



**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/
MAI - JUIN 2006**

SOMMAIRE		Pages
I-	Attention rappel : le nisapulvol est strictement contre-indiqué en cas de varicelle. Votre opinion concernant cette spécialité nous intéresse.	2
II-	De fortes doses d'AINS comme de paracétamol pourraient être associées à un risque accru d'événement cardiovasculaire chez les femmes fumeuses	2
III-	Confirmation d'un risque d'hypospadias chez les enfants nés de mère exposée in utero au Distilbène®	3
IV-	Des hypertension artérielles pulmonaires associées à la prise d'anorexigènes fenfluraminiques peuvent se manifester de nombreuses années après l'arrêt du traitement	4
V-	Interdiction des préparations magistrales, officinales et hospitalière à base d'extraits thyroïdien	5
VI-	Echos des Journées de pharmacovigilance avril 2006 à Montpellier	5
	a) le risque tératogène et foeto-toxique des médicaments reste mal connu des professionnels de santé	5
	b) baisse du HDL cholestérol sous glitazones ?	6
	c) un tiers des hyperkaliémies observées à l'hôpital peuvent être à l'origine médicamenteuse	6
	d) le risque cardio- et neurotoxique du buflomédil (Fonzylane® et génériques) doit être pris en considération	7
	e) effets indésirables oculaires des interférons	7
	f) la digoxine peut être responsable de syndromes démentiels	7
	g) l'atorvastatine (Tahor®) peut majorer les effets du vérapamil	7
	h) hypofertilités masculines et médicaments	7
	i) quelle est l'importance de la mortalité par iatrogénie médicamenteuse dans un CHU ?	8
	j) les corticoïdes inhalés peuvent être responsables de cataracte aussi chez l'enfant	8
	k) une nouvelle infection opportuniste favorisée par les anti-TNFα : la légionellose pulmonaire	8
	l) bilan des effets indésirables notifiés avec le voriconazole	9
	m) un effet indésirable non encore rapporté : gynécomastie sous fénofibrate (Lipanthyl® et génériques)	9
	n) oxcarbazépine (Trileptal®) et troubles cutanés	9
	o) carbocystéine (Bronchokod®) : un risque non négligeable d'effets indésirables cutanés. Pour quel bénéfice ?	9
	p) syndrome d'évanouissement des petites voies biliaires : une forme peu connue d'hépatopathie médicamenteuse (cholangiopathie)	10
	q) tératogénèse possible lors d'une exposition maternelle d'une statine lors des 15 premiers jours de grossesse ?	10
	r) des données plutôt rassurantes concernant l'utilisation d'interférons au cours de la grossesse	10
	s) l'ototoxicité de l'érythromycine possible aussi après prise orale	10
	t) contribution amiénoise aux Journées de Pharmacovigilance	11
VII-	REFLETS DE LA LITTÉRATURE	11

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).

A NOTER DANS VOTRE AGENDA : LA QUATRIEME JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE AURA LIEU LE JEUDI 5 OCTOBRE 2006

Comme les années précédentes à côté des interventions et mises au point dont le programme vous sera annoncé dès que possible. **Il vous est possible (et nous vous y encourageons +++)** de **présenter brièvement des cas de pathologie iatrogène médicamenteuse** auxquels vous avez pu être confrontés. Toute l'aide matérielle (ou bibliographique au autre...) pourra vous être apportée par l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens.

I- ATTENTION RAPPEL : LE NISAPULVOL EST STRICTEMENT CONTRE-INDIQUÉ EN CAS DE VARICELLE. VOTRE OPINION CONCERNANT CETTE SPÉCIALITÉ NOUS INTÉRESSE.

En effet, des cas graves de surinfection cutanée compliquée ont été récemment rapportés chez des enfants ayant été traités par Nisapulvol® dans le cadre d'une varicelle. Or, **la varicelle est depuis 2003 une contre-indication à l'usage de Nisapulol® poudre.** Celle-ci s'explique d'une part par des surinfections cutanées sévères avec lésions nécrotiques observées après utilisation de Nisapulvol® dont une série de cas que vous avez notifiés au Centre de Pharmacovigilance d'Amiens qui de ce fait a été chargé d'un rapport d'évaluation sur ce sujet pour l'Afssaps, d'autre part, par les recommandations de la conférence de consensus sur les soins locaux lors de la prise en charge des infections à virus varicelle zona qui propose :

- de donner des bains quotidiens ou biquotidiens à l'eau tiède avec un savon ou lavant dermatologique ne contenant pas d'antiseptique,
- de n'appliquer aucun produit sur la peau (talc, crème, pommade ou gel) contenant antibiotique, antiviral, antiprurigineux ou anesthésiques ; la chlorhexidine seule est utile pour prévenir la surinfection.

En dehors des cas sévères récents évoqués plus haut, une analyse de prescriptions montre que ce produit continue à être prescrit ou délivré en cas de varicelle.

Pour rappel, Nisapulvol® est également contre-indiqué dans les dermatoses infectées et les lésions suintantes. L'indication qui reste pour le Nisapulvol® est exclusivement traitement symptomatique d'appoint du prurit (en dehors des contre-indications évoquées précédemment bien entendu).

Une enquête récente (précédant de peu le communiqué de presse de l'Afssaps du 27 juin 2006 que vous pouvez consulter : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indco.htm>) a été adressée aux pédiatres et aux dermatologues picards qui pour la majorité des 74 réponses reçues à cette date (sur 222 envois) considèrent que ce produit n'a plus de place dans l'arsenal thérapeutique.

Merci à vous (et plus particulièrement aux généralistes qui continuent à prescrire Nisapulvol®) de faire part de leur expérience et de leur opinion.

II- DE FORTES DOSES D'AINS COMME DE PARACÉTAMOL POURRAIENT ETRE ASSOCIÉES A UN RISQUE ACCRU D'ÉVÉNEMENT CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES FEMMES FUMEUSES

C'est la conclusion d'une étude de cohorte prospective de 70 971 femmes âgées de 44 à 69 ans, ne présentant ni maladie coronaire, ni cancer au moment de l'inclusion. Celles-ci ont été suivies pendant 12 ans, avec

un recueil des données concernant d'une part la prise de médicaments, d'autre part la survenue d'événements cardiovasculaires tous les deux ans.

Les AINS et le paracétamol étaient utilisés dans respectivement 84 % et 65 % des cas, pour des douleurs musculaires et/ou articulaires.

Au cours du suivi, 2 041 événements cardiovasculaires majeurs (infarctus non fatal, infarctus mortel, accident vasculaire cérébral, qu'il soit, ou non, d'évolution fatale) sont survenus.

La prise occasionnelle (moins d'une journée par mois) d'AINS ou de paracétamol n'était pas significativement associée au risque d'évènement cardiovasculaire.

Par contre, après ajustement en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire, la prise pendant 22 jours par mois, ou plus, d'AINS était associée à une augmentation du risque d'évènement cardiovasculaire de 44 %, et celle de paracétamol à une augmentation du risque de 35 %.

Ce risque, associé à l'utilisation fréquente d'AINS ou de paracétamol, était nul chez les non-fumeuses, tandis qu'il était augmenté de 82 % chez les fumeuses.

Enfin, l'association était dose-dépendante : les femmes prenant 15 comprimés ou plus par jour, ayant un risque augmenté de 86 % avec les AINS et de 68 % avec le paracétamol.

Ces résultats suggèrent que ces médicaments devraient être utilisés avec le maximum de parcimonie lorsqu'il existe des facteurs de risque, comme ici le tabagisme.

Chan AT et coll. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006 ; 113 : 1578-87.

