



## 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)

Adresse du site Internet : [www.chu-amiens.fr/pharmaco/](http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/)

### NOVEMBRE 2005

Une part importante de ce Vigipharm est consacrée à une présentation rapide des points développés au cours de la 3<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance (19 octobre 2005).

Vous n'avez peut-être pas pu assister à cette réunion où vous avez dû la quitter avant la fin (sans remplir votre questionnaire). Celui-ci est donc ajouté en annexe à cet envoi.

**Vos suggestions sont TRES IMPORTANTES pour nous permettre d'améliorer la préparation et le contenu des prochaines journées. Merci par avance de nous le renvoyer. Tous vos commentaires et toutes vos suggestions seront les bienvenus.**

**LE SITE DE PHARMACOVIGILANCE EVOLUE.** Il va devenir plus interactif. Par ailleurs, les diaporamas de certaines présentations de la Journée vont figurer sur ce site avec l'accord de leurs auteurs (de même qu'un tour d'horizon des actualités de pharmacovigilance 2004-2005 qui n'a pu être présenté).

SOMMAIRE	PAGES
01- Les points forts des conférences de la 3 <sup>ème</sup> journée régionale de pharmacovigilance	2
A- Bilan des hyperkaliémies sévères sous spironolactone	
B- Antidépresseurs et rapport bénéfice-risque	
C- Les bêta-lactamines à l'origine d'effets indésirables neurologiques : savoir y penser	
D- Pharmacovigilance et médecine générale	
E- La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) : une toxidermie qui gagne à être connue	
02- Vos observations d'effets indésirables présentées à la 3 <sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance. Les enseignements à en retirer.	8
03- Une harmonisation des mentions légales des AINS : une occasion pour rappeler des règles générales permettant d'optimiser leur sécurité d'emploi	12
1- AINS et tolérance gastro-intestinale	
2- AINS et tolérance cardiovasculaire	
3- AINS et tolérance cutanée	
04- Ne pas donner d'anti-Alzheimer chez les patients présentant des troubles cognitifs légers (MCI)	13
05- Le cisapride toujours sur le marché mais dans une indication très limitée	14
06- Traitement hormonal substitutif (THS) et risques de cancer du sein	14
07- Reflets de la littérature	15

**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- LES POINTS FORTS DES CONFERENCES DE LA 3<sup>ème</sup> JOURNEE REGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

### A- BILAN DES HYPERKALIEMIES SEVERES SOUS SPIRONOLACTONE

La spironolactone a fait l'objet d'une augmentation de sa prescription :

- depuis la mise en évidence d'effets délétères de l'aldostérone sur le système cardiovasculaire qui vont bien au-delà de la rétention hydrosodée lié à la stimulation de « récepteurs aux minéralocorticoïdes » présents dans le rein puisqu'elle peut être responsable d'autres effets délétères (remodelage et fibrose ventriculaire, rigidité artérielle, glomérulosclérose et protéinurie...)

- et surtout depuis les résultats de l'étude RALES qui ont permis d'introduire la spironolactone (Aldactone®) dans le traitement de fond de l'insuffisance cardiaque stade III et IV (à 25 mg/j).

La spironolactone est par ailleurs indiquée dans d'autres états pathologiques (Aldactone® 50 et 75) dont l'HTA et les syndromes oedémateux de diverses origines dont l'insuffisance cardiaque. Enfin des associations fixes combinent la spironolactone à d'autres diurétiques : Aldalix® (= spironolactone 50 mg + furosémide 20 mg) dans l'insuffisance cardiaque (sans plus de précision) et Aldactazine® (ou Practazin Gé® ou Spiroctazide®) dans l'HTA (spironolactone 25 mg + thiazide).

Au niveau du CRPV d'Amiens, 79 hyperkaliémies sévères ont été enregistrées au total, dont 74 associés à la spironolactone quelle que soit la forme utilisée :

- Aldactone® et génériques : 41
- Aldactazine®-Practazin® = 4
- Aldalix® = 10
- Soludactone® = 1

Dans ces observations, la kaliémie était en moyenne de 7,7 mmol/l. Des anomalies ECG étaient présentes 31 fois (dont 11 BAV 3<sup>ème</sup> degré et un bloc sino-auriculaire). Neuf fois, il était fait état de faiblesse musculaire, 23 fois, la fonction rénale était altérée avec 15 fois nécessité de recours à l'hémodialyse. Cinq évolutions ont été fatales. C'est dire la gravité de ces hyperkaliémies.

L'âge était avancé 77 ans, pour la valeur médiane (plus de 70 ans dans 4 cas sur 5). Un diabète était connu et signalé dans 31 % des cas. La fonction rénale antérieure était altérée dans près de la moitié des cas.

L'indication principale n'était pas l'insuffisance cardiaque mais de loin l'HTA (dans 2/3 des cas). Parmi les médicaments associés figuraient parmi les plus représentés les IEC 39 cas/74, les sartans (11 cas), les AINS (10 cas) et les sels de potassium (6 cas).

Le risque d'hyperkaliémie a été souligné dans la littérature récente (mais presque exclusivement dans le cadre du traitement de l'insuffisance cardiaque). Notre série confirme ce risque mais montre qu'en pratique, il y a au moins autant, voire d'avantage de cas dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Cette série amène à insister fortement sur l'absolue nécessité de **PRENDRE EN COMPTE LE RISQUE D'HYPERKALIEMIE AVEC LA SPIRONOLACTONE** QUELLE QUE SOIT LA FORME UTILISEE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE MAIS AUSSI POUR LE TRAITEMENT DE L'HTA surtout s'il existe des facteurs de risque

- patient âgé
- diabète
- associations à risque (IEC, sartans, AINS en particulier)

En effet, le risque d'HYPERKALIEMIE SEVERE n'est pas exceptionnel si l'on se base sur le fait que les cas rassemblés dans cette enquête ne correspondaient qu'à des cas de notification spontanée. Cette complication ne survient pas uniquement lorsque la spironolactone est utilisée dans le cadre du traitement de l'insuffisance cardiaque mais peut également survenir dans le traitement de l'hypertension artérielle. Il faut de plus insister sur le fait que la spironolactone ne constitue pas un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans l'HTA sauf si celle-ci est liée à un hyperaldostéronisme primaire et qu'aucune étude d'efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a jamais été menée avec ce médicament chez l'hypertendu essentiel.

