



Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique

2^e édition mise à jour

Prescrire

« La Pharmacologie ne peut plus se réduire à une science naïve et aseptique, indifférente aux grandes questions qui se posent aujourd'hui aux forces qui s'affrontent dans ce monde, appauvri et bouleversé. »

Paul Montastruc
Physiologiste, Pharmacologue

Le désastre du *benfluorex* (Mediator®) en 2010-2011 a montré, entre autres, une grande insuffisance de culture en matière de pharmacovigilance et de pharmacologie clinique en France. Cette insuffisance a participé et continue de participer à faire des milliers de victimes.

Un renforcement de la formation initiale et de la formation continue des professionnels de santé dans ces domaines est indispensable pour prévenir d'autres désastres, pour soigner chaque patient avec à la fois prudence et efficacité.

Une sélection pragmatique. *Prescrire* présente dans la 2^e édition de ce "Petit manuel" une sélection de textes publiés ces dernières années pour proposer quelques repères importants, des raisonnements de base, des concepts indispensables pour mieux comprendre les domaines de la pharmacovigilance et de la pharmacologie clinique. Cette sélection est conçue d'abord à l'usage des futurs professionnels de santé : pharmaciens, médecins, infirmiers, sages-femmes, chirurgiens-dentistes, etc. Elle est destinée à être utilisée aussi en formation continue, notamment pour orienter les pratiques vers plus de prudence.

Cette sélection de textes extraits de *Prescrire* vise à aider à connaître et à comprendre les effets d'un médicament, pour mieux prévoir les conséquences de ces effets et mieux mettre les patients à l'abri des effets indésirables.

Ce "Petit manuel" n'est pas un traité exhaustif. Il aborde divers groupes de médicaments utilisés dans des situations quotidiennes de soins, mais sans prétendre couvrir tous les besoins des soignants. On n'y trouve pas de formules chimiques, peu de détails des mécanismes d'action supposés. Peu de chiffres sont cités, qu'il s'agisse d'épidémiologie ou de pharmacocinétique. Ce sont surtout les concepts, les faits révélateurs et les données cliniques pertinentes qui sont mis en avant.

Ses différentes parties peuvent très bien être abordées dans un ordre différent de celui proposé par le sommaire. Par exemple, on peut très bien commencer par la cinquième partie et son aperçu épidémiologique, historique et humain, pour apprécier l'ampleur du problème et des progrès à accomplir.

Un B.-A.-BA appuyé sur une base fiable. Ce "Petit manuel" invite à continuer à s'informer sur le médicament auprès de sources fiables et éprouvées.

Les recherches "au petit bonheur la chance" dans les bases de données bibliographiques courantes (Medline, etc.) ou à l'aide d'un moteur de recherche sur in-

ternet n'offrent aucune garantie d'obtenir les informations désirées synthétiques, comparatives, actualisées, avec une hiérarchie des niveaux de preuves, et fiables. De même l'information venue des firmes pharmaceutiques est sous l'influence de leur intérêt économique, souvent différent de celui des patients et des soignants.

Pour fonder des décisions de soins sur des données fiables, mieux vaut s'appuyer sur des documents rédigés par des équipes au service des soignants et de l'intérêt premier des patients, chargées d'effectuer le travail de synthèse, associant des documentalistes, des méthodologistes, des rédacteurs formés et entraînés à cette tâche : "Martindale – the complete drug reference", un ouvrage de pharmacologie clinique de référence ; le site du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (www.cbip.be), etc., et... *Prescrire*.

Depuis 1981, *Prescrire* a publié des milliers de textes sur la pharmacovigilance et les effets indésirables des médicaments, et des milliers de synthèses des données d'évaluation de traitements abordant leurs effets indésirables. Ces textes sont faciles à retrouver par le moteur de recherche du site www.prescrire.org. Tous ces textes ont suivi un long processus d'élaboration, reflété par la signature collective *Prescrire*, organisé pour se protéger le plus possible des influences des firmes, comme de celles des organismes chargés du système de santé. Tous les membres de la Rédaction de *Prescrire* signent chaque année une déclaration personnelle d'absence de conflit d'intérêts, en cohérence avec la Charte "Non merci..." ; ils sont libres de tout intérêt contraire aux objectifs de *Prescrire* (déclaration et Charte sont en libre accès sur le site www.prescrire.org).

À situation exceptionnelle, mesure exceptionnelle.

Prescrire est édité par une organisation à but non lucratif dont l'objectif premier est d' « œuvrer, en toute indépendance, pour des soins de qualité, dans l'intérêt premier des patients ». *Prescrire* n'est financé que par ses abonnés, sans publicité ni subvention, sans actionnaire ni sponsor.

L'information de qualité est précieuse pour assurer des soins de qualité, et son élaboration a un coût notable, traduit par le prix de l'abonnement.

Pourtant, ce "Petit manuel" est mis à disposition en accès libre sur le site www.prescrire.org, tant il est urgent que les informations qu'il apporte soient largement diffusées et que les professionnels de santé se les approprient, pour "d'abord ne pas nuire".

©Prescrire

Sommaire

Agir	p. 2
-------------------	------

Connaître les profils d'effets indésirables et les grands mécanismes d'action des médicaments pour anticiper les dégâts	p. 5
--	------

Profil d'effets indésirables de médicaments antalgiques	p. 6
Profils d'effets indésirables de médicaments psychotropes	p. 7
Profils d'effets indésirables de médicaments immunodépresseurs	p. 12
Profils d'effets indésirables de médicaments cardiovasculaires	p. 15
Profil d'effets indésirables de médicaments du diabète de type 2	p. 18
Profil d'effets indésirables de médicaments antibiotiques	p. 20
Profil d'effets indésirables de médicaments cytotoxiques	p. 22
Profil d'effets indésirables de sympathomimétiques vasoconstricteurs	p. 22
Profil d'effets indésirables de médicaments utilisés en urologie	p. 23
Profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons	p. 24
Thromboses et embolies médicamenteuses en bref	p. 25
Torsades de pointes médicamenteuses en bref	p. 27
Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson médicamenteux en bref	p. 29
Hépatites aiguës médicamenteuses en bref	p. 31
Neutropénies et agranulocytoses médicamenteuses en bref	p. 33
Baisse du seuil de convulsion d'origine médicamenteuse en bref	p. 35
Rhabdomyolyses médicamenteuses en bref	p. 36
Glaucomes aigus par fermeture de l'angle médicamenteux en bref	p. 38
Comportements violents d'origine médicamenteuse en bref	p. 39
Le syndrome sérotoninergique en bref	p. 40
Les sympathomimétiques en bref	p. 42
Le syndrome atropinique en bref	p. 44

Connaître les grands mécanismes d'interactions des médicaments pour anticiper les dégâts	p. 45
---	-------

Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses	p. 46
7 principes pour une bonne pratique face aux risques d'interactions médicamenteuses	p. 50
Le cytochrome P450 en bref	p. 53
Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 en bref	p. 54
Les inducteurs enzymatiques en bref	p. 56
Rein et médicaments en bref	p. 57
Fixation de substances et formation de complexes en bref	p. 61
La glycoprotéine P en bref	p. 62

Quelques principes pour éviter les effets indésirables	p. 64
---	-------

Culture de sécurité :	
un état d'esprit pour éviter l'évitable	p. 65
10 principes pour éviter les effets indésirables chez l'enfant à naître exposé in utero à des médicaments	p. 68
Quelques principes de choix rationnel d'un médicament pendant un allaitement maternel	p. 70
Et si c'était le médicament ?	
Toujours se poser la question	p. 70
La DCI, le vrai nom du médicament	p. 73
Quelques pièges fréquents du conditionnement des médicaments	p. 74
Écraser un comprimé ou ouvrir une gélule :	
beaucoup d'incertitudes, quelques dangers avérés	p. 75

Mettre en balance bénéfices et risques et évaluer les risques	p. 80
--	-------

Déterminer la balance bénéfices-risques d'une intervention : pour chaque patient	p. 81
Évaluer le progrès thérapeutique : avec méthode, au service des patients	p. 86
Soins dangereux ou inutiles : un gâchis humain et économique	p. 86
Distinguer les effets indésirables au sein des événements indésirables	p. 87
Médicaments récents : se préoccuper des effets indésirables	p. 88

Épidémiologie et histoire sont pleines d'enseignements majeursp. 90

1997-2009 : 6 enquêtes (en France) incontournables	p. 91
Effets indésirables des médicaments : chez les enfants aussi	p. 92
Thalidomide : une histoire riche de rebondissements et d'enseignements	p. 93
D'abord ne pas nuire, puis comprendre et agir	p. 94
Diéthylstilbestrol (DES) : effets nocifs sur la 3 ^e génération aussi	p. 97
Benfluorex : combien de morts ?	p. 98
Benfluorex et valvulopathies : publication très tardive ..	p. 98
Benfluorex : un bilan 1976-2015	p. 99
Le film "La fille de Brest" : un témoignage exceptionnel	p. 99
Dépakine, le scandale. Je ne pouvais pas me taire	p. 100

Exploiter et mettre en perspective les informationsp. 101

Tenir compte des données manquantes dans la pratique quotidienne	p. 102
Évaluation clinique d'un nouveau médicament	p. 102
Analyses a posteriori : seulement génératrices d'hypothèses	p. 103
Effets indésirables mal rapportés dans les essais	p. 103
Études cas/témoins : exploration du lien entre un trouble et un facteur d'exposition	p. 104
Des techniques efficaces pour augmenter le recueil de données d'effets indésirables	p. 104
Intérêt de la notification par les patients	p. 105
Savoir trouver des informations à jour sur les effets indésirables	p. 106
Réorganisation de la pharmacovigilance européenne ...	p. 107
Ours	p. 108

Prescrire s'engage

Financée par les abonnés, sans publicité
ni subvention, ni sponsor, ni actionnaire.



Connaître les profils d'effets indésirables et les grands mécanismes d'action des médicaments pour anticiper les dégâts

Chaque médicament exerce un ensemble d'effets. Certains de ces effets sont utilisés dans un but thérapeutique mais ils dépassent parfois le niveau prévu. Ils sont accompagnés d'autres effets, non souhaités. Le médicament expose à des effets indésirables.

Profil d'effets indésirables du médicament. Pour chaque médicament, un profil d'effets indésirables est observé.

Il existe des superpositions plus ou moins vastes de ces profils entre médicaments d'un même groupe chimique, pharmacologique, thérapeutique, etc.

Mécanismes d'action. Ces superpositions sont liées à des mécanismes d'action communs sous-tendant un effet : par exemple des effets atropiniques, des effets sympathomimétiques, des effets cytotoxiques, etc.

Connaître ces grands mécanismes, et les principaux groupes pharmacologiques, permet de prévoir les grandes lignes des effets d'un médicament chez un patient.

Particularités du patient pour métaboliser et éliminer un médicament. Cependant, les conséquences cliniques des effets d'un médicament diffèrent largement d'une personne à l'autre. Certains patients sont plus exposés que d'autres à tels ou tels effets indésirables, du fait de caractéristiques individuelles.

Certaines caractéristiques des patients sont liées à leurs capacités à métaboliser et éliminer un médicament. La plupart de ces caractéristiques ne sont pas décelables en pratique courante, et concernent surtout l'équipement enzymatique ou en transporteurs de substances : le

cytochrome P450, la glycoprotéine P, etc. Certaines caractéristiques sont détectables en vue d'adapter la prescription, en particulier les altérations de la fonction rénale ou hépatique.

La vulnérabilité des patients est parfois liée à l'insuffisance d'un organe ou d'une fonction, qui devient facilement débordé quand un médicament ajoute une difficulté à son fonctionnement déjà précaire : insuffisance cardiaque, obstruction intestinale, confusion, etc.

Évoquer l'hypothèse de l'origine médicamenteuse d'un trouble. Se poser très souvent la question « *Et si c'était dû au médicament ?* » est une bonne pratique qui permet souvent d'agir à bon escient sur le traitement, de l'adapter, afin de protéger au mieux le patient. Ceci passe par une bonne connaissance de la place du médicament dans la liste des causes possibles du trouble en question.

Pour de très nombreux troubles, la liste des médicaments susceptibles d'être en cause est longue (lire pages 25 à 34).

Le trouble est parfois dû à une interaction entre plusieurs médicaments (lire pages 45 à 63).

Les textes qui suivent p. 6 à p. 44 sont tirés du supplément Interactions médicamenteuses Prescrire. Les sources documentaires majeures en sont la revue *Prescrire*, le "Martindale" et le "Stockley", ainsi que "UpToDate" pour certains aspects médicaux. Pour faciliter la lecture, les références de chaque assertion ne figurent pas précisément.

©Prescrire

Profils d'effets indésirables de médicaments antalgiques

Profil d'effets indésirables du paracétamol

Le profil d'effets indésirables du *paracétamol* est principalement constitué de :

- atteintes hépatiques graves et parfois nécroses tubulaires rénales aiguës en cas de surdose ;
- rares éruptions cutanées et autres réactions d'hypersensibilité, telles que des neutropénies et des thrombopénies ;
- hypotensions artérielles avec le *paracétamol* par voie intraveineuse ;
- etc.

La toxicité hépatique du *paracétamol* est augmentée chez certains patients, en cas d'affection hépatique, de consommation importante d'alcool, de malnutrition, de jeûne prolongé ou d'anorexie, de traitement par médicaments inducteurs enzymatiques, d'ingestions répétées de surdoses, même modérées, de *paracétamol*. Chez ces patients à risque accru de toxicité hépatique, mieux vaut éviter d'atteindre la dose maximale habituellement fixée à 4 g par jour chez les adultes.

Profil d'effets indésirables des AINS

Le profil d'effets indésirables des AINS est principalement constitué de :

- troubles digestifs fréquents : inconforts gastro-intestinaux ; nausées et diarrhées en général bénignes ; ulcères, perforations, hémorragies digestives ; colites ;
- insuffisances rénales : les AINS diminuent la perfusion rénale chez les patients dont la perfusion glomérulaire est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque ou de sténose des artères rénales. Les AINS aggravent les insuffisances rénales fonctionnelles, par exemple en cas de déshydratation ;
- rares néphropathies interstitielles et syndromes néphrotiques ;
- rétentions hydriques pouvant aggraver une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle.

Et aussi :

- thromboses artérielles et infarctus du myocarde : ce risque est avéré pour les coxibs (en particulier le *rofécoxib*, retiré du marché en 2004 pour cette raison) et le *diclofénac* ; le *naproxène* est associé à un risque plus faible que celui des coxibs et du *diclofénac* ou de l'*acéclofénac*. Pour l'*ibuprofène*, les fortes doses de 2 400 mg par jour sont associées à une augmentation du risque thrombotique, mais des doses modérées inférieures ou égales à 1 200 mg par jour ne semblent pas exposer à un tel risque. Pour les autres AINS, les données sont insuffisantes et un risque ne peut pas être exclu ;
- saignements : l'effet antiagrégant plaquettaire est irréversible pour l'*aspirine* et ne dépend donc pas de

la demi-vie d'élimination de l'*aspirine*, ce qui permet une prise par jour ;

- aggravations d'infections, surinfections de varicelles et de zona, fasciites nécrosantes, aggravations de certaines infections bactériennes et virales dont la grippe ; d'une façon générale, les AINS altèrent la réponse immunitaire ; et ils masquent les symptômes d'infection et exposent à des retards de traitement ;
- atteintes cutanées : éruptions, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, photosensibilisations notamment avec le *kétoprofène* en application cutanée ;
- rares atteintes hépatiques, pancréatites ;
- réactions d'hypersensibilité : fièvres, angioedèmes, bronchospasmes et éruptions cutanées, en particulier pour mémoire avec la *floctafénine* ;
- atteintes hématologiques : anémies, thrombopénies, neutropénies et agranulocytoses, éosinophilies ;
- hyperkaliémies parfois ;
- fibrillations auriculaires ;
- rares méningites aseptiques ;
- cystites (non infectieuses) en particulier avec l'*acide tiaprofénique* ;
- diminutions de la fertilité, réversibles, chez les femmes, et fœtotoxicités ;
- troubles neuropsychiques : céphalées, sensations vertigineuses, irritabilités, acouphènes, dépressions, insomnies, troubles visuels, confusions, hallucinations ;
- rares neuropathies optiques ;
- kératites et ulcères cornéens avec certains AINS en collyre ;
- syndromes de Reye sous *aspirine* ;
- hyperuricémies avec l'*aspirine* ;
- etc.