III- CONFIRMATION D'UN RISQUE D'HYPOSPADIAS CHEZ LES ENFANTS NÉS DE MÈRE EXPOSÉE IN UTERO AU DISTILBENE®

L'exposition in utero au Distilbène® (DES) entraîne une majoration franche du risque de malformation de l'utérus, d'infertilité, de cancer du vagin et du col. Quelques publications troublantes de cas isolés d'hypospadias chez les enfants de mères, elles-mêmes exposées in utero au DES, ont amené à penser, qu'il pourrait exister une transmission « transgénérationnelle » des effets délétères du DES (cf VIGIPHARM janvier-février 2003 ; EXPOSITION IN UTERO AU DISTILBENE® ET RISQUES DE COMPLICATIONS GÉNITALES ET OBSTÉTRICALES : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/200.html>)

Cette hypothèse semble confirmée par les résultats d'une étude épidémiologique (menée par une équipe hollandaise). Il s'agit d'une étude type cas-témoin incluant 583 hypospades et 251 garçons contrôles, sélectionnés dans la famille du référent. L'analyse par régression logistique révèle un risque relatif de 4,9 (IC 95 % 1,1-22,3) de présenter un hypospadias en cas de naissance d'une mère, elle-même exposée in utero au DES. Aucune modification n'a été mise en évidence en cas d'exposition paternelle.

Les mécanismes à l'origine de ce possible effet du DES restent inconnus à ce jour. Des études complémentaires restent plus que jamais nécessaires et urgentes devant les conséquences potentielles en termes de Santé Publique, si cette hypothèse de la transmission transgénérationnelle des effets malformatifs du DES venait à se confirmer.

JMB. Brouwwers MM et coll. « Hypospadias : a transgenerational effect of diethylstilbestrol ? » Hum Reprod. 2006 ; 21 : 666-9.

IV- DES HYPERTENSIONS ARTERIELLES PULMONAIRES ASSOCIÉES A LA PRISE D'ANOREXIGÈNES FENFLURAMINIQUES PEUVENT SE MANIFESTER DE NOMBREUSES ANNÉES APRÈS L'ARRÊT DU TRAITEMENT

Le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) lié à la prise d'un anorexigène de la famille des fenfluramines (Pondéral®, Isoméride®) pourrait persister de nombreuses années après le traitement, comme le suggère une étude publiée par le centre de référence français de l'HTAP (l'hôpital Antoine-Béclère à Clamart). Ce dernier, et 16 autres centres du réseau français, ont inclus dans un registre tous les cas d'HTAP recensés (qu'ils soient nouvellement diagnostiqués ou plus anciens) entre octobre 2002 et octobre 2003.

Sur les 674 patients inclus, on constate que 9,5 % des cas concernaient des personnes ayant pris un anorexigène, qui était un fenfluraminique dans 77 % des cas.

La durée de prise des produits était très variable, allant d'un mois à 300 mois (moins d'un an dans 70 % des cas).

L'étude montre surtout que le délai entre la dernière prise du médicament anorexigène et l'apparition des symptômes d'HTAP peut être long. Le délai était inférieur à 2 ans dans 24,2 % des cas, entre 2 et 5 ans dans 32,3 % des cas et supérieur à 5 ans dans 43,5 % des cas.

Pour mémoire, Pondéral® et Isoméride® ont été retirés du marché en 1997, à la suite de la publication en 1996 de l'étude coordonnée par le Pr Lucien Abenhaïm. Cette étude avait démontré le lien entre les anorexigènes et l'HTAP. Le délai était alors en moyenne de 3 ans. Avec plus de recul, on constate donc, que des cas peuvent être reconnus beaucoup plus tardivement.

Il faut bien entendu rester prudent et considérer ce risque comme très limité. En effet, une HTAP n'est diagnostiquée que chez environ 1 patient pour 10 000 traités. Néanmoins, il faut savoir évoquer ce diagnostic chez des patients ayant pris ce type de médicament et qui présenterait une dyspnée inexpliquée, des douleurs thoraciques ou une syncope à l'effort. Après avoir éliminé un asthme, une bronchopneumopathie chronique obstructive ou une maladie coronaire et, seulement si ces diagnostics sont écartés, il convient alors de faire des explorations complémentaires pour rechercher une HTAP. Il a ainsi été précisé que la majorité des patients vus à Béclère pour une possible HTAP post-anorexigène, sont ressortis avec le diagnostic d'une autre maladie plus fréquente.

Il faut enfin rappeler que les étiologies d'HTAP sont variées. Ainsi sur les 674 patients de cette étude, dont 121 nouveaux cas (18 %), outre les cas liés aux anorexigènes, 39,2 % présentaient une HTAP idiopathique, 3,9 % une forme familiale, 15,3 % une maladie auto-immune, 11,3 % une cardiopathie congénitale, 10,4 % une hypertension portale et 6,2 % des HTAP étaient liées à l'infection par le VIH.

Les trois quarts étaient au stade III ou IV de la NHYA et dans cette cohorte française, la survie à un an des nouveaux cas était de 88 %.

L'incidence estimée de l'HTAP en France, toutes causes confondues, était de 2,4 cas par million d'habitants et la prévalence est de 5,9 cas par million.

Humbert et coll. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. Am J Resp Crit Care Med 2006 ; 173 : 1023-30.

V- INTERDICTION DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES, OFFICINALES ET HOSPITALIÈRE A BASE D'EXTRAITS THYROÏDIENS

L'Afssaps a annoncé mi-mai 2006, une décision de police sanitaire de son directeur général interdisant l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant des extraits de thyroïde.

Sont concernées de façon générale, toutes les préparations de ce type contenant de la poudre de thyroïde, des hormones thyroïdiennes ou des dérivés d'hormones thyroïdiennes.

Cette décision fait suite à l'interrogation de la commission d'AMM ainsi que des ordres professionnels, des organisations professionnelles concernées et des sociétés savantes, « sur l'intérêt thérapeutique de ces préparations ». Cette consultation a conclu à l'absence d'intérêt de ces préparations, qui peuvent de plus exposer à des complications graves.

Rappelons que, cette consultation faisait suite à des intoxications, intervenues chez des personnes ayant consommé des gélules à visée amaigrissante à base d'extraits thyroïdiens (fabriquées par une même officine parisienne). Une dizaine de personnes avaient été hospitalisées et une personne était décédée après avoir consommé cette préparation.

En ce qui concerne les autres utilisations, notamment l'hypothyroïdie, la commission d'AMM a jugé que la réalisation de préparations magistrales n'est pas non plus justifiée. Elle a en effet rappelé, que « plusieurs spécialités médicamenteuses contenant des hormones thyroïdiennes, dont l'utilisation thérapeutique est validée et dont les présentations permettent de satisfaire l'ensemble des besoins, sont disponibles ».

Les autres acteurs interrogés par l'Afssaps, organisations professionnelles ou sociétés savantes, ont exprimé une position semblable à celle de la commission d'AMM, a précisé l'agence.

VI- ECHOS DES JOURNEES DE PHARMACOVIGILANCE AVRIL 2006 A MONTPELLIER

a) le risque tératogène et foeto-toxique des médicaments reste mal connu des professionnels de santé

C'est ce qui ressort d'un questionnaire proposé par le CRPV de Toulouse à 103 médecins généralistes (MG) et 104 pharmaciens d'officine (enquête menée lors de l'EPU sans rapport avec la grossesse). Il était demandé aux participants de situer le risque de malformation avec 21 médicaments.

- parmi les bonnes réponses pour une grande majorité, 97 % des MG et 91 % des pharmaciens ont estimé qu'isotrétinoïne (Ro-Accutane® et génériques) et thalidomide étaient tératogènes et qu'à l'inverse, plus de 80 % ont répondu qu'amoxicilline et paracétamol ne présentaient pas de risque particulier lors de la grossesse.

- à l'opposé :

- 19 % des MG et 33 % des pharmaciens ont estimé qu'il n'y avait pas de risque tératogène avec l'acide valproïque (Dépakine®) alors que le risque de spina bifida est bien établi
- plus de 40 % des praticiens méconnaissaient le risque de la prise d'IEC ou de benzodiazépines en fin de grossesse
- plus de 15 % ignoraient les risques de la prise d'aspirine et d'ibuprofène en fin de grossesse

- quand le risque malformatif était perçu, il était souvent jugé plus important qu'il n'est réellement.