Après réalisation de cette enquête dont les résultats ont été présentés au Congrès de la Société Française de Pharmacologie, l'Afssaps a diffusé (le 28 septembre 2005) un communiqué qui reprend les différents points illustrés par l'enquête picarde. En voici quelques extraits :

*« Depuis deux ans, la pharmacovigilance a enregistré un nombre croissant de notification de cas d'hyperkaliémie sévère, parfois mortelle. Ils résultent, le plus souvent, de la prescription ou co-prescription de médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone [spironolactone, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)] en dehors des indications de l'AMM, et d'un non respect de la surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale, comme préconisée dans l'AMM.*

*L'analyse de ces observations a permis d'identifier trois facteurs de risque principaux dont certains peuvent être associés :*

- un âge supérieur à 70 ans,
- une altération de la fonction rénale,
- et la présence d'un diabète...

### **Recommandations**

*Les associations de la spironolactone à un IEC ou à un ARAII restent déconseillées, voire fortement déconseillées pour la triple association (spironolactone, IEC et ARAII) en dehors de leur utilisation dans l'insuffisance cardiaque (ceci est possible dans les insuffisances cardiaques restant symptomatique sous IEC).*

*De telles associations médicamenteuses imposent cependant une surveillance stricte de la kaliémie et de la fonction rénale :*

- avant initiation d'une quelconque de ces associations médicamenteuses et une semaine après ;
- à chaque modification de dose ;
- en cas d'association à d'autres médicaments hyperkaliémiants (AINS, héparines...);
- régulièrement, tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois pendant la première année puis au moins tous les six mois ;

- lors de la survenue d'un évènement intercurrent pouvant modifier la kaliémie (fièvre, altération de l'état général...) » (d'après le communiqué de l'Afssaps).

## B- ANTIDEPRESSEURS ET RAPPORT BENEFICE-RISQUE

Le Pr Hervé ALLAIN du CHU de Rennes a présenté un vaste panorama sur cette importante question qui fait régulièrement la une de la presse médicale, voire de la grande presse. Il n'est bien entendu pas question de résumer ici cette présentation mais citer quelques points qui ont pu être mis en avant :

- En psychopharmacologie beaucoup d'hypothèses. Peu de certitudes.
- Les indications des antidépresseurs sont d'abord l'épisode dépressif, mais aussi (au moins pour certains antidépresseurs)
  - Les troubles anxieux
    - ➔ Les phobies sociales
    - ➔ Les troubles obsessionnels-compulsifs (T.O.C)
    - ➔ Les attaques de panique
    - ➔ L'anxiété généralisée.
  - Les troubles du comportement alimentaire.
  - La prise en charge thérapeutique de certaines douleurs chroniques.
  - L'énurésie chez l'enfant.
- La neurobiologie classique de la dépression est basée sur l'activité des systèmes de neurotransmission monoaminergique (années 60) soit noradrénergique soit sérotoninergique soit enfin dopaminergique.

Tous les médicaments antidépresseurs stimulent en effet les transmissions aminergiques.

D'autres hypothèses ont été avancées plus récemment : pathologie de la plasticité neuronale et de la résilience cellulaire, rôle des facteurs trophiques.

- Les antidépresseurs correspondent d'abord à des inhibiteurs de la recapture.
  - Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques (1<sup>ère</sup> génération) sont des inhibiteurs non spécifiques de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.
  - Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS) sont maintenant les traitements de 1<sup>ère</sup> intention en ambulatoire, mieux tolérés mais au prix d'une perte d'efficacité.
  - Les autres antidépresseurs sont
    - Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
      - Irréversibles, non sélectifs (IMAO-A+B)  
Plus beaucoup utilisé, efficaces mais de maniement délicat avec des interactions et des effets indésirables importants.
      - Réversibles, sélectifs IMAO-A comme le moclobémide (Moclamine®)
    - Des atypiques, qui agissent directement sur des récepteurs
      - miansérine (Athymil®)
      - tianeptine (Stablon®)

viloxazine (Vivalan®)  
mirtazapine (Norset®).

- les effets indésirables des antidépresseurs tricycliques sont nombreux :
  - cardiovasculaires : tachycardie sinusale, allongement du PR, du QT, de la conduction intraventriculaire. Toxicité surtout du surdosage.
  - neurologiques : convulsions, confusion, agressivité, symptômes extrapyramidaux...
  - anticholinergiques (bouche, œil, vessie, tube digestif...)
  - métaboliques : prise de poids, sécrétion inappropriée d'ADH
  - autres...

Les IRS s'ils sont nettement mieux tolérés n'en sont pas moins exempts d'effets indésirables (troubles extrapyramidaux, syndrome sérotoninergique, hyponatrémie (chez le patient âgé), saignements, syndromes de sevrage...

- La question des tentatives de suicide sous IRS reste ouverte avec dans la littérature des données contradictoires.

- Il en est de même pour le traitement des enfants et des adolescents, même si le doute étant suffisamment fort, il a été décidé que la paroxétine par exemple ne devait pas être présent avant l'âge de 18 ans (idem pour la venlafaxine, les tricycliques). Sinon toujours utiliser la psychothérapie et préférer la fluoxétine (Prozac®).

- Les autres points discutés concernaient :
  - l'effet des antidépresseurs sur la cognition et la vigilance,
  - les morbidités associés à la dépression
    - risque de chutes chez les patients âgés,
    - utilisation délicate chez le parkinsonien...
  - la variabilité interindividuelle de la réponse qui repose en particulier sur un polymorphisme génétique dans le métabolisme des différents antidépresseurs,
  - la conclusion d'une efficacité prouvée si possible en monothérapie et avec des risques chez les plus jeunes comme chez les plus vieux,
- et la moralité de la question : « ces événements nous dépassent, feignons d'en être les organisateurs » (Sacha Guitry).

#### C- LES BETA-LACTAMINES A L'ORIGINE D'EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES : SAVOIR Y PENSER (Anne-Sophie LEMAIRE-HURTEL CHU AMIENS)

Les bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) sont des antibiotiques largement utilisés dans le traitement de nombreuses infections bactériennes. Leur tolérance est relativement bonne et les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des réactions allergiques le plus souvent bénignes, telles que urticaire, éruption, fièvre, hyperéosinophilie, ou très graves, telles que bronchospasme ou choc anaphylactique.

Même si la neurotoxicité des bêta-lactamines est un effet indésirable également bien répertorié, il reste parfois mal connu des cliniciens. La neurotoxicité est caractérisée par des modifications de la conscience (sommolence, stupeur, désorientation, hallucinations) pouvant être associée à des myoclonies, des tremblements, ou des crises convulsives pouvant conduire à un état de mal épileptique.

