



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MÉDICAMENT DE PICARDIE

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

Adresse du site Internet : www.chu-amiens.fr/pharmaco/

DÉCEMBRE 2006

*Le Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens
Souhaite A TOUTES ET A TOUS DE
TRÈS BONNES FÊTES DE FIN D'ANNÉE*

SOMMAIRE	PAGES
I- CONFUSIONS DE NOMS DE SPECIALITES DE MEDICAMENTS (SUITE)	2
II- ENQUETE SUR L'UTILISATION DE LA SIBUTRAMINE DANS LES PRÉPARATIONS MAGISTRALES	2
III- L'ABUS D'ERGOTAMINE MAJORE LE RISQUE ISCHÉMIQUE	2
IV- LES GLITAZONES RESPONSABLES DE DÉMINÉRALISATION CHEZ LES FEMMES ?	3
V- QUESTION D'UN LECTEUR : « QUELLES STATINES PEUT-ON PRESCRIRE AVEC UN ANTIFONGIQUE AZOLÉ ? »	4
VI- RAPPEL : IMMUNOGLOBULINES ET FACTEURS DE RISQUE D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE	4
VII- TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES ET ATTEINTES RENALES AVEC LA SOLUTION Fleet® Phospho-Soda® pour préparation à la chirurgie ou aux explorations du côlon	5
VIII- PAS DE CORTICOIDES DANS L'OEDEME CEREBRAL LIE A UN TRAUMATISME	5
IX- IL FAUT ARRÊTER LES ALPHA-BLOQUANTS ET SURTOUT OMIX® OU JOSIR® AVANT UNE CHIRURGIE DE LA CATARACTE	6
X- L'EXPOSITION IN UTERO AU DISTILBENE (Diethylsilbestrol) N'APPARAÎT PAS AUGMENTER LE RISQUE DE TROUBLE PSYCHIATRIQUE	7
XI- LETTRE D'INFORMATION SUR LA NECESSITE DE PRESCRIRE LE TRILEPTAL SUSPENSION BUVABLE EN ML ET NON EN MG	8
XII- REFLETS DE LA LITTERATURE	8

**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).

I- CONFUSIONS DE NOMS DE SPECIALITES DE MEDICAMENTS (SUITE)

Depuis le numéro de novembre, deux nouveaux signalements d'erreur entre spécialité prescrite et spécialité délivrée :

- une nouvelle fois COVERSYL lu CORVASYL et interprété CORVASAL (Mme I. CHAUMONT, Centre de Rééducation Fonctionnelle de St Gobain).

- DISCOTRINE → DIGOXINE ! (Dr POIREL, Médecin Généraliste à Etaples sur Mer).

A suivre ... avec vos exemples vécus.

II- ENQUETE SUR L'UTILISATION DE LA SIBUTRAMINE DANS LES PRÉPARATIONS MAGISTRALES

Après l'affaire des préparations magistrales amaigrissantes contenant des extraits thyroïdiens (cf Vigipharm de mai-juin 2006) à l'origine de l'interdiction de l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales contenant ces extraits de thyroïde.

L'enquête menée par l'Afssaps, à la demande du ministère de la santé, sur d'autres substances présentes dans les préparations magistrales a permis de mettre en évidence « une utilisation relativement importante de sibutramine dans les préparations réalisées en officine ».

L'Afssaps « souhaite approfondir cette donnée et recueillir les observations des professionnels de santé assurant la prescription et la délivrance de ces préparations pour en connaître l'usage avant de prendre, le cas échéant, des décisions tendant à interdire la réalisation et la délivrance de telles préparations ».

L'agence rappelle qu'il existe une spécialité pharmaceutique à base de sibutramine, le Sibutral®, disponible sous forme de gélules aux dosages 10 mg et 15 mg et indiquée en traitement d'appoint dans le cadre d'un programme de contrôle pondéral.

Une réévaluation du produit conduite en 2002 au niveau européen après la survenue d'effets indésirables graves, « avait conclu que le bénéfice-risque restait favorable, tout en restreignant les conditions de prescription et de délivrance ».

III- L'ABUS D'ERGOTAMINE MAJORE LE RISQUE ISCHÉMIQUE

L'ergotamine et les triptans sont des médicaments de la crise de migraine déconseillés chez les patients présentant des facteurs de risque de maladies cardiaques. Les études portant sur les complications ischémiques possibles de ces produits ne sont pas suffisamment rigoureuses pour bien caractériser ce risque. Cependant, d'après les auteurs d'une étude rétrospective menée auprès de 17 439 patients migraineux qui ont reçu au moins une prescription d'ergotamine ou de triptans entre 1990 et 2002, 2,6 % de ces patients ont connu un total de 697 hospitalisations avec un diagnostic primaire ou secondaire d'événement ischémique.

Les auteurs se sont limités à 188 de ces patients, excluant notamment ceux qui avaient été traités pendant moins d'un an, ou qui ne prenaient plus d'antimigraineux depuis plus d'un an

par rapport à la date de survenue de l'événement ischémique. 689 patients contrôles appariés, non hospitalisés, ont servi de comparateurs.