Dans un autre travail, il est mis en évidence à partir des données des caisses d'assurance-maladie de la région Midi-Pyrénées que, **trop d'AINS sont prescrits au 3^{ème} trimestre de la grossesse**. Les prescriptions de 22 180 femmes enceintes pendant un an, ont été comparées à celles de 54 574 femmes non enceintes pendant la même période.

- 16,9 % des femmes enceintes ont eu au moins une prescription contre 33,2 % chez les femmes non enceintes.

- Pour 4,7 % des femmes enceintes, cette prescription a eu lieu au cours du 3^{ème} trimestre et correspondait le plus souvent à la prise d'ibuprofène.

Rappel (si nécessaire !): la prise d'AINS au 3^{ème} trimestre expose le nouveau-né à un risque d'hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel et à un risque d'insuffisance rénale avec oligoamnios

(cf Vigipharm février-mars 2004 : TOXICITE IN UTERO DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS) <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/60.html>).

b) baisse du HDL cholestérol sous glitazones ?

Le CRPV Paris-Pitié fait état de 3 observations de baisses très marquées du HDL-cholestérol (jusqu'aux alentours de 0,10 g/l, et indétectable une fois) sous rosiglitazone (Avandia®) avec réélévation rapide à l'arrêt du traitement (et dans un cas, prise d'une autre glitazone). Cet effet biologique indésirable (car, pouvant correspondre à une majoration du risque cardiovasculaire) est vraisemblablement **très rare**. A noter, 4 publications depuis 2003, d'effondrement du HDL-cholestérol sous glitazones, soit une vingtaine de cas. La rosiglitazone n'était pas la seule glitazone incriminée. Ce paramètre est donc peut-être à surveiller sous traitement.

c) un tiers des hyperkaliémies observées à l'hôpital peuvent être d'origine médicamenteuse

Le CRPV d'Angers a conduit une étude observationnelle prospective, chez les patients âgés de plus de 17 ans hospitalisés pendant une période de 3 mois, à l'exception des patients dialysés, ou ayant bénéficié d'un geste chirurgical cardiovasculaire les 48 h précédentes. Pendant cette période, sur 112 hyperkaliémies ($K \geq 6$ mmol/l) identifiées, 40 (36 %) pouvaient être considérées comme, provoquées, ou favorisées par des médicaments, ce qui correspondrait à 3,5/1000 patients hospitalisés. Les médicaments potentiellement en cause, étaient les médicaments bloquant le système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2) (62 %) ; les diurétiques d'épargne potassique surtout la spironolactone (37 %), les sels de K (i.v ou per os) (35 %), les bêta-bloquants (35 %), l'héparine (22,5 %) ... Comme on peut le voir, ces médicaments peuvent être associés. Dans un quart des cas, il y avait association d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine et « mésusage » (doses excessives de spironolactone, absence d'association à un diurétique de l'anse et surtout insuffisance de suivi de l'ionogramme). Pour les antécédents et le terrain, on retrouve dans 62 % une insuffisance rénale chronique, dans 52 % une HTA, dans 32,5 % un diabète, dans 40 % une insuffisance cardiaque. Ces données observationnelles rejoignent les conclusions tirées de l'analyse rétrospective d'hyperkaliémies sévères notifiées au CRPV d'Amiens (cf Vigipharm juin-juillet 2002).

Au total, les hyperkaliémies sont plus fréquentes dans la vraie vie que dans les essais cliniques et sont souvent évitables. Il n'est bien sûr pas à rappeler les risques cardiaques et neuro-musculaires des hyperkaliémies sévères.

d) le risque cardio- et neurotoxique du buflomédil (Fonzylane® et génériques) doit être pris en considération

Le CRPV de Lyon a présenté les résultats d'une enquête associant 188 notifications d'effets indésirables (EI) graves signalés aux CRPV et 233 intoxications volontaires évaluées par les Centres Anti-Poisons (CAP). Pour les cas rapportés au système des CRPV, les EI graves sont pour un tiers neurologiques (dans 36 cas, crises d'épilepsie) et pour 16 % des cas des EI cardiaques (troubles du rythme et arrêts cardiaques). Dans un nombre important de cas, la dose n'était pas adaptée à l'existence d'une insuffisance rénale. Ces EI sont apparus avec les deux modalités d'utilisation, intraveineuse ou orale. Dans 15 cas, l'utilisation était hors AMM.

Pour les 233 intoxications volontaires (données des CAP), on retrouve dans 53 cas, des convulsions, dans 26 des états de mal épileptique, dans de nombreux cas des troubles du rythme et de la conduction, des chocs cardiogéniques et 25 décès par arrêt cardiaque.

Ces données posent clairement la question du rapport bénéfice-risque de cette molécule vasodilatatrice, dont le mécanisme d'action passe par un blocage des récepteurs α ainsi que par un blocage des canaux calciques et sodiques (d'où par ce dernier le risque rythmique et convulsivant).

e) effets indésirables oculaires des interférons

A propos de l'observation d'un homme de 59 ans traité par perginterféron α + ribavirine, qui a développé après 6 mois de traitement, une baisse unilatérale de l'acuité visuelle (2/10) (avec une récupération seulement partielle, 2 mois après l'arrêt de l'acuité visuelle, l'œdème papillaire disparaissant) des données de la base des Centres Régionaux de PV. 67 cas ont été analysés. Il existe une atteinte rénale dans 50 % des cas, une baisse de l'acuité visuelle, suivies de divers types d'atteintes. Les données de la littérature sont en faveur de la rareté des atteintes oculaires, dont seulement 3,2 % sont symptomatiques. Le diabète surtout mais aussi l'HTA et l'hypercholestérolémie, sont des facteurs de risque. Un suivi ophtalmologique devrait permettre la détection des atteintes oculaires avant que celles-ci ne deviennent irréversibles (CRPV de Montpellier).

f) la digoxine peut être responsable de syndromes démentiels

Comme le rapportent deux observations chez des femmes âgées de 70 et 83 ans, le syndrome démentiel est apparu rapidement après mise en route du traitement. Le scanner cérébral était normal éliminant un AVC. L'arrêt de la digoxine a permis la récupération rapide des fonctions. La responsabilité de la digoxine est évoquée malgré des digoxinémies dans la zone thérapeutique (sensibilité particulière chez les patients âgés ?).

g) l'atorvastatine (Tahor®) peut majorer les effets du vérapamil

C'est ce que suggère une observation rapportée au CRPV de Paris Pitié. Il s'agit d'une femme de 74 ans traitée au long cours par vérapamil 240 mg pour une HTA. Quelques jours après instauration d'un traitement par atorvastatine, fatigue et sensations vertigineuses. A l'ECG, bloc auriculo-ventriculaire, qui disparaîtra au remplacement de l'atorvastatine par la pravastatine. Il s'agit vraisemblablement (mais ce n'est pas prouvé) d'une inhibition du métabolisme du vérapamil par l'atorvastatine (ces deux médicaments étant dégradés par le biais du CYP3A4).

h) hypofertilités masculines et médicaments

Le rôle éventuel des médicaments dans des infertilités ou hypofertilités masculines est parfois discuté, mais il apparaît très peu connu. Le CRPV de Toulouse a étudié ce problème avec le Centre de stérilité masculine

et la maternité de ce CHU. Pour ce faire, ont été comparés les médicaments pris par des hommes consultant pour infertilité et ceux pris par des hommes fertiles. Les résultats sont en faveur de la responsabilité possible de pesticides utilisés dans le monde agricole ; ils suggèrent également la possibilité du rôle d'une grande consommation d'AINS, d'anti-H1 et globalement, de médicaments du système gastro-intestinal (donnée à prendre avec précaution car il a aussi été suggéré une corrélation entre troubles digestifs et baisse de la fertilité).