Ces effets indésirables surviennent lors de traitement à forte dose, et en particulier si l'excrétion est perturbée par une altération de la fonction rénale ou s'il existe une pathologie neurologique sous-jacente. En effet, les bêta-lactamines ont une élimination essentiellement rénale associant un mécanisme de filtration glomérulaire et d'excrétion. Chez l'insuffisant rénal, les bêta-lactamines ne peuvent plus s'éliminer convenablement et l'administration de doses identiques entraîne une accumulation. Les manifestations cliniques de neurotoxicité sont toujours doses dépendantes, et les concentrations dans le tissu cérébral apparaissent plus importantes encore que celles qui peuvent être mesurées dans le LCR ou le sang.

Depuis 10 ans, le Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens a répertorié 20 notifications de troubles neurologiques induits par les bêta-lactamines chez des patients insuffisants rénaux. L'accumulation des antibiotiques a, dans certains cas, pu être démontré par la mesure des concentrations de ces molécules dans le sérum et/ou le LCR des patients.

Dans ce travail, il a été recherché si le schéma posologique était adapté aux recommandations figurant dans le RCP pour le niveau de filtration déterminé après approximation pour chaque patient considéré (formule de Cockcroft et Gault).

Dans 18 des 20 cas de cette série, la neurotoxicité des bêta-lactamines était survenue chez des insuffisants rénaux **alors même que les recommandations d'adaptation posologique** en fonction de la clairance de la créatinine **avaient été respectées**. Les réductions posologiques proposées chez l'insuffisant rénal dans le Dictionnaire Vidal pour certaines bêta-lactamines ne sont donc à priori pas toujours suffisantes pour éviter les troubles neurologiques (ces recommandations sont d'ailleurs différentes de celles proposées dans l'équivalent américain du dictionnaire Vidal, le PDR (pipéracilline/tazobactam, amoxicilline), ou encore elles n'existent pas (cloxacilline) ou alors elles n'existent que pour des insuffisances rénales sévères (céfotaxime et ceftriaxone).

Le maintien des concentrations sériques dans la zone thérapeutique est manifestement un impératif majeur chez l'insuffisant rénal, chez qui, au moindre doute, le contrôle des concentrations plasmatiques apparaît nécessaire pour adapter au mieux le traitement. Par ailleurs, la révision de certaines recommandations posologiques des mentions légales doit être envisagée pour certaines bêta-lactamines.

#### D- PHARMACOVIGILANCE ET MEDECINE GENERALE

La pharmacovigilance a pour rôle de détecter et d'évaluer les effets indésirables des médicaments et de prévenir le risque de leur survenue. A ce titre, les médecins généralistes (MG) font de la pharmacovigilance tous les jours, comme M. Jourdain faisait de la prose, c'est-à-dire sans le savoir. Ils sont les seuls à pouvoir observer certains effets indésirables, compte tenu de la variété des situations cliniques observées, de la durée du suivi des pathologies chroniques, et de la coexistence de pathologies multiples. En effet, les patients du monde « réel » n'ont pas les caractéristiques de ceux des essais cliniques !

**Les statistiques des CRPV français et du CRPV d'Amiens démontrent cependant que les MG ayant déjà fait une notification d'EI font partie d'une « espèce menacée » dont il conviendrait d'aider la multiplication !**

Ce constat est surprenant lorsqu'on sait que :

- Il n'existe pas de médicament entièrement « sûr et efficace »,
- Malgré la complexité de l'exercice quotidien et la réalité du terrain, les contraintes médico-légales et économiques sont réelles,
- 4/5 des prescriptions médicamenteuses proviennent des MG,
- le MG gère les polyopathologies et les interventions de professionnels de santé multiples,

- le MG gère des traitements de plus en plus complexes, nécessitant des précautions d'emploi et des protocoles de mise en route ou de suivi complexes et rigoureux,
- les indications des médicaments évoluent rapidement : les médicaments sont anciens, mais les protocoles de prescription et de surveillance ont changé !
- notifier les EI graves ou inattendus est une obligation légale pour le médecin,
- l'Afssaps a défini clairement en avril 2005 le rôle des praticiens, dans les « bonnes pratiques de pharmacovigilance ».

### **Quelles sont les raisons de la sous-utilisation du CRPV par les MG ?**

La pharmacovigilance est une spécialité à part entière mais une « spécialité officiellement jeune » et peu médiatisée. Il existe une méconnaissance des structures, de leurs modalités de fonctionnement et des services qu'un MG peut en attendre. Les praticiens actuels n'ont reçu, pendant leurs études, qu'un aperçu du rôle de la Pharmacovigilance, vu sous l'angle de la Santé Publique et non de la pratique quotidienne.

Aussi, la prise de conseil auprès du « spécialiste en pharmacovigilance » n'est-elle pas encore intégrée.

En outre, le terme de « pharmacovigilance » évoque d'emblée chez le praticien libéral souvent débordé, le spectre de la modification d'EI, « paperasse supplémentaire » chronophage et inquisitrice.

Le CRPV est cependant un recours très intéressant en médecine générale car c'est une source d'information indépendante sur le médicament. Les services qu'un CRPV peut rendre au praticien de terrain sont réels et variés :

- discuter de l'étiologie médicamenteuse d'un symptôme clinique ou biologique.
- connaître l'évolution prévisible d'un EI après l'arrêt du médicament responsable.
- Evaluer le risque maternel, foetotoxique et néonatal avant ou après un traitement chez une femme enceinte ou susceptible de le devenir.
- demander une aide à la prescription dans certaines situations à risque.
- compléter nos informations générales sur le médicament.
- déclarer un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament.

### **PROPOSITIONS**

Améliorer la Pharmacovigilance passe par deux démarches indispensables, la formation des professionnels et la communication des CRPV. Voici quelques pistes :

- former les praticiens de terrains à l'analyse critique de l'information.
- lors de la formation médicale initiale, continuer et enrichir l'enseignement interactif de la pharmacovigilance dans le DES de MG. Proposer aux étudiants de fin de 2<sup>ème</sup> cycle, des stages en pharmacovigilance.
- en FMC, ne plus aborder les questions thérapeutiques sans introduire la notion de risque iatrogène et les protocoles de suivi.
- développer une politique de communication permettant une représentation positive de la pharmacovigilance et valorisant les services proposés aux praticiens.
- faire la promotion du CRPV, officiellement, et non par le réseau informel d'initiés, avec l'aide de l'URML ou de l'URCAM (projet FAQS ?).

Résumé par les Drs Colette DUFOR et Catherine BOULNOIS de leur communication.