La surconsommation d'un traitement a été définie comme une prise supérieure à 90 doses définies journalières (DDD, une DDD est équivalent par exemple à 6 mg de sumatriptan en parentéral ou à 50 mg par voie orale, à 4 mg d'ergotamine seule ou 2 mg en association, etc.) sur un an.

L'analyse des données montre qu'une surconsommation de triptans n'est pas associée à un risque de complication ischémique, même en cas de prise concomitante d'un traitement cardiovasculaire. Par contre, une surconsommation d'ergotamine apparaît multiplier par 2,5 le risque de complications ischémiques. Cet effet néfaste est surtout le fait des patients qui abusent de l'ergotamine alors qu'ils reçoivent également un médicament à visée cardiovasculaire (risque alors multiplié par 8,5). Ces résultats confirment les recommandations évoquées précédemment sans que l'on puisse savoir dans cette étude s'il s'agit d'un surrisque associé au risque cardiovasculaire lui-même ou d'une interaction avec les médicaments utilisés chez ces patients.

Wemmes - van der Heyden EA et al. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006 ; 67 : 1128-34.

IV- LES GLITAZONES RESPONSABLES DE DÉMINÉRALISATION CHEZ LES FEMMES ?

C'est ce qu'ont suggéré des données expérimentales. Par différenciation préférentielle des précurseurs cellulaires vers des lignées adipocytaires plutôt qu'ostéoblastiques ?

Afin d'évaluer si la prise de glitazones est associée à une modification de la densité osseuse chez les diabétiques de type 2, âgés, les données d'une étude observationnelle réalisée en population générale ont été analysées. Il s'agissait du suivi prospectif de 3 075 personnes âgées de 70 à 79 ans, qui lors du recrutement n'avaient pas de limitation physique dans les activités quotidiennes et la marche. L'analyse a porté sur 666 diabétiques de type 2 suivis pendant 4 ans. La densité osseuse a été mesurée par absorptiométrie biphotonique à deux années d'intervalle.

69 patients étaient traités par glitazones. Ils étaient caractérisés par un taux d'HbA1c de base plus élevé et par une diminution du poids plus faible lors du suivi malgré un poids de départ similaire. La densité osseuse initiale était identique dans le groupe traité par glitazones et dans le groupe ne recevant pas ce type de traitement. Les facteurs éventuels de confusion ont été pris en compte pour l'analyse de l'effet des glitazones sur l'évolution de la densité minérale osseuse : âge, origine ethnique, poids initial, évolution pondérale, HbA1c, traitement du diabète, durée du diabète, fonction rénale, suppléments calciques et en vitamine D, stéroïdes, traitement anti-ostéoporotique, statines, diurétiques thiazidiques, estrogénothérapie. L'analyse ajustée sur ces facteurs a montré que l'utilisation des glitazones était associée à une augmentation significative de 0,6 % de la perte osseuse annuelle chez les femmes, soit, une augmentation d'un facteur 2,5 (pas de différence significative pour les hommes).

Ces données sont intéressantes à prendre en considération. Elles ne peuvent cependant pas conclure en un lien de causalité entre prise de glitazones et déminéralisation osseuse. Seules des données issues d'essais cliniques randomisés permettraient de conclure.

Schwartz AV et coll. : « Thiazolidinedione use and bone in older diabetic adults » J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 3349-54.

Watts NB et coll. Editorial : type 2 diabetes, thiazolidinediones : bad to the bone ? J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 3276-8.

V- QUESTION D'UN LECTEUR : « QUELLES STATINES PEUT-ON PRESCRIRE AVEC UN ANTIFONGIQUE AZOLÉ ? »

Les antifongiques azolés sont des inhibiteurs très puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. C'est pourquoi, lors de l'association avec certaines statines celles qui sont des substrats très préférentiels de ce cytochrome, il y a une nette augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse du fait de l'augmentation de leur concentration plasmatique.

Seules, la simvastatine (Lodalès®, Zocor®...) et l'atorvastatine (Tahor®) essentiellement métabolisées sous l'effet du cytochrome P 450 de type 3A4 sont contre-indiquées formellement lors de la prise de ces antifongiques.

Le risque existe avec les antifongiques azolés administré localement sous forme de poudre pour traiter une mycose cutanée ou unguéale comme cela a été rapporté par l'un des cas cliniques présentés à la 3^{ème} Journée de Pharmacovigilance en 2005 (patient sous simvastatine sans problème depuis de nombreuses années et qui a fait une rhabdomyolyse dans les suites d'une application, semble-t-il « généreuse » d'une telle poudre pour mycose du pied).

Les autres statines ne sont pas contre indiquées : fluvastatine (Fractal®, Lescol®), pravastatine (Elisor®, Vasten®...) et rosuvastatine (Crestor®). Concernant le Crestor®, substrat mineur du CYP450 3A4, il existe quand même une augmentation de 28% de l'AUC de la rosuvastatine lors de l'administration concomitante d'itraconazole, mais cette faible augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative.