Toutes ces données doivent d'être prises avec beaucoup de précautions. Elles soulignent en tout cas l'intérêt qu'il y aurait à mettre en place des études plus spécifiques sur ce sujet.

i) quelle est l'importance de la mortalité par iatrogénie médicamenteuse dans un CHU ?

Cette question a été évaluée au CHU de Grenoble sur une année, en 2003, en reprenant les données de PMSI. Sur 53 381 patients de court séjour (et 1 635 décès en cours d'hospitalisation), ont été retenus 142 décès comme pouvant être d'origine médicamenteuse (9,8 % des dossiers qui ont pu être analysés). Les classes médicamenteuses les plus impliquées, sont les antivitamines K et les anti-agrégants plaquettaires (37 %) (par hémorragie), devant les antinéoplasiques (22 %), les médicaments du SNC (15 %) et les médicaments cardiovasculaires, autres que les médicaments anti-thrombotiques (13 %). Au total 7,7 % de l'ensemble des décès médicamenteux ont été jugés évitables (les AVK représentant la classe thérapeutique la plus impliquée dans la survenue des « décès médicamenteux »).

j) les corticoïdes inhalés peuvent être responsables de cataracte aussi chez l'enfant

Bien que présentant un meilleur profil de sécurité que les corticoïdes oraux au cours de l'asthme, les corticoïdes inhalés ne sont pas exempts d'effets indésirables. La possibilité de cataracte a été rapportée chez l'adulte avec les corticoïdes inhalés. Le CRPV Paris Fernand Widal, le 1^{er} cas de troubles visuels publié chez un enfant. Il s'agit d'un enfant de 13 ans, traité pendant 2 périodes chacune de respectivement 4 ans. La survenue de troubles visuels, amène à mettre en évidence une baisse de l'acuité visuelle et une cataracte capsulaire postérieure. Il n'y a pas d'effet indésirable systémique associé à la corticothérapie (en particulier pas de retard de croissance).

Ce risque doit être envisagé pour décision de la mise en route d'un traitement au long cours par corticoïde inhalé... y compris chez l'enfant.

k) une nouvelle infection opportuniste favorisée par les anti-TNF α : la légionellose pulmonaire

L'un des effets indésirables les plus préoccupants sous anti-TNF α quelle que soit leur indication thérapeutique, est la survenue d'infection opportuniste. L'exemple le plus marquant, est celui de la tuberculose avec en particulier, le risque de réactivation d'une tuberculose ancienne. De nombreuses infections dites opportunistes virales, parasitaires et bactériennes, ont vu leur risque de survenue grandement majoré par la prise de ces médicaments, dont le bénéfice dans le cadre de pathologies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn...) est indiscutable. A celles-ci, il convient d'ajouter les légionelloses. Des observations isolées dont certaines citées dans Vigipharm ont été publiées. Le groupe RATIO, qui enregistre les cas d'infections opportunistes et de lymphomes sous anti-TNF α vus dans 486 services hospitaliers en France dont le service de Rhumatologie du CHU. Sur l'année 2004, ont été enregistrés 10 cas de légionellose (6 sous adalimumab (Humira®), 2 sous étanercept (Enbrel®) et 2 sous infliximab (Rémicade®). Trois observations sont d'origine picarde (transmises par le Dr GRADOS). La durée moyenne de traitement était de 38,5 semaines. Plusieurs patients prenaient d'autres médicaments pouvant diminuer les défenses vis-à-vis des infections : 8 des corticoïdes et 6 du méthotrexate. Le risque relatif de légionellose pulmonaire était évalué multiplié par 16,5 et 2,1 par rapport à la population générale non traitée.

Un risque supplémentaire à prendre en considération.

l) bilan des effets indésirables notifiés avec le voriconazole

Celui-ci a été réalisé par le CRPV de Montpellier avec des cas notifiés en France. Sur 189 cas notifiés les atteintes hépatiques correspondaient à 22 % des cas (dont 43 % d'hépatites et 57 % d'élévations asymptomatiques des transaminases). Dans 19 % on observait des éruptions cutanées, 15 % des effets neuropsychiques (hallucinations, délires, agitations, désorientation...), 8 % de troubles visuels (vision colorée)... puis d'autres, dont des allongements du QT.

Dans 7 cas, l'effet indésirable correspondait aux conséquences de l'accumulation d'un médicament associé (tout particulièrement la ciclosporine). Le voriconazole est en effet, comme les autres antifongiques azolés, un puissant inhibiteur enzymatique.

m) un effet indésirable non encore rapporté : gynécomastie sous fénofibrate (Lipanthyl® et génériques)

Rapporté par le CRPV de Toulouse, une gynécomastie apparue après 1 an de traitement par ce fibrate. Disparition totale après 5 mois d'arrêt du traitement (remplacé par Toco® 500). Un an plus tard, le fénofibrate est repris et six mois plus tard, la gynécomastie réapparaît. L'ensemble du bilan, qui avait été pratiqué, ne retrouvant aucune anomalie.

Littérature : 2 cas rapportés avec le bésafibrate. Base nationale des CRPV : 9 cas avec le fénofibrate dont 6 sans autre médicament associé et 2 cas avec le fénofibrate.

Avez-vous observé un tel effet indésirable sous fibrate ?

n) oxcarbazépine (Trileptal®) et troubles cutanés

Le CRPV de Montpellier a analysé 94 observations d'effets cutanés avec cet antiépileptique de structure proche de celle du Tégrétol® (carbamazépine) : 11 cas d'érythème et divers types d'éruptions dont 23 maculopapuleuses, 7 maculeuses, 5 pustuleuses, 4 vésiculeuses, 15 urticaires et/ou oedèmes, 3 cas de syndrome de Stevens Johnson et 1 de syndrome de Lyell, enfin 3 PEAG (pustuloses érythémateuses aiguës généralisées). Ces atteintes cutanées sont donc variées, non exceptionnelles, et parfois sévères.

o) carbocystéine (Bronchokod®) : un risque non négligeable d'effets indésirables cutanés. Pour quel bénéfice ?

La carbocystéine fait partie des agents fluidifiants bronchiques qui agissent en réduisant la viscosité du mucus, par rupture des ponts disulfurés des glycoprotéines. Les différentes présentations pharmaceutiques de cette molécule contiennent des parabens, classés parmi les excipients à effet notoire.

Le CRPV de Nantes a, après avoir reçu 3 observations d'éruptions érythémateuses sous Bronchokod® réévalué le risque cutané de la carbocystéine.

Dans les 3 cas nantais, la chronologie était très suggestive du rôle de la seule carbocystéine (avec, dans un cas, réintroduction positive). Dans la base des cas, on retrouve 154 effets indésirables, où la carbocystéine apparaît « suspectée » dont 63 % d'effets cutanés. Le rôle de la carbocystéine n'est souvent pas identifié car elle est très fréquemment associée à un antibiotique (plus facilement incriminé).

La toxicité cutanée de la carbocystéine doit être prise en compte dans le rapport bénéfice-risque de cette molécule, dont l'efficacité n'a jamais été démontré, et que la Commission de transparence a classé dans les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant.

p) syndrome d'évanouissement des petites voies biliaires : une forme peu connue d'hépatopathie médicamenteuse (cholangiopathie)

Rappel de cette entité à propos d'une observation concernant l'ibuprofène. Il s'agit de l'évolution que peuvent avoir environ 1 % des hépatites cholestatiques médicamenteuses. Le mécanisme en est la destruction progressive des cholangiocytes avec ductopénie. Un traitement prolongé (à vie ?) par acide ursodésoxycholique peut s'avérer nécessaire. Différents médicaments ont été incriminés comme la chlorpromazine (Largactil®), le dextropropoxyphène (dans le DiAntalvic®), les antiépileptiques, l'amoxicilline - acide clavulanique, la ciprofloxacine... Dans le cas présent, il s'agit d'un enfant de 9 ans, traité pendant quelques jours par ibuprofène pour un syndrome grippal avec fièvre. Eruption puis ictère d'aggravation progressive. La biopsie hépatique réalisée devant la persistance de l'ictère met en évidence la ductopénie. Sous acide ursodésoxycholique, l'évolution sera favorable.

q) tératogénèse possible lors d'une exposition maternelle d'une statine lors des 15 premiers jours de grossesse ?

