



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

**FEVRIER 2005**

SOMMAIRE	PAGES
<b>01- Alerte récentes</b>	2
A) Contre-indication des précautions à prendre en raison du risque cardiovasculaire des anti-inflammatoires de type coxibs	2
B) Ne pas associer rifampicine et saquinavir-ritonavir	2
C) Respecter les posologies recommandées dans l'utilisation de l'association dextropropoxyphène-paracétamol (Di Antalvic® et de nombreux génériques)	3
D) Alerte Réminyl® : pas de prescription pour la prévention de la maladie d'Alzheimer ou les troubles cognitifs modérés	3
<b>02- A propos de médicaments récents mis sur le marché l'aripiprazole (Abilify®) et l'ezetimibe (Ezetrol®). Quelles sont les données de pharmacovigilance disponibles ?</b>	4
<b>03- La prise en charge de la fièvre chez l'enfant, les nouvelles recommandations</b>	6
1- le paracétamol	6
2- les AINS non salicylés	6
3- l'aspirine	7
<b>04- Reflets de la littérature</b>	8

**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).

## 01- ALERTES RÉCENTES

### A) CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS A PRENDRE EN RAISON DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE DES ANTI-INFLAMMATOIRES DE TYPE COXIBS

Après réévaluation du dossier de sécurité cardiovasculaire des coxibs par l'Agence Européenne, les différentes Agences du Médicament (en France, l'Afssaps) communique que :

**DORENAVANT, LES COXIBS (Célébrex® et Dynastat®, les seuls actuellement commercialisés en France) SONT CONTRE-INDIQUES CHEZ LES PATIENTS AYANT :**

- soit une **PATHOLOGIE CARDIAQUE** (en particulier angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque)
- soit une **MALADIE CEREBRO-VASCULAIRE** (antécédents d'AVC ou d'AIT).

De plus, les coxibs doivent être utilisés avec **PRUDENCE** par les patients présentant des **FACTEURS DE RISQUE** cardiovasculaire, tels qu'une **HYPERTENSION**, un **TAUX DE CHOLESTEROL ELEVE**, un **DIABETE** ou un **TABAGISME**.

Enfin, en cas de traitement antiagrégant par l'aspirine, celui-ci ne doit pas être interrompu ; toutefois, il faut prendre en compte le risque d'une augmentation des effets indésirables gastro-intestinaux, lors de la prescription associée à un coxib.

Dans ces deux dernières situations (facteurs de risque et/ou association à un traitement par l'aspirine), l'intérêt de poursuivre un traitement par coxib plutôt que par anti-inflammatoire non stéroïdien classique (AINS) doit être réévaluée par le médecin prescripteur, au regard du bénéfice attendu et des caractéristiques individuels du patient ; cette réévaluation du traitement ne nécessite cependant pas d'être réalisée en urgence.

D'après communiqué de l'Afssaps à télécharger :

<http://agmed.sante.gouv.fr//htm/10/filcoprs/050204.htm>

### B) NE PAS ASSOCIER RIFAMPICINE ET SAQUINAVIR-RITONAVIR

A la suite d'un essai portant sur un petit nombre de volontaires sains, il est apparu que la prise simultanée de **RIFAMPICINE** et de l'association **SAQUINAVIR - RITONAVIR** est associée dans plus d'un tiers des cas à une **atteinte hépatique** et éventuellement à une **insuffisance hépatique avec diminution des facteurs de coagulation**.

Il en ressort que la **RIFAMPICINE NE DOIT PAS ETRE ASSOCIEE A UN TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL COMPORTANT L'ASSOCIATION SAQUINAVIR - RITONAVIR (Invirase®, Fortovase®, Norvir®)**.

**C) RESPECTER LES POSOLOGIES RECOMMANDÉES DANS L'UTILISATION DE L'ASSOCIATION DEXTROPROPOXYPHÈNE-PARACETAMOL (Di Antalvic® et de nombreux génériques)**

L'Afssaps a été informée le 31 janvier 2005 par l'Agence Anglaise du Médicament (MHRA) de sa décision de procéder, dans un délai de 6 à 12 mois, au retrait des produits contenant une association de paracétamol et de dextropropoxyphène.

Cette décision fait suite à l'identification au Royaume Uni d'intoxications graves, volontaires ou accidentelles qui conduisent chaque année à plus de 300 décès outre-manche, consécutivement à l'utilisation de tels produits à des doses non recommandées.

Faisant suite à ces informations, l'Afssaps rappelle que l'association de paracétamol et de dextropropoxyphène n'expose pas à un risque de surdosage, et donc d'intoxication grave, dans les conditions normales d'utilisation.