L'*ibuprofène* et le *naproxène* sont les AINS de premier choix compte tenu de leur profil d'effets indésirables, notamment digestifs, cutanés et cardiaques, plus favorable que celui d'autres AINS. Le *piroxicam* est un AINS dont le profil d'effets indésirables est défavorable du fait notamment d'une fréquence élevée d'effets indésirables digestifs et cutanés. Le *nimésulide* expose à un risque d'hépatite grave.

L'administration d'un AINS à visée locale est suivie d'une certaine absorption avec une grande variabilité interindividuelle et selon les conditions au moment de l'application. Cela expose à des effets indésirables à distance de fréquence variable selon les patients et les situations.

Aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, les AINS exposent le fœtus à une fermeture du canal artériel, à une hypertension artérielle pulmonaire avec des troubles cardiovasculaires in utero, détresse cardio-respiratoire à la naissance et à une insuffisance rénale in utero (oligoamnios) et à la naissance. Près de la naissance, les AINS et l'*aspirine* à dose antalgique (jusqu'à 3 g par jour) inhibent la synthèse des prostaglandines, réduisent les contractions utérines et prolongent voire retardent l'accouchement. Les AINS exposent la mère à des hémorragies au cours de l'accouchement et à des thromboses. En début de

grossesse, les AINS semblent exposer à des fausses couches et des malformations (notamment cardiaques).

Profil d'effets indésirables des opioïdes

Le profil d'effets indésirables des opioïdes est principalement constitué de :

- troubles digestifs fréquents : nausées, vomissements, constipations, iléus, douleurs biliaires liées à un spasme du sphincter d'Oddi ;
- troubles neuropsychiques fréquents : somnolences, confusions, sensations vertigineuses, troubles de l'humeur, hallucinations, agressivité avec le *tapentadol* ;
- dépressions respiratoires.

Et aussi :

- convulsions notamment avec le *tramadol*, le *dextropropoxyphène*, la *péthidine* dont un métabolite est neurotoxique ;
- bradycardies, tachycardies, palpitations, hypotensions orthostatiques ;
- syndromes de sevrage, dépendances physiques et psychologiques ;
- troubles mictionnels ;
- myosis ;
- transpirations ;
- hypogonadismes, baisses de la libido et troubles de l'érection ;
- insuffisances surrénaliennes ;
- hypothermies ;

- urticaires et prurits liés à un effet histaminolibérateur ;
- augmentations de la pression intracrânienne ;
- allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme avec la *méthadone* et le *dextropropoxyphène*, et troubles du rythme ventriculaire ;
- hyponatrémies avec le *tramadol* ;
- hypoglycémies : avec le *dextropropoxyphène*, le *tramadol* ;
- etc.

Les symptômes de surdose sont une dépression respiratoire et une hypotension, des convulsions, un coma, une rhabdomyolyse, un œdème pulmonaire, des troubles cardiaques avec certains opioïdes, notamment la *méthadone* et le *dextropropoxyphène*.

Le *dextropropoxyphène* a été retiré du marché de l'Union européenne en 2011.

En cas de prise d'un opioïde au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse, une surveillance du fœtus exposé est à organiser notamment à la recherche d'une modification du rythme cardiaque fœtal. Quand l'opioïde est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il importe d'en informer les soignants afin d'assurer une surveillance et une prise en charge adaptée du nouveau-né.

À proximité de l'accouchement, la *buprénorphine*, du fait de son effet agoniste/antagoniste, s'oppose à l'action de la *morphine*, parfois nécessaire.

©Prescrire

Tiré de : "5-1 Patients traités par antalgique non spécifique" Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Profils d'effets indésirables de médicaments psychotropes

Profil d'effets indésirables des neuroleptiques

Le profil d'effets indésirables des neuroleptiques est principalement constitué de :

- effets sédatifs : particulièrement intenses pour certaines phénothiazines telles que la *chlorpromazine* ou la *lévomépromazine* ; moins marqués pour d'autres phénothiazines telles que la *fluphénazine*, la *perphénazine*, les butyrophénones, les benzamides ;
- effets extrapyramidaux : dystonies et dyskinésies, syndromes parkinsoniens, akathisies, dyskinésies tardives ; rares syndromes malins des neuroleptiques ;
- symptômes atropiniques d'intensité variable selon les neuroleptiques, dont des constipations, iléus et perforations digestives, nécroses intestinales ;
- atteintes musculaires, rhabdomyolyses ;
- hypotensions artérielles (par effet alphabloquant) : à l'origine de syncopes lors d'une utilisation par voie injectable chez des patients agités ;
- troubles de la régulation thermique, avec hypothermie lors d'exposition au froid, et hyperthermie en cas d'exposition à la chaleur ;

- convulsions ;
- hyperprolactinémies, gynécomasties et galactorrhées, troubles menstruels ; une augmentation de la fréquence des cancers du sein a été envisagée ;
- troubles sexuels dont des priapismes ;
- chez les enfants : troubles de la croissance staturopondérale, troubles pubertaires ;
- allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et troubles du rythme cardiaque ventriculaire graves, dont des torsades de pointes ;
- myocardites, liées à la *clozapine*, l'*olanzapine*, la *quétiapine* notamment ;
- troubles thromboemboliques veineux ;
- idées et comportements suicidaires, comportements violents avec l'*aripiprazole* ;
- troubles compulsifs avec les neuroleptiques atypiques, en particulier l'*aripiprazole* : jeu pathologique, hypersexualité, etc. ;
- apathies, sensations vertigineuses ;
- prises de poids, hyperlipidémies, hyperglycémies et diabètes, particulièrement marqués pour les neuroleptiques dits atypiques tels l'*olanzapine*, l'*amisulpride*, la *quétiapine*, la *rispéridone*, etc. ;

- incontinences urinaires, énurésies nocturnes ;
- troubles de la déglutition exposant à des fausses routes, des pneumonies, des pertes de poids ;
- agranulocytoses, relativement fréquentes avec la *clozapine*, qui motivent une surveillance hématologique particulière ;
- photosensibilisations et pigmentations cutanées pour certaines phénothiazines ;
- cataractes et hypothyroïdies pour la *quétiapine* ;
- iris hypotoniques peropérateurs observés avec la *rispéridone*, la *palipéridone* et la *quétiapine*, mais prévisibles pour l'ensemble des neuroleptiques ;
- réactions d'hypersensibilité graves, lésions de la muqueuse buccale (ulcérations, vésicules et inflammations) et hypoesthésies orales pour l'*asénaline* pour mémoire ;
- etc.

Les intoxications aiguës semblent plus graves avec la *quétiapine* qu'avec d'autres neuroleptiques.

La *loxapine*, sous forme inhalée, expose à des bronchospasmes.

Des essais et des études épidémiologiques ont montré que la mortalité de patients âgés déments est augmentée sous neuroleptique ; un essai a montré une diminution de mortalité après arrêt du neuroleptique. Chez les personnes âgées atteintes de démence, le risque d'accident vasculaire cérébral est augmenté par les neuroleptiques.

Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le fœtus est exposé au profil d'effets indésirables des neuroleptiques, ce qui fait prévoir notamment des troubles du rythme cardiaque, des troubles extrapyramidaux (hypertonies, tremblements, mouvements anormaux). Près de la naissance, le nouveau-né imprégné est en plus exposé à des effets sédatifs, des troubles de la régulation thermique, des convulsions.

Profil d'effets indésirables des antidépresseurs imipraminiques

Le profil d'effets indésirables des antidépresseurs imipraminiques est principalement constitué de :

- troubles atropiniques tels que : sécheresses buccales, constipations, troubles urinaires, voire rétentions urinaires, visions troubles et troubles de l'accommodation, hyperthermies, iléus paralytiques, glaucomes aigus à angle fermé, pseudodémences avec confusions, désorientations, troubles de la mémoire et troubles du comportement (dont parfois des comportements violents).
- somnolences, céphalées, tremblements, ataxies, acouphènes, dysarthries, neuropathies périphériques, convulsions, rares symptômes extrapyramidaux ;
- hypotensions orthostatiques, hypertensions artérielles, tachycardies, troubles du rythme cardiaque, troubles de la conduction, allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme notamment en cas de surdose.

Et aussi :

- troubles digestifs, notamment des nausées ;
- troubles sexuels ;
- hyponatrémies ;

- prises de poids ;
- etc.

Les surdoses ont des conséquences cliniques graves, mortelles parfois : coma, convulsions, hypotensions artérielles, acidoses métaboliques, dépressions respiratoires, troubles du rythme cardiaque, troubles de la conduction intracardiaque, effets atropiniques.

Profil d'effets indésirables des IRS

Le profil d'effets indésirables des antidépresseurs inhibiteurs dit sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) est homogène et principalement constitué de :

- troubles digestifs, notamment diarrhées, nausées, hémorragies digestives ;
- troubles neuropsychiques : troubles du sommeil, anxiétés particulièrement en début de traitement, tremblements, sensations vertigineuses, céphalées, anorexies, mouvements anormaux, agitations, idées suicidaires, suicides, hostilités et violences, réactions maniaques, convulsions, intoxications à l'alcool avec violences, etc. ;
- troubles végétatifs rares aux doses usuelles (hypo- ou hypertensions artérielles, hyperthermies, frissons, sueurs, tachycardies). Les troubles digestifs, neuropsychiques et végétatifs entrent dans le cadre du syndrome sérotoninergique.
- syndromes de sevrage à l'arrêt.

Et aussi :

- troubles sexuels, gynécomasties, hyperprolactinémies ;
- troubles mictionnels ;
- hyponatrémies ;
- saignements, notamment digestifs, et hémorragies cérébrales (la sérotonine est impliquée dans l'agrégation plaquettaire) ;
- troubles extrapyramidaux, dont des akathisies, bruxismes ;
- augmentations de la pression intraoculaire ;
- allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et torsades de pointes avec le *citalopram* et l'*escitalopram* ;
- pneumopathies interstitielles ;
- des effets indésirables atropiniques faibles, variables selon l'IRS ;
- etc.

Chez les enfants, le risque suicidaire lié aux antidépresseurs IRS est plus marqué que chez les adultes.

D'autre part, les IRS provoquent un retard staturopondéral chez l'Animal. On ne peut pas exclure des perturbations endocriniennes alors que des études chez des animaux ont montré notamment un retard du développement sexuel aussi bien chez les mâles que chez les femelles et une diminution de la fécondité. Selon des données chez l'Animal, les IRS exposent à une baisse de la qualité du sperme. Chez l'Homme, l'impact des IRS sur la fertilité n'est pas connu.

Pendant la grossesse, les IRS augmentent le risque de malformations cardiaques en cas d'exposition pendant le premier trimestre. En fin de grossesse, ils exposent le nouveau-né à des hypertensions artérielles pulmonaires persistantes, à des symptômes neuro-

logiques liés à une accumulation de l'IRS ou à un syndrome de sevrage et à des hyponatrémies. Il existe un doute sur des troubles du développement psychomoteur des enfants exposés in utero.

Profil d'effets indésirables de la venlafaxine, du milnacipran et de la duloxétine

Le profil d'effets indésirables de la *venlafaxine* est principalement constitué de :

- effets indésirables des antidépresseurs IRS auxquels s'ajoutent des :
- effets indésirables cardiovasculaires, en particulier hypertensions artérielles dose-dépendantes, tachycardies, allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme dose-dépendants, troubles du rythme. Sa surdose a des conséquences cliniques graves, mortelles parfois.

Pendant la grossesse, la *venlafaxine* expose à des hypertensions artérielles gravidiques, des prééclampsies, des éclampsies.

Le profil d'effets indésirables du *milnacipran* est principalement constitué des effets indésirables de la *venlafaxine*, avec des effets indésirables urinaires plus fréquents.

Le profil d'effets indésirables de la *duloxétine* est proche de celui de la *venlafaxine* ou du *milnacipran*.

Il associe des effets indésirables sérotoninergiques comme les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) ; des effets indésirables noradrénergiques notamment cardiaques ; et quelques particularités telles que les atteintes hépatiques et les hypersensibilités.

Il est surtout constitué de :

- troubles neuropsychiques : céphalées, insomnies, rêves anormaux, fatigues, somnolences, sensations vertigineuses, anxiétés, troubles visuels, tremblements, paresthésies, manies, hallucinations, convulsions, suicides, syndromes de sevrage ;
- troubles digestifs, nausées, anorexies, constipations, diarrhées, sécheresses buccales ;
- syndromes sérotoninergiques associant des troubles digestifs, neuropsychiques et végétatifs ;
- variations de poids ;
- troubles sexuels ;
- bouffées de chaleur, hypersudations ;
- troubles mictionnels ;
- saignements ;
- hyponatrémies ;
- glaucomes aigus par fermeture de l'angle et glaucomes à angle ouvert ;
- augmentations dose-dépendantes de la pression artérielle, tachycardies ;
- atteintes hépatiques ;
- photosensibilisations ;
- hypersensibilités dont des syndromes de Stevens-Johnson ;
- hypothyroïdies ;
- hyperglycémies ;
- etc.

Profil d'effets indésirables de la miansérine et de la mirtazapine

Le profil d'effets indésirables de la *miansérine* et de la *mirtazapine* est principalement constitué de :

- somnolences ;
- prises de poids ;
- arthralgies, myalgies, et pour la *mirtazapine* des rhabdomyolyses ;
- convulsions ;
- rares agranulocytoses ;
- bradycardies, hypotensions artérielles, fibrillations auriculaires, allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et torsades de pointe.

Et aussi :

- gynécomasties, galactorrhées ;
- hyponatrémies ;
- œdèmes périphériques ;
- syndromes des jambes sans repos ;
- rares atteintes hépatiques ;
- etc.

La *miansérine* et la *mirtazapine* ont peu ou pas d'effet atropinique.

Profil d'effets indésirables des benzodiazépines et apparentés

Le profil d'effets indésirables des benzodiazépines est principalement constitué de :

- somnolences, baisses de la capacité à la conduite de véhicules, troubles de la concentration et de la mémoire, troubles cognitifs persistants à distance de l'arrêt de la benzodiazépine ;
- confusions, ataxies et chutes, surtout chez les patients âgés ;
- sensations vertigineuses, dysarthries, tremblements, dépressions ;
- dépressions respiratoires ;
- faiblesses musculaires avec divers symptômes dont des troubles de la motilité oculaire, troubles urinaires ;
- troubles de la déglutition et stases salivaires, fausses routes, pneumopathies infectieuses ;
- troubles du goût avec la *zopiclone* ;
- effets paradoxaux avec désinhibition, augmentations de l'hostilité et de l'agressivité, comportements délictueux, conduites automatiques et amnésies ;
- diminutions de l'efficacité thérapeutique (alias tolérances) qui s'installent en 2 à 4 semaines d'usage quotidien ;
- dépendances et syndromes de sevrage : l'arrêt brutal cause insomnies, anxiétés, tremblements, perceptions anormales, confusions, convulsions. Ces syndromes sont plus fréquents avec les benzodiazépines à demi-vie courte ;
- usages toxicomaniaques par voie intraveineuse à la recherche d'effets euphorisants ;
- hoquets avec le *lorazépam*, le *lormétazépam*, le *midazolam* en anesthésie ;
- etc.