VI- RAPPEL : IMMUNOGLOBULINES ET FACTEURS DE RISQUE D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE

En raison de l'incidence persistante (réévaluée dans une enquête de pharmacovigilance) d'insuffisances rénales aiguës (IRA) sous immunoglobulines humaines normales intraveineuses (IgIV), l'Afssaps rappelle les facteurs de risque de ces IRA et renforce à ce propos la rubrique.

« mises en garde et précautions particulières d'emploi » :

... Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels une insuffisance rénale pré-existante, un diabète, un âge supérieur à 65 ans, une hypovolémie, ou une obésité. Chez ces patients, l'administration d'IgIV impose :

- une hydratation correcte avant l'administration d'IgIV,
- de surveiller la diurèse,
- de doser la créatininémie,
- d'éviter d'associer des diurétiques de l'anse.

Bien que ces cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part.

Aussi, chez les patients à risque, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être préférentiellement envisagée.

Pour mémoire, contiennent du saccharose Tégéline® et Sandoglobuline®. Ne contiennent pas de saccharose Endobuline®, Gammagard® et Octagam®.

MERCI DE SIGNALER VOS EVENTUELLES OBSERVATIONS D'INSUFFISANCES RENALES AIGUES SOUS IgIV

VII- TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES ET ATTEINTES RENALES AVEC LA SOLUTION Fleet® Phospho-Soda® pour préparation à la chirurgie ou aux explorations du côlon

Fleet® Phospho-Soda® est une solution orale de phosphate de sodium indiquée dans le lavage colique assurant la préparation des patients à la chirurgie du côlon.

De rares cas de troubles électrolytiques sévères et potentiellement fatals associés à l'utilisation de Fleet® Phospho-Soda® ont été signalés principalement chez des patients âgés.

La rubrique mise en garde du produit est modifiée avec l'ajout de l'encadré suivant :

« Dans de rares cas, Fleet® Phospho-Soda® a été associé à des troubles électrolytiques sévères et potentiellement fatals chez des patients âgés. Le rapport bénéfice/risque de Fleet® Phospho-Soda® doit donc être soigneusement évalué avant son utilisation dans cette population à risque.

Avant d'initier le traitement, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contre-indications connues et d'insister sur l'importance d'une bonne hydratation. Pour les populations à risque, il est important de vérifier les taux des électrolytes avant et après traitement ».

Les populations à risque sont les suivantes :

Les personnes âgées, fragiles, pouvant avoir une insuffisance rénale, cardiopathie, des antécédents d'infarctus du myocarde aigu ou un angor instable. Les patients ayant un risque important de perturbations électrolytiques en particulier en cas de déshydratation, rétention gastrique, colite, incapacité à boire, hypertension ou prise médicamenteuse pouvant entraîner une déshydratation.

Par ailleurs, de très rares cas de néphrocalcinose associée à des atteintes tubulaires rénales avec dépôts de cristaux phosphocalciques et s'accompagnant d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique ont été rapportés chez des patients utilisant des préparations coliques à base de phosphates de sodium. Ces observations ont été notamment signalées chez des patientes âgées. Ce point est également ajouté aux mentions légales (RCP).

VIII- PAS DE CORTICOIDES DANS L'OEDEME CEREBRAL LIE A UN TRAUMATISME

L'indication « œdème cérébral de l'hématome sous dural » est supprimée des mentions légales (RCP) de Solu-Médrol® 20 mg/2ml, 40 mg/2 ml et 120 mg/2 ml.

En neurologie, le Solu-Médrol® est indiqué dans l'œdème cérébral des tumeurs et l'œdème cérébral lié à un abcès de toxoplasme.

Il est indiqué dans le RCP « qu'un traumatisme crânien par lui-même, quelle qu'en soit la gravité, ne représente pas une indication d'administration d'hémisuccinate de méthylprednisolone ».

Dans une lettre aux professionnels de santé aux services d'urgence, neurochirurgie, réanimation neurochirurgie et neurovasculaire, l'Afssaps précise que cette décision fait suite aux résultats de l'étude Crash (Corticosteroid randomization after significant head injury) parue dans le Lancet en mai 2005. Lettre pouvant être consultée sur le site de l'Afssaps (afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp061203.htm).

Cette étude était destinée à évaluer les effets d'une administration précoce d'une perfusion de méthylprednisolone à posologie élevée pendant 48 heures sur la mortalité et les séquelles neurologiques secondaires à un traumatisme crânien. Le résultat de cette étude a été que les corticostéroïdes administrés par voie intraveineuse en cas de traumatismes crâniocérébraux sévères semblent augmenter le risque de décès à 2 semaines comme à six mois.

La lettre d'information indique enfin que les données obtenues sur le méthylprednisolone peuvent être extrapolées aux autres corticoïdes injectables (bétaméthasone et dexaméthasone).

IX- IL FAUT ARRÊTER LES ALPHA-BLOQUANTS ET SURTOUT OMIX® OU JOSIR® AVANT UNE CHIRURGIE DE LA CATARACTE

La tamsulosine (Omix®/Josir®) est un alpha-bloquant indiqué dans le traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Une cinquantaine de cas d'IFIS, syndrome de l'iris flasque péropératoire, ont été observés en Europe, pour la plupart au Royaume-Uni et en Finlande, au cours d'une chirurgie de la cataracte avec phaco-émulsification chez des patients recevant ou ayant reçu un traitement par la tamsulosine. Aucun cas n'a été notifié en France.