En France, l'Afssaps, pour compléter les données de pharmacovigilance, a saisi le réseau français des Centres Antipoison (CAP). Ces résultats sont attendus dans les semaines à venir et permettront de déterminer la nature des mesures éventuellement à prendre.

Dans l'attente de ces résultats, l'Afssaps indique qu'il n'y a pas lieu d'arrêter les traitements. Elle rappelle que la dose quotidienne moyenne recommandée est de 4 gélules et qu'elle ne doit jamais dépasser 6 gélules par jour.

**D) ALERTE REMINYL® : PAS DE PRESCRIPTION POUR LA PREVENTION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER OU LES TROUBLES COGNITIFS MODERES**

Deux essais cliniques dont les résultats n'ont pas été publiés à ce jour, montrent que la galantamine (Réminyl®) n'allonge pas le délai de survenue d'une démence de type Alzheimer (action semblable à celle du placebo) chez des patients ne souffrant que d'une altération modérée de la fonction cognitive. Par contre, l'analyse préliminaire des résultats de ces deux essais dont la durée était prolongée (2 ans) montre une fréquence plus importante des décès dans le groupe de patients traité par galantamine comparativement au groupe placebo. La cause des décès est variable, mais le plus souvent de nature cardiovasculaire.

Dans un communiqué du 24 janvier, l'Afssaps indique qu'en collaboration avec les autres Etats membres, elle procède à une réévaluation du médicament. Des données complémentaires issues des deux études sont attendues prochainement.

Dans l'attente de l'analyse de l'ensemble des données, l'Afssaps :

- rappelle que le Réminyl® n'est pas indiqué chez les patients atteints d'altération modérée de leur fonction cognitive (en particulier la mémoire),
- recommande le respect strict de l'indication autorisée.

Il faut rappeler que les autres médicaments anticholinestérasiques anti-Alzheimer (Exelon®, Aricept®) ne sont indiqués que dans les formes légères à modérées de cette maladie. Ils ne doivent donc pas être prescrits pour les troubles cognitifs modérés.

## 02- A PROPOS DE MÉDICAMENTS RÉCEMMENT MIS SUR LE MARCHÉ L'ARIPIPRAZOLE (Abilify®) et L'EZÉTIMIBE (Ezetrol®). QUELLES SONT LES DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE DISPONIBLES ?

• **L'ARIPIPRAZOLE** est un nouveau neuroleptique qui vient d'être mis sur le marché pour le traitement de la schizophrénie. Cette molécule aurait un profil pharmacologique différent de celui des molécules actuellement utilisées qui a amené à parler d'une nouvelle génération d'antipsychotiques les « stabilisants » du système dopaminergiques. En fait le mécanisme d'action de cette molécule reste inconnu.

En termes de sécurité d'emploi, l'incidence des troubles extrapyramidaux apparaît être plus faible que sous halopéridol. Des dyskinésies tardives semblent cependant aussi fréquentes que sous halopéridol.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : insomnie, nausées, vomissements, tremblements, somnolence, céphalées, sensations vertigineuses.

Parmi les autres effets indésirables, on peut relever :

- survenue de diabète,
- prise de poids (moins qu'avec l'olanzapine Zyprexa®),
- hypotension orthostatique,
- allongement de l'intervalle QT à dose excessive.

L'incidence de ces effets indésirables reste à préciser. Le profil de tolérance de ce médicament paraît favorable par rapport à d'autres neuroleptiques.

Très récemment (31/01/05), a été diffusée une alerte concernant l'utilisation de cette molécule chez les patients des troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement associés à une démence.

**Cette information de pharmacovigilance** provient de l'analyse de trois essais cliniques d'aripiprazole d'une durée de 10 semaines, contrôlés versus placebo, randomisés, en double-aveugle (2 à doses variables et 1 à doses fixes), conduits chez 938 patients atteints de troubles psychotiques associés à la maladie d'Alzheimer.

Dans ces essais, des effets indésirables cérébrovasculaires (par exemple, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez les patients (âge moyen 84 ans, intervalle 78-88 ans) traités par aripiprazole pour des troubles psychotiques associés à la maladie d'Alzheimer.

1,3 % des patients traités par aripiprazole ont rapporté des effets indésirables cérébrovasculaires contre 0,6 % des patients traités par placebo. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Dans l'essai à doses fixes, un effet dose-dépendant significatif a été observé dans la survenue des effets indésirables cérébrovasculaires chez les patients âgés traités par aripiprazole pour des troubles psychotiques associés à la démence. Il n'est pas possible à ce jour d'établir l'existence d'une dose sans risque.

Ces nouvelles données de pharmacovigilance ont été soumises à l'Agence Européenne du Médicament afin de mettre à jour le libellé du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la Notice d'Information du patient de toute les formulations et présentations d'Abilify®.