## E- LA PUSTULOSE EXANTHEMATIQUE AIGUE GENERALISEE (PEAG) : UNE TOXIDERMIE QUI GAGNE A ETRE CONNUE

L'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Rouen a présenté son expérience sur le sujet depuis 17 ans avec l'analyse d'une série de cas incluant des cas amiénois (transmis à Rouen avant la reconnaissance officielle du Centre Régional de Pharmacovigilance de Picardie en 1995). Cette toxidermie est vraisemblablement sous-estimée même si une cause médicamenteuse est très fréquente avec la PEAG (90 %). Il est pourtant important de la reconnaître car elle contre-indique la réintroduction du médicament en cause. Le diagnostic en est essentiellement clinique : éruption érythémateuse disséminée œdémateuse avec de petites pustules blanchâtres non folliculaires superficielles surtout au niveau du tronc et des grands plis.

Les médicaments en cause sont ce qui est en accord avec les données de la littérature, des antibiotiques (25 sur les 43 cas où un seul médicament était impliqué) avec en tête de liste :

- la pristinamycine (17)
- l'amoxicilline soit en association avec l'acide clavulanique (type Augmentin®) (6) soit seule (3)
- divers antibiotiques où figurent d'autres bêta-lactamines, des macrolides, des quinolones...

D'autres anti-infectieux sont représentés par la terbinafine (Lamisil®), le xibornol (Nanbacine®), l'hydroxychloroquine (Plaquenil®).

Divers autres médicaments sont représentés (1 fois pour chacun soit pour le diltiazem (3)).

La PEAG était considérée comme étant grave dans 49 cas sur 62 cas (hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation). Les signes associés à l'atteinte cutanée étaient pour les plus fréquents une fièvre dans 50 % des cas et un prurit dans 20 %.

L'évolution a toujours été favorable à l'arrêt des médicaments (disparition de la pustulose dans les 8 jours en moyenne). Dans cette série, la prédominance féminine était retrouvée mais de façon moins nette que dans la littérature.

Le Professeur Catherine LOK a ensuite fait le point sur les PEAG non médicamenteuses (< 10 %) qu'il faut bien entendu éliminer avant de retenir une cause médicamenteuse.

On peut facilement éliminer l'érythème mercuriel, en fait réaction d'hypersensibilité au mercure appliqué sur la peau ou inhalé.

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- Les psoriasis pustuleux généralisés érythrodermiques (en fait poussées successives, plus grande diffusion des lésions) ou exanthématiques (érythème brutal qui se recouvre de pustules, évolution favorable en moins de 15 jours),
- les lésions cutanées du syndrome d'hypersensibilité (DRESS syndrome),
- le syndrome de Lyell (notion de décollement superficiel avec signe de Nikolski), soit médicamenteux, soit staphylococcique...

## 02- VOS OBSERVATIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES PRÉSENTÉES A LA 3<sup>ème</sup> JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE. LES ENSEIGNEMENTS A EN RETIRER.

Ont participé à ces présentations de manière directe (présentation orale) ou indirecte (notification, préparation et mise en forme de la présentation...) :

M, C, M-Th. ANDRÉJAK, I. ANDRIAMANANA, C. ASCENTE, J-M. BUGNICOURT, R. CEVALLOS G. DAMAJ, J-P. DENOEU, B. DEVAUCHELLE, J-P. DUCROIX, P. DUHAUT, D. DUPUY, R. GARIDI, V. GRAS, B. GUICHARD, L. HARY, C. JOSSE, M. KRIM, A-S. LEMAIRE-HURTEL, P. LE NOUAIL, L. LE PAGE, C. LOK, M. MAHEVAS, K. MASMOUDI, C. MAUGARD, J. MORAGNY, M. PELTIER, V. SALLE, A. SMAIL, I. VAIDA, B. VIALATTE, V. VISEUX.

- Patiente de 65 ans ayant présenté des dyskinésies aiguës rythmées par la prise d'Atarax® (hydroxyzine). Effet rare pouvant être expliqué par des similitudes structurales avec certains neuroleptiques.

Effet indésirable ne figurant pas (encore) dans le RCP d'Atarax®, mais qui vient d'y être ajouté (devrait être dans le Vidal 2006).

- Détresse respiratoire et hypotonie musculaire généralisée sous télithromycine (Ketek®) dans les suites immédiates de la prise du 1<sup>er</sup> comprimé de cet antibiotique apparenté aux macrolides chez un patient de 83 ans ayant une myasthénie connue et traitée.

Description peu après la mise sur le marché de cas analogues correspondant à une aggravation de myasthénie. Antibiotique déconseillé en cas de myasthénie sauf en l'absence d'alternatives thérapeutiques. Ne conviendrait-il pas de transformer cette mise en garde en contre-indication ?

- Stomatite aphteuse sévère avec le nicorandil (Ikorel®, Adancor®) agoniste des canaux potassiques utilisé comme anti-angineux, ici chez une patiente âgée de 77 ans. Les ulcères aphteux buccaux étaient responsables d'une intolérance alimentaire et d'un amaigrissement massif.

Effet indésirable retrouvé dans le RCP mais rare (diagnostic non discuté par les spécialistes consultés). Nécessité d'une communication non seulement sur les bénéfices mais aussi sur les risques des médicaments. Des ulcérations anales imputables à ce médicament (encore plus rares) ont aussi été rapportées.

- Episodes d'angio-oedèmes rythmés par la prise d'une association ARA II thiazide (Micardisplus®) chez une femme de 76 ans qui, après plusieurs épisodes de picotements de la langue et d'œdèmes intermittents de la face, a présenté un épisode de détresse respiratoire aiguë avec œdème du visage (évolution favorable après prise en charge en réanimation et arrêt définitif du médicament incriminé).

Les IEC ne sont pas les seuls antihypertenseurs responsables d'angio-œdème (œdème sous-muqueux pouvant correspondre à l'œdème de Quincke). Complication plus rare avec les sartans. Savoir y penser pour arrêter le traitement avant l'épisode de détresse respiratoire.

- Une statine (simvastatine, Zocor®, Lodalès®) bien tolérée depuis 10 ans qui donne des myalgies. Aucune explication jusqu'à ce que l'on découvre la notion d'une utilisation (en grande quantité ?) d'un antifongique azolé (utilisé sous forme de poudre) pour le traitement d'une mycose des orteils.

Savoir penser dans la recherche des interactions, aux médicaments pris sous forme locale en auto-médication.

- Une bradycardie menaçante après prise orale d'un anti-H<sub>2</sub>, la ranitidine : épisodes de bradycardie avec des pauses de l'activité sinusale compliqués de convulsions. La seule étiologie retrouvée est la prise de l'anti-H<sub>2</sub> dont l'arrêt a permis la disparition des épisodes de bradycardie.

Il existe des récepteurs H<sub>2</sub> dans le cœur en particulier au niveau du tissu nodal et du nœud auriculo-ventriculaire. Complication très rare, plus souvent rapportée après utilisation i.v.