Le syndrome de l'iris flasque péropératoire, une variante du syndrome de pupille étroite, a été décrit récemment. Il s'agit de la combinaison d'un iris détendu qui ondule sous l'influence des courants d'irrigation péropératoires, d'un myosis péropératoire progressif malgré une dilatation préopératoire à l'aide de médicaments mydriatiques standards et d'un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification.

« L'interruption du traitement par tamsulosine une à deux semaines avant l'intervention chirurgicale de la cataracte, peut s'avérer utile, mais le bénéfice et la durée de l'interruption du traitement avant l'intervention n'ont pas encore été déterminés ».

L'instauration d'un traitement par la tamsulosine est déconseillée chez les patients pour qui une intervention chirurgicale est programmée. Les chirurgiens et leur équipe doivent, au cours de la consultation préopératoire, vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte, sont ou ont, été traités par la tamsulosine.

La tamsulosine est le médicament le plus fréquemment associé à l'IFIS mais cet effet indésirable a également été rapporté avec d'autres antagonistes des récepteurs alpha adrénergiques.

Une lettre datée du 22 novembre 2006 précisant ces points a été adressée aux médecins généralistes, ophtalmologues et urologues, est disponible sur le site de l'Afssaps (afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp061205.htm).

X- L'EXPOSITION IN UTERO AU DISTILBENE (Diethylsilbestrol) N'APPARAÎT PAS AUGMENTER LE RISQUE DE TROUBLE PSYCHIATRIQUE

Après les conséquences somatiques (et tout particulièrement adénocarcinomes du vagin et malformations utérines) largement reconnues aujourd'hui, de l'exposition in utero au DES, un possible retentissement neuropsychiatrique avait également été évoqué en 1999.

Des plaintes ont depuis été déposées par des familles imputant le suicide de leurs enfants.

L'association Hhorages (Halte aux hormones artificielles pour les grossesses) avait mené une étude statistique suggérant un excès d'atteintes psychiatriques et un taux de suicide quatre fois plus élevé que dans la population générale, chez les enfants exposés au DES in utero.

Pour évaluer la réalité de ce risque une étude épidémiologique a été menée sous la direction d'Hélène Verdoux (U657 à Bordeaux).

Cette étude a porté sur la cohorte E3N de 100.000 femmes adhérentes à la Mutuelle générale de l'éducation nationale (MGEN) nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990 par un auto-questionnaire tous les deux ans.

Celui de 2004 a concerné les femmes vivantes en 2004 ayant déclaré la prise de DES pour au moins une des grossesses d'enfant né vivant. L'analyse a reposé sur la comparaison des membres d'une même fratrie nés de ces femmes, exposés et non exposés, in utero. 1.352 femmes traitées par DES et 3.127 enfants exposés étaient concernés.

Il ressort que le risque de troubles psychiatriques graves (odd ratio = 0,8) et le risque de troubles psychiatriques définis de façon plus large (odd ratio = 1,02) à l'adolescence et à l'âge adulte, chez les enfants exposés in utero au DES, n'était pas significativement augmenté par rapport à leurs frères et sœurs non exposés, après ajustement en fonction de l'âge, du sexe, du niveau socioculturel, des complications obstétricales et des antécédents familiaux psychiatriques.

L'étude confirme par contre une augmentation du risque de fausse couche chez les filles des femmes ayant pris du DES (+ 40 %).

La commission nationale qui a examiné les résultats de cette étude en souligne les limites. Elles concernent le recueil de l'information par auto-questionnaire, le manque d'information sur la durée et la dose du traitement hormonal et l'absence de précision sur la nature diagnostique du trouble psychiatrique rapporté. Cette étude a cependant l'intérêt de sa large taille, de son taux de réponse élevé, de l'antériorité du recueil de l'information sur l'exposition hormonale par

rapport à l'étude, de l'utilisation de la fratrie comme groupe témoin et de l'âge des femmes exposées, supérieur à 30 ans dans 90 % des cas.

La commission a jugé cette étude pertinente et a souligné la nécessité de poursuivre l'évaluation du risque de l'exposition prénatale aux autres hormones de synthèse.

XI- LETTRE D'INFORMATION SUR LA NECESSITE DE PRESCRIRE LE TRILEPTAL SUSPENSION BUVABLE EN ML ET NON EN MG

L'oxcarbamazépine sous la forme de Trileptal 60 mg/ml suspension buvables est indiqué dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans. Le système de délivrance de Trileptal® 60 mg/ml suspension buvable se compose d'un flacon de 250 ml de médicament, d'un adaptateur plastique et d'une seringue de 10 ml, graduée en millilitres tous les 0,5 millilitres.