Chez l'animal ont été rappelés des dégénérescences rétiniennes chez des rats et des lithiases biliaires chez des singes. Des effets indésirables ophtalmologiques et biliaires n'ont pas été rapportés dans l'expérience, limitée, des essais cliniques.

- **L'EZETIMIBE** (Ezetrol®) est disponible depuis le 10 janvier dans les pharmacies. Il s'agit du premier inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol dont la synergie marquée avec les statines est bien démontrée.

Sur l'ensemble des essais cliniques réalisés, l'ézétimibe, en association à une statine, permet d'abaisser le taux de LDL-cholestérol « de 19 % à 23 % » supplémentaires par rapport à la statine seule, ce qui correspond au résultat obtenu avec 2 doublements d'une statine jugée insuffisamment efficace (ex 20 mg → 40 mg → 80 mg). Il est indiqué, à la dose de 10 mg/j, dans l'hypercholestérolémie primaire, en association avec une statine comme traitement adjuvant au régime chez les patients « qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule », ou en monothérapie comme traitement adjuvant au régime chez les patients « pour lesquels un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré ».

Il est également indiqué dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, en association avec une statine comme traitement adjuvant au régime, ainsi que dans la sitostérolémie familiale homozygote (maladie exceptionnelle).

L'impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'est bien entendu pas actuellement connu. Des essais de prévention sont actuellement en cours en particulier dans le cadre d'une association fixe avec la simvastatine qui est en cours de développement.

S'agissant d'une molécule originale inaugurant une nouvelle classe thérapeutique, se pose tout naturellement le problème de sa sécurité d'emploi soit pour des effets indésirables non détectés dans les essais cliniques soit pour la sécurité dans le cadre d'une utilisation à long terme.

Les effets indésirables actuellement répertoriés et considérés comme fréquents sont pour l'ézétimibe seul : les céphalées, les douleurs abdominales et la diarrhée.

Parmi les effets rares ont été signalés des angio-oedèmes et des éruptions cutanées. Des élévations des transaminases sont signalées comme étant plus fréquentes sous l'association ezétimibe-statine que sous statine seule.

Des données de pharmacovigilance font état de la possibilité de myalgies, de rhabdomyolyses, d'hépatites, de pancréatites et de thrombopénie. Ceci est en cours d'évaluation et a par exemple fait l'objet d'une lettre aux prescripteurs canadiens ([http : //www.hc.gc.com](http://www.hc.gc.com)).

Le risque de rhabdomyolyse a été rapporté au niveau international avec l'ézétimibe seul ou en association avec une statine (ce qui correspond aux modalités d'utilisation recommandées en Europe). Une publication récente fait état de 2 cas de rhabdomyolyse chez des patients traités de façon prolongée par une statine jugée insuffisamment efficace et c'est l'addition d'ézétimibe qui a provoqué respectivement 3 et 8 semaines plus tard une atteinte musculaire sévère. La statine antérieure était ensuite reprise sans problème.

Donc, comme toujours même si ces signaux doivent être pris avec prudence, la vigilance s'impose toujours...

### 03-LA PRISE EN CHARGE DE LA FIEVRE CHEZ L'ENFANT. LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS

A la suite de la reconnaissance de risques particuliers à l'utilisation de certains antipyrétiques chez l'enfant, l'Afssaps a présenté des recommandations actualisées des données de pharmacovigilance sur la fièvre elle-même et sur les modalités de la prise en charge en rappelant que certaines méthodes non médicamenteuses sont à privilégier :

- proposer de boire fréquemment, en préférant une boisson bien acceptée par l'enfant à une boisson très fraîche,
- ne pas trop couvrir l'enfant,
- aérer la pièce.

Quatre médicaments peuvent être utilisés en France :

- le paracétamol,
- l'ibuprofène et le kétoprofène seuls AINS non salicylé ayant une AMM pour le traitement de la fièvre chez l'enfant (d'autres AINS peuvent être utilisés chez l'enfant mais pas pour leur propriétés antipyrétiques),
- l'aspirine qui est un AINS à part.

#### 1) Le paracétamol

A des effets antipyrétiques et antalgiques. Son mode d'action n'est pas complètement connu (inhibition d'une COX<sub>3</sub> ?). Il ne partage pas les effets indésirables des AINS (notamment aux niveaux digestif et rénal) et présente un faible risque d'interactions médicamenteuses, ce qui n'est pas le cas des AINS. Les principaux effets indésirables du paracétamol sont :

- toxicité hépatique : une cytolyse hépatique peut survenir dans deux circonstances :
  - lors de l'administration de doses quotidiennes supra-thérapeutiques en prises répétées. La multiplication des prises, les erreurs d'administration ou encore l'administration concomitante de plusieurs médicaments contenant du paracétamol sont les principales causes de surdosage. Les familles doivent être mises en garde contre ce risque de surdosage. En effet, environ 140 spécialités, à usage pédiatrique et contenant du paracétamol, sont commercialisées en France et, lors de la prescription, il convient de vérifier l'absence de paracétamol dans la composition des autres médicaments pris simultanément ;
  - en cas de prise massive en une seule fois, la dose hépatotoxique étant de plus de 150 mg/kg chez l'enfant.
- Allergie : elle est exceptionnelle.
- Thrombopénie : des cas très exceptionnels ont été signalés.