- Tendinite associée à la prise de gouttes d'Oflocet® auriculaire. Douleurs vives des deux tendons d'Achille chez un enfant de 5 ans traité pour une otite à tympan ouvert.

Les tendinites aux fluoroquinolones peuvent être observées même après administration locale de ces antibiotiques.

- Observation de syndrome parkinsonien avec akathisie chez un homme de 55 ans traité depuis 5 ans par trimétazidine (Trivastal®). Evolution favorable à l'arrêt et sans utilisation de médicament antiparkinsonien.

Observation pouvant être considérée comme un signal vis-à-vis d'un effet non répertorié jusque là même s'il s'agit d'un médicament largement utilisé. Des cas ont été rapportés en Espagne. A suivre. Soyez vigilants.

- Description du sevrage aux anti-migraineux chez une femme de 65 ans consommant au long cours 1 à 2 Zomigoro®/jour et des quantités non précisées d'Imigrane® Spray ainsi que de la Nocertone® (qui contient de la codéine). Après sevrage, les céphalées ont disparu en quelques jours.

Savoir penser aux céphalées chroniques quotidiennes liées à des abus de médicaments ([cf Vigipharm juin 2005](#)) et organiser le sevrage.

- Observation d'hématome intracérébral après injection intracaverneuse de Caverject® (et avant rapport sexuel) chez un homme de 69 ans sans facteur de risque autre qu'un tabagisme.

Observation plutôt paradoxale : il s'agit d'une prostaglandine vasodilatatrice mais pouvant avoir des effets antiagrégants plaquettaires. Rôle de perturbations de la régulation centrale de la PA ?

- Jeune femme de 25 ans traitée pour leucémie aigue par autogreffe. « Conditionnement » par de fortes doses de busulfan. Installation d'une broncholite oblitérante d'évolution inéluctable vers une hypoxémie majeure fatale malgré la suppléance ventilatoire.

Effet indésirable particulièrement sévère puisque lorsque la greffe pulmonaire aurait pu être proposée, celle-ci avait été refusée car la guérison hématologique ne pouvait être affirmée. Lorsque cela a été le cas, l'état général ne permettait plus d'envisager cette solution...

- Syndrome d'hypersensibilité au Lamictal® chez une jeune femme de 25 ans (fièvre, éruption cutanée, cytolyse, cholestase, rhabdomyolyse, CIVD, ...)

Ici en relais de Dépakine® (car souhait de grossesse). Rôle d'une dose excessive de Lamictal® au moment où les 2 produits étaient associés ? (interaction connue à prendre en compte).

- Syndrome d'hypersensibilité sous Glivec® chez une jeune femme traitée pour LMC depuis 1 mois : polyadénopathie, fièvre, exanthème, hyperéosinophilie.

Médicament à ajouter à la liste des inducteurs de syndromes d'hypersensibilité (ou DRESS syndromes).

- Homme de 69 ans traité pour LLC par Chloraminophène® (chlorambucil) et Zyloric® (allopurinol) depuis 26 jours : fièvre, exanthème, insuffisance rénale aiguë, hyperéosinophilie. Arrêt des 2 médicaments. Reprise ultérieure du chloraminophène avec réapparition du syndrome.

Un syndrome d'hypersensibilité où le médicament le plus souvent en cause n'était pas ici le responsable. Un train peut en cacher un autre. Le chloraminophène, un autre médicament à ajouter à liste des molécules pouvant être responsables de syndromes d'hypersensibilité.

- Douleurs musculaires et œdème puis rhabdomyolyse après 14 jours de Glivec®.

La myosite aiguë (confirmée par biopsie) fait partie des effets indésirables graves de ce médicament. Ceci ne doit pas faire oublier son bénéfice indiscutable dans différentes pathologies sévères.

- Description d'une aplasie médullaire sévère sous fludarabine qui s'est avérée irréversible.

Toxicité rare mais particulièrement grave lorsque de la fibrose s'est installée dans la moelle.

- Patiente de 53 ans ayant des antécédents de cancer du sein opéré il y a plus de 10 ans, qui 5 à 10 minutes après la prise de Stilnox® (médicament qu'elle n'avait jamais pris auparavant) a présenté des troubles très inhabituels du comportement avec des hallucinations visuelles terrifiantes. Tout est rentré dans l'ordre dans les 45 minutes avec simplement une lacune amnésique. Dans le cas présent, diagnostic discuté d'épilepsie temporale complexe sur possible métastase cérébrale (évoquée sur des images IRM en fait non confirmées, ultérieurement) d'où dans le cas présent surveillance répétée de l'imagerie cérébrale et traitement anti-épileptique (pendant plus d'un an).

Quand la chronologie et la bibliographie (avec de nombreuses publications de manifestations très similaires) sont très évocatrices, le risque pourrait être d'attribuer trop facilement à celui-ci un événement clinique. L'inverse est aussi possible.

- Observation d'une patiente de 65 ans traitée pour myélome avec outre une chimiothérapie type VAD par des biphosphonates (Arédia® puis Zométa®). Extraction dentaire compliquée d'abcès puis d'ostéite mandibulaire avec évolution vers l'ostéonécrose. Discussion d'un diagnostic différentiel avec une localisation plasmocytaire.

Illustration (la seule en Picardie ?) des signalements qui se sont multipliés récemment d'ostéonécrose mandibulaire sous biphosphonate pour l'essentiel dans le cadre de cancers ou d'hémopathies. Recommandations d'un examen bucco-dentaire avant mise en route du traitement.

- Plus de la moitié des 25 patients hospitalisés pour cellulite maxillaire ont pris des anti-inflammatoires (à doses antalgiques ou anti-inflammatoires) dans les 4-5 jours précédant l'hospitalisation. Ces traitements sont associés dans la moitié des cas à des antibiotiques. Il faut noter que dans la plupart des cas, il n'a pas été réalisé de soins à visée étiologique.

Eviter (ou contre-indiquer) la prise d'AINS pour tout problème dentaire pouvant être associé à un processus infectieux en particulier en cas de tuméfaction de la face sans qu'il n'y ait eu de traitement spécifique du problème dentaire.

### **03- UNE HARMONISATION DES MENTIONS LEGALES DES AINS : UNE OCCASION POUR RAPPELER DES REGLES GENERALES PERMETTANT D'OPTIMISER LEUR SECURITE D'EMPLOI**

Une réévaluation des AINS a été engagée en juin 2005 au niveau de l'Agence Européenne du médicament en vue d'identifier **d'éventuels risques**, notamment **cardiovasculaires, gastro-intestinaux et cutanés**, et de prendre le cas échéant les mesures adaptées. A l'issue de cette réévaluation, l'intérêt thérapeutique de ces produits n'a pas été remis en cause et leur balance bénéfique/risque reste positive. Les AINS demeurent des traitements de référence dans la prise en charge des pathologies rhumatismales et des autres affections douloureuses.