Une surdose cause coma, hypotension artérielle et dépression respiratoire. Les morts sont rares en l'absence de surdose de substance associée.

Chez les femmes enceintes, en cas de prise d'une benzodiazépine près de la naissance, l'enfant à naître est exposé à un risque avéré de syndrome de sevrage aux benzodiazépines. Au premier trimestre, un risque accru de fente palatine est suspecté.

Profil d'effets indésirables du lithium

Le profil d'effets indésirables du *lithium* est principalement constitué de :

- troubles digestifs : nausées, diarrhées, anorexies, troubles du goût ;
- troubles neurologiques et psychiques : tremblements fins des extrémités et de la mâchoire, sensations vertigineuses, faiblesses musculaires et sensations étranges, convulsions, léthargies, ataxies, troubles de la coordination, acouphènes, visions troubles, hyperexcitabilités musculaires, mouvements choréo-athétosiques, dysarthries, confusions ;
- symptômes sérotoninergiques ;
- prises de poids et œdèmes ;
- hypercalcémies, hypermagnésémies ;
- hyperleucocytoses ;
- aggravations de troubles cutanés tels que acnés, psoriasis, éruptions ;
- hypothyroïdies, ou plus rarement hyperthyroïdies, hyperparathyroïdies ;
- soifs, polyuries, polydipsies, diabète insipides, diminution progressive de la capacité de concentrer les urines notamment chez des patients ayant des antécédents d'intoxication au *lithium*, néphropathies et insuffisances rénales rares chez les patients sans antécédents d'intoxication au *lithium* ;
- troubles de la repolarisation, troubles de la conduction, bradycardies, allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme ;
- etc.

La plupart des effets indésirables du *lithium* sont dose-dépendants et sont fréquents lorsque la lithémie dépasse 1,5 mEq/l. Mais ils apparaissent parfois pour des concentrations plasmatiques moins élevées.

En cas de surdose, avec lithémie supérieure à 2 mEq/l, apparaissent : syndrome cérébelleux, hyperréflexie, hyperextension des membres, syncopes, psychoses toxiques, convulsions, polyurie, insuffisance rénale, troubles électrolytiques, déshydratation, insuffisance circulatoire, comas et mort.

Le *lithium* est tératogène. L'effet malformatif touche surtout le cœur et les gros vaisseaux.

Effets indésirables communs aux antiépileptiques

Augmentation du risque de suicide

Une augmentation du risque de suicide a été mise en évidence chez les patients sous antiépileptiques. L'association d'un antiépileptique avec un autre médicament qui expose à des dépressions ou des idées suicidaires majore ce risque.

Augmentation des fractures osseuses

Les antiépileptiques exposent à une ostéoporose et une augmentation des fractures osseuses. Leur association avec un autre médicament ayant cet effet majore ce risque. De plus, les antiépileptiques exposent à des effets indésirables neuropsychiques dont des sensations vertigineuses causes de chutes.

De nombreux antiépileptiques ont un effet antifolique

De nombreux antiépileptiques ont un effet antifolique : la *carbamazépine*, la *phénytoïne*, la *lamotrigine*, la *primidone*, l'*acide valproïque*, le *phénobarbital*. Leur association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque de troubles hématologiques et d'anomalies de fermeture du tube neural des fœtus en cas d'exposition pendant la grossesse.

Profil d'effets indésirables de la carbamazépine

Le profil d'effets indésirables de la *carbamazépine* est principalement constitué de :

- effets indésirables neuropsychiques : somnolences, fatigues, céphalées, agitations, confusions ; troubles cérébelleux et oculomoteurs tels que sensations vertigineuses, ataxies, nystagmus et diplopies fréquents en début de traitement ou lors d'une augmentation de la dose ;
- troubles digestifs moins fréquents, notamment des nausées ;
- photosensibilisations ;
- troubles cardiovasculaires tels que des troubles du rythme ou de la conduction ;
- hyponatrémies ;
- effets indésirables graves pour lesquels un mécanisme d'hypersensibilité est évoqué. Il peut s'agir d'une association de fièvre, éosinophilie et d'une atteinte de divers organes, isolée ou associée : la peau, avec des atteintes parfois graves telles qu'un syndrome de Lyell ; le système hématologique, avec un risque d'agranulocytose,

- de thrombopénie, d'aplasie médullaire ; le foie, avec un risque d'hépatite ; le rein ; le poumon ; etc. ;
- effets indésirables rares tels que méningites aseptiques, syndromes lupiques ;
- exacerbations paradoxales d'épilepsie ;
- etc.

Les symptômes de surdose sont principalement d'ordre neurologique.

Profil d'effets indésirables de l'acide valproïque

Le profil d'effets indésirables de l'*acide valproïque* est principalement constitué de :

- prises de poids et augmentations de l'appétit ;
- effets indésirables neuropsychiques : somnolences, tremblements, ataxies. Et aussi : syndromes parkinsoniens, pseudodémences, états confusionnels associés ou non à une recrudescence des crises ;
- thrombopénies ;
- troubles de l'hémostase ;
- hyperammoniémies associées à un état stuporeux ou à un coma ;
- aménorrhées, irrégularités menstruelles, œdèmes ;
- atteintes hépatiques d'évolution sévère, parfois mortelles : les patients les plus exposés à ce risque sont les nourrissons et les enfants de moins de 3 ans. Les atteintes hépatiques surviennent dans la plupart des cas dans les 6 premiers mois de traitement ;
- pancréatites ;

Et aussi :

- acnés ;
- énurésies nocturnes chez les enfants ;
- troubles digestifs fréquents, notamment des nausées ;
- rares hyponatrémies ;
- rares atteintes hématologiques (autres que les thrombopénies), cutanées et rénales, anomalies des cheveux ;
- etc.

L'*acide valproïque* est tératogène.

L'incidence des malformations chez des enfants exposés in utero à l'*acide valproïque* est plus élevée que celle observée avec la *carbamazépine*, le *phénobarbital* ou la *lamotrigine* en monothérapie. L'exposition in utero à l'*acide valproïque* expose à des troubles du développement psychomoteur dans l'enfance, et à un risque d'autisme.

Profil d'effets indésirables de la lamotrigine

Le profil d'effets indésirables de la *lamotrigine* est principalement constitué de :

- éruptions cutanées graves dont des syndromes de Lyell et des syndromes de Stevens-Johnson, qui motivent une introduction à doses très progressivement croissantes ;
- réactions d'hypersensibilité, rares atteintes hématologiques, hépatiques, compliquées parfois de défaillances multiviscérales et de coagulations intravasculaires disséminées ;
- troubles digestifs, notamment des nausées ;

- effets indésirables neuropsychiques : somnolences, insomnies, cauchemars, fatigues, céphalées, sensations vertigineuses, tremblements, ataxies, troubles psychiques, troubles visuels, méningites aseptiques ;
- hyponatrémies ;
- etc.

Au premier trimestre de grossesse, il existe un doute quant à un risque de fente orale. Aux deuxième et troisième trimestres de grossesse et près de la naissance, le fœtus et le nouveau-né sont exposés à ses effets indésirables, ce qui fait prévoir des acidoses métaboliques. Le nouveau-né est aussi exposé à une sédation.

Profil d'effets indésirables de la gabapentine et de la prégabaline

Les profils d'effets indésirables de la *gabapentine* et de la *prégabaline* sont principalement constitués de :

- troubles neuropsychiques : somnolences, ataxies, sensations vertigineuses, nervosité, diplopie, nystagmus, paresthésies, céphalées, troubles du comportement, bégaiements, agressivités, idées suicidaires ;
- abus et dépendances ;
- troubles digestifs, notamment des nausées ;
- prises de poids, œdèmes ; et insuffisances cardiaques avec la *prégabaline* ;
- éruptions cutanées et réactions d'hypersensibilité avec la *prégabaline* ;
- atteintes hépatiques ;
- etc.

Des atteintes du champ visuel ont été décrites avec la *prégabaline*.

Profil d'effets indésirables du lévétiracétam

Le profil d'effets indésirables du *lévétiracétam* est principalement constitué de :

- somnolences, fatigues, sensations vertigineuses, ataxies, céphalées, insomnies, nervosité, tremblements, diplopie, paresthésies ;
- dépressions, idées suicidaires ;
- aptitudes émotionnelles, comportements inhabituels, agressivités, colères, anxiétés, hallucinations, confusions, troubles psychotiques (ces effets indésirables sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes).

Et aussi :

- anorexies, diarrhées, nausées, modifications du poids ;
- éruptions cutanées, alopecies ;
- atteintes hépatiques ;
- pancréatites ;
- hyponatrémies ;
- atteintes hématologiques des 3 lignées ;
- etc.

Profil d'effets indésirables de la lévodopa

Le profil d'effets indésirables de la *lévodopa* est principalement constitué de :

- troubles digestifs notamment des nausées ;
- hypotensions artérielles, hypotensions orthostatiques, rares troubles du rythme cardiaque dont des fibrillations auriculaires et rares hypertensions artérielles ;
- troubles psychiques (confusions, hallucinations, délires, excitations psychomotrices, jeux pathologiques, hypersexualités, dépendances) ;
- somnolences excessives et accès soudains de sommeil dans la journée ;
- mouvements anormaux, notamment des dyskinésies et des dystonies, conséquences d'une variation de sensibilité des récepteurs dopaminergiques ;
- mydriases et glaucomes par fermeture de l'angle ;
- hémorragies digestives hautes ;
- pseudosyndromes malins des neuroleptiques à l'arrêt brutal ;
- colorations brun noir des urines, et de la salive ;
- constipations ;
- diminution, peu à peu, de l'efficacité avec l'aggravation de la maladie : chaque dose a un effet plus fugace et des akinésies de fin de dose apparaissent ;
- etc.

- troubles digestifs, notamment des nausées, des constipations ;
- hypotensions artérielles, notamment hypotensions orthostatiques ;
- troubles psychiques : confusions, hallucinations, délires, excitations psychomotrices, troubles compulsifs : jeux pathologiques, hypersexualités, boulimies, achats compulsifs ;
- somnolences excessives et accès soudains de sommeil ;
- fibroses rétropéritonéales et pleuropulmonaires, valvulopathies cardiaques, rapportées avec les dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle, tels que *bromocriptine*, *cabergoline*, *pergolide*, et peut-être *lisuride* ;
- vasoconstrictions avec, entre autres, aggravation de phénomènes de Raynaud avec les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle ; rarement hypertensions artérielles, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux ;
- insuffisance cardiaque avec le *pramipexole* ;
- pseudosyndromes malins des neuroleptiques à l'arrêt brutal ;
- troubles oculaires avec le *pramipexole* ;
- crampes avec la *bromocriptine* ;
- etc.

©Prescrire

Tiré de : "12 Neurologie" et "19 Psychiatrie et troubles psychiques" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Profil d'effets indésirables des agonistes dopaminergiques

Le profil d'effets indésirables des agonistes dopaminergiques est principalement constitué de :

Profils d'effets indésirables de médicaments immunodépresseurs

Profil d'effets indésirables des corticoïdes

Le profil d'effets indésirables des corticoïdes est principalement constitué de :

- troubles hydroélectrolytiques : hypokaliémies, alcaloses métaboliques, rétentions d'eau et de sodium ;
- prises de poids ;
- insuffisances cardiaques congestives, du fait de la rétention d'eau et de sodium ; hypertensions artérielles ; fibrillations auriculaires ;
- hypercorticismes ;
- insuffisances surrénaliennes ;
- diabètes, hyperglycémies, hypercholestérolémies ;
- troubles neuropsychiques : euphories, insomnies, excitations, confusions, manies, dépressions, convulsions ;
- myopathies, atrophies musculaires ;
- dysphonies avec les corticoïdes inhalés, en l'absence de candidose oropharyngée, liées à des modifications

des cordes vocales (myopathies locales ou modifications muqueuses) ;

- ostéoporoses, ostéonécroses aseptiques des têtes fémorales, ostéonécroses de la mâchoire.

Et aussi :

- troubles cutanés : acnés, purpuras, ecchymoses, hypertrichoses, retards de cicatrisation, vergetures, atrophies ;
- modifications de la répartition corporelle des graisses ;
- troubles oculaires : glaucomes à angle ouvert et cataractes (postérieures) ;
- immunodépresseurs exposant aux infections bactériennes (dont la tuberculose), virales, parasitaires ou mycosiques (candidoses locales pour les corticoïdes inhalés par exemple) ;
- irrégularités menstruelles ;
- troubles thromboemboliques ;
- pancréatites ;
- troubles de la croissance des enfants ;

- hypertensions intracrâniennes bénignes ;
- hoquets avec la *dexaméthasone* et la *bétaméthasone* ;
- rares réactions d'hypersensibilité ;
- etc.

La réalité d'un risque accru d'ulcérations gastroduodénales sous corticoïdes a été discutée ; s'il existe, ce risque est faible, et le risque d'hémorragie digestive haute lié aux corticoïdes aussi.

Les corticoïdes inhalés, administrés par voie nasale, ou appliqués sur la peau, etc., exposent à un passage systémique moindre, mais ils ne mettent pas à l'abri des effets indésirables classiques des corticoïdes. Des insuffisances surrénaliennes, des glaucomes à angle ouvert, des cataractes ont été rapportés avec des corticoïdes inhalés.

La *fluticasone* inhalée semble plus souvent en cause que d'autres corticoïdes inhalés dans des effets indésirables locaux et des insuffisances surrénaliennes. La *fluticasone* inhalée a été associée à un surcroît de pneumopathies chez des patients atteints de BPCO.

Au cours du premier trimestre de la grossesse, les corticoïdes ne semblent pas augmenter le risque de malformations. Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse et près de la naissance, les corticoïdes à fortes doses augmentent le risque de petits poids de naissance et de prématurités. Près de la naissance, les corticoïdes exposent à des retards de cicatrisation des plaies, à une hypertension artérielle et à une rétention hydrosodée maternelle ; à des hypokaliémies, à une diminution de l'immunité et à des insuffisances surrénaliennes chez la mère et le nouveau-né.

Profil d'effets indésirables de la ciclosporine et du tacrolimus

Le profil d'effets indésirables de la *ciclosporine* et du *tacrolimus* est principalement constitué de :

- effets indésirables communs aux immunodépresseurs : augmentation des infections et des cancers notamment des lymphomes ;
- insuffisances rénales dose-dépendantes et généralement réversibles après réduction de la dose (des lésions rénales s'installent parfois à long terme) ;
- hypertensions artérielles dose-dépendantes non liées à l'insuffisance rénale, tachycardies ;
- tremblements, ataxies, confusions, convulsions, céphalées, paresthésies, encéphalopathies, cécités corticales, neuropathies périphériques ;
- hyperkaliémies, hypomagnésémies ;
- hyperuricémies ;
- hyperglycémies.

Et aussi :

- troubles digestifs ;
- pilosités excessives et rares alopecies ;
- durcissements des traits du visage avec la *ciclosporine* ; éruptions acnéiformes avec le *tacrolimus* ;
- atteintes hépatiques ;
- hyperplasies gingivales ;
- hypertensions intracrâniennes bénignes ;
- crampes ;
- myalgies, myopathies, rhabdomyolyses ;

- hyperlipidémies ;
- rares anémies, thrombopénies, leucopénies ; la *ciclosporine* et le *tacrolimus* ont une myélotoxicité faible ;
- etc.

Le *tacrolimus* expose aussi à des anomalies cardiaques telles que des cardiomyopathies hypertrophiques et des insuffisances cardiaques.