Cette question est posée à partir d'une observation de syndrome polymalformatif (hydrocéphalie majeure agénésie vermière, fente labiopalatine bilatérale et clinodactylie du 5^e doigt). Les étiologies chromosomiques infectieuses, métabolique, pouvant donner lieu à de telles malformations, ont pu être éliminées par un bilan très complet. Des malformations ont été rapportées avec la prise de statine au 1^{er} trimestre (voir Vigipharm d'avril 2004 : RISQUE TERATOGENE DES STATINES : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/47.html>) Dans le cas présent, un traitement par pravastatine était suivi par la patiente et interrompre avant la fin des 15 premiers jours. Elle n'avait pas donné lieu à une inquiétude particulière, car n'ayant pas dépassé la période dite du « tout ou rien ».

Donc, il convient de bien avertir les patientes, non seulement du risque de l'utilisation de statines, mais aussi de programmer l'arrêt, avant tout projet de grossesse.

r) des données plutôt rassurantes concernant l'utilisation d'interférons au cours de la grossesse

Les données collaboratives de plusieurs structures enregistrant prospectivement des données sur les grossesses exposées aux médicaments ont été analysées : 48 sous interférons α et 44 sous interférons β . Le taux de malformations observées est du même ordre que dans la population générale. Des données plus importantes sont nécessaires, mais les résultats de cette étude ne sont pas en faveur d'un risque tératogène.

s) l'ototoxicité de l'érythromycine possible aussi après prise orale

La toxicité auditive potentielle de l'érythromycine est connue pour la voie intraveineuse. Elle est favorisée par l'existence d'une insuffisance rénale et des schémas d'administration aboutissant à des concentrations élevées.

Après la notification d'un cas associé à la prise d'une dose faible par voie orale, le CRPV de St Etienne a analysé l'ensemble des 8 cas retrouvés dans la base des CRPV (dont un cas amiénois). Les doses étaient de 2 g/j 4 fois et de 3 g/j les 4 autres fois. Les troubles étaient 4 fois une surdité, 2 fois des acouphènes et 2 fois les 2 types d'atteintes à la fois. L'atteinte était réversible dans la majorité des cas.

t) contribution amiénoise aux Journées de Pharmacovigilance

Elle a porté sur trois thèmes :

- le risque d'acidose lactique lors d'une prise prolongée de linézolide (cf Vigipharm d'avril 2006 <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/398.html>)
- la survenue d'angioedèmes sous ARA II (sartans),
- une observation de rhabdomyolyse sous simvastatine qui était pris au long cours sans problème, jusqu'à ce que le patient utilise en auto-médication, des doses importantes d'un antifongique azolé (bifazole) en application cutanée.

VII- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADULIMUMAB (Humira®)

Fibrose pulmonaire Pneumologie

Rapportée après 2 mois de traitement d'une polyarthrite rhumatoïde, découverte du fait de la survenue de dyspnée d'aggravation progressive, avec toux non productive, puis fièvre amenant à l'hospitalisation. Hypoxie et images interstitielles à la radio de thorax. Confirmation par des images typiques au scanner. Diminution de la DL CO2 (27% de la normale). Amélioration à l'arrêt (avec séquelles).

Arth Rheum Arth Care Res 55 :157-9 2006 Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis with adalimumab. Schoe et Coll

AMIODARONE (Cordarone®)

Interaction

Avec la simvastatine. Observation d'un patient ayant déjà reçu différentes statines, jusque là sans problème. Après mise sous amiodarone puis, sous simvastatine 80 mg/j, survenue de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë. Rôle possible du blocage du métabolisme de la simvastatine (qui passe par le cytochrome 3A4) par l'amiodarone, inhibiteur de ce cytochrome.

Ann Pharmacother 40 : 753-7 2006 Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis azotemia and possible hepatotoxicity. Ricarte et coll.

AMISULPRIDE (Solian®)

Torsade de pointes Cardiovasculaire

4 observations d'allongement de l'intervalle QT, dont un avec torsade de pointes (1ère publication de cette complication cardiaque) chez des patients ayant pris ce neuroleptique, dans le cadre d'une intoxication volontaire à but suicidaire. Neuroleptiques réputés à faible risque de modifier la repolarisation ventriculaire et d'allonger l'intervalle QT. Rôle du surdosage.

Med J Aust 184 : 354-6 2006 Amisulpride deliberate self-poisoning. Isbiter et coll.

ARIPIPRAZOLE (Abilify®)

Syndrome parkinsonien Neurologie

Décrit chez une femme de 50 ans traitée depuis quelques semaines par ce neuroleptique "atypique" (en association avec la venlafaxine ou Effexor®). Remarque, il s'agissait d'une impression de fatigue avec perte du balancement des bras, puis sensation de raideur gênant la mobilisation. A l'examen, syndrome parkinsonien. Evolution favorable à l'arrêt du traitement. Effets indésirables extrapyramidaux avec cette molécule comme avec les neuroleptiques classiques.

Int Clin Psychopharmacol 21 : 127-9 2006 Aripiprazole induced parkinsonism. Sharma et Sorrell

ATORVASTATINE (Tahor®)

Terreurs nocturnes Neurologie

Survenues après 5 jours de traitement, chez une femme de 72 ans et, ceci systématiquement toutes les nuits pendant 2 semaines et demi. Disparition à l'arrêt et réapparition à la reprise du traitement.

Br Med J 332: 950 2006 Atorvastatin may cause nightmares. Mak Gregoor et Coll.