En 2003, l'utilisation du paracétamol, en France, restait largement prédominante chez l'enfant, avec près des deux tiers des prescriptions.

#### 2) Les AINS non salicylés

Ils présentent des effets antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires, liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (inhibition des COX<sub>1</sub> et COX<sub>2</sub>). L'effet anti-inflammatoire reste cependant minime aux posologies antipyrétiques et antalgiques. Il n'a pas d'intérêt particulier dans la prise en charge de la fièvre.

**L'ibuprofène** est indiqué chez l'enfant de plus de 3 mois et le kétoprofène chez l'enfant de plus de 6 mois. Suite à la commercialisation d'un nombre important de spécialités contenant de l'ibuprofène, on se trouve confronté au même risque de prises concomitantes que celui décrit ci-dessus pour le paracétamol. Les principaux effets indésirables de ces AINS sont :

- Infections des tissus mous : en 2003, la Commission nationale de pharmacovigilance a examiné 22 cas d'abcès cutané, de cellulite, de fasciite, de fasciite nécrosante, d'infection cutanée, de nécrose cutanée, de pyodermite et de pyodermite gangréneuse, survenus chez des enfants de moins de 15 ans ; ceux-ci étaient atteints de varicelle dans 18 cas. La varicelle peut, exceptionnellement, être à l'origine de graves complications infectieuses de la peau et des tissus mous et quelques publications internationales ne permettant pas d'écarter le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections. Dans ces conditions, la prise d'AINS doit être évitée en contexte de varicelle.

- Effets indésirables digestifs : en 2003, une enquête nationale de pharmacovigilance a recensé des cas exceptionnels d'hémorragies digestives et d'ulcérations oesophagiennes ou gastriques, chez l'enfant de moins de 15 ans, confirmant le risque décrit dans la littérature internationale.

- Effets indésirables rénaux : la déshydratation (notamment en cas de gastro-entérite) et la présence d'un terrain particulier (insuffisance rénale débutante, rein unique) sont des facteurs favorisants.

Une série de 7 cas pédiatriques d'insuffisance rénale aiguë sous ibuprofène illustre bien le rôle de la déshydratation liée à une gastro-entérite fébrile. Les enfants étaient traités pour fièvre associée à une diarrhée et/ou des vomissements. L'arrêt de l'ibuprofène associé à une réhydratation (et dans un cas une séance d'épuration extrarénale du fait de troubles hydro-électrolytiques majeurs) a permis la normalisation de la fonction rénale en 3 à 9 jours (2).

- Effets sur l'hémostase : l'action réversible des AINS sur les plaquettes sanguines entraîne un risque d'allongement du temps de saignement.

- Autres : d'exceptionnelles réactions allergiques cutanées, atteintes cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), atteintes hématologiques (anémie hémolytique, neutropénie...) et atteintes hépatiques (cytolyse, cholestase...) ont également été rapportées.

En France, l'ibuprofène représente environ 25 % du total des prescriptions d'antipyrétiques chez l'enfant et a vu son utilisation considérablement progresser ces dernières années.

### **3) L'aspirine**

Du fait de son mode d'action commun avec les AINS, elle en partage les effets indésirables, notamment en ce qui concerne les risques allergiques, digestif et rénal. En outre, il faut rappeler la survenue éventuelle des effets indésirables suivants :

- Syndrome de Reye : l'utilisation de l'aspirine chez l'enfant est significativement associée à la survenue de ce syndrome (atteinte cérébrale non inflammatoire et atteinte hépatique) souvent mortel, dans un contexte d'infection virale. En France, son incidence était, en 1996, de 0,7/100 000 enfants.

- Effets sur l'hémostase : du fait d'une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase plaquettaire, l'aspirine allonge, de façon marquée, le temps de saignement.

- Toxicité aiguë : elle survient pour une dose unitaire supérieure à 120 mg/kg, qui entraîne des signes respiratoires (hyperpnée), des anomalies métaboliques (acidose, troubles de l'équilibre acido-basique), des troubles neurologiques et digestifs.

Au contraire de l'ibuprofène, l'utilisation de l'aspirine chez l'enfant s'est restreinte au cours des dernières années pour se situer, en France, aux environs de 5 % du total des prescriptions d'antipyrétiques.