Suite à la survenue d'un cas grave de surdosage par Trileptal® 60 mg/ml, suspension buvable chez un enfant, lié à une confusion entre la prescription du traitement en milligrammes et la graduation du système d'administration en millilitres, une table de conversion donnant la posologie en milligrammes et en millilitres a été ajoutée dans la rubrique « Posologie et mode d'administration » du résumé des caractéristiques du produit. De plus, il est dorénavant spécifié que la prescription de Trileptal® 60 mg/ml, suspension buvable, doit être faite en millilitres, afin d'éviter toute erreur potentielle, le dispositif d'administration utilisé avec Trileptal® 60 mg/ml, suspension buvable étant une seringue dont l'unité de mesure est le millilitre.

(Lettre au prescripteur adressée par le laboratoire en accord avec l'Afssaps).

XII- REFLETS DE LA LITTERATURE

<p>ADALIMIMAB (humira®) Névrite optique Neuro, Ophtalmo Deux cas chez 2 hommes traités l'un pour polyarthrite rhumatoïde, l'autre pour rhumatisme psoriasique. Dans un cas évolution assez rapidement favorable après l'arrêt du traitement (et corticoïdes) et récupération d'une acuité visuelle satisfaisante. Dans l'autre, poursuite du traitement, mise en évidence en IRM de deux plaques de démyélinisation. J Neurol Sci 244 : 133-6 2006 Adalimab-associated optic neuritis. Chung et Coll.</p>
<p>AMINOCAPROIQUE (ACIDE) (Hexalense®) Colite ischémique Hépatogastro-entérologie Chez un patient de 62 ans hypertendu porteur d'une leucémie myélomonocytaire traité depuis 5 jours. Douleurs abdominale et sang dans les selles. Première publication d'une telle complication. Am J Gastroenterol 101 (suppl) : 285 2006 Ischemic colitis associated with epsilon-aminocaproic acid therapy. Pawa et coll.</p>
<p>ARIPIPRAZOLE (Abilify®) Priapisme Urologie Plusieurs épisodes récidivants sous traitement avec nécessité d'irrigation caverneuse et d'alpha-stimulants. J Clin Psy 67 : 1641-2 2006 Recurrent priapism associated with use of aripiprazole. Mago et coll.</p>
<p>ATAZANAVIR (Reyataz®) Lithiase rénale Néphrologie Observation chez un patient de 38 ans après 13 mois de traitement (avec emtricitabine et ténofovir). Plusieurs coliques néphrétiques (1/mois pendant 5 mois puis plus fréquemment). Mise en évidence de calculs. Prise en charge par utéroskopie. Par spectrophotométrie infrarouge il a été possible de démontrer que le calcul était exclusivement constitué d'atazanavir. AIDS 20 : 2131 2006 Atazanavir urinary stones in an HIV-infected patient. Pacanowski et coll.</p>
<p>ATAZANAVIR (Reyataz®) Lithiase rénale Néphrologie Nouveau cas chez un patient de 44 ans porteur d'une néphropathie dans le cadre d'un traitement par une association d'atazanavir, de ritonavir, lamivudine et ténofovir. Traitement interrompu 2 semaines plus tôt pour acidose lactique. Douleurs abdominales violentes, nausées, frissons à l'occasion d'un épisode de restriction hydrique. Elimination d'un calcul avec hématurie.</p>