<p>CAPECITABINE (Xeloda®) Syndrome coronarien aigu Cardiovasculaire Décrit chez une femme de 41 ans, traitée pour syndrome coronarien aigu, pour cancer du sein métastatique, depuis 48h. Douleurs thoraciques avec sus-décalage du segment ST dans les dérivation antérieures et inférieures. La cardiotoxicité pourrait s'expliquer, par le fait que la capecitabine est en partie métabolisée en fluoro-uracile. Can J Cardiol 22 : 251-3 2006 Acute coronary syndrome induced by oral capecitabine. Cardinale et coll</p>
<p>CLOPIDOGREL (Plavix®) Thrombose Cardiovasculaire D'évolution fatale, chez un patient ayant fait un infarctus. Dose de charge de clopidogrel (600 mg), héparine et aspirine. Mise en évidence d'un thrombus. Thrombectomie et mise en place de deux stents. Evolution alors favorable, puis thrombose des stents et évolution rapidement fatale. Mise en évidence de taux sanguins élevés de clopidogrel et très faibles de ses métabolites dont le métabolite actif normalement responsable de l'effet antiagrégant. J Thromb Haemost 4 :1143-5 2006 Clopidogrel resistance caused by a failure to metabolize clopidogrel into its metabolites. Heestermans et Coll.</p>
<p>DILTIAZEM (Tildiem®) Hyperpigmentation photodistribuée. Dermatologie Chez 4 patients traités pour HTA. Macules hyperpigmentées diffuses au niveau de la face, du cou, des avant-bras avec notion d'exposition (modérée) au soleil. Arch Dermatol 142 : 206-10 2006 Diltiazem induces severe photodistributed hyperpigmentation. Saladi et coll.</p>
<p>ERLOTINIB (Tarceva®) Eruption acnéiforme Dermatologie Observation décrite chez une femme de 54 ans pour un cancer du poumon non à petites cellules, après 6 jours de traitement. Pas d'efficacité des traitements locaux. La patiente n'a plus voulu le traitement. La difficulté est, que ce type de complication pourrait être corrélée à l'efficacité thérapeutique. J Am Acad Dermatol 54 : 358-60 2006 An acneiform eruption due to erlotinib : prognostic implications and management. Journagan et coll.</p>
<p>FLUINDIONE (Préviscan®) Syndrome d'hypersensibilité Immuno-allergologie Chez une femme de 75 ans, 3 semaines après mise en route d'un traitement par fluindione, allopurinol et péridopril, éruption érythémato-papuleuse diffuse avec oedème du visage. Hyperéosinophilie, arrêt des 3 médicaments. Reprise de la fluindione, récurrence rapide des mêmes symptômes mais plus intenses. Association à une cytolysse, une cholestase et une insuffisance rénale. Tests épicutanés. Ann Dermatol Venereol 132 : 1000-2 2005 Syndrome d'hypersensibilité à la fluindione. Frouin et coll.</p>
<p>FLUORO-URACILE (Efudix®) Angor spastique Cardiovasculaire Observation chez une femme de 40 ans qui a développé une douleur thoracique irradiant dans le bras gauche avec sueurs, nausées, vomissements, ECG évocateur d'infarctus, ceci après la fin de la 1ère perfusion. Tout est ensuite rentré dans l'ordre Saudi Med J 26 : 1821-2 2005 Cardiotoxicity resembling myocardial infarction that occurs during chemotherapy with 5-fluorouracil. Gul et coll.</p>
<p>FLUTAMIDE (Eulexine®) Hépatite Hépatogastroentérologie Dans le cadre d'une indication non reconnue en France, pour acné et hirsutisme chez une adolescente de 18 ans. Ictère après 5 mois de traitement, avec hyperbilirubinémie et ALAT à plus de 100 N, Troubles neurologiques centraux et troubles de la coagulation. Lancet 367 : 1140-7 2006 Fatal liver complications with flutamide. Osculati et Castiglioni</p>
<p>GALANTAMINE (Réminy®) Allongement de l'intervalle QT Cardiovasculaire Première publication d'allongement du QT rapportée chez un patient schizophrénique, ne recevant pas de neuroleptique et traité par ailleurs par lithium. Normalisation à l'arrêt de la seule galantamine. J Clin Psy 67 : 166-7 2006 Galantamine-induced QTc prolongation. Nelson et coll.</p>

<p>GEFITINIB (Iressa®) Toxidermie Dermatologie Eruption sévère, associée à une folliculite aiguë, chez un homme de 75 ans, traité depuis 2 mois (traitement antérieur par paclitaxel pour cancer du poumon). Au bout de 2 mois étaient apparues des lésions eczématiformes qui ont disparu ensuite. Au bout de 3 mois de traitement, xérose cutanée puis dermatite exfoliatrice érythrodermique étendue. Br J Dermatol 153 : 1222-3 2005 Severe cutaneous toxicity following treatment with gefitinib. Pascual et coll</p>
<p>GEFITINIB (Iressa®) Eruption acnéiforme Dermatologie Après 2 mois de traitement pour localisations métastatiques pulmonaire d'un cancer prostatique. Association d'une éruption eczématiforme aiguë très inflammatoire et d'une acné monomorphe pustuleuse du décolleté et de la nuque. Disparition en une dizaine de jours, après l'arrêt du traitement. Réintroduction possible sous tétracycline et corticoïdes locaux. A distance, ne persiste qu'un aspect d'atrophie cutanée. Nouv Dermatol 24 : 184-5 2005 Toxidermie au géfitinib (Iressa®) Carmi E, Gras V, Varlet F</p>
<p>GEMCITABINE (Gemzar®) Syndrome de fuite capillaire Décrit chez un patient de 55 ans traité pour cancer du pancréas. Douleurs abdominales, fièvre puis oedèmes généralisés avec prise de 15 kg. Ascite, dyspnée, biologiquement hypoalbuminémie. Aggravation sous diurétiques et corticoïdes à fortes doses. Evolution favorable sous hémofiltration associée à des perfusions d'albumine. Clin Oncol 18 : 90-1 2006 Gemcitabine-induced chronic systemic capillary leak syndrome : a life-threatening disease. Baron et coll.</p>
<p>GEMCITABINE (Gemzar®) Oedème pulmonaire Cardiovasculaire Chez une femme de 60 ans traitée pour cancer du sein avec métastases. 4 jours après la fin de la dernière dose de gemcitabine (5e cure) symptômes faisant évoquer une infection bronchique, puis dyspnée et toux. Au scanner : aspect en verre dépoli de façon diffuse et bilatérale, avec épanchement pleural. Antibiothérapie inefficace. Evolution favorable après corticothérapie. Resp Med 100 : 760-3 2006 Gemcitabine-induced respiratory failure associated with elevated erythrocyte sedimentation rate. Davidoff et coll.</p>
<p>HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®) Tachycardie ventriculaire Cardiovasculaire Dans le cadre d'un traitement de lupus, chez une femme de 67 ans, avec initialement allongement du QT et torsades de pointes mises en évidence après plusieurs épisodes de malaises syncopaux. Ensuite plusieurs épisodes de tachycardie ventriculaire. Persistance d'allongement de QT pendant plusieurs jours. Evolution favorable. Clin Toxicol 44 : 173-5 2006 Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. Chen et coll.</p>
<p>HYDROXYZINE (Atarax®) Toxidermies Dermatologie Eruption cutanée rapportée chez un homme de 36 ans, traité depuis 48h et qui présentait un psoriasis depuis sept ans. Eruption maculo-papuleuse avec desquamation et prurit intense. Evolution favorable à l'arrêt. Test épicutané positif pour l'hydroxyzine. Contact Dermat 54 : 216 2006 Skin reaction to hydroxyzine : patch-test utility. Dalman et coll</p>
<p>IBUPROFENE (Nurofen®) Oedème périorbitaire Dermatologie Survenu dans l'heure suivant une première prise, prurit au niveau de l'oeil puis dans l'heure qui a suivi développement d'un oedème périorbitaire bilatéral. Deux semaines plus tard, mêmes symptômes après une nouvelle prise d'ibuprofène. Ultérieurement reprise possible après prise préalable d'anti-H1. J Dermatol 32 : 969-71 2005 Localized periorbital edema induced by ibuprofen. Palungwachira</p>
<p>IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES (Tégéline®...) Infarctus du myocarde Cardiovasculaire Deux nouvelles observations, respectivement chez des hommes de 76 et 88 ans, l'un traité pour hypogammaglobulinémie, l'autre pour purpura thrombopénique idiopathique. Le premier, traité depuis 4 ans a présenté une douleur thoracique 4 h après mise en route d'une perfusion à un débit de l'ordre de 3 ml/kg/h. Disparition de la douleur à l'arrêt de la perfusion. Réapparition de la douleur lors de la reprise de perfusion suivante où est diagnostiqué un infarctus du myocarde. Le 2ème patient a présenté dans les mêmes circonstances également un infarctus sans élévation de ST. Illustration par ces deux observations du risque de thrombose sous immunoglobulines. Can J Hosp Pharm 58 : 228-30 2005 Non-ST segment elevation myocardial infarction associated with IV infusion of immunoglobulin. Koleba et coll.</p>