Les recommandations rappelées par l'Afssaps sont les suivantes :

- **ne prescrire qu'un seul médicament antipyrétique**, aucune étude n'ayant démontré l'intérêt d'une alternance ou d'une association systématique ; seule, une fièvre mal tolérée, malgré un traitement bien conduit pendant au moins 24 heures, nécessite une réévaluation médicale, qui seule peut juger du bien-fondé de la substitution éventuelle du médicament, voire de l'adjonction d'un second antipyrétique. De plus, il est déconseillé d'associer l'aspirine à un AINS ou d'associer deux AINS ;

- **choisir le médicament de première intention en fonction des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi et en les respectant strictement.**

- **vérifier que l'enfant n'a pas déjà absorbé le même antipyrétique** sous une forme ou sous une autre ;

- **prescrire le médicament antipyrétique à dose efficace**, en respectant les schémas posologiques suivants :

- pour le paracétamol : 60 mg/kg/jour en 4 ou 6 prises, sans dépasser 80 mg/kg/jour,
- pour l'ibuprofène : 20 à 30 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises, sans dépasser 30 mg/kg/jour,
- pour l'aspirine : 60 mg/kg/jour en 4 ou 6 prises.

Lors de la prescription, il est indispensable de bien expliquer ces recommandations à l'entourage, y compris aux personnes en charge de la garde de l'enfant.

1- Prise en charge de la fièvre chez l'enfant. Communiqué de l'Afssaps.

<http://afssaps.sante.fr>

2- Ulinski et coll. Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Arch Ped 2004 ; 11 : 885-8.

#### **04- REFLETS DE LA LITTERATURE**

ABCIXIMAB (Réopro®)

**Thrombopénie.** Hématologie

Six observations comportant sur 5 hommes et 1 femme âgés de 46 à 72 ans, ont présenté une thrombopénie retardée sous abciximab dans le cadre d'une angioplastie coronaire après infarctus du myocarde. L'un des patients a présenté une thrombopénie quelques heures après avoir reçu la perfusion avec une chute à 1000/mm<sup>3</sup> et un maintien des plaquettes en dessous de 50000 dans les 48 heures suivantes. Les 5 autres patients ont présenté une thrombopénie retardée entre 7 et 13 jours après l'administration d'abciximab. Ces thrombopénies plus tardives étaient aussi moins marquées. Dans tous les cas, une TIH avait été éliminée.

Thrombosis Haemostasis. 92 : 820-8. 2004 Delayed immunologic thrombocytopenia induced by abciximab. Nurden et coll.