Le *tacrolimus* expose davantage à des troubles neurologiques et à un diabète. La *ciclosporine* expose davantage à des hypertensions artérielles, des dyslipidémies, des hyperplasies gingivales et des pilosités excessives.

Le *tacrolimus* en application cutanée est absorbé de façon très variable selon les patients et selon les conditions au moment de l'application. Cela expose à des effets indésirables à distance de fréquence variable selon les patients et les situations. Le *tacrolimus* en application cutanée expose à des risques de cancers, notamment de lymphomes.

La *ciclosporine* par voie oculaire expose à des risques d'infections oculaires, et peut-être à des cancers oculaires et péri-oculaires.

Profil d'effets indésirables de l'acide mycophénolique

Le profil d'effets indésirables de l'*acide mycophénolique* est principalement constitué de :

- troubles digestifs : diarrhées et vomissements ;
- hémorragies digestives et perforations ;
- leucopénies, agranulocytoses, thrombopénies, anémies, aplasies de la lignée rouge, aplasies médullaires ;
- asthénies, céphalées, insomnies, paresthésies, tremblements ;
- fièvres ;
- nécroses tubulaires rénales, hématuries ;
- hypo- ou hypertensions artérielles ;
- hyperglycémies ;
- éruptions cutanées, acnés, alopecies ;
- réactions d'hypersensibilité ;
- pneumopathies interstitielles ;
- ainsi que des effets indésirables communs aux immunodépresseurs : augmentation des infections et des cancers notamment des lymphomes ;
- etc.

L'*acide mycophénolique* expose à des avortements spontanés chez environ la moitié des femmes enceintes exposées, et à des malformations chez environ un quart des enfants exposés in utero, notamment au niveau des oreilles, des yeux, de la face (fentes labiopalatines), des doigts (polydactylies, syndactylies), de l'œsophage (atrésies), du cœur, des reins, ou du système nerveux (spina bifida).

Profil d'effets indésirables du méthotrexate

Le profil d'effets indésirables du *méthotrexate* à faible dose est principalement constitué de :

- stomatites ulcéreuses, nausées et douleurs abdominales (ulcérations buccales et diarrhées sont des signes de surdose) ; ulcérations digestives ; perforations intestinales ;
- atteintes hématologiques : agranulocytoses, thrombopénies, anémies ;
- atteintes hépatiques aiguës à forte dose ou chroniques à dose plus faible et au long cours, avec cirrhose et fibrose hépatique ;
- diminutions de la résistance aux infections ;
- insuffisances rénales, nécroses tubulaires ;
- pneumopathies interstitielles ;
- atteintes cutanées : acnés, ecchymoses, ulcérations, troubles de la cicatrisation ;
- photosensibilisations ;
- alopecies ;
- irritations oculaires ;
- convulsions ;
- et aussi : anémies mégaloblastiques, ostéoporoses, diabètes, arthralgies, nécroses des tissus mous et osseuses, anaphylaxies ;
- etc.

Les cytotoxiques sont cancérogènes.

Le *méthotrexate* est tératogène. Le *méthotrexate*, même à faibles doses, expose à une augmentation de malformations de l'enfant à naître.

La surdose de *méthotrexate* a des conséquences cliniques graves voire mortelles. Les symptômes sont des ulcérations buccales, des atteintes hématopoïétiques, des atteintes hépatiques, des insuffisances rénales, des troubles digestifs, cutanéomuqueux et pulmonaires.

Une cause fréquente de surdose est la prise quotidienne de la dose prévue pour une prise par semaine.

À forte dose utilisée en cancérologie, le *méthotrexate* expose aux effets indésirables généraux des cytotoxiques.

L'*acide folique* s'oppose à la toxicité immédiate du *méthotrexate* sur la moelle osseuse et constitue l'antidote en cas de surdose.

Profil d'effets indésirables des anti-TNF alpha

Le profil d'effets indésirables des anti-TNF alpha est principalement constitué de :

- nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, fatigues, sensations vertigineuses, céphalées et douleurs dorsales ;
- diminutions de la résistance aux infections notamment pulmonaires et urinaires, infections opportunistes dont la tuberculose; réactivation d'hépatite B ;
- insuffisances cardiaques ;
- augmentations de la fréquence des lymphomes ;
- atteintes hépatiques (notamment l'*infliximab*) ;
- syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell ;
- atteintes hématologiques : agranulocytoses, thrombopénies, anémies, aplasies ;
- troubles auto-immuns : anticorps antinucléaires et syndromes lupiques ; aggravations de maladies démyélinisantes : sclérose en plaques, neuropathies optiques ; maladies inflammatoires de l'intestin ; psoriasis ;
- pneumopathies interstitielles ;
- troubles neuropsychiques (*golimumab*) ;
- l'*infliximab* est administré par voie intraveineuse et cause des réactions aiguës : fièvres, frissons, prurits, urticaires, dyspnées, douleurs thoraciques, hypotensions ou hypertensions artérielles ; et réactions retardées 3 jours à 12 jours après la perfusion : myalgies, arthralgies, fièvres, éruptions cutanées ; des anticorps anti-*infliximab* apparaissent parfois et sont associés avec une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité ;
- réactions aux sites d'injections de l'*étanercept* ou de l'*adalimumab* : érythèmes, prurits, douleurs, œdèmes ; réactions d'hypersensibilité ; anticorps anti-*étanercept* ou anti-*adalimumab* ;
- des syndromes inflammatoires de reconstitution immunitaire ont été observés après l'arrêt des anti-TNF alpha ;
- troubles cardiovasculaires avec le *golimumab*, via un effet dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF avec effet anti-angiogénèse) ;
- etc.

©Prescrire

Tiré de : "10-1. Patients greffés", "18-1. Patients asthmatiques ou bronchitiques chroniques", "20-1. Patients ayant une polyarthrite rhumatoïde"
Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

La rédaction Prescrire

Un travail d'équipe traduit par
la signature collective "©Prescrire"

Profils d'effets indésirables de médicaments cardiovasculaires

Profil d'effets indésirables des diurétiques

Le profil d'effets indésirables communs aux diurétiques est principalement constitué de :

- troubles électrolytiques : hyponatrémies, déshydratations ;
- douleurs musculaires et crampes ;
- hypotensions artérielles ;
- insuffisances rénales ;
- troubles digestifs ;
- céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies ;
- rares réactions d'hypersensibilité ;
- etc.

Au cours de la grossesse, les diurétiques exposent à des déséquilibres hydroélectrolytiques et à une hypoperfusion placentaire avec des conséquences délétères pour l'enfant à naître.

Thiazidiques et diurétiques de l'anse

Les effets indésirables propres aux diurétiques thiazidiques et aux diurétiques de l'anse sont principalement :

- hypokaliémies ;
- troubles métaboliques : hyperglycémies, hyperuricémies avec crises de goutte ;
- hypercalcémies ;
- photosensibilisations ;
- insuffisances d'érection ;
- alcaloses hypochlorémiques.

Particularité des diurétiques thiazidiques

Diminution de l'excrétion urinaire du calcium.

Particularités des diurétiques de l'anse

Augmentation de l'excrétion urinaire du calcium, hypocalcémie et néphrocalcinose ; acouphènes et surdité.

Diurétiques hyperkaliémisants

Les effets indésirables propres aux diurétiques hyperkaliémisants sont surtout :

- hyperkaliémies et leurs conséquences cardiaques ;
- gynécomasties, troubles menstruels, troubles sexuels avec la *spironolactone*, le *cannénoate de potassium*, la *cannénone* et l'*éplérénone* du fait de leur effet antiandrogène ;
- lithiases des voies urinaires, hyperuricémies avec le *triamtérène* ;
- effet antifolique avec le *triamtérène* ;
- hémorragies digestives hautes avec la *spironolactone*.

Profil d'effets indésirables des IEC et des sartans

Le profil d'effets indésirables des IEC est principalement constitué de :

- hypotensions artérielles ;

- sensations vertigineuses, fatigues, céphalées, paresthésies ;
- troubles digestifs ;
- hyperkaliémies, hyponatrémies ;
- insuffisances rénales ;
- atteintes cutanées, photosensibilités ;
- angioœdèmes ;
- toux ;
- hypoglycémies ;
- troubles du goût ;
- crampes ;
- rares neutropénies, agranulocytoses, thrombopénies et anémies ;
- rares stomatites, pancréatites, atteintes hépatiques ;
- etc.

Le profil d'effets indésirables des sartans est peu différent de celui des IEC. La toux semble moins fréquente.

Un surcroît de cancers est apparu dans une méta-analyse d'essais cliniques ayant évalué des sartans.

Un surcroît de mortalité cardiovasculaire est apparu dans 2 essais cliniques à long terme chez des diabétiques de type 2 traités par l'*olmésartan* versus placebo. Des entéropathies chroniques graves avec des diarrhées ont été observées avec l'*olmésartan*.

Les médicaments agissant directement sur le système rénine-angiotensine tels que les IEC, les sartans ou l'*aliskirène* ont des effets indésirables fœtaux établis au cours des deux derniers trimestres de la grossesse : hypotension artérielle, anurie, insuffisance rénale, oligoamnios, mort fœtale.

Profil d'effets indésirables des inhibiteurs calciques

Le profil d'effets indésirables des inhibiteurs calciques est principalement constitué de :

- troubles liés à la vasodilatation périphérique surtout pour les dihydropyridines : céphalées, sensations vertigineuses, bouffées de chaleur, œdèmes des chevilles, prises de poids, hypotensions artérielles ;
- troubles digestifs, reflux gastro-œsophagiens, constipations ;
- troubles de la conduction intracardiaque, blocs auriculoventriculaires, bradycardies, insuffisances cardiaques particulièrement pour le *diltiazem* et le *vérapamil* ;
- angors, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux liés à une hypotension excessive ;
- tachycardies pour certaines dihydropyridines ; bradycardies pour le *diltiazem* et le *vérapamil* ;
- accroissements des gencives ;
- atteintes cutanées (dont éruptions acnéiformes avec le *diltiazem*) ;
- rares atteintes hépatiques ;

- troubles mictionnels ;
- gynécomasties ;
- rares syndromes parkinsoniens ;
- crampes avec la *nifédipine* ;
- etc.

Pour mémoire le *bépridil* a aussi les effets indésirables des antiarythmiques de classe I.

Profil d'effets indésirables des bêtabloquants

Le profil d'effets indésirables des bêtabloquants est principalement constitué de :

- insuffisances cardiaques, ralentissements de la conduction, bradycardies, hypotensions artérielles ;
- bronchospasmes, liés au blocage des récepteurs bêta-2 des muscles lisses bronchiques, exposant les patients asthmatiques ou atteints d'un syndrome obstructif à une dyspnée sévère voire mortelle ;
- extrémités froides, exacerbations d'un phénomène de Raynaud ;
- céphalées, asthénies, dépressions, sensations vertigineuses, hallucinations voire troubles psychotiques, confusions, troubles du sommeil y compris des cauchemars ;
- troubles digestifs, dont des diarrhées ;

Et aussi :

- rares hypoglycémies, modifications lipidiques ;
- angors, mort subites, en cas de sevrage brutal ;
- troubles de l'érection ;
- rares paresthésies, neuropathies périphériques, arthralgies, crampes, atteintes musculaires ;
- rares pneumopathies, fibroses pulmonaires, pleurésies ;
- etc.

Le *sotalol*, du fait de propriétés particulières, partage aussi les risques d'interactions des antiarythmiques et n'est pas un médicament de l'hypertension artérielle.

Profil d'effets indésirables des dérivés nitrés

Le profil d'effets indésirables des dérivés nitrés est principalement constitué de :

- bouffées de chaleur liées à la vasodilatation cutanée ;
- sensations vertigineuses ;
- hypotensions artérielles, tachycardies réflexes et syncopes ;
- céphalées ;
- etc.

En cas de surdose apparaissent : des vomissements, une agitation, une vision trouble, une hypotension artérielle, parfois sévère, des syncopes, et rarement une cyanose, et une méthémoglobinémie, des troubles respiratoires puis une bradycardie.

Profil d'effets indésirables de l'ivabradine

Le profil d'effets indésirables de l'*ivabradine* est principalement constitué de :

- troubles visuels : éclairs lumineux (phosphènes), visions troubles ; effets sur la fonction rétinienne dont les conséquences ne sont pas connues ;
- bradycardies parfois sévères, troubles de la conduction, blocs auriculoventriculaires, accidents cardiovasculaires dont des infarctus du myocarde ;
- extrasystoles ventriculaires et supraventriculaires et fibrillations auriculaires, allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, torsades de pointes ;
- autres troubles du rythme cardiaque.

Et aussi :

- troubles digestifs : nausées, constipations, diarrhées ;
- céphalées, sensations vertigineuses ;
- dyspnées ;
- crampes ;
- hyperuricémies, hyperéosinophilies, augmentations de la créatininémie ;
- etc.

Une augmentation du risque de mort d'origine cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde dans un sous-groupe de patients atteints d'angor symptomatique a été mise en évidence avec l'*ivabradine* dans un essai randomisé en double aveugle versus placebo.

Profil d'effets indésirables de l'amiodarone et de la dronédarone

Le profil d'effets indésirables de l'*amiodarone* est principalement constitué de :

- bradycardies, arrêts sinusaux et troubles de la conduction ;
- troubles du rythme ventriculaire et rares torsades de pointes ;
- insuffisances cardiaques ;
- hypothyroïdies ou hyperthyroïdies ;
- pneumopathies interstitielles et fibroses pulmonaires ;
- dépôts cornéens ;
- photosensibilités, colorations bleu-gris de la peau ;
- hypertensions intracrâniennes bénignes, neuropathies périphériques, paresthésies, myopathies, ataxies, tremblements, sensations vertigineuses, cauchemars, céphalées, insomnies, fatigues ;
- neuropathies optiques ;
- hépatites et cirrhoses ;
- anémies hémolytiques, aplasies médullaires ;
- nausées, vomissements, goûts métalliques ;
- épидидymites ;
- etc.

Le profil d'effets indésirables de la *dronédarone* semble proche de celui de l'*amiodarone* mais qualitativement différent : plus de troubles digestifs et probablement hépatiques mais moins de troubles thyroïdiens, de troubles neurologiques. Il est moins connu du fait du plus faible recul d'utilisation.

Un essai clinique dans la fibrillation auriculaire permanente versus placebo a été arrêté du fait d'un excès de mortalité et d'événements cardiovasculaires sous

dronédarone (notamment les accidents vasculaires cérébraux et les insuffisances cardiaques).

Profil d'effets indésirables des antivitamine K

Le profil d'effets indésirables des antivitamine K est principalement constitué de :

- saignements et hémorragies ;
- accidents immunoallergiques atteignant divers organes, surtout avec la *fluindione* ;
- nécroses cutanées localisées ;
- rares vascularites et atteintes hépatiques ;
- etc.

Les symptômes de surdose sont des hémorragies d'intensités très diverses, allant d'ecchymoses ou d'épistaxis, à des hémorragies mortelles.

Les antivitamine K sont tératogènes et exposent le fœtus et le nouveau-né, au moment de la naissance, à des hémorragies intracérébrales.



MESURES À PRENDRE. Toute modification des conditions cliniques, maladie intercurrente, insuffisance rénale ou hépatique, introduction d'un médicament et arrêt d'un médicament (y compris de phytothérapie), changement de régime alimentaire chez un patient traité par antivitamine K justifie une surveillance particulière de l'INR.

Les interactions médicamenteuses qui conduisent à une modification de l'INR sont facilement gérées par la surveillance de l'INR. Il n'en est pas de même pour des interactions qui conduisent à des événements imprévisibles tels qu'une hémorragie liée à un ulcère provoqué par un AINS.