Toutefois, il a été décidé d'harmoniser les résumés des caractéristiques des produits (RCP ou mentions légales) de l'ensemble des AINS. Cette harmonisation va conduire à la formulation de libellés identiques des mentions portant sur **le risque d'insuffisance cardiaque et d'hypertension artérielle, de complications digestives et d'atteintes cutanées graves**. Elle s'applique aux rubriques contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions et effets indésirables.

Points « harmonisés » du RCP :

#### **1- AINS et tolérance gastrointestinale**

##### Rubrique Contre Indication

- Antécédents d'hémorragie ou de perforation au cours de traitements antérieurs par AINS
- Antécédents ou présence d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 ou plus de 2 épisodes distincts d'ulcère ou d'hémorragie objectivés)

##### Rubrique 4.4 Précaution particulières d'emploi et mises en garde spéciales

- L'utilisation concomitante **avec d'autres AINS, incluant les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2)**, doit être évitée.
- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la **dose minimale efficace** pendant la **durée la plus courte possible** nécessaire au soulagement des symptômes.
- **Sujets âgés** : les patients âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, particulièrement d'hémorragie gastrointestinale et de perforations pouvant être fatales.
- **Des hémorragies gastro-intestinales, ulcérations ou perforations pouvant être fatales, ont été rapportées avec tous les AINS**, à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents d'effets indésirables gastrointestinaux graves.
- Le risque d'hémorragie gastrointestinale, d'ulcération ou de perforation augmente avec de **fortes posologies**, chez le patient présentant des **antécédents** d'ulcère, particulièrement en cas de complications (hémorragie, perforation) ainsi que chez le **sujet âgé** (cf rubrique Contre Indication). Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible. Un traitement **protecteur de la muqueuse** (misoprostol, inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine, ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastrointestinal...
- La précaution est de rigueur chez les patients recevant des traitements concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les **corticoïdes oraux**, les **anticoagulants oraux**, les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** et les **agents antiplaquettaires** comme l'aspirine.

##### Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Corticoïdes oraux
- Anticoagulants
- Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

#### Rubrique 4.8 Effets indésirables

Gastro-intestinaux : les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, particulièrement chez le sujet âgé. Nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melaena, hématomèse, exacerbation d'une colite ou d'une maladie de Crohn ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

## **2- AINS et tolérance cardiovasculaire**

### Contre Indication

Insuffisance cardiaque sévère

### Précautions particulières d'emploi et mises en garde spéciales

La précaution est de rigueur chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, attendu que des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

### Effets indésirables

Oedème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

## **3- AINS et tolérance cutanée**

### Précautions particulières d'emploi et mises en garde spéciales

Des **réactions cutanées graves**, dont certaines d'évolution fatale, comprenant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des épidermolyses toxiques nécrosantes (syndrome de Lyell) ont été rapportées très rarement en association avec un traitement par AINS.

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante chez les patients en début de traitement, le délai d'apparition se situant dans la majorité des cas **dans le premier mois de traitement**. **L'AINS devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.**

### Effets indésirables

Réactions **bulleuses** comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (**très rare**).

## **04- NE PAS DONNER D'ANTI-ALZHEIMER CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT DES TROUBLES COGNITIFS LEGERS (MCI)**

Les résultats finaux de deux études cliniques d'une durée de deux ans réalisées chez des patients non déments présentant des troubles cognitifs légers (ou MCI=Mild Cognitive Impairment) et traités par un médicament anti-Alzheimer ont été rapportés récemment. Les personnes atteintes d'un MCI présentent un trouble isolé de la mémoire plus important que celui attendu pour leur âge et leur niveau socioculturel, mais ne remplissent pas les critères actuels de la maladie d'Alzheimer.

Dans ces études cliniques :

- le taux de mortalité a été significativement plus élevé dans le groupe traité par galantamine (REMINYL®) (1,4 %) que dans le groupe placebo (0,3 %)
- le traitement par la galantamine n'a pas démontré de bénéfice dans le ralentissement du déclin cognitif, et n'a pas retardé l'apparition de la démence.

La différence concernant le taux de mortalité n'a par contre pas été observée dans les études réalisées avec REMINYL® pendant une durée maximale de 6 mois chez des patients présentant une démence de type ALZHEIMER.

Il convient à cette occasion de rappeler la nécessité de **respecter strictement l'indication approuvée pour les anti-Alzheimer inhibiteurs de l'acétylcholinestérase**, c'est-à-dire « le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères ». Il est à noter que le bénéfice de ces médicaments (Réminyl®, Aricept®, Exélon®) dans d'autres types de démences ou d'autres types de troubles cognitifs n'a pas été démontré. Avant l'instauration du traitement, le diagnostic de démence de type Alzheimer doit être réalisé conformément aux critères cliniques en vigueur.

#### 05- LE CISAPRIDE TOUJOURS SUR LE MARCHE MAIS DANS UNE INDICATION TRES LIMITEE

« Traitement du reflux gastro-oesophagien pathologique prouvé, **après échec des autres traitements** chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant **jusqu'à 36 mois** ».

La prescription est uniquement hospitalière réservée aux pédiatres avec surveillance étroite de l'ECG et du bilan électrolytique. Ce suivi fait l'objet d'un protocole précis de surveillance. Pour mémoire, cette limitation drastique de l'utilisation de ce médicament jadis très largement utilisé s'explique par le risque de troubles du rythme graves avec en particulier possibilité de survenue de **torsades de pointes**.

#### 06- TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS) ET RISQUES DE CANCER DU SEIN

Un groupe de travail mis en place en mars 2004 et constitué d'experts épidémiologistes et statisticiens pour évaluer les risques du THS vient de rendre ses conclusions. A partir des données du THS en France et d'un travail de modélisation prenant en compte différentes hypothèses de niveaux de risque, retenues à partir d'une revue de la littérature comprenant principalement des études anglo-saxonnes et françaises, dont l'étude E3N. Une estimation du nombre de cas de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) attribuables au THS a été conduite une année donnée, au pic de l'utilisation du THS (années 2000-2002).

« L'ensemble de ces analyses a permis de préciser les données d'utilisation : entre 20 et 25 % des femmes âgées de 40 à 65 ans prenaient un THS entre 2000 et 2002. Les estimations du nombre d'événements attribuables au THS sur une année, survenant chez les femmes âgées de 40 à 65 ans, représentent pour le cancer du sein entre 650 et 1200 cas, **soit 3 % à 6 % du total des cas de cancer du sein constatés**, pour l'infarctus du myocarde, entre 60 et 200 cas, **soit 2 % à 6 % du total des cas d'infarctus constatés** et pour les **accidents vasculaires cérébraux ischémiques**, entre 300 et 650 cas soit **6,5 % à 13,5 % du total des cas constatés** ».