<p>microscopique. Autre calcul resté en place, responsable d'une hydronéphrose. Extraction par urétoscopie. L'analyse du calcul a révélé qu'il était constitué à 60 % d'atazanavir et 40 % d'apatite calcique. New Engl J Med 355 : 2158-9 2006 Atazanavir urolithiasis. Chan et coll.</p>
<p>ATORVASTATINE (tavor®) Gynécomastie Endocrinologie Chez un patient de 52 ans coronarien traité depuis 6 mois par cette statine. Aggravation progressive au cours des 6 mois suivants. Evolution favorable à l'arrêt. Effet indésirable très rare des statines. Pharmacotherapy 25 : 1165-8 2006 Golf-inhibiting gynecomastia associated with atorvastatin. Hammons et coll.</p>
<p>AZATHIOPRINE (Imurel®) Myasthénie Deux observations de patients qui ont développé sous ce traitement (dont 1 fois, 10 jours après la mise en route) des manifestations de myasthénie avec des manifestations douloureuses articulaires. Diminution très marquée de la force musculaire qui a rapidement disparu à l'arrêt du traitement. Dans un cas, notion d'une réintroduction positive. Pouvant s'intégrer, d'après les auteurs, dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité. Am J Gastroenterol 40 : 626-8 2006 Severe muscular weakness : an unusual adverse effect of azothioprine therapy. Karhadkar et coll.</p>
<p>BCG intravésical (Immucyt®) Polyarthrite Rhumatologie Chez un homme de 33 ans traité pour cancer de la vessie, 3 jours après 6e instillation, fièvre et douleur brutale au niveau de la hanche. Dans les jours suivants, atteinte de différentes articulations. Evolution favorable sous traitement par isoniazide. J Clin Rheumatol 12 : 214-5 2006 Acute polyarthritis after bacilli Calmette-Guérin intravesical therapy for bladder carcinoma. Moutzouris et coll.</p>
<p>BCG intravésical (Immucyst®) Synovite Rhumatologie Une semaine après 3ème instillation, fièvre, survenue brutale d'une polyarthrite avec épanchement articulaire des genoux, des poignets, des chevilles et au niveau des mains, des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes distales. Oedèmes du dos des mains et des pieds. Evolution favorable (sous AINS et isoniazide). Clin Rheumatol 25 : 566-7 2006 Remitting seronegative symmetrical synovitis pitting oedema. Mahou et coll.</p>
<p>BENFLUDREX (Médiator®) Valvulopathie Cardiologie Observation toulousaine chez une femme de 48 ans recevant ce traitement depuis 8 ans. Insuffisance cardiaque stade III avec dyspnée sévère et hépatomégalie amenant à découvrir une insuffisance mitrale et tricuspide. Valves épaissies avec rétraction. Remplacement valvulaire. Une observation de valvulopathies mitrale, aortique et tricuspide avait déjà été rapportée par des espagnols en 2003. Rôle de la libération de sérotonine du fait d'une transformation en un métabolite fenfluraminique ? (à rapprocher d'anorexigènes retirés du marché). Fund Clin Pharmacol 20 : 577-8 2006 Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. Noize et coll.</p>
<p>BORTEZOMIBE (Velcade®) Fibrose pulmonaire Pneumologie Nouvelle observation chez un patient de 66 ans traité pour son myélome. Après deuxième dose, toux, dyspnée, mise en évidence d'une infiltration pulmonaire sur la radio de thorax. Hypoxie sévère. Biopsie : fibrose avec infiltration par des cellules inflammatoires. Amélioration de l'état respiratoire mais persistance de signes de pneumopathie infiltrative. Blood 108 : 1113 2006 Severe pulmonary complication after bortezomib treatment for multiple myeloma. Boyer et coll</p>
<p>CHLORHEXIDINE (Biseptine..®) Anaphylaxie Quatre observations au décours immédiat d'un cathétérisme urétral avec un produit contenant de la chlorhexidine : bronchospasme, collapsus, angio-oedème, urticaire, prurit... Prick-tests réalisés à distance : positifs. IgE spécifiques également positifs. Contact Dermat 55 : 301-2 2006 IgE-mediated anaphylaxis from chlorhexidine : diagnostic possibilities. Ebo et coll.</p>
<p>CIPROFLOXACINE (Ciflox®) Insuffisance rénale Observation d'une oligurie amenant à découvrir une néphropathie obstructive. Mise en évidence de cristaux biréfringents de ciprofloxacine. Il est possible que dans cette observation un surdosage en ciprofloxacine ait précipité le développement de cette néphropathie "cristalline". Nephrol Dial Transp 21 : 2339-40 2006 Ciprofloxacin crystal nephropathy - a new cause of acute renal failure. Sedlacek M et coll.</p>