Il est généralement conseillé, chaque fois qu'un autre médicament est débuté, modifié ou supprimé, de mesurer l'INR 3 jours à 4 jours après chaque modification. Pour la plupart des médicaments, après l'arrêt d'un médicament, il est conseillé une autre mesure de l'INR au bout de 8 jours. Parfois, les conséquences sur l'INR se manifestent après un plus long délai. C'est le cas des médicaments à longue demi-vie d'élimination plasmatique tels que l'amiodarone. C'est aussi le cas des inducteurs enzymatiques dont l'induction est lente à se mettre en place et à disparaître ; l'effet inducteur est variable selon la puissance de l'inducteur, il peut mettre 2 à 3 semaines pour se développer pleinement, et de même pour régresser après l'arrêt de la prise.

Profil d'effets indésirables du dabigatran

Le profil d'effets indésirables du *dabigatran* est principalement constitué de :

- saignements : on ne connaît pas d'antidote du *dabigatran*.

Et aussi :

- élévations des transaminases hépatiques ;
- ulcérations œsophagiennes et autres localisations digestives liées à l'enveloppe des gélules ;
- sécrétions des plaies ;

- surcroît d'infarctus du myocarde par rapport à la *warfarine* ;
- etc.

Profil d'effets indésirables du rivaroxaban, de l'apixaban et de l'édoxaban

Le profil d'effets indésirables du *rivaroxaban*, de l'*apixaban* et de l'*édoxaban* est principalement constitué de :

- saignements : on ne connaît pas d'antidote du *rivaroxaban*, ni de l'*apixaban*, ni de l'*édoxaban* ;
- nausées, vomissements, constipations, diarrhées, sécheresses buccales ;
- augmentations des transaminases hépatiques, ictères ;
- éruptions cutanées et prurits ;
- hypotensions artérielles, tachycardies ;
- œdèmes ;
- insuffisances rénales ;
- thrombocytoses ;
- syncopes ;
- douleurs des extrémités, céphalées, sensations vertigineuses ;
- sécrétions de la plaie opératoire ;
- etc.

Des études chez l'Animal ont montré une toxicité embryofœtale.

Profil d'effets indésirables du clopidogrel, du prasugrel et de la ticlopidine

Le profil d'effets indésirables du *clopidogrel* et de la *ticlopidine* est principalement constitué de :

- troubles digestifs surtout à type de diarrhées, troubles du goût ;
- éruptions cutanées dont des syndromes de Stevens-Johnson ;
- hémorragies ;
- troubles hématologiques : agranulocytoses, aplasies médullaires, neutropénies, purpuras thrombopéniques thrombotiques, thrombopénies ;
- maladies sériques ;
- pneumopathies interstitielles ;
- hémophilies acquises ;
- hépatites ;
- etc.

Le profil d'effets indésirables du *prasugrel* est moins bien connu que celui du *clopidogrel* dont il est très proche.

La *ticlopidine* a un profil d'effets indésirables moins favorable que celui du *clopidogrel* notamment en termes hématologiques. Il n'y a pas de raison de prescrire de nouveaux traitements par la *ticlopidine*.

Profil d'effets indésirables des statines

Le profil d'effets indésirables des statines est principalement constitué de :

- troubles digestifs fréquents ;

- céphalées, sensations vertigineuses, insomnies, visions troubles, troubles du goût ;
- crampes, atteintes musculaires, rhabdomyolyses, atteintes tendineuses ;
- augmentations des transaminases, justifiant un bilan hépatique avant traitement et une surveillance pendant le traitement jusqu'à 1 an après la dernière augmentation de dose, rares hépatites ;
- éruptions cutanées ;
- diabètes avec la *rosuvastatine* ;
- rares pancréatites, polyneuropathies périphériques, pneumopathies interstitielles et fibroses pulmonaires ;
- réactions d'hypersensibilité ;
- etc.

Il existe un doute sur un surcroît d'insuffisances rénales avec la *rosuvastatine*. Quelques observations de malformations congénitales alertent sur un effet tératogène des statines.

Les effets indésirables à long terme des statines, notamment sur la croissance des enfants, sont mal connus.

Profil d'effets indésirables des fibrates

Le profil d'effets indésirables des fibrates est principalement constitué de :

- troubles digestifs fréquents ;
- céphalées, sensations vertigineuses, fatigues, visions troubles, insomnies, impuissances, troubles du goût ;
- éruptions cutanées, prurits, photosensibilisations, alopecies ;
- thrombopénies, anémies, leucopénies ;
- hypoglycémies ;
- augmentations des transaminases ;
- lithiases biliaires ;
- insuffisances rénales aiguës et chroniques, le *gemfibrozil* semblant peu ou pas impliqué ;
- crampes, atteintes musculaires et rhabdomyolyses ;
- etc.

Un essai à long terme a montré une surmortalité sous *clofibrate*, liée à plusieurs maladies, dont des cancers.

©Prescrire

Tiré de : "2. Cardiologie" Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Profil d'effets indésirables de médicaments du diabète de type 2

Profil d'effets indésirables des insulines

Le profil d'effets indésirables de l'*insuline* est principalement constitué de :

- hypoglycémies ;
- prises de poids ;
- lipodystrophies aux points d'injection ;
- hypersensibilités locales ou, rarement, générales ;
- hypokaliémies ;
- etc.

Il est plausible que les insulines, notamment l'*insuline glargine*, augmentent faiblement la fréquence de survenue des cancers.

L'hypothèse d'une augmentation du risque cardiovasculaire avec l'*insuline dégludec* par rapport aux autres insulines a été évoquée.

Profil d'effets indésirables de la metformine

Le profil d'effets indésirables de la *metformine* est principalement constitué de :

- troubles digestifs très fréquents, surtout en début de traitement et dose-dépendants : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, goûts métalliques dans la bouche, pertes de poids ; diarrhées décrites comme explosives avec incontinence fécale apparaissant parfois à distance de la mise en route du traitement ;

- acidoses lactiques exceptionnelles, mais parfois mortelles, favorisées par l'accumulation de la *metformine*. Les facteurs de risque d'acidose lactique sont une déshydratation, une insuffisance rénale ou une affection aiguë intercurrente susceptible d'altérer la fonction rénale, une insuffisance cardiaque ou respiratoire, un infarctus du myocarde récent, une insuffisance hépatique, une alcoolisation intense aiguë, une intervention chirurgicale ;
- diminutions de l'absorption de la vitamine B12 d'où risques d'anémie macrocytaire, voire de neuropathie, de troubles cognitifs, etc.

Profil d'effets indésirables des sulfamides hypoglycémifiants

Le profil d'effets indésirables des sulfamides hypoglycémifiants est principalement constitué de :

- hypoglycémies dose-dépendantes. Tout patient traité par un sulfamide hypoglycémifiant est exposé à un risque d'hypoglycémie. Les sulfamides hypoglycémifiants à longue durée d'action exposent davantage à ce risque, tel le *glipizide* à libération prolongée. *Glibenclamide*, *gliclazide*, *glimépiride* et *glipizide* (à libération non modifiée) ont des durées d'action atteignant environ 24 heures ;
- prises de poids ;
- troubles digestifs peu fréquents ;
- rares atteintes cutanées, hématologiques, hépatiques ;

- hyponatrémies ;
- effet dit antabuse ;
- etc.

Profil d'effets indésirables de l'exénatide, du liraglutide, du dulaglutide et du lixisénatide

Les profils d'effets indésirables des agonistes des récepteurs du GPL-1 : *exénatide*, *liraglutide*, *dulaglutide* et *lixisénatide*, sont principalement constitués de :

- ralentissement de la vidange gastrique, nausées dose-dépendantes notamment en début de traitement, vomissements, diarrhées, dyspepsies, diminutions de l'appétit, reflux gastro-œsophagiens ;
- obstructions intestinales ;
- insuffisances rénales ;
- pertes de poids excessives qui exposent à des lithiases biliaires ;
- pancréatites.

Et aussi :

- nervosités, sensations vertigineuses, céphalées, asthénies ;
- hyperhidroses ;
- éruptions cutanées et avec l'*exénatide* hypersensibilités ;
- etc.

Des cancers du pancréas et de la thyroïde, des goitres, des hypersensibilités et l'apparition d'anticorps anti-agonistes des récepteurs du GPL-1 ont aussi été rapportés. Des augmentations transitoires de la fréquence cardiaque, et des troubles du rythme cardiaque ont été rapportés avec le *lixisénatide* et le *dulaglutide*.

Profil d'effets indésirables de la sitagliptine, de la vildagliptine, de la saxagliptine, de la linagliptine et de l'alogliptine

Le profil d'effets indésirables des gliptines est encore mal connu. Certains effets indésirables des gliptines qui sont des inhibiteurs du catabolisme des incrétines sont communs avec l'*exénatide*, le *liraglutide* et le *lixisénatide*, des agonistes des récepteurs du GLP-1. Le GLP-1 est une hormone de la famille des incrétines.

Les profils d'effets indésirables de la *sitagliptine*, de la *vildagliptine*, de la *saxagliptine*, de la *linagliptine* et de l'*alogliptine* sont principalement constitués de :

- réactions d'hypersensibilité graves dont des anaphylaxies et des syndromes de Stevens-Johnson ;
- céphalées ;
- nausées et constipations ;
- augmentations de la créatininémie, insuffisances rénales ;

- infections, notamment urinaires et des voies respiratoires hautes ;

Et aussi :

- dépressions ;
- myalgies, douleurs articulaires ;
- œdèmes périphériques ;
- éruptions cutanées, pemphigoïdes bulleuses ;
- pancréatites ;
- atteintes hépatiques avec la *saxagliptine* et l'*alogliptine* ;
- obstructions intestinales ;
- etc.

Des cancers du pancréas ont été rapportés sous *sitagliptine*.

La *vildagliptine* expose à des atteintes hépatiques et des troubles de la conduction intracardiaque.

La *saxagliptine* expose à des lymphopénies. Un risque accru de fractures osseuses est vraisemblable sous *saxagliptine*.

Dans un vaste essai, un surcroît d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec la *saxagliptine* a été observé chez des patients à risque cardiovasculaire élevé par rapport au placebo.

Profil d'effets indésirables de la dapagliflozine, de la canagliflozine et de l'empagliflozine

Le profil d'effets indésirables de la *dapagliflozine*, de la *canagliflozine* et de l'*empagliflozine*, encore mal connu, est principalement constitué de :

- infections urinaires et génitales, vulvovaginites et balanites (liées à la présence de sucre dans les urines) ;
- insuffisances rénales ;
- acidocétoses.

Et aussi :

- hypotensions artérielles (liées à une augmentation de la diurèse et à une hypovolémie) ;
- augmentations de l'hématocrite avec ses risques thromboemboliques (liées à l'hypovolémie) ;
- un doute sur une augmentation des cancers de la vessie, du sein et de la prostate ;
- un doute sur une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires en début de traitement ;
- un doute sur des fractures liées à des troubles de la minéralisation osseuse ;
- un doute sur des atteintes hépatiques ;
- un doute sur une augmentation du risque d'amputations des orteils, en particulier avec la *canagliflozine* ;
- etc.

Pendant la grossesse, la *dapagliflozine* expose le fœtus à une toxicité rénale.

©Prescrire

Tiré de : "4-1. Patients diabétiques" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Profil d'effets indésirables de médicaments antibiotiques

Profil d'effets indésirables de l'amoxicilline

Le profil d'effets indésirables de l'*amoxicilline* est principalement constitué de :

- diarrhées, dont certaines liées à des colites pseudo-membraneuses et à des candidoses, qui sont des effets indésirables communs aux antibiotiques ;
- réactions d'hypersensibilité, notamment des urticaires et autres éruptions cutanées, dont de rares éruptions bulleuses, et aussi des œdèmes de Quincke et des chocs anaphylactiques ;
- éruptions cutanées maculopapuleuses dont le mécanisme n'est pas forcément immunoallergique, et plus fréquentes en cas de mononucléose infectieuse ;
- nausées, vomissements ;
- rares néphrites interstitielles, atteintes hématologiques et hépatiques ;
- etc.

Les pénicillines à forte dose allongent le temps de saignement et diminuent l'agrégation plaquettaire, d'où un risque d'hémorragie ; à très forte dose, elles causent des troubles neurologiques centraux, dont des convulsions.

L'*acide clavulanique* expose à des cholestases et à des hépatites ce qui fait restreindre son utilisation à des infections probablement résistantes à l'*amoxicilline* et pour une durée de moins de deux semaines.

Les pénicillines ne sont pas tératogènes et elles n'exposent pas de manière prévisible à des effets indésirables notables.

Profil d'effets indésirables des céphalosporines

Le profil d'effets indésirables des céphalosporines est similaire à celui des pénicillines et est principalement constitué de :

- réactions d'hypersensibilité : 10 % à 20 % des patients ayant une hypersensibilité aux pénicillines ont une hypersensibilité aux céphalosporines ;
- neutropénies, anémies hémolytiques ;
- maladies sériques liées au *céfactor*, surtout chez les enfants ;
- saignements liés à une hypoprothrombinémie ou à des altérations plaquettaires liées aux céphalosporines ayant une chaîne N-méthylthiotétrazole : le *céfamandole*, la *cefbutopérazone*, le *cefménoxime*, le *cefmétazole*, le *céfonicide*, la *céfopérazone*, le *céforanide*, le *céfotétan*, le *cefpiramide*, le *latamoxef* ; ainsi que la *céfazoline*, le *céfixime*, et la *ceftriaxone* dont la structure chimique est un peu différente ;
- atteintes rénales notamment avec la *céfalotine*, la *ceftaroline* ;
- atteintes hépatiques ;
- convulsions et autres troubles neurologiques en cas de fortes doses ;

- troubles digestifs, diarrhées, nausées, vomissements, colites pseudomembraneuses ;
- effet dit antabuse lié aux céphalosporines ayant une chaîne N-méthylthiotétrazole ;
- lithiases biliaires avec la *ceftriaxone*, qui a une élimination biliaire particulièrement importante, et lithiases rénales, avec la *ceftriaxone* ;
- précipitation de la *ceftriaxone* lors d'association avec du calcium ou des médicaments contenant du calcium ;
- hyperbilirubinémies avec la *ceftriaxone*, qui déplace la bilirubine liée à l'albumine ;
- troubles du rythme cardiaque avec le *céfotaxime* notamment quand l'injection est trop rapide ;
- troubles du goût avec le *ceftobiprole médocaril* ;
- surmortalité avec le *céfépime*, de cause non élucidée ;
- etc.

Au premier trimestre de grossesse, les bêta-lactamines n'exposent pas à un effet tératogène. Aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, il n'y a pas d'effets indésirables notables prévisibles. Près de la naissance, le nouveau-né est exposé à un risque d'ictère nucléaire et à des hémorragies avec les céphalosporines suivantes : *ceftriaxone*, *céfamandole*, *cefménoxime*, *céfopérazone*, *céfazoline* et *céfixime*.

Profil d'effets indésirables des macrolides

Le profil d'effets indésirables de l'*érythromycine* est principalement constitué de :

- troubles digestifs dose-dépendants, liés à une augmentation de la motricité intestinale : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées ;
- rares colites pseudomembraneuses ;
- ototoxicités réversibles et dose-dépendantes ;
- allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et troubles du rythme cardiaque, surtout à forte dose par voie intraveineuse.

Et aussi :

- rares pancréatites ;
- rares éruptions cutanées ;
- troubles neuropsychiques ;
- rares atteintes hépatiques ;
- sténoses du pylore en cas d'exposition en fin de grossesse ou durant les premiers jours de vie ;
- etc.