Le THS expliquerait 15 à 25 % des cas des cancers du sein et 20 % des infarctus du myocarde chez les femmes recevant ce traitement. Pour les 3 risques au total, 1000 à 2000 cas sont attribuables au THS sur 2 millions d'utilisatrices pour la période considérée.

Lors de la conférence de presse relatant ces résultats, il a été précisé qu'entre 2000 et 2002, entre 20 % et 25 % des femmes de 40 à 65 ans prenaient un THS, soit 1,8 à 2,4 millions d'utilisatrices, a indiqué Dominique Costagliola.

Parmi elles, 17 % prenaient des estrogènes seuls, 24 % des estrogènes associés à la progestérone micronisée et 58 % des estrogènes associés à un autre type de progestatif. Deux tiers utilisaient des estrogènes par voie transdermique et un tiers par voie orale.

L'association estrogènes transdermiques et progestérone naturelle micronisée (THS « à la française ») ne concerne que 21 % des prescriptions. Il faut par ailleurs, rappeler que depuis 2002, le taux d'utilisation des THS a baissé de moitié (un million d'utilisatrices fin 2004) et que cette baisse continue à s'amplifier. De nouvelles recommandations devraient être formulées concernant les modalités du THS vis-à-vis des bouffées de chaleur d'une part et d'autre part en fonction du risque d'ostéoporose. L'intérêt et la place des alternatives thérapeutiques doivent également être précisés.

Presque simultanément à la présentation de ces résultats étaient rapportés des résultats de l'étude MISSION financée par les laboratoires Merck. Il s'agit d'une étude prospective mais non randomisée visant à étudier le THS dit à la française (mais selon des modalités larges : estradiol percutané ou oral et progestatifs ne correspondant pas nécessairement à la progestérone micronisée. Cette étude qui a présenté des résultats surprenants puisque retrouvant une incidence de cancer du sein moindre sous THS qu'en l'absence de THS. Des critiques méthodologiques ont été formulées en particulier en termes de sélection des patientes suivies. La nature du progestatif utilisé est vraisemblablement un élément important comme cela a été suggéré par l'étude E3N (menée chez des femmes enseignantes inscrites à la MGEN). Cette étude confirmait un sur-risque de cancer du sein sous THS sauf si le progestatif utilisé était la progestérone micronisée.

## 07- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

APREPITANT (Emend®)

### **Interaction**

Avec les anti-vitamines K se traduisant par une réduction de l'INR dans le cas d'une étude menée des volontaires sains. Interaction à prendre en compte avec ce nouvel anti-émétique.

Eur J Clin Pharmacol 61 : 641-6 2005 Effects of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Depré et coll

CARBAMAZEPINE (Tégréto®)

### **Syndrome d'hypersensibilité**

DRESS syndrome particulier non pas par sa survenue avec cet anti-épileptique, qui est l'un des plus souvent en cause dans cette entité, mais par sa sévérité avec éruption cutanée, diarrhée sanglante, dyspnée, fièvre et surtout atteinte hépatique sévère avec augmentation des transaminases et des phosphates alcalines, hypoalbuminémie, hyperbilirubinémie, hypoprothrombinémie. Cette insuffisance hépatique s'est ensuite compliquée d'encéphalopathie, épanchements péritonéal et pleural. L'évolution s'est rapidement aggravée avec hypoglycémie, acidose lactique. Décès dans la semaine qui a suivi.

Br J Clin Practice 59 : 988-91 2005 Carbamazepine-induced acute liver failure as a part of the DRESS syndrome. Syn et coll

CARBOCYSTEINE (dans de nombreuses spécialités)

### **Erythème pigmenté fixe Dermatologie**

Chez 2 patientes de 32 et 8 ans respectivement, survenu d'un érythème pigmenté fixe au bout de 2 jours qui serait lié à la responsabilité des métabolites (avec réaction positive au patch avec l'un de ses métabolites).

Br J Dermatol 153 : 226-8 2005 Thiodiglycolic acid as a possible causative agent of fixed drug eruption provoked only after continuous administration of S-carboxymethyl-L-cysteine : case report and review of reported case Adachi et coll