<p>IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES (Sandoglobuline®) Eruption eczématiforme Dermatologie Quatres observations chez des patients traités pour polyradiculonévrite (traitement de 5 jours à 0,4mg/kg.) Dans les 2 à 15 jours, éruptions prurigineuses, avec lésions palmo-plantaires de dyshydrrose, puis éruption eczématiforme. Aspect de dermatite spongiotique. Evolution favorable après arrêt et sous corticoïde. Arch Dermatol 142: 213-7 2006 Severe eczematous skin reaction after high-dose intravenous immunoglobulin infusion Vecchiatti et Coll.</p>
<p>IRBESARTAN (Aprovel®) Malformations congénitales Gynéco-Obstétrique Embryotoxicité suggérée à côté de la foetotoxicité bien connue des antagonistes de récepteurs de l'angiotensine. Traitement commencé plus tôt et interrompu dès que la grossesse a été diagnostiquée. Exancéphalie mise en évidence à 13 semaines, d'où interruption de grossesse. Mise en évidence par ailleurs d'une agénésie rénale unilatérale. J Endocrinol Invest 28 : 1029-31 2005 Teratogenicity with angiotensin II receptor antagonists in pregnancy. Boix et coll.</p>
<p>ISONIAZIDE (Rimifon®...) Hallucinoze visuelle Neuro-psychiatrie L'hallucinoze est définie par des symptômes sensoriels isolés correspondant à une perception, sans croyance à la réalité de l'objet perçu. Avec cet antituberculeux, peuvent être décrits : des hallucinations, des confusions, dépression...L'hallucinoze n'est qu'exceptionnellement rapportée. Presse Med 35 : 425-6 2006 Hallucinoze visuelle induite par l'isoniazide. Maaly et coll.</p>
<p>ITRACONAZOLE (Sporanox®) Interaction Avec la simvastatine. Patient de 87 ans traité au long cours par 40 mg de simvastatine (Zocor®, Lodalés®), traité par itraconazole 200 mg/j pour un intertrigo pendant une semaine. Deux semaines plus tard, douleurs musculaires correspondant à une rhabdomyolyse. Dégradation de la fonction rénale. Evolution fatale. Folia Pharmacotheapeutica 32 : 108 2005 Rhabdomyolyse d'évolution fatale au cours d'un traitement par simvastatine. Centre Belge de Pharmacovigilance</p>
<p>LAMOTRIGINE (Lamictal®) Syndrome de Lyell Dermatologie Nouvelle observation dans le cadre d'une prescription, en ajout à un traitement préalable par la Dépakine* 12,5 mg/j puis 25 au bout de 2 semaines. Lors de cette majoration posologique, fièvre, polyadénopathies puis éruption érythémateuse prurigineuse malgré l'arrêt des 2 médicaments, aggravation de l'état cutané, avec ulcération muqueuse buccale, conjonctivale et génitale. Signe de Nikolsky positif. Evolution compliquée pendant 18 jours, puis favorable. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psy 30 : 147-50 2006 Toxic epidermal necrolysis with combination lamotrigine and valproate in bipolar disorder. Chang et coll.</p>
<p>LAMOTRIGINE (Lamictal®) Hallucinations Neurologie Rapportées chez une femme de 42 ans ayant un caractère dose-dépendant. Avec troubles du sommeil : cauchemars. Les hallucinations visuelles sont apparues secondairement, de jour comme de nuit, mais alors en pleine conscience. Evolution favorable à la réduction posologique. Am J Psy 163 : 749-50 2006 Hallucinations during lamotrigine treatment of bipolar disorder. Uher et Jones</p>
<p>LAMOTRIGINE (Lamictal®) Insuffisance hépatique Hépatogastro-Entérologie Chez une femme de 30 ans traitée pour épilepsie. 20 jours après mise en route du traitement (alors à 75 mg/j) : confusion, vomissements, diarrhée, hyperthermie, éruption cutanée et ictère d'aggravation rapide. Cytolyse avec hypoprothrombinémie. Evolution favorable sous corticoïdes, diurétiques, vitamine K et circulation sur absorbants. Epilepsia 46 : 1687-9 2006 Acute hepatitis associated with lamotrigine and managed by molecular absorbents recirculating system. Mecarelli</p>
<p>LAMOTRIGINE (Lamictal®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie Après son ajout à un traitement antérieur par Dépakine. Dyspnée, désaturation en O₂, après 2 mois de traitement. Infiltrats très évocateurs à la radio de thorax. Evolution rapidement favorable à l'arrêt du traitement. Br J Pharmacol 60 : 666-7 2005 Interstitial pneumonitis during lamotrigine therapy. Sarravainen et Coll.</p>

<p>LANSOPRAZOLE (Lanzor®) Eruption cutanée Dermatologie Chez une jeune femme de 24 ans éruption prurigineuse et oedémateuse palmoplantaire, avec malaise intense 30 mn après prise de lansoprazole et de piroxicam. Prick -test négatif pour le piroxicam et positif pour le lansoprazole. Prick-tests réalisés ensuite avec oméprazole, pantoprazole et rabeprazole négatifs et tests intradermiques négatifs pour l'oméprazole et le pantoprazole. Administration orale, test négatif pour oméprazole et pantoprazole, positif avec 5 mg de rabeprazole (oedème paumes mains, prurit, nausées, malaise). Analogies de structure entre lansoprazole et rabeprazole. J All Clin Immunol 117 : 707-8 2006 Hypersensitivity to lansoprazole and rabeprazole with tolerance to other proton pump inhibitors. Perez Pimiento et coll.</p>
<p>MYCOPHENOLATE MOFETIL (Cellcept®) Entérocolite Hépto-gastro-entérologie Dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur après transplantation rénale. Diarrhée sanglante. Colite, avec des aspects disséminés d'érythème et d'ulcérations superficielles à la coloscopie, surtout au niveau du caecum et du colon descendant avec à l'histologie oedème et nécrose. Evolution favorable après diminution de la posologie. Gastrointestinal Endoscopy 63: 707-8 2006 Mycophenolate mofetil- associated enterocolitis. Liu et coll.</p>
<p>NIMESULIDE (Nexen®) Pneumopathie à éosinophiles Pneumologie Chez une femme de 60 ans traitée dans le cadre d'un syndrome du canal carpien. Consultant au bout de 3 semaines pour une dyspnée avec toux non productive. Râles sibillants, diffus. Hypoxie. Hyperéosinophilie (25 % sur 14200 GB/mm³), 35 % d'éosinophiles dans les crachats. Infiltrats pulmonaires à la radio. L'AINS est interrompu, une corticothérapie associée et l'évolution est favorable. Reprise ultérieure du nimesulide à posologie réduite de moitié (100 mg/j au lieu de 200). Réapparition en 2 jours d'une hyperéosinophilie qui se corrigera à l'arrêt définitif. Respiration 72 : 651-3 2005 Pulmonary infiltrates with eosinophilia induced by nimesulide in an asthmatic patient. Perng et coll</p>
<p>OXCARBAZEPINE (Trileptal®) Hypothyroïdie Endocrinologie Trois observations pédiatriques, 14 et 15 ans et 11 mois. Tableau d'hypothyroïdies caractéristiques. Rôle d'une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire ? Ped Neurol 34 : 242-4 2006 Central hypothyroidism with oxcarbazepine therapy. Miller et Carney</p>
<p>PEGINTERFERON Alpha 2b/RIBAVIRINE (Viraferonpeg®) Cardiomyopathie Cardiovasculaire D'évolution fatale chez un patient traité depuis 7 mois pour hépatite C. Dyspnée d'effort? d'aggravation progressive. Cardiomégalie et épanchement pleural à la radiographie. Echo cardiaque : dilatation ventriculaire gauche et hypokinésie globale. Fraction d'éjection ventriculaire gauche effondrée (15 %). Décès dans les suites d'un choc cardiogénique. Eur J Gastroenterol Hepatol 18 : 287-9 2006 Fatal cardiomyopathy associated with pegylated interferon/ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. Condat et coll.</p>
<p>PEMETREXED (Alimta®) Rhabdomyolyse Muscle Chez un patient traité pour mésothéliome pleural, avec métastases. Au bout de 2 jours, après perfusion de pemetrexed, suivie de carboplatine : douleurs musculaires intenses avec sensation de faiblesse. CPK très élevées avec myoglobulinémie importante. Evolution ensuite lentement favorable. Lancet Oncol 7 : 353 2006 Severe rhabdomyolysis associated with pemetrexed-based chemotherapy. Cerubelli et coll</p>
<p>PERGOLIDE (Célanco®) Valvulopathie Cardiovasculaire Nouvelle observation rapportée chez une femme de 60 ans pour qui le diagnostic a été posé face à une dyspnée, évoluant depuis environ un an. Insuffisance cardiaque globale avec oedème pulmonaire et périphérique. A l'échocardiographie : insuffisance mitrale majeure et insuffisance tricuspide modérée avec atteinte discrète de la valve aortique. Remplacement valvulaire aortique et mitral (retrouvant une atteinte caractéristique de ces valves lors de l'intervention). Hospitalisation un mois plus tard, devant tableau d'insuffisance cardiaque sévère. Mise en évidence d'une insuffisance tricuspide. Amélioration après traitement diurétique intense (et arrêt du pergolide). Evolution favorable avec insuffisance tricuspide rémanente minime. Can J Neurol Sci 33:111-3 2006 Valvular heart disease in pergolide treated Parkinson's disease. Scozzafava et coll.</p>