Les autres macrolides sont plutôt moins bien connus et semblent partager ce profil d'effets indésirables avec quelques particularités. La *télithromycine* expose ainsi à :

- des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme aux doses usuelles par voie orale ;
- des atteintes hépatiques sévères ;
- des troubles du goût et de l'odorat ;
- des aggravations de myasthénie ;

- des troubles visuels liés à des troubles de l'accommodation ;
- des pertes de connaissance ;
- etc.

La *pristinamycine* expose à des troubles cutanés dont des syndromes de Lyell et des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, et à des hypersensibilités dont des chocs anaphylactiques.

Profil d'effets indésirables des fluoroquinolones

Le profil d'effets indésirables des fluoroquinolones est principalement constitué de :

- effets indésirables neuropsychiques : céphalées, sensations vertigineuses, insomnies, convulsions, confusions, hallucinations, tentatives de suicide, diplopies ;
- photosensibilisations ;
- tendinopathies avec ruptures tendineuses ;
- troubles musculosquelettiques persistants ;
- neuropathies périphériques ;
- allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et torsades de pointes, malaises, syncopes et morts subites par fibrillation ventriculaire particulièrement avec la *moxifloxacin* ;
- hypoglycémies et hyperglycémies ;
- lésions articulaires observées chez des animaux en période de croissance, qui ont conduit par prudence à restreindre l'utilisation chez les enfants, les adolescents et pendant la grossesse et l'allaitement ;
- insuffisances rénales ;
- cristalluries en cas d'urine à pH neutre ou alcalin (*ciprofloxacin*) ;
- atteintes hépatiques et réactions cutanées bulleuses pour la *moxifloxacin* ;
- colites pseudomembraneuses ;
- etc.

Un risque de décollement de rétine est évoqué, ainsi que des anévrismes et des dissections aortiques.

Au premier trimestre de grossesse, la *norfloxacin* et la *ciprofloxacin* sont les fluoroquinolones les plus étudiées et les données ne montrent pas de signal notable. Aux deuxième et troisième trimestres de grossesse et près de la naissance, les fluoroquinolones exposent peut-être à des lésions articulaires. Les fluoroquinolones exposent les fœtus déficitaires en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) à des hémolyses.

Profil d'effets indésirables des cyclines

Le profil d'effets indésirables des cyclines est principalement constitué de :

- troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées ;
- ulcérations œsophagiennes, glossites, stomatites, dysphagies ;
- photosensibilisations ;
- hypertensions intracrâniennes ;
- colorations des dents ou hypoplasie de l'émail chez les enfants de moins de 8 ans et les fœtus exposés à partir du 2^e trimestre de la grossesse ;

Et aussi :

- pigmentations de la peau, des muqueuses, des conjonctives, surtout avec la *minocycline* ;
- myopies transitoires ;
- acouphènes, vertiges, diminutions de l'audition avec la *minocycline* ;
- rares réactions d'hypersensibilité cutanées, angio-œdèmes, pancréatites, etc., et atteintes des lignées sanguines ; les réactions d'hypersensibilité sont particulièrement graves et fréquentes sous *minocycline* ;
- pneumopathies interstitielles ;
- exacerbations d'un lupus érythémateux préexistant ;
- lupus induits et pseudo-maladies sériques associant fièvres, éruptions cutanées, atteintes articulaires, avec la *minocycline* ;
- candidoses et colites à *Clostridium difficile* ;
- rares aggravations d'insuffisances rénales, insuffisances rénales aiguës ;
- hépatites ;
- etc.

Profil d'effets indésirables de la fosfomycine trométamol

Le profil d'effets indésirables de la *fosfomycine trométamol* est principalement constitué de :

- troubles digestifs ;
- réactions cutanées, rarement graves, réactions d'hypersensibilité ;
- hépatites ;
- atteintes hématologiques.

©Prescrire

Tiré de : "3-1. Patients ayant une acné", "16-1. Patients ayant une infection ORL courante", "18-2. Patients ayant une pneumopathie bactérienne", "22-2. Patients ayant une infection urinaire" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Profil d'effets indésirables de médicaments cytotoxiques

Les effets indésirables aigus fréquents des cytotoxiques sont des nausées et vomissements, parfois très sévères. La plupart des cytotoxiques administrés par voie veineuse sont irritants au niveau du site d'administration et produisent une douleur locale, une irritation et une inflammation. L'extravasation produit des ulcérations et des nécroses.

Des effets indésirables à moyen terme des cytotoxiques sont une conséquence directe de leur effet cytotoxique, qui n'est pas limité aux cellules cancéreuses mais affecte aussi d'autres cellules qui se divisent rapidement. En conséquence, les tissus les plus affectés sont :

- les tissus hématopoïétiques : neutropénies et agranulocytoses, thrombopénies puis plus tardivement, anémies ;
- la muqueuse digestive : stomatites et mucites, diarrhées ;
- les cheveux : alopecies ;
- les gonades : azoospermies, ménopauses précoces.

Les effets cliniques se manifestent parfois après plusieurs jours ou plusieurs semaines, selon la vitesse de renouvellement du tissu concerné, et sont parfois cumulatifs.

L'effet indésirable souvent le plus sévère et dose-limitant est la dépression de l'hématopoïèse et ses conséquences immunitaires, avec une augmentation du risque d'infections sévères.

La destruction rapide d'un grand nombre de cellules par le traitement et la libération de grandes quantités de produits de leur dégradation conduisent à un syndrome de lyse tumorale associant une hyperuricémie et des troubles hydroélectrolytiques (hyperkaliémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie) avec des conséquences variées, notamment une insuffisance rénale aiguë ou des troubles du rythme cardiaque ventriculaire.

Les thromboses veineuses sont une complication du cancer lui-même mais les cytotoxiques en augmentent le risque.

Les cytotoxiques freinent les processus de cicatrisation.

Ils causent des troubles de l'appétit, de la soif, un amaigrissement et des altérations du goût.

Certains ont une toxicité particulière pour un organe, par exemple : cardiotoxicité des anthracyclines, néphrotoxicité du *cisplatine* et du *méthotrexate*, toxicité pulmonaire de la *bléomycine*, effets sur la vessie du *cyclophosphamide* et de l'*ifosfamide*, neurotoxicité des vinca-alcaloïdes.

Certains ont une toxicité liée à la dose cumulée : cardiotoxicité des anthracyclines, néphrotoxicité du *cisplatine*.

À très long terme, les patients qui ont reçu une chimiothérapie antitumorale développent parfois un autre cancer : des cytotoxiques sont eux-mêmes cancérogènes.

La leucémie, particulièrement la leucémie myéloblastique aiguë, parfois précédée d'une myélodysplasie, est le plus fréquent des cancers secondaires.

Les cytotoxiques sont mutagènes et tératogènes. Les risques pour l'enfant à naître dépendent de la dose et de la durée d'exposition. Les cytotoxiques exposent à des avortements et des malformations quand ils sont utilisés au premier trimestre de la grossesse. Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, les risques sont des retards de croissance intra-utérins, des prématurités, des morts fœtales, des myélodépansions fœtales, et des conséquences à distance mal cernées telles que des cancers.

©Prescrire

Tiré de : "1-1. Patients sous antitumoraux cytotoxiques (généralités)"
Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Profil d'effets indésirables de sympathomimétiques vasoconstricteurs

Profil d'effets indésirables des sympathomimétiques vasoconstricteurs

Le profil d'effets indésirables des sympathomimétiques vasoconstricteurs est principalement constitué de :

- rebonds de congestion à l'arrêt des vasoconstricteurs par voie nasale ;
- convulsions ;
- poussées hypertensives, accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde liés à l'effet vasoconstricteur alpha adrénergique ;

- tachycardies, angors, troubles du rythme cardiaque liés à l'effet bêta adrénergique, dont des fibrillations auriculaires ;
- troubles psychiatriques, hallucinations, anxiétés, agitations, tremblements, insomnies liés aux effets stimulants centraux.

Et aussi :

- céphalées ;
- sudations ;
- rétentions urinaires liées à l'effet alpha 1 adrénergique ;
- hypokaliémies liées à l'effet bêta adrénergique ;

- crises de glaucome par fermeture de l'angle liée à l'effet alpha-adrénergique ;
- hyperglycémies liées à l'effet alpha-2 et bêta adrénergique ;
- etc.

Les vasoconstricteurs décongestionnants sont utilisés aussi par voie nasale. Ces formes ne mettent pas à l'abri des effets indésirables à distance.

Au premier trimestre de la grossesse, il existe de faibles doutes quant à un risque d'augmentation des laparoschisis, des atrésies intestinales, des microsomies

hémifaciales. Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse et près de la naissance, le fœtus et le nouveau-né sont exposés aux effets indésirables cardiovasculaires. Aux doses thérapeutiques usuelles, l'augmentation de la pression artérielle maternelle et la réduction de l'afflux sanguin utérin font prévoir des retards de croissance, des hypoxies, des bradycardies fœtales et néonatales.

©Prescrire

Tiré de : "16-1. Patients ayant une infection ORL courante" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Profil d'effets indésirables de médicaments utilisés en urologie

Profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Le profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 est principalement constitué de :

- céphalées, bouffées de chaleur, flushs fréquents liés à la vasodilatation ;
- troubles cardiovasculaires : palpitations, syncopes, hypertension artérielle, hypotensions, troubles du rythme cardiaque, tachycardies, accidents vasculaires cérébraux, douleurs de poitrine, infarctus du myocarde, angors instables, en particulier en cas d'antécédents cardiovasculaires ou chez des patients de plus de 45 ans, allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, morts subites ;
- troubles digestifs : sécheresses buccales, dyspepsies, douleurs abdominales dose-dépendantes, vomissements, diarrhées ;
- troubles de la vision : anomalies de la vision des couleurs, dose-dépendantes et réversibles en 3 à 4 heures : visions en bleu ou vert ; neuropathies optiques ischémiques antérieures, photophobies, pertes de vision de durées diverses, allant parfois jusqu'à la cécité définitive ; irritations oculaires, douleurs et rougeurs de l'œil, augmentations de la pression oculaire, occlusions de l'artère rétinienne, hémorragies rétinienne ;
- pertes brutales de l'audition, partielles ou totales, d'une ou des 2 oreilles, souvent définitives, parfois accompagnées de vertiges ;
- insomnies, anxiétés, convulsions ;
- congestions nasales, épistaxis ;
- rétentions d'eau ;
- douleurs dans les jambes ou dans le dos, arthralgies, myalgies, paresthésies ;
- érections prolongées, priapismes ;
- rares atteintes cutanées et atteintes hématologiques ;
- photosensibilités avec le *vardénafil* ;
- etc.

Profil d'effets indésirables des alpha-1 bloquants

Le profil d'effets indésirables des alpha-1 bloquants est en grande partie lié à leurs effets de vasodilatation et de relaxation des fibres musculaires lisses. Il est principalement constitué de :

- troubles cardiovasculaires : hypotensions (souvent orthostatiques), syncopes, tachycardies et palpitations ; douleurs thoraciques, aggravations d'angor ; les hypotensions et malaises parfois sévères s'observent surtout en début de traitement ou lors d'une augmentation de posologie ;
- troubles de l'érection : impuissances, éjaculations rétrogrades, priapismes ;
- troubles urinaires : incontinences, impériosités ;
- dyspnées, œdèmes, rétentions d'eau et de sodium, prises de poids surtout chez des patients insuffisants cardiaques ;
- réactions d'hypersensibilité : prurits, rashes, angio-œdèmes ;
- troubles neuropsychiques : fatigues, dépressions, céphalées, sensations vertigineuses, acouphènes, troubles du sommeil, hallucinations ;
- troubles visuels ;
- rhinites, larmoiements, congestions nasales, épistaxis ;
- syndromes de l'iris hypotonique peropératoire au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte ; cette hypotonie gêne l'opérateur et augmente le risque de complications ; elle a été observée surtout avec la *tamsulosine*, mais elle existe probablement à une fréquence plus faible avec les autres alpha-1 bloquants ;
- atteintes hépatiques avec la *silodosine* ;
- etc.

Profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

Le profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase est principalement constitué de :

- troubles sexuels : troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation, baisses de la libido, douleurs testiculaires, gynécomasties qui apparaissent parfois tard (après plus d'un an de traitement) ;
- troubles neuropsychiques : dépressions, idées suicidaires ;
- réactions d'hypersensibilité : prurits, rash, œdèmes des lèvres et du visage ;
- augmentation des cancers de la prostate de haut grade ;
- rares insuffisances cardiaques ;

- troubles osseux à long terme ;
- troubles lipidiques ;
- cancers du sein ;
- etc.

Le *dutastéride* et le *finastéride* diminuent les concentrations sériques des marqueurs du cancer de la prostate, en particulier celles du PSA (prostate-specific antigen).

Le *dutastéride* et le *finastéride* sont sécrétés dans le liquide séminal. Étant donné leurs effets hormonaux, mieux vaut conseiller les préservatifs lors de rapports sexuels entre une femme qui pourrait être enceinte et un partenaire traité par l'un de ces médicaments.

©Prescrire

Tiré de : "22. Uro-néphrologie" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons

Profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons

Le profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons est principalement constitué de :

- céphalées, sensations vertigineuses, fatigues, paresthésies, visions troubles ;
- diarrhées, constipations, nausées et vomissements, flatulences, douleurs abdominales, troubles du goût ;
- rebond d'acidité gastrique à l'arrêt rendant difficile le sevrage ;
- anémies par diminution de l'absorption de fer et de vitamine B12 ;
- possibilités d'augmentation de certaines infections digestives, dont des infections à *Clostridium difficile* (colites pseudomembraneuses), du fait de la diminution de la protection par l'acidité gastrique, et de pneumopathies ;
- arthralgies, myalgies ;
- rares atteintes hépatiques ;
- hyponatrémies ;
- hypomagnésémies parfois symptomatiques (convulsions, troubles du rythme cardiaque, tétanies, vomissements sévères et troubles psychiques), et hypocalcémies associées.

Et aussi :

- néphrites interstitielles ;
- atteintes hématologiques ;
- possibilités d'augmentation de risque de fractures à long terme ;
- confusions, agitations, hallucinations rarement observées ;
- éruptions cutanées, prurits, rares réactions d'hypersensibilité, hypersudations ;
- gynécomasties ;
- etc.

Un risque de tumeur de la muqueuse gastrique a été évoqué sur la base d'études chez des animaux lié à la diminution chronique de l'acidité gastrique. Dans l'espèce humaine, le risque n'est pas étayé.

Au premier trimestre de grossesse, l'*oméprazole* est l'inhibiteur de la pompe à protons le plus étudié et les données ne montrent pas de signe particulier.

©Prescrire

Tiré de : "6-1. Patients ayant un reflux gastro-œsophagien" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Thromboses et embolies médicamenteuses en bref

Les troubles thromboemboliques sont liés à des formations de thrombus et des migrations d'embolies.

Un thrombus est un caillot sanguin formé de fibrine et de plaquettes, fixé à la paroi d'un vaisseau sanguin ou du cœur.

Un embolie est un fragment de caillot ou d'autre matériau qui est entraîné par le flux sanguin.

Une thrombose est l'occlusion d'un vaisseau sanguin, veine ou artère, par un thrombus.

Une embolie est l'occlusion d'un vaisseau par un embolie.

Conséquences cliniques : ischémies, œdèmes, etc.

Les thromboses et les embolies artérielles provoquent une ischémie dans le territoire irrigué, voire un infarctus quand l'ischémie se prolonge. Les conséquences cliniques varient selon l'organe atteint et l'ampleur du territoire touché : cœur, cerveau, mésentère, rétine, poumon, membre, etc.