<p><b>AMOXICILLINE</b> (Augmentin®, Clamoxyl®)</p> <p><b>Interaction.</b></p> <p>Interaction avec la simvastatine (Zocor®, Lodalés®) à l'origine d'une rhabdomyolyse dès la 2<sup>ème</sup> prise d'amoxicilline chez un patient qui prenait ce traitement depuis 6 ans. Apparition d'une faiblesse musculaire et de myalgies marquées au niveau des membres supérieurs et inférieurs. Elévation marquée des CPK avec atteinte rénale et myoglobulinurie. Les auteurs font l'hypothèse d'une atteinte hépatique sous l'effet de l'amoxicilline entraînant un blocage du métabolisme hépatique de la simvastatine.</p> <p>Postgrad Med. 50 : 234-5. 2004 Massive rhabdomyolysis with simvastatin precipitated by amoxicillin. Bhatia.</p>
<p><b>ATROPINE</b> (®)</p> <p><b>Tachycardie ventriculaire.</b> Cardiovasculaire.</p> <p>Rapportée chez une enfant de 9 ans à l'occasion d'une induction anesthésique. Peu après l'administration de l'atropine, apparition de lambeau de tachycardie ventriculaire à QRS larges à l'électrocardiogramme. Notion chez cet enfant d'une activation sympathique marquée à l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque. Rôle d'anomalie de la balance sympathovagale ?</p> <p>Can J Anesth. 51 : 856-7. 2004 Atropine-triggered idiopathic ventricular tachycardia in an asymptomatic pediatric patient. Tsou et coll.</p>
<p><b>AZITHROMYCINE</b> (Azadose®, Zithromax®)</p> <p><b>Dermatite de contact.</b> Dermatologie</p> <p>Deux observations chez des hommes exposés à cet antibiotique du fait de leur activité dans l'industrie pharmaceutique. Dans les 2 cas, lésions prurigineuses, dans un cas aspect vésiculaire, dans l'autre aspect eczématiforme. Evolution favorable après arrêt du traitement et sous traitement symptomatique. Patch test réalisé ultérieurement positif.</p> <p>Contact Dermat. 51 : 151. 2004 Occupational airborne allergic contact dermatitis from azithromycin. Mimesh et Prat.</p>
<p><b>CASPOFUNGINE</b> (Cancidas®)</p> <p><b>Thrombopénie.</b> Hématologie</p> <p>Chez un patient de 68 ans traité pour une endocardite à <i>Candida albicans</i>. Après une semaine de traitement. Réélévation des plaquettes après une dizaine de jours d'arrêt.</p> <p>Pharmacotherapy. 24 : 1408-11. 2004 Caspofungin : a potential cause of reversible severe thrombocytopenia. Lynch et coll.</p>
<p><b>CETIRIZINE</b> (Zyrtec®, Virlix®)</p> <p><b>Hépatite.</b> Hépatogastro</p> <p>Observation chez un homme de 26 ans traité pour rhinite allergique. Cytolyse avec cholestase modérée. Biopsie : inflammation lobulaire et des espaces portes avec infiltration par des éosinophiles. Evolution favorable.</p> <p>Ann Pharmacother. 38 : 1844-7. 2004 Recurrent acute hepatitis associated with use of cetirizine. Pompili et coll.</p>
<p><b>CLOMIPRAMINE</b> (Anafranil®)</p> <p><b>Syndrome malin des neuroleptiques.</b> Neurologie</p> <p>Rapporté chez un homme de 57 ans traité depuis 2 ans qui a présenté fièvre, sueurs, rigidité musculaire, incontinence urinaire. Initialement traité pour suspicion d'infection urinaire. Evolution favorable sous antibiothérapie puis réapparition des symptômes quelques mois plus tard. Le rôle de la clomipramine est alors suspecté et son interruption permet la disparition rapide de la symptomatologie.</p> <p>Br Med J. 329 : 1333-5. 2004 Clomipramine-induced malignant syndrome and pyrexia of unknown origin. Haddow et coll.</p>
<p><b>CLOZAPINE</b> (Leponex®)</p> <p><b>Myocardite.</b> Cardiovasculaire</p> <p>Myocardite d'hypersensibilité décrite chez un homme de 27 ans traité pour une schizophrénie. Diagnostic établi par biopsie endo-myocardique (infiltration par des éosinophiles qui ont un aspect de dégranulation). L'arrêt du traitement et une brève corticothérapie à faible dose ont permis une évolution favorable.</p> <p>Chest. 126 : 1703-5. 2004 Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis. Pieroni et coll.</p>
<p><b>CODEINE</b> (Néo-codion®...)</p> <p><b>Convulsions.</b> Neurologie</p> <p>Chez une patiente atteinte d'insuffisance rénale terminale, prise de codéine pour traiter des douleurs lombaires. Sept jours après le début de traitement qui n'avait pas été adapté à la fonction rénale, apparition de convulsions tonico-cloniques. Traitement par phénytoïne et naloxone. Ultérieurement aucune récurrence de convulsions.</p> <p>Ann Pharmacother. 38 : 1848-51. 2004 Probable codeine phosphate-induced seizures. Kuo et coll.</p>