<p>CIPROFLOXACINE (Ciflox®) Insuffisance rénale Néphrologie Observation rapportée en France à propos d'une femme de 58 ans qui a développé une insuffisance rénale aiguë rapidement après la prise de deux comprimés de ciprofloxacine sans autre facteur de risque identifiable. Pas d'atteinte de type néphropathie interstitielle à la biopsie mais des lésions tubulaires avec des dépôts d'une substance jaune brun identifiée par microscopie infrarouge comme étant un sel de ciprofloxacine. Evolution favorable. Revue à propos de cette observation des différents types d'insuffisance rénale aiguë pouvant être observée avec les quinolones. Nephrol Ther 1 : 44-51 2005 Les insuffisances rénales aiguës aux quinolones. Revue générale à propos d'une observation avec cristallisation liée à la ciprofloxacine.</p>
<p>CIPROFLOXACINE (Ciflox®) Choc anaphylactique Quelques minutes après prise d'un comprimé par une fille de 15 ans, éruption urticarienne, prurit généralisé, dyspnée, oedème des lèvres, hypotension avec perte de connaissance. Eur J Ped 165 : 573-4 2006 Ciprofloxacin-induced anaphylactoid reaction. Kothur et coll.</p>
<p>CLINDAMYCINE (Dalacine®) Pustulose exanthématique aiguë généralisée Dermatologie PEAG apparue après 4 j de traitement chez une femme de 38 ans. Macules érythémateuses et papules d'extension rapide avec prurit et micropustules. Arch Dermatol 142 : 1080-1 2006 Acute generalized erythematous pustulosis induced by clindamycin. Kapoor et coll.</p>
<p>CLOZAPINE (Leponex®) Syndrôme métabolique Métabolisme Excès de risque de voir apparaître un tel syndrôme (X par 2) en cas de prise de ce neuroleptique selon une étude pharmaco-épidémiologique. Relation avec la durée de ce traitement. Risque vraisemblablement à prendre en compte lors du choix thérapeutique. Am J Psy 163 : 1273-6 2006 Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. Lamberti et coll.</p>
<p>DASATINIB (Sprycel®) Pneumopathie Pneumologie Premier cas rapporté à ce nouvel inhibiteur de tyrosine-kinase (utilisable actuellement en ATU) utilisé dans la leucémie lymphoïde chronique. Chez un homme de 62 ans traité, depuis environ 1 mois, fièvre, épisodes de bronchospasme. Apparition secondairement d'opacités alvéolaires associées à un épanchement pleural. Evolution rapidement favorable sous corticoïdes. Leukemia Lymphoma 47 : 1180-1 2006 Dasatinib-related alveolar pneumonia responsible to corticosteroids. Radaelli et coll.</p>
<p>DILTIAZEM (Tildiem®) Pustulose exanthématique aiguë généralisée. Dermatologie PEAG chez un patient traité depuis 14 j pour une HTA. D'abord exanthème prurigineux dans le dos puis sur l'abdomen. Secondairement, fièvre à 40°. Multiples petites pustules en partie confluentes. Avec érosions muqueuses orales et génitales et conjonctivite. Diagnostic confirmé par biopsie cutanée. Patch test 2 mois plus tard : positif au 2e jour. Dermatology 213 : 48-9 2006 Acute generalised exanthematous pustulosis with subepidermal blisters of bleedistal extremities induced by diltiazem. Gesierien et coll.</p>
<p>EPTACOG alpha (Novoseven®) Ischémie myocardique Cardiologie Incidence accrue retrouvée dans une étude où l'éptacog était administré du fait d'une hémorragie intracrânienne. Critère de jugement : troponine (élévation chez 20 % des 20 patients traités - 10 % = infarctus - versus, 3 % dans le groupe non traité = 1 % d'infarctus). Limites de cette étude ouverte. Neurology 67 : 1053-5 2006 Myocardial injury in patients with intracerebral hemorrhage. Sugg et coll.</p>
<p>EPTACOG alpha (Novoseven®) Ischémie cérébrale Neurologie 36 heures après administration pour saignement digestif chez un patient cirrhotique, survenue d'une hémiplégié. Au scanner, infarctus dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne droite. Risque ischémique important de ce traitement. Dig Dis Sci 51 : 1647-9 2006 A cerebrovascular event after single-dose administration of recombinant factor VII a in a patient with esophageal bleeding. Akyidiz et coll.</p>
<p>FLUCONAZOLE (Triflucan®) Insuffisance surrénalienne Néphrologie Deux jours après instauration du traitement chez un homme de 38 ans qui avait une pneumopathie sévère avec insuffisance respiratoire. Ce patient a eu un test à l'ACTH normal quelques jours avant le traitement. Evolution favorable à l'arrêt après courte hormonothérapie. Postgrad Med J 82 : e 23 2006 Reversible acute adrenal insufficiency caused by fluconazole in a critically ill patient. Krishnan SGS et coll.</p>