Les principales conséquences des thromboses veineuses profondes sont les embolies pulmonaires, avec thrombose artérielle pulmonaire. Elles exposent aussi à une stase, un œdème et une inflammation des tissus drainés par la veine affectée. Les conséquences varient selon leur localisation et l'ampleur du territoire touché.

Facteurs de survenue

Les facteurs de thromboses et d'embolies sont des lésions des parois vasculaires, une diminution du débit sanguin, une stase, un trouble de l'hémostase ou un contact du sang avec une surface artificielle telle que valves cardiaques mécaniques, cathéters, etc.

Les facteurs de thrombose veineuse sont :

- certaines interventions chirurgicales ;
- les cancers, les maladies myéloprolifératives ;
- les traumatismes,
- l'immobilisation,
- la grossesse, le postpartum,
- certaines maladies acquises ou génétiques associées à une hypercoagulation (telles que la résistance à la protéine C, le déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S) ; la présence d'anticorps antiphospholipides comme dans le lupus ; les dysfibrinogénémies ;
- la coagulation intravasculaire disséminée ;
- et des vascularites auto-immunes telles que les thromboangéites oblitérantes (maladie de Buerger), les vascularites systémiques (maladie de Behçet et autres).

Les thromboses artérielles surviennent le plus souvent sur des artères déjà altérées par des lésions d'athérosclérose. L'athérome provoque une diminution du diamètre vasculaire, une diminution du débit et surtout, les

plaques ulcérées sont propices à la formation de thrombus.

Les thrombus artériels tendent moins à se détacher que les thrombus veineux mais de petits embolies se détachent parfois et occluent des artères distales.

Des embolies artérielles sont parfois la conséquence de thrombus formés dans les cavités cardiaques par exemple en cas de troubles du rythme cardiaque ou d'atteintes valvulaires ou d'insuffisance cardiaque sévère.

Un médicament expose d'autant plus à des thromboses et à des embolies que d'autres causes de thrombose sont déjà présentes.

Médicaments qui causent ou aggravent des thromboses

Les médicaments qui augmentent le risque de thrombose sont principalement :

- des traitements hormonaux : les contraceptifs hormonaux, en particulier les contraceptifs estroprogestatifs oraux contenant un progestatif dit de 3^e génération tel que le *désogestrel* ou le *gestodène*, la *drospirénone* et les dispositifs transdermiques contenant de la *norelgestromine* par comparaison aux contraceptifs oraux dits de 2^e génération ; l'hormonothérapie substitutive de la ménopause dont la *tibolone* ; le *danazol* ; certains antiestrogènes tels que le *raloxifène*, le *bazédoxifène*, le *lasofoxifène*, le *tamoxifène*, le *torémifène*, le *fulvestrant* et l'*ospémifène* ; les inhibiteurs de l'aromatase : l'*exémestane*, le *létrozole* et l'*anastrozole* ; le *diéthylstilbestrol*, la *cyprotérone* ;
- les cytotoxiques : le *bévacizumab*, le *carfilzomib*, le *thalidomide*, le *lénalidomide*, le *pomalidomide* ;
- un inhibiteur de tyrosine kinases : le *ponatinib* ;
- les époétines d'autant plus qu'il y a un excès de correction de l'anémie ;
- les neuroleptiques ;
- le *ranélate de strontium* ;
- des immunodépresseurs : le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
- etc.

Et aussi :

- les gliflozines (lié à une hypovolémie) ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) coxibs et certains AINS classiques, sauf l'*aspirine* qui a un effet antiagrégant plaquettaire ;
- les immunoglobulines intraveineuses ;
- un immunodépresseur utilisé dans l'asthme : l'*omalizumab* ;
- les corticoïdes ;
- la *desmopressine* ;
- l'*eltrombopag* ;
- un antifibrinolytique : l'*acide tranexamique* ;
- un sclérosant veineux : le *lauromacrogol 400* ;
- etc.

Médicaments qui aggravent l'athérome artériel

L'hyperlipidémie est un facteur d'athérome. Les médicaments qui exposent à des hyperlipidémies sont principalement :

- les androgènes ; certains antiestrogènes tels que le *tamoxifène*, le *torémifène*, le *fulvestrant* ; les contraceptifs estroprogestatifs ; les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ; les agonistes de la gonadoréline ;
- des rétinoïdes : l'*isotrétinoïne*, l'*alitrétinoïne* ;
- des antitumoraux : le *bexarotène*, le *mitotane*, la *capécitabine*, le *temsirolimus* ;
- l'*interféron alfa* (pégylé ou non) ;
- des immunodépresseurs tels que la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus*, les corticoïdes, le *tocilizumab* ;
- un médicament utilisé dans l'ostéoporose : le *dénosumab* ;
- des antirétroviraux : les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse du HIV, les inhibiteurs de la protéase du HIV ;
- un antifongique : le *fluconazole* ;
- des neuroleptiques, notamment certains neuroleptiques dits atypiques tels que l'*olanzapine* ;
- des hypoglycémiantes : pour mémoire la *pioglitazone*, la *rosiglitazone* ;
- etc.

L'hypertension artérielle est un facteur d'athérome. Les hypertension artérielles d'origine médicamenteuse sont liées à divers mécanismes dont un effet vasoconstricteur, une rétention d'eau et de sodium, un effet sur le système nerveux autonome ou les amines endogènes.

- Les médicaments qui augmentent la pression artérielle, selon divers mécanismes, sont principalement :
 - les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les coxibs et l'*aspirine* à forte dose, les corticoïdes, le *tétracosactide* entraînent une rétention d'eau et de sodium. D'autre part, les AINS s'opposent aux prostaglandines, qui ont des effets vasodilatateurs ;
 - les contraceptifs estroprogestatifs provoquent chez la majorité des femmes une discrète élévation de la pression artérielle qui régresse après l'arrêt de la prise de l'estroprogestatif ;
 - des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine tels que la *venlafaxine*, le *milnacipran*, la *duloxétine* ;
 - des amphétaminiques tels que la *bupropione* (alias *amfébutamone*), le *méthylphénidate* ; la *phentermine*, pour mémoire la *sibutramine* ;
 - un médicament de l'incontinence urinaire : le *mirabégron* ;
 - un anxiolytique : la *buspiron* ;
 - les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ;
 - un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : l'*atomoxétine* ;
 - les époétines ;
 - etc.

- Les médicaments vasoconstricteurs
Les médicaments vasoconstricteurs sont principalement :

- les triptans ;
- certains dérivés de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : la *dihydroergotamine*, l'*ergotamine*, et pour mémoire la *méthylergométrine* et le *méthysergide* ;
- des agonistes dopaminergiques tels que la *bromocriptine*, la *cabergoline*, le *lisuride*, le *pergolide* ;
- les sympathomimétiques vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants nasaux tels que l'*éphédrine*, la *naphazoline*, la *phényléphrine*, la *pseudoéphédrine*, l'*oxymétazoline*, le *tuaminoheptane*, et pour mémoire la *noréphédrine* (alias *phénylpropanolamine*) ;
- les amphétaminiques tels que le *benfluorex*, la *bupropione* (alias *amfébutamone*), la *fenfluramine*, le *méthylphénidate*, pour mémoire la *sibutramine* ;
- un sympathomimétique alpha : la *midodrine* ;
- l'*adrénaline*, la *noradrénaline* ;
- la *desmopressine*, la *vasopressine* ;
- etc.

- Les médicaments qui exposent à une rétention d'eau et de sodium

Les principaux médicaments qui causent ou aggravent une rétention d'eau et de sodium sont :

- des inhibiteurs calciques surtout du groupe des dihydropyridines : l'*amlodipine*, la *félodipine*, l'*isradipine*, la *lacidipine*, la *lercanidipine*, la *manidipine*, la *nicardipine*, la *nifédipine*, la *nimodipine*, la *nitrendipine* par leur effet vasodilatateur ;
- es anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'*aspirine* à forte dose, par leur effet rénal ;
- les opioïdes ;
- des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes à forte dose, le *tétracosactide*, un analogue de la corticotropine hormone hypophysaire qui stimule les sécrétions surrénaliennes ;
- des hypoglycémiantes : la *pioglitazone*, et pour mémoire la *rosiglitazone* ;
- les estrogènes et les progestatifs ;
- des antiestrogènes : le *tamoxifène*, le *torémifène*, l'*ospémifène* ;
- des antiandrogènes : le *flutamide*, le *bicalutamide*, le *nilutamide* ;
- un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiraterone* ;
- certains médicaments contiennent des quantités de sodium dont il faut tenir compte dans le régime hyposodé, notamment les formes effervescentes ; par exemple, un comprimé d'Efferalgan® 500 mg effervescent (à base de *paracétamol*) contient 412 mg de sodium, un sachet de Spagulax® poudre effervescente (à base d'*ispaghul*) contient 120 mg de sodium ;
- etc.

Et aussi :

- des cytotoxiques et antitumoraux : l'*estramustine*, le *docétaxel*, l'*imatinib* ;
- les alpha-1 bloquants ;
- un vasodilatateur : le *minoxidil* ;
- un hyperglycémiant : le *diazoxide* par un effet vasodilatateur ;
- des immunodépresseurs : le *sirolimus*, et l'*évérolimus* ;

- les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : le *sildénafil*, le *tadalafil*, le *vardenafil*, l'*avanafil* ;
- un médicament utilisé dans la thrombocythémie : l'*anagrélide* ;
- un médicament utilisé dans le syndrome du grêle court : le *téduglutide* ;
- de rares syndromes de fuite capillaire, un syndrome inflammatoire généralisé avec des œdèmes, sont causés par des cytotoxiques tels que la *cytarabine*, l'*interleukine-2*, et des rétinoïdes ;
- etc.

Et aussi :

- des cytotoxiques taxanes : le *paclitaxel*, le *docétaxel* ;
- des antitumoraux avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), notamment le *sunitinib*, le *sorafénib*, le *lenvatinib*, le *bévacizumab*, le *ramucirumab*, l'*aflibercept* ;
- d'autres antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *pazopanib*, l'*axitinib*, le *régorafénib* ;
- d'autres cytotoxiques et antitumoraux : le *pémétréxed*, le *bortézomib*, le *carfilzomib*, le *siltuximab*, le *tramétinib* ;
- les antiandrogènes non stéroïdiens : le *flutamide*, le *bicalutamide*, le *nilutamide*, l'*enzalutamide* ;
- un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiraterone* ;
- le sevrage de bêtabloquant ;
- la *lévothyroxine* et autres hormones thyroïdiennes ;

- un estrogène de synthèse : le *diéthylstilbestrol* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, l'*évérolimus*, le *léflunomide*, le *tériflunomide*, le *bélatacept* ;
- des antiviraux : le *maraviroc*, le *darunavir* ; l'*oséltamivir* ;
- un médicament du sevrage tabagique : la *nicotine* ;
- un antitumoral : le *rituximab* ;
- etc.

Médicaments facteurs de troubles du rythme cardiaque

Certains troubles du rythme cardiaque exposent à des thromboses et des embolies.

L'association de plusieurs médicaments qui exposent à des thromboses majore ce risque.



MESURES À PRENDRE. Mieux vaut évaluer les bénéfices attendus de ces médicaments et surveiller les patients exposés, d'autant plus que d'autres facteurs de thrombose sont présents ou que ces médicaments sont associés entre eux.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche E2c. Thromboses et embolies médicamenteuses en bref" Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Torsades de pointes médicamenteuses en bref

On appelle torsades de pointes un type particulier de tachycardie ventriculaire, potentiellement mortelle, correspondant à un tracé électrocardiographique caractéristique, et associée à un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme.

Conséquences cliniques

Les torsades de pointes sont souvent fugaces, mais elles peuvent persister suffisamment longtemps pour entraîner une lipothymie ou une syncope. Elles évoluent parfois vers une fibrillation ventriculaire mortelle.

Facteurs de survenue

Les torsades de pointes surviennent dans le contexte d'un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, qui peut être congénital ou acquis. Les médicaments sont une cause fréquente d'allongement acquis de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme.

Certains troubles électrolytiques, en particulier l'hypokaliémie (quelle qu'en soit l'origine), et la bradycardie (quelle qu'en soit la cause) sont des facteurs de survenue de torsades de pointes.

Un médicament expose d'autant plus à des torsades de pointes que d'autres causes de torsades de pointes sont déjà présentes.

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Les médicaments qui allongent l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et exposent à des torsades de pointes sont principalement :

- des antiarythmiques de diverses classes ; classe I : la *cibenzoline*, le *disopyramide*, le *flécaïnide*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine* ; classe III : l'*amiodarone*, la *dronedarone*, le *dofétilide*, l'*ibutilide*, le *sotalol* ; pour mémoire le *bépridil* ; et aussi l'*adénosine*, le *vernakalant* ;
- des médicaments utilisés dans l'angor : l'*ivabradine*, la *ranolazine* ;
- les neuroleptiques, y compris la *dompéridone*, pour mémoire le *cisapride*, le *dropéridol*, le *sertindole* ;
- des fluoroquinolones, particulièrement la *moxifloxacin* ;
- des macrolides, notamment par voie intraveineuse, y compris la *spiramycine* ;
- des antihistaminiques H1, notamment les phénothiaziniques, tels que la *méquitazine*, la *mizolastine* et l'*ébastine*, l'*hydroxyzine*, et peut-être la *rupatadine* ;

- des antipaludiques : la *méfloquine*, la *quinine*, l'*artéméter* + *luméfantrine*, l'*arténimol* + *pipéraquline*, pour mémoire l'*halofantrine* ;
- etc.
- Et aussi :
 - des antitumoraux : le *trioxyde d'arsenic*, la *vinflunine*, l'*éribuline*, le *vémurafénib*, le *dabrafénib*, le *torémifène*, le *panobinostat* ;
 - des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), tels que le *sunitinib*, le *sorafénib*, le *lenvatinib* ;
 - d'autres antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *dasatinib*, le *pazopanib*, le *nilotinib*, le *vandétanib*, le *crizotinib*, le *céritinib*, le *bosutinib*, le *lapatinib* ;
 - des antiémétiques : l'*ondansétron*, le *dolasétron*, le *granisétron*, le *palonosétron*, le *tropisétron* ;
 - des opioïdes, en particulier la *méthadone* ;
 - un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT4 autorisé dans la constipation : le *prucalopride* ;
 - un ocytocique : l'*oxytocine* ;
 - des antirétroviraux : l'*atazanavir*, le *darunavir*, le *saquinavir*, le *lopinavir*, la *rilpivirine* ;
 - des antiviraux : le *télapravir*, et pour mémoire le *bocéprévir* ;
 - un antituberculeux : la *bédaquiline* ;
 - des antibiotiques : la *dalfopristine* + *quinupristine*, la *télavancine*, la *clindamycine* peut-être ;
 - des immunodépresseurs faibles ayant une activité antipaludique : la *chloroquine*, l'*hydroxychloroquine* ;
 - des antiparasitaires : la *pentamidine*, le *triclabendazole* ;
 - des antifongiques : le *fluconazole*, le *posaconazole*, le *voriconazole* ;
 - des antiépileptiques : le *rufinamide*, la *vétigabine* ;
 - un antitussif d'action centrale : la *pentoxivérine* ;
 - les bêta-2 stimulants de courte durée d'action : le *salbutamol*, la *terbutaline* et le *fénotérol* ; et ceux d'action prolongée : le *salmétérol*, le *formotérol*, l'*indacatérol*, et aussi le *bambutérol* et la *ritodrine* ;
 - un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
 - des antidépresseurs : la *venlafaxine*, le *citalopram*, l'*escitalopram*, des antidépresseurs imipraminiques, la *miansérine*, la *mirtazapine* ;
 - un agoniste de la mélatonine : l'*agomélatine* ;
 - un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : l'*atomoxétine* ;
 - un médicament de l'incontinence urinaire : le *mirabégron* ;
 - des atropiniques utilisés dans l'incontinence urinaire : le *tropium*, la *toltérodine*, la *fésotérodine*, la *solifénacine* ; ou dans les bradycardies des nourrissons : le *diphémanil* ;
 - des médicaments des troubles de l'érection : le *sildénafil*, le *tadalafil*, le *vardénafil* ;
 - des vasodilatateurs : le *cilostazol*, la *kétansérine* ;
 - un chélateur du phosphore : le *lanthane* ;
 - un stimulant respiratoire utilisé chez le nouveau-né : le *doxapram* ;
 - des produits de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique tels que le *gadobutrol* ;

- un médicament utilisé dans la maladie de Cushing : le *pasiréotide* ;
- un médicament utilisé dans la thrombocythémie : l'*anagrélide* ;
- un médicament utilisé dans la maladie de Gaucher : l'*éliglustat* ;
- etc.