<p><b>COTRIMOXAZOLE (Bactrim®)</b>  <b>Méningite aseptique.</b>  Rapportée chez une adolescente de 18 ans recevant cet antibiotique au long cours dans un but prophylactique au cours du traitement d'une leucémie aiguë. Apparition dès le début du traitement de céphalées. Aggravation progressive de celles-ci et mise en évidence à la ponction lombaire d'un nombre élevé de leucocytes dans le LCR à prédominance neutrophile, le liquide étant confirmé comme stérile. Après arrêt du cotrimoxazole, disparition très rapide des céphalées et normalisation du taux de leucocytes lors d'une ponction lombaire réalisée une dizaine de jours plus tard.  Ann Pharmacother. 38 : 1863-7. 2004 Possible trimethoprim sulfamethoxazole induced aseptic meningitis. Thorion.</p>
<p><b>ENFUVRTIDE (FUZEON®)</b>  <b>Hypersensibilité.</b>  Chez un patient de 48 ans affecté par le VIH qui avait des antécédents d'hypersensibilité à l'abacavir. A présenté lors d'une reprise du traitement par le Fuzéon® une fièvre, des lésions prurigineuses cutanées puis une urticaire généralisée avec palpitations. Tous les traitements sont arrêtés. Reprise des autres médicaments anti-rétroviraux sans problème. Lors de la reprise d'enfuvirtide, réapparition de prurit, gonflements des lèvres, palpitations...  J Inf Dis. 36 : 778. 2004 Acute hypersensitivity reaction to enfuvirtide upon re-challenge. Beilke.</p>
<p><b>GEMCITABINE (Gemzar®)</b>  <b>Encéphalopathie.</b>  Trois observations chez 3 patients sous une chimiothérapie incluant la gemcitabine pour différents types de cancer : céphalées, confusion, ataxie, troubles visuels, mouvements anormaux.  Acta Oncologica. 43 : 590-1. 2004 Severe neurotoxicity caused by gemcitabine treatment. Larsen et Harsen.</p>
<p><b>IMIPENEM (Tiénam®)</b>  <b>Encéphalopathie. Convulsions.</b> Neurologie.  Chez une femme de 84 ans ayant des antécédents d'AIT et traitée depuis 5 j (500 mg toutes les 6 h). Installation d'un syndrome confusionnel puis de convulsions généralisées tonico-cloniques. Aspect de lésions diffuses, d'ischémie sous cortical. Les jours suivants, aggravation des troubles de la vigilance et mouvements anormaux. A l'EEG, état de mal épileptique. L'imipénème est alors arrêté ce qui est suivie d'une amélioration clinique et EEG.  Clin Electroencephal. 35 : 100-3. 2004 Encephalopathy secondary to imipenem therapy. Fernandez-Torre et coll.</p>
<p><b>INFLIXIMAB (Rémicade®)</b>  <b>Leucémie aiguë lymphoblastique.</b> Hématologie  Première observation de ce type rapportée. En l'occurrence, chez un homme de 40 ans traité pour une maladie de Crohn résistante. 8 jours après la dernière perfusion d'infliximab asthénie, anorexie, malaise et mise en évidence au bilan biologique d'une hyperleucocytose majeure avec 59 % de blastes, diagnostic confirmé après. Rémission sous chimiothérapie.  Am J Gastroenterol. 98 : 2577. 2003</p>
<p><b>INFLIXIMAB (Rémicade®)</b>  <b>Infection disséminée à Salmonella typhimurium.</b>  Rapportée chez un homme de 39 ans traité par infliximab et méthotrexate pour une arthrite psoriasique. A la 28ème semaine du traitement par infliximab, hyperthermie à 41 °C, céphalée, rigidité musculaire, hémialgie, mise en évidence à l'hémoculture de Salmonella typhimurium.  Arth Rheum. 50 : 3049. 2004 Disseminated Salmonella typhimurium infection secondary to infliximab treatment. Fu et coll.</p>
<p><b>INFLIXIMAB (Rémicade®)</b>  <b>Neuropathie</b> Neurologie  Deux observations de neuropathie périphérique chez des patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde. Atteinte à prédominance sensitive avec tableau de mononévrite. Evolution favorable en quelques mois après l'arrêt. Dans un cas, positivité du latex et du Waaler-Rose et biopsie musculaire en faveur d'une vascularite.  J Rheumatol 31 : 2079-81 2004 Sensory neuropathy revealing necrotizing vasculitis during infliximab therapy for rheumatoid arthritis. Richette et coll.</p>
<p><b>ISOTRETINOINE (Roaccutane®, Isotrex®)</b>  <b>Hypersomnie.</b>  Effet indésirable non rapporté jusqu'à maintenant avec aggravation d'un syndrome dépressif préexistant chez un adolescent de 17 ans traité pour acné mais avec apparition d'une hypersomnie (14-15 h/j). Evolution favorable à l'arrêt.  Sleep. 27 : 821. 2004 Hypersomnia associated with isotretinoin in a patient with recurrent depressive disorder and acne vulgaris. Shelin et Bryson.</p>