<p>GEFITINIB (Iressa®)</p> <p>Leucémie aiguë à promyélocytes</p> <p>Trois cas chez des patients traités pour cancer pulmonaire non à petites cellules, dont un d'évolution fatale.</p> <p>Am J Haematol 81 : 349-54 2006 Clustered incidence of acute promyelocytic leukemia during gefitinib non-small-cell lung cancer : experience at a single institution. Matsuo et coll.</p>
<p>GEFITINIB (Iressa®)</p> <p>Pustulose exanthématique aiguë généralisée Dermatologie</p> <p>Deux observations de PEAG chez des patients de 66 et 71 ans traités pour cancer du poumon non à petites cellules, survenue précoce (1 semaine - 10 j) de vastes zones d'érythème parsemées de pustules. Diagnostic confirmé histologiquement. Evolution rapidement favorable sous corticoïdes. Poursuite ultérieurement possible de la chimiothérapie.</p> <p>Br J Dermatol 155 : 1101-3 2006 Gefitinib-induced acute generalized exanthematous pustulosis in two patients with advanced non small cell lung cancer. Shih et coll.</p>
<p>INTERFERON ALPHA (®)</p> <p>Troubles psychotiques Neuro Psychiatrie</p> <p>Avec hallucinations auditives chez un homme de 50 ans traité pour hépatite C. Hallucinations apparues 10 mois après la fin du traitement.</p> <p>J Clin Psychopharmacol 26 : 446-7 2006 Persistent psychosis after treatment with interferon alpha : a case report. Telio et coll.</p>
<p>METHADONE (®)</p> <p>Torsade de pointes Cardiologie</p> <p>Une observation chez une femme de 50 ans. Découverte après plusieurs malaises syncopaux. Notion d'une hypokaliémie modérée associée. QTc = 618 msec. Lors de l'admission, nouvel épisode avec enregistrement de torsade de pointes. Episodes qui se sont ensuite répétés. Nécessité de réduire drastiquement les doses. Rôle vraisemblable de médicaments associés pouvant réduire le métabolisme de la méthadone dont des médicaments anti-VIH.</p> <p>J Gen Inf Med 21 : C9-C12 2006 A twist on torsade a prolonged QT interval on methadone. Lamont et coll.</p>
<p>OMEPRAZOLE (Mopral®)</p> <p>Néphropathie interstitielle aiguë Néphrologie</p> <p>15 observations dont 14 sous oméprazole et une sous pantoprazole. Traitements commencés entre 10 j et 18 mois plus tôt (parfois intermittents). Dans 4 cas, association à des manifestations générales (fièvre, frissons en particulier). Créatininémie passée en moyenne de 83 à 392 µmol/l. Evolution favorable dans tous les cas à l'arrêt (une fois nécessité du recours à l'hémodialyse). Dans un cas, notion d'une réapparition de l'atteinte rénale lors d'une réintroduction (involontaire) du traitement.</p> <p>Nephrology 11 : 381-5 2006 Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis : report and analysis of 15 cases. Simpson et coll.</p>
<p>PREGABALINE (Lyrica®)</p> <p>Gynécomastie Endocrinologie</p> <p>Deux observations chez des adolescents recevant ce traitement pour épilepsie (un à 2 mois de traitement). Associée à des douleurs dans les MI. Evolution favorable à l'arrêt.</p> <p>Epilepsia 47 : 1576-9 2006 Two cases of painful gynecomastia and lower extremity pain in association with pregabalin therapy. Malaga I et coll.</p>
<p>QUETIAPINE (®)</p> <p>Troubles obsessionnels compulsifs Neurologie-Psy</p> <p>Cinq observations où seuls l'arrêt de la quétiapine a permis la disparition de TOC apparus sous ce traitement.</p> <p>J Clin Psychopharmacol 26 : 396-400 2006 Quetiapine-induced obsessive-compulsive symptoms : a series of five cases. Stamouli et coll.</p>
<p>TELITHROMYCINE (Ketec®)</p> <p>Interaction</p> <p>Avec l'acénocoumarol (Sintrom*) chez un patient de 84 ans anticoagulé au long cours par une fibrillation auriculaire. Après 6 j de traitement par cet antibiotique apparenté aux macrolides, hémorragie au niveau de la paroi rectale amenant à découvrir un INR à 6.</p> <p>Med Clin 126 : 797-8 2006 Potential interaction between telithromycin and acenocoumarol. Garcia-Fuster et coll.</p>
<p>THE VERT (®)</p> <p>Hépatite Hépato-gastro-entérologie</p> <p>Nouvelle observation chez une femme de 46 ans ayant consommé des extraits de thé vert chinois (Camelia sinensis) pendant plus d'un mois. Cytolyse, cholestase, ictère.</p> <p>J Hepatol 45 : 334-6 2006 Hepatotoxicity due to extraits of chinese green tea (camelia sinensis) : a growing concern. Javaid A et coll.</p>
<p>TRAMADOL (Topalgic®)</p> <p>Délire Neuro Psychiatrie</p> <p>Deux cas avec syndrome confusionnel et altération des fonctions cognitives correspondant à un surdosage relatif authentifié par des concentrations circulantes supérieures aux concentrations thérapeutiques usuelles. Disparition des anomalies dans les 48 h après interruption du traitement.</p> <p>Pharmacotherapy 39 : 194-9 2006 Unrecognised long-lasting tramadol-induced delirium in two elderly patients. Küning et coll.</p>

TRAMADOL (Topalgic...®)

Nodules sous cutanés

Apparus rapidement après l'initiation du traitement sous forme de lésions érythémateuses et prurigineuses. Mêmes lésions apparues précédemment 2 et 4 mois avant à l'occasion de traitement également par le tramadol. Evolution favorable avec séquelles d'hyperpigmentation.

J Eur Acad Dermatol Venereol 20 : 1008-10 2006 An unusual side-effect of tramadol : subcutaneous nodules. Coskun et coll.

VARDENAFIL (Lévitra®)

Crises convulsives Neurologie

Dans le cadre du traitement par de fortes doses dans une dysfonction érectile. Prescription de 10 mg portée à 40 mg par le patient (un homme de 60 ans, jugeant le traitement insuffisamment efficace), 3 heures après la prise du traitement, crise tonico clonique qui s'est répétée deux mois plus tard à l'occasion de la prise de 30 mg de vardénafil. Huit mois après arrêt définitif du traitement plus de crises, mécanisme inconnu.

BMJ (7572) 333 : 785 2006 Epileptic seizures can follow high doses of oral vardenafil. Striano P and al

VARDENAFIL (Lévitra®)

Crises convulsives Neurologie

Première observation rapportée (antérieurement à celle du BMJ présentée comme telle dans cette liste). Patient de 78 ans non épileptique qui a présenté une crise d'épilepsie partielle après la 2ème prise de Lévitra*. IRM cérébrale normale. Très rares cas rapportés avec le Viagra* (sildénafil).

Rev Neurol 5 : 651-2 2006 Crise d'épilepsie et vardénafil. Koussa et coll.

VENLAFAXINE (Effexor®)

Hyponatrémie Métabolisme

Chez un homme de 75 ans traité depuis 15 jours survenue de troubles cognitifs, puis confusion. Hyponatrémie 125 mmol/l (avec chlorémie à 67 et osmolalité à 265 mOsm/kg. Réapparition lors d'une reprise du traitement par venlafaxine seule sans les traitements initialement associés (IEC et diurétiques)

J Clin Psychopharmacol 26 : 438 2006 A case of recurrent hyponatremia induced by venlafaxine. Eggar et coll.