<p><b>CARBOCYSTEINE</b> (dans de nombreuses spécialités)  <b>Erythème pigmenté fixe</b> Dermatologie  Deux observations : une femme de 27 ans et un homme de 81 ans, lésions d'érythème pigmenté fixe réapparaissant aux mêmes sites à des prises ultérieures de médicaments, la seule molécule commune à l'ensemble des prises était la carbocystéine.  Ann Dermatol Venereol 132 : 403 2005 Erythème pigmenté fixe et carbocystéine Schmutz et coll</p>
<p><b>CIPROFLOXACINE</b> (Ciflox®)  <b>Thrombopénie</b>  Rapportée chez une femme de 72 ans traitée en iv pour une infection urinaire. Baisse des plaquettes après majoration posologique. Evolution favorable.  Pharmacotherapy 25 : 1030-4 2005 Thrombocytopenia associated with intravenous ciprofloxacin Starr et coll</p>
<p><b>CITALOPRAM</b> (Seropram®)  <b>Hyponatrémie</b> Néphrologie  Hyponatrémie sévère (112mmol), chez une patiente de 81 ans, traitée depuis 2 mois par cet IRS dans un tableau de confusion, stupeur, osmolalité sérique à 225 mOsm/kg (n=280 à 300) avec osmolalité urinaire et natriurèse inappropriées à l'hyponatrémie.  Pharmacopsychiatry 38 : 181-2 2005 Citalopram therapy as a risk factor for symptomatic hyponatremia caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone Miehle et coll</p>
<p><b>CLARITHROMYCINE</b> (Naxy®, Zéclar®)  <b>Erythème pigmenté fixe</b> Dermatologie  Rapporté chez une femme de 68 ans traitée pour une infection aigue des voies respiratoires aigues. Erythème pigmenté fixe tout à fait caractéristique avec réintroduction positive avec en particulier une lésion sur la langue.  Contact Dermatitis 53 : 121-2 2005 Fixed drug eruption of the tongue due to clarithromycin Martinez-Alonso et coll</p>
<p><b>CLOPIDOGREL</b> (Plavix®)  <b>Hémorragie intracrânienne</b>  Chez un homme de 68 ans hypertendu, angineux traité par angioplastie. Après 10 j de traitement, troubles visuels et de la parole amenant à découvrir un saignement au niveau du cortex occipital.  Cardiovasc Drugs Ther 19 : 157-8 2005 Intracranial bleeding associated with clopidogrel.</p>
<p><b>CLOZAPINE</b> (Leponex®)  <b>Colite à éosinophiles</b> Gastro-entérologie  Rapportée chez un homme de 45 ans, schizophrène, traité pour une décompensation psychotique en relais d'autres neuroleptiques. Au 14ème jour du traitement par clozapine, apparition d'une diarrhée profuse avec hyperthermie, hyperleucocytose avec hyperéosinophilie (2140/mm3), la coelioscopie n'ayant mis en évidence que des lésions microscopiques (infiltrats par des éosinophiles).  Am J Psy 162 : 1386-7 2005 Clozapine-induced eosinophilic colitis. Karmacharya et coll</p>
<p><b>DOXORUBICINE</b> (Adriblastine®)  <b>Bloc auriculoventriculaire</b>  Après une 1ère cure de chimiothérapie incluant la doxorubicine chez une femme de 36 ans traitée pour un léiomyosarcome métastatique, syncope de plusieurs secondes dans les suites immédiates de l'administration de doxorubicine. Réapparition de malaises syncopaux quelques secondes après le début d'une nouvelle administration de doxorubicine lors d'une 2ème cure.  Europace 7 : 227-30 2005 Doxorubicin-induced second degree and complete atrioventricular block. Killickap et coll</p>
<p><b>EZETIMIBE</b> (Ezetrol®)  <b>Myotoxicité</b> Rhumatologie  Chez un homme de 45 ans, porteur d'une myopathie de type Mac Arde. Patient par ailleurs diabétique et hypertendu. Elévation des CPK d'un taux de base de 800 jusqu'à 4400 (UI/l). L'élévation des CPK était associée à une fatigue et une intolérance à l'effort. Quelques semaines plus tard, les taux de CPK atteignaient 20000 UI/l. Etaient associées une faiblesse musculaire généralisée sévère et une rhabdomyolyse à l'apparition d'une myoglobulinurie. L'ézetimibe a alors été arrêté et le patient a vu sa symptomatologie disparaître et ses CPK revenir aux valeurs de base initiales.  Quat J Med 98 : 461-2 2005 Worsening myopathy associated with ezetimibe in a patient with Mc Arde disease. Perez-Calvo et coll.</p>
<p><b>METFORMINE</b> (Glucophage®)  <b>Acidose lactique</b>  Observation qui rappelle le risque de cette complication ici dans le cadre d'une ingestion volontaire de 38 g de metformine dans le but de suicide par une jeune adolescente. Acidose lactique associée à une hypoglycémie et à une insuffisance rénale.  Eur J Ped 164 : 362-5 2005 Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent. Lacher et coll</p>

<p><b>MIRTAZAPINE (Norset®)</b>  <b>Neutropénie</b> Hématologie          Chez une femme de 44 ans depuis 3 semaines par cet anti-dépresseur, apparition d'ulcères aphtoïdes de la muqueuse orale avec augmentation modérée de la température centrale. La neutropénie s'est progressivement corrigée à l'arrêt du traitement. La prise ultérieure de sertraline (Zoloft®) n'a pas été associée à la réapparition des mêmes complications hématologiques.          Am J Psy 162 : 1386 2005 Sertraline-and mirtazapine-induced severe neutropenia Ozcanli et coll</p>
<p><b>PEGINTERFERON Alpha 2A -RIBAVIRINE (Pégasys®)</b>  <b>Sarcoïdose</b> Dermatologie          Rapportée chez un homme de 63 ans, traité depuis 6 mois pour une hépatite C chronique. Apparition progressive de lésions cutanées asymptomatiques du scalp, du visage, des extrémités, d'une toux épisodique productive avec des crachats clairs puis, 4 mois plus tard, de papules violacées, coalescentes en plaque, sur les coudes et les genoux avec des nodules indurés. La biopsie cutanée montrait la présence de granules composés de cellules géantes et d'histiocytes épithélioïdes avec quelques lymphocytes. Au scanner thoracique, présence d'adénopathies subcentimétriques para et prétrachéales. Le traitement a été mené à son terme et 8 semaines après l'arrêt de celui-ci, l'évolution a été favorable avec diminution nette de taille des adénopathies médiastinales.          Arch Dermatol 141 : 865-8 2005 Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C Hurst et Mauro</p>
<p><b>PEGINTERFERON Alpha 2B--RIBAVIRINE,PEGINTERFERON Alpha 2A--RIBAVIRINE (Viraféron®, Pégasys®)</b>  <b>Pneumopathie interstitielle</b> Pneumologie          Observation chez une femme de 58 ans d'une pneumopathie interstitielle apparue d'abord avec le peginterféron alpha2B-ribavirine (au bout de 16 semaines) avec apparition d'une dyspnée sévère, d'une pneumopathie obstructive avec diminution de la diffusion alvéolaire, lésions en verre dépoli au scanner thoracique. Disparition progressive de la dyspnée à l'arrêt, puis lors d'une reprise ultérieure par peginterféron alpha 2A-ribavirine, réapparition des mêmes anomalies pulmonaires.          Am J Gastroenterol 100 : 1625-6 2005 Interstitial pneumonia recurrence during chronic hepatitis C. Renou et coll</p>
<p><b>TIOTROPIUM (Spiriva®)</b>  <b>Lupus cutané</b> Dermatologie          Rapporté chez un homme de 58 ans traité pour BPCO (initialement avec d'autres bronchodilatateurs). Apparition au bout de 2 semaines de lésions cutanées asymptomatiques qui ont disparu à l'arrêt du traitement puis, sont réapparues lors de sa réintroduction avec diffusion large de lésions de taille variable avec aspect en anneau et pigmentation centrale des lésions. A la biopsie, atrophie de l'épiderme, hyperkératose et infiltration par des lymphocytes. Immunohistochimie en faveur du lupus avec présence d'anticorps anti-SS-A et leucopénie. Evolution favorable à l'arrêt.          Arch Dermatol 141 : 911-2 2005 Inhalation route inducing subacute lupus erythematosus with tiotropium Pham et coll</p>
<p><b>TRAMADOL (Topalgic®)</b>  <b>Convulsions, Syndrome serotoninergique</b>          Dans le cadre d'un surdosage chez une femme de 36 ans par ailleurs traitée par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, la mirtazapine (Norset®). Observation illustrant bien le risque qui existe déjà spontanément le tramadol et qui est bien entendu favorisé par l'association à un IRS.          Mayo Clin Proc 80 : 667-70 2005 36-year woman with loss of consciousness, fever and tachycardia. Freeman et Chabole</p>