<p>LEFLUNOMIDE (Arava®)  <b>Hypertriglycéridémie.</b>  Rapportée chez une femme de 60 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde. Développement après 2 ans d'une hypercholestérolémie et surtout d'une hypertriglycéridémie majeure.  Arth Rheum. 50 : 3398. 2004 Life-threatening hypertriglyceridemia during leflunomide therapy. Laborde F et coll.</p>
<p>LOPERAMIDE (Imodium®)  <b>Altération de la vigilance.</b> Neurologie  Rapportée chez un enfant de 26 mois hospitalisée pour perte de connaissance. Depuis la veille, prise d'Imodium® à la dose habituelle. Le lendemain, perte de connaissance avec pâleur sans mouvement convulsif. A l'arrivée aux urgences, réactivité orientée aux stimuli, ouverture des yeux à la demande mais sans réponse verbale, l'enfant se rendormant immédiatement. Bilan entièrement négatif, réveil total immédiat sans récurrence de somnolence après administration de naloxone. Ne pas oublier la nature morphinique de cet antidiarrhéique.  Arch Ped. 11 : 826-7. 2004 Perte de connaissance chez une jeune enfant secondaire à la prise de loperamide. Chanzy et coll.</p>
<p>MELPHALAN (®)  <b>Pneumopathie interstitielle.</b>  Après la 2ème cure, apparition d'une fièvre, d'une dyspnée d'aggravation progressive avec infiltration pulmonaire bilatérale puis détresse respiratoire. Biopsie pulmonaire ; atteinte interstitielle pulmonaire avec fibrose alvéolocapillaire. Evolution favorable après arrêt du traitement et sous corticothérapie à forte dose.  Eur J Haematol. 73 : 143-6. 2004 A rare case of interstitial pneumonitis after tandem high-dose melphalan conditioning and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Buxhofer-Ausch et coll.</p>
<p>MIDODRINE (Gutron®)  <b>Troubles du goût et de l'odorat.</b> Stomatologie  Rapportés chez un homme de 64 ans qui après majoration des posologies de midodrine (pour des malaises liés à une neuropathie autonome) a présenté des troubles du goût et de l'odorat. Ces symptômes ont rendu l'alimentation désagréable ce qui a abouti à une réduction importante des apports alimentaires et à une perte de poids importante. Les symptômes ont disparu après réduction de la posologie de la midodrine.  Ann Pharmacother. 38 : 1868-70. 2004 Taste and smell disturbance with the alpha-adrenoceptor agonist midodrine. Young et Mathias.</p>
<p>MIDODRINE (Gutron®)  <b>Occlusion intestinale.</b>  Première publication d'une telle complication chez une femme de 48 ans traitée par cet alpha stimulant pour des syncopes récidivantes. Après 3 semaines de traitement, installation d'une constipation sévère, hospitalisation ensuite pour douleurs abdominales et vomissements incoercibles. A l'examen, abdomen dilaté et douloureux et à la radiographie anses intestinales dilatées avec niveaux hydro-aériques. Après arrêt de la midodrine, aspiration vasogastrique, réhydratation, l'évolution a été favorable.  Clin Auton Res. 14 : 202-3. 2004 Intestinal occlusion associated with oral midodrine. Pathak et coll.</p>
<p>PARACETAMOL (Efferalgan®, Doliprane®)  <b>Interaction.</b>  Avec un traitement par AVK (acénocoumarol) élévation marquée de l'INR après plusieurs jours de traitement par 4 à 5 comprimés de 500 mg de paracétamol, possibilité ultérieure de reprendre l'acénocoumarol à la même posologie que précédemment avant l'introduction du paracétamol.  Thrombosis Haemostasis. 92 : 792-862. 2004 Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction : NAPQI the toxic metabolite of paracetamol is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. Thijssen et coll.</p>
<p>RAMIPRIL (Triatec®)  <b>Pancréatite aiguë.</b> Hépato-gastro  Rapportée chez un homme âgé de 85 ans qui a présenté plusieurs épisodes de pancréatite respectivement après 8, 11 et 26 mois de traitement. Après arrêt du ramipril, il n'y a plus eu avec un recul de 14 mois d'autres épisodes de pancréatite. Les pancréatites sont rapportées avec différents IEC.  Postgrad Med J. 80 : 617-8. 2004 Acute pancreatitis due to ramipril therapy. Kanbay et coll.</p>

**SERTRALINE (Zoloft®)****Elévation des phosphatases alcalines.**

Chez une patiente de 44 ans traitée par un taxane pour un cancer du sein avec métastases hépatiques et osseuses. Lors de la 8ème cure de chimiothérapie, élévation des phosphatases alcalines de 2 à 17N puis 25N sans symptomatologie clinique ou autre anomalie paraclinique. L'enquête révélant l'introduction récente d'un traitement par Zoloft® (8j). Celui-ci est interrompu ce qui est associé à une baisse des phosphatases alcalines qui sont à un niveau initial un mois plus tard sans réélévation lors de la 9ème cure. Toute anomalie du bilan biologique en particulier hépatique lors d'une chimiothérapie n'est pas nécessairement liée à celle-ci.

Presse Med. 33 : 1010. 2004

**SIBUTRAMINE (Sibutral®)****Troubles de la mémoire.** Neurologie

Deux observations chez des femmes qui ont développé une amnésie une fois dans le mois suivant l'introduction du traitement, épisode d'effet indésirable pouvant être éventuellement relié à l'augmentation des concentrations intrasynaptiques de sérotonine.

Br Med J. 329 : 1316. 2004 Sibutramine may be associated with memory impairment. Clark et coll.

**TOPIRAMATE (Épitomax®)****Interaction.**

Elévation marquée de la lithiémie chez un homme de 26 ans traité pour troubles bipolaires après addition à son traitement de topiramate (de 0,84 à 1,24 après 7 j puis à 1,97 malgré une diminution de la posologie du lithium).

J Clin Psychopharmacol. 24 : 565-7. 2004 Topiramate can cause lithium toxicity. Abraham et Owen.