<p>PERGOLIDE (Célanche®)</p> <p>Valvulopathie Cardiovasculaire</p> <p>Autre observation chez un patient traité depuis 9 ans, avec des posologies qui étaient restées très faibles. Insuffisance cardiaque diagnostiquée devant une dyspnée. Insuffisance mitrale sévère, avec atteinte légère de la valve aortique et modérée de la tricuspide. Hypertension artérielle pulmonaire sévère. Remplacement valvulaire mitral et commissurotomie aortique. Aspect caractéristique "fibro myxoïde des valves sans calcification".</p> <p>Mov Dis 21: 586-7 2006 Valvular heart disease in a patient with Parkinson's disease treated with a low daily dose and a low cumulative dose of pergolide. Chung et Coll.</p>
<p>PERGOLIDE (voir également PRAMIPEXOLE, mai 2006) (Sifrol®)</p> <p>Hocquet Neurologie</p> <p>Chez deux patients traités par des agonistes dopaminergiques pour maladie de Parkinson (pergolide pour l'un, pramipexole pour l'autre). Dans l'un des cas, amélioration nette après oubli de prise de l'agoniste et réapparition à sa reprise.</p> <p>Neurology 66 : 774 2006 Hiccups associated with dopamine agonists in Parkinson disease. Sharmen et coll</p>
<p>PRAMIPEXOLE (voir également PERGOLIDE mai 2006) (Sifrol®)</p> <p>Hoquet Neurologie</p> <p>Chez deux patients traités par des agonistes dopaminergiques pour maladie de Parkinson (pergolide pour l'un, pramipexole pour l'autre). Dans l'un des cas, amélioration nette après oubli de prise de l'agoniste et réapparition à sa reprise.</p> <p>Neurology 66 : 774 2006 Hiccups associated with dopamine agonists in Parkinson disease. Sharmen et coll</p>
<p>PRÉGABALINE (Lyrica®)</p> <p>Dysfonction érectile neuro-musculaire</p> <p>5 observations de dysfonction érectile avec ce nouvel anti-épileptique. Dans les cas où le traitement a été interrompu, disparition très rapide de l'impuissance.</p> <p>Epilepsy Behav 8 : 418-21 2006 Erectile dysfunction associated with pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures. Hitiris et coll</p>
<p>ROSUVASTATINE (Crestor®)</p> <p>Interaction</p> <p>Avec un AVK, en l'occurrence l'acénocoumarol. Après 4 semaines de traitement par la statine, l'INR qui au long cours se situait systématiquement entre 2 et 3, s'élève à 3,9 puis 5,8 avec constitution d'un volumineux hématome de cuisse. Interaction rapportée avec d'autres statines. Surveiller l'INR des patients sous AVK après introduction de tout nouveau traitement, y compris les statines.</p> <p>Clin Ther 27 : 782-4 2005 Rosuvastation-acenocoumarol interaction. Mondillo et coll.</p>
<p>SIMVASTATINE (Zocor®, Lodalès®)</p> <p>Pancréatite Hépto-gastro-entérologie</p> <p>Observation d'un homme de 58 ans, diabétique, hypertendu et coronarien, qui a développé 6 semaines après introduction d'un traitement par simvastatine 20mg/jour, des douleurs musculaires. La posologie a alors été réduite à 10mg/jour. Quatre mois plus tard, douleurs abdominales et nausées. Mise en évidence d'une hyperamylasémie à l'occasion d'un épisode de douleurs abdominales ultérieur.</p> <p>Pharmacotherapy 26:414-22 2006 A case of simvastatin-associated pancreatitis and review of statin-associated pancreatitis. Johnson et coll</p>
<p>SODIUM PHOSPHATE (Fleet Phospho-soda®)</p> <p>Ulcérations coliques Hépto-gastro-entérologie</p> <p>Administré pour préparation à une coloscopie dans le cadre d'un syndrome de l'intestin irritable. Ulcérations constatées lors d'un contrôle 3 semaines après le premier examen.</p> <p>Am J Gastroenterol 100 : 2603-5 2005 Colonic ulceration after sodium phosphate lowel preparation. Atkinson et coll.</p>
<p>SODIUM PHOSPHATE (Fleet Phospho-Soda®)</p> <p>Insuffisance rénale Néphrologie</p> <p>Associée à une néphrocalcinose. Dans les suites d'une prise pour préparation à une coloscopie (2 doses). Dans les 13 jours après la coloscopie, nausées, vomissements, anorexie, élévation de la créatininémie avec hypocalcémie. Aspect de néphrocalcinose à la biopsie rénale. Evolution lentement favorable.</p> <p>Arch Path Lab Med 130 : 101-6 2006 Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium-phosphato bowel cleansing. Gonlusen et coll.</p>

<p>SULFADIAZINE (Adiazine®)</p> <p>Insuffisance rénale aiguë Néphrologie.</p> <p>Par obstruction urétérale du fait d'une cristallisation, responsable de douleurs abdominales aiguës. Nécessité d'hémodialyse.</p> <p>Presse Med 35 : 423-4 2006 Insuffisance rénale aiguë obstructive lors d'un traitement par sulfadiazine. Hyvernats et coll.</p>
<p>TIMOLOL COLLYRE (Timoptol®)</p> <p>Malaise syncopal Cardiologie</p> <p>Notification faisant état de 3 observations, chez des patients âgés, traités pour glaucomes, survenus de malaises syncopaux associés dans tous les cas à une bradycardie sinusale et dans au moins un cas, à une hypotension orthostatique marquée. Reconnaissance pas toujours évidente du rôle du bêta-bloquant, avec parfois discussion de syncope vaso-vagale. Dans tous les cas, les malaises ont disparu à l'arrêt du collyre.</p> <p>Br Med J 332 : 960-1 2006 Syncope and falls due to timold eye drops. Müller et coll</p>
<p>TOPIRAMATE (Epiteo®)</p> <p>Glaucome</p> <p>Après 3 semaines de traitement chez une femme de 33 ans, gêne au niveau des yeux, photophobie, vision trouble, diminution de l'acuité visuelle. Mise en évidence d'un glaucome à angle fermé.</p> <p>J Postgrad Med 52 : 72-3 2006 Topiramate induced secondary angle glaucoma. Sachi et coll.</p>
<p>VENLAFAXINE (Effexor®)</p> <p>Hémorragie</p> <p>Hématome spontané (rôle d'un traumatisme minime 9 mois plus tôt ??) chez un homme de 45 ans traité au long cours par cet IRS. Découvert à l'occasion d'un syndrome douloureux abdominal. Un risque hémorragique existe avec le IRS.</p> <p>Presse Med 34 : 1717-8 2005 Hématome spontané de la rate : traumatisme et/ou médicament. Chakarian et coll.</p>