'asthme. Inhalation de salbutamol après plusieurs bouffées de formétérol. Dans les minutes qui suivent la prise de salbutamol, détresse respiratoire aiguë, cyanose puis arrêt respiratoire. Après traitement approprié évolution favorable. Peu après, nouvelle inhalation de salbutamol responsable à nouveau de bronchospasme. Test de provocation bronchique également positif pour la terbutaline (Bricanyl®) mais augmentation du VEMS avec le formétérol. Prick tests positifs pour salbutamol, terbutaline et pirbutérol. Evolution ultérieure favorable avec contrôle de l'asthme par le formétérol et les corticoïdes. Allergy 62 : 1219-20 2007 Salbutamol terbutaline and pirbuterol allergy in an asthmatic patient. Bonniaud et coll.</p>
<p>SIMVASTATINE (Lodales®) Interaction Avec un traitement anticoagulant par warfarine à l'origine d'une majoration nette d'INR et d'une hémorragie cérébrale chez une patiente âgée. Ann Pharmacother 41 : 2007 Probable warfarin-simvastatin interaction. Westergren et coll.</p>
<p>SIROLIMUS (Rapamune®) Glomérulopathie Hématologie Cinq observations de glomérulosclérose avec protéinurie chez des patients recevant cet immuno-suppresseur après transplantation rénale. Stabilisation ou amélioration de la fonction rénale dans 4 cas. Trans Proc 39 : 1406-9 2007 Is sirolimus a nephrotoxic drug ? A report of five cases. Sabry et coll.</p>
<p>SORAFENIB (Néxavar®) Pancréatite aiguë Hépatogastro-entérologie Un mois après le début du traitement (cancer du rein métastatique). Douleurs abdominales, hyperleucocytose, augmentation de l'amylase et de la lipase. Reprise ultérieure du traitement avec 6 mois plus tard nouvel épisode de pancréatite. South Med J 100 : 909-11 2007 Acute pancreatitis associated with sorafenib. Srinivas</p>
<p>TETRAZEPAM (Myolastan®) Erythème polymorphe Dermatologie Décrit chez une femme de 57 ans ayant fait deux épisodes rythmés par des prises de cette benzodiazépine à visée myorelaxante. Patch test positif pour le tétrazépam et négatif pour le paracétamol dont la responsabilité aurait pu également être discutée dans cette observation. J Invest Allergol Clin Immunol 17 : 205-6 2007 Erythema multiforme to tetrazepam. Cabrerizzo et coll.</p>
<p>TRIAMCINOLONE (Kenacort®) Endophtalmie Ophtalmologie Publication de 6 cas après injection intravitréenne de triamcinolone pour oedème maculaire. Rôle des excipients (benzylalcohol). Arch Ophthalmol 144 : 50-4 2007 Sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone : a possible association with uveitis. Taban et coll.</p>
<p>VINORELBINE (Navelbine®) Hyponatrémie Endocrinologie, métabolisme Hyponatrémie par sécrétion de l'hormone antidiurétique chez une patiente âgée de 79 ans traitée pour un cancer du sein métastatique. Hospitalisée pour asthénie intense, faiblesse musculaire, troubles de vigilance, découverte d'une hyponatrémie à 114,4. Evolution ultérieure favorable. Onkologie 30 : 455-6 2007 Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by vinorelbine treatment. Canzler et coll.</p>
<p>VINORELBINE (Navelbine®) Vascularite Dermatologie Première publication d'une vascularite d'hypersensibilité sous vinorelbine pour le traitement d'un cancer du sein. Peu après les premières administrations, des lésions érythémateuses sont apparues au niveau des membres inférieurs. Après 2ème injection, nouvelle éruption plus floride. Diagnostic de vascularite confirmé par biopsie cutanée. Evolution favorable après arrêt de la vinorelbine et poursuite d'autres médicaments cytotoxiques. Clin Oncol 19 : 363-4 2007 A case of hypersensitivity vasculitis after vinorelbine injection in a patient with metastatic breast cancer. Bilku et coll.</p>
<p>VORICONAZOLE (Vfend®) Hépatite cholestatique Hépatogastro-entérologie Rapportée chez un homme de 70 ans traité pour aspergillose cérébrale dans le cas d'une leucémie aiguë lymphoblastique. Après 4 semaines de traitement, élévation marquée des phosphatases alcalines (multipliées par 5) abaissement net de ces enzymes après interruption du traitement. Clin Inf Dis 45 : 803-5 2007 Lack of cross-hepatotoxicity between voriconazole and posiconazole. Foo et coll.</p>