Médicaments hypokaliémians

L'hypokaliémie expose à des troubles du rythme ventriculaire, dont les torsades de pointes.

Les médicaments hypokaliémians sont principalement des médicaments qui augmentent les pertes rénales ou augmentent les pertes digestives de potassium, qui font entrer le potassium dans les cellules, et divers autres avec un mécanisme mal connu :

- des médicaments qui augmentent les pertes rénales de potassium :
 - les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques ;
 - un diurétique et antiépileptique inhibiteur de l'anhydrase carbonique : l'*acétazolamide* ;
 - un antifongique : l'*amphotéricine B* intraveineuse ;
 - les corticoïdes et le *tétracosactide*, un analogue de la corticotropine, hormone hypophysaire qui stimule les sécrétions surrénaliennes ;
 - certains antibiotiques tels que les aminosides ;
 - un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiraterone*, par hyperaldostérionisme ;
 - etc.
- des médicaments qui augmentent les pertes digestives de potassium :
 - les laxatifs, notamment les laxatifs stimulants ;
 - les cytotoxiques émétiques ;
 - etc.
- des médicaments qui font entrer le potassium dans les cellules :
 - des immunodépresseurs : le *sirolimus*, l'*évérolimus*, le *temsirolimus*, le *léflunomide*, le *bélatacept* ;
 - les bêta-2 stimulants : de courte durée d'action, tels que le *salbutamol*, la *terbutaline* et le *fénotérol* ; et ceux de longue durée d'action, tels que le *salmétérol*, le *formotérol*, l'*indacatérol*, et aussi le *bambutérol* et la *ritodrine* ;
 - un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
 - la *caféine* ;
 - l'*insuline* ;
 - etc.
- et d'autres, par un mécanisme peu ou pas connu :
 - des antiviraux : le *télapravir* et pour mémoire le *bocéprévir* ;
 - les antifongiques azolés et les échinocandines : la *caspofungine*, l'*anidulafungine*, la *micafungine* ; la *flucytosine* ;
 - des antitumoraux : l'*éribuline*, la *trastuzumab emtansine* ;
 - un stimulant cardiaque : la *milrinone* ;
 - etc.

La réglisse et l'alcool sont hypokaliémians.

Médicaments bradycardisants

Une bradycardie est un facteur d'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, qui expose à des torsades de pointes.

- Les médicaments bradycardisants sont principalement :
- des antiarythmiques de diverses classes ; classe I : la *cibenzoline*, le *disopyramide*, le *flécaïnide*, la *lido-caine*, la *mexilétine*, la *propafénone*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine* ; classe III : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *dofétilide*, l'*ibutilide*, le *sotalol* ; et aussi l'*adénosine*, le *vernakalant* ;
 - la *digoxine* ;
 - les bêtabloquants ;
 - des médicaments utilisés dans l'angor : l'*ivabradine*, la *ranolazine* ;
 - des inhibiteurs calciques bradycardisants : le *diltiazem*, le *vérapamil*, et pour mémoire le *bépridil* ;
 - les anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer tels que le *donépézil*, la *galantamine*, la *rivastigmine*, ou utilisés dans la myasthénie tels que l'*ambénonium*, la *néostigmine*, la *pyridostigmine* ;
 - un sympathomimétique alpha utilisé dans les hypotensions artérielles sévères : la *midodrine* ;
 - etc.
- Et aussi :
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *crizotinib*, le *céritinib* ;
 - un autre antitumoral : le *tramétinib* ;
 - des médicaments utilisés en cancérologie : le *thalidomide*, l'*aprépitant* ;
 - des hypotenseurs : la *clonidine*, la *moxonidine*, la *méthylidopa*, la *guanfacine*, la *rilménidine*, la *réserpine* ;
 - un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
 - des opioïdes : la *méthadone*, le *fentanyl* ;
 - les sels de magnésium ;

- un immunodépresseur : le *fingolimod* ;
- des antiviraux : le *sofosbuvir*, le *daclatasvir*, le *lédipasvir* ;
- un antipaludique : la *méfloquine* ;
- un antiépileptique : la *fosphénytoïne* ;
- un médicament utilisé dans l'obésité : la *lorcaserine* ;
- un antiglaucomeux : la *brimonidine*, un alpha-2 stimulant proche de la *clonidine* ;
- des cholinergiques : l'*acétylcholine*, la *pilocarpine* ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- un médicament utilisé dans la maladie de Cushing : le *pasiréotide* ;
- pour mémoire un dérivé de l'ergot de seigle : la *dihydroergotoxine* ;
- etc.

L'association de plusieurs médicaments qui exposent à des torsades de pointes majore ce risque.



MESURES À PRENDRE. Avant de choisir un médicament qui expose à un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, mieux vaut rechercher les facteurs de torsades de pointes déjà présents : rechercher au cours de l'entretien les causes d'hypokaliémie, rechercher si le patient prend déjà un médicament qui expose à des torsades de pointes, mesurer la fréquence cardiaque à la recherche d'une bradycardie, effectuer un électrocardiogramme pour mesurer l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, éventuellement mesurer la kaliémie.

Le patient informé de ce risque peut éviter d'ajouter d'autres facteurs de risques, notamment en évitant certains médicaments largement accessibles, par exemple les laxatifs stimulants, et en prévenant les autres prescripteurs et son pharmacien.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche E2d. Torsades de pointes médicamenteuses en bref"
Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson médicamenteux en bref

Le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens-Johnson sont des dermatoses bulleuses rares (environ 2 cas par an et par million d'habitants en Europe, soit environ 120 cas par an en France) mais particulièrement graves. Il s'agit de deux formes cliniques de la même affection.

Les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson associent des signes cutanéomuqueux et des signes généraux. Ils débutent en général par un syndrome pseudo-grippal accompagné de brûlures oculaires ou de dysphagie. Une atteinte érosive des muqueuses buccale, conjonctivale ou vaginale est presque toujours associée, et précède parfois les lésions cutanées. Une atteinte

des muqueuses respiratoires et digestives est parfois présente.

Les troubles cutanés débutent par des lésions érythémateuses maculopapuleuses qui tendent à confluer. Des décollements bulleux apparaissent en quelques jours, parfois en quelques heures, et l'épiderme se détache en vastes lambeaux, laissant le derme à nu.

Le syndrome de Lyell, alias nécrolyse épidermique toxique, est la dermatose bulleuse la plus grave : les décollements épidermiques touchent plus de 30 % de la surface corporelle.

Le syndrome de Stevens-Johnson est une forme mineure du syndrome de Lyell, caractérisée par des décollements épidermiques touchant moins de 10 %

de la surface corporelle. Un syndrome de Stevens-Johnson évolue parfois vers un syndrome de Lyell.

Conséquences cliniques

Ces syndromes sont souvent mortels : de 10 % de mortalité pour les syndromes de Stevens-Johnson à plus de 30 % pour les syndromes de Lyell. La rapidité de la prise en charge est un élément important du pronostic. Une hypovolémie sévère s'installe rapidement, proportionnelle aux pertes liquidiennes consécutives à la destruction de la barrière épidermique. Le risque est alors l'évolution vers une insuffisance rénale et une défaillance cardiaque. Comme chez les grands brûlés, les autres complications majeures sont liées aux pertes protéiques et aux infections. Des lésions viscérales sont souvent associées, à l'origine surtout de troubles hémorragiques, respiratoires et hématologiques.

Les patients souffrent entre autres de séquelles dystrophiques cutanéomuqueuses (troubles de la pigmentation, anomalies des phanères telles que repousses anormales des cils, etc.) et de séquelles oculaires : syndromes secs, érosions cornéennes récidivantes pouvant évoluer vers la cécité.

Facteurs de survenue

Le syndrome de Lyell est presque toujours lié à un médicament. Il survient le plus souvent 4 jours à 28 jours après le début de la prise du médicament en cause. Il est aussi susceptible de survenir après l'arrêt du médicament quand sa demi-vie d'élimination est longue.

Le syndrome de Stevens-Johnson est lié à un médicament chez 30 % à 50 % des patients, ou à des infections chez environ 15 % des patients, particulièrement chez les enfants (infections à *Mycoplasma pneumoniae*).

Certains facteurs de risque ont été identifiés : des infections virales telles que le HIV, des facteurs génétiques, des maladies immunitaires telles que le lupus.

Médicaments qui exposent à des syndromes de Lyell ou à des syndromes de Stevens-Johnson

Les médicaments qui exposent à des syndromes de Lyell ou à des syndromes de Stevens-Johnson sont principalement :

- des antibiotiques : l'association *sulfaméthoxazole* + *triméthoprim* (alias *cotrimoxazole*) et les autres sulfamides antibactériens ;
- des antiépileptiques : la *lamotrigine*, la *carbamazépine*, le *phénobarbital*, la *phénytoïne* ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens : principalement ceux du groupe des oxicams (le *méloxicam*, le *piroxicam*, le *ténoxicam*) et le *sulindac* ;
- des hypo-uricémiants : l'*allopurinol*, le *fébuxostat* ;
- un antirétroviral : la *névirapine* ;

- des antifongiques : la *terbinafine*, le *fluconazole*, l'*itraconazole*, le *voriconazole* ;
- etc.
- Et aussi :
- des antitumoraux : le *paclitaxel*, la *gemcitabine*, la *capécitabine*, le *bortézomib*, le *pémétréxed*, le *thalidomide* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), notamment le *sunitinib*, le *sorafénib*, ou d'autres récepteurs, tels que l'*erlotinib* ;
- des antitumoraux anticorps monoclonaux : l'*ibritumomab*, l'*ipilimumab*, le *rituximab* ;
- des antiandrogènes non stéroïdiens : le *bicalutamide*, le *flutamide*, le *nilutamide* ;
- un médicament utilisé comme cytoprotecteur : l'*amifostine* ;
- un vasodilatateur : le *minoxidil* ;
- un antiarythmique : la *mexilétine* ;
- des antiagrégants plaquettaires : le *clopidogrel*, la *ticlopidine* ;
- des hypolipémiants : les statines ;
- un rétinoïde : l'*isotrétinoïne* ;
- des médicaments du diabète : les gliptines ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens y compris les coxibs ;
- un antalgique : le *paracétamol* ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons ;
- d'autres antibiotiques : les pénicillines, les céphalosporines, des quinolones (surtout la *moxifloxacine*), les macrolides, la *pristinamycine*, certains antituberculeux (la *rifampicine*, l'*éthambutol*), la *vancomycine*, la *téicoplanine*, le *linézolide* ;
- d'autres antiviraux : l'*aciclovir*, l'*oséltamivir*, certains antirétroviraux (l'*étravirine*, l'*amprénavir*, le *fosamprenavir*, le *saquinavir*, l'*abacavir*, le *raltégravir*), la *ribavirine* ;
- des antiparasitaires : le *tiabendazole*, l'association *tiliquinol* + *tilbroquinol*, la *chloroquine*, la *méfloquine*, la *pentamidine*, l'*atovaquone* ;
- des antifongiques : la *griséofulvine*, la *flucytosine* ;
- des antiépileptiques : l'*acide valproïque*, l'*oxcarbazépine*, le *zonisamide* ;
- les corticoïdes augmentent le risque, notamment en début de traitement ;
- un antidépresseur : la *duloxétine* ;
- un agoniste de la mélatonine : l'*agomélatine* ;
- un anxiolytique : l'*étiofoxine* ;
- des médicaments du sevrage tabagique : la *bupropione* (alias *amfébutamone*), la *varénicline* ;
- un psychostimulant : le *modafinil* ;
- pour mémoire, un sédatif : le *méprobamate* ;
- des produits utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde : des anti-TNF alpha (l'*adalimumab*, l'*étanercept*, l'*infliximab*), le *léflunomide*, la *pénicillamine*, la *tiopronine* ;
- un anti-inflammatoire : la *sulfasalazine* ;
- un médicament utilisé dans l'ostéoporose : le *ranélate de strontium* ;
- un médicament proposé dans l'arthrose : la *diacéréine* ;
- un médicament utilisé dans la goutte : le *probenécide* ;

- pour mémoire, une benzodiazépine proposée dans les contractures musculaires douloureuses : le *tétrazépam* ;
- etc.



MESURES À PRENDRE. En cas de prescription ou de dispensation d'un médicament exposant à un risque élevé de syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, il importe d'informer le patient pour qu'il consulte son médecin dès l'apparition de lésions cutanées ou muqueuses.

L'association de signes cutanés avec un mal de gorge, des yeux rouges ou des douleurs au niveau de la muqueuse buccale et de la fièvre doit immédiatement faire évoquer ces syndromes. Les médicaments suspectés

sont à arrêter aussi vite que possible car le pronostic vital en dépend.

Quand un patient a souffert d'un de ces syndromes, il est important de déterminer le médicament en cause afin de ne jamais le réintroduire et d'écarter aussi les médicaments chimiquement proches. À cette fin, il est important que le patient garde sur lui une liste des médicaments qu'il prenait alors, pour les faire connaître systématiquement aux soignants impliqués dans une prescription ou une dispensation d'un nouveau médicament qui lui est destiné.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche E3c. Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson médicamenteux en bref" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Hépatites aiguës médicamenteuses en bref

De très nombreux médicaments causent des atteintes hépatiques, souvent qualifiées, par commodité de langage, d'hépatites.

Des symptômes non spécifiques

Les symptômes cliniques n'orientent pas toujours vers une atteinte hépatique. Souvent prédominant des signes non spécifiques tels que fatigue, douleurs abdominales, ou nausées, et fièvre. Un ictère est parfois présent, éventuellement accompagné d'une anorexie, d'un amaigrissement. Dans les formes d'origine allergique, sont aussi présentes parfois : arthralgies, éruptions cutanées, fièvres, ou atteintes d'autres organes.

Les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse sont aussi parfois asymptomatiques, révélées par un dosage des transaminases systématique ou fortuit.

Les formes fulminantes correspondent à une destruction du foie, d'où insuffisance hépatique marquée, encéphalopathie hépatique, hémorragies, défaillances multiviscérales et mort.

Certaines formes évoluent vers une atteinte chronique.

Facteurs de survenue

Un médicament expose d'autant plus à des atteintes hépatiques que d'autres causes d'atteinte hépatique sont déjà présentes. La surveillance hépatique est alors d'autant plus importante.

Évoquer le rôle du médicament

Les éléments impliquant un médicament sont :

- l'absence d'autre cause identifiée, notamment virale ou alcoolique, l'absence de lithiase biliaire, etc. ;

- une analyse des médicaments pris par le patient, notamment quand un médicament connu pour être hépatotoxique a été récemment ajouté au traitement : la biologie n'est pas spécifique, des aspects de cytolyses, de cholestases ou mixtes sont observés.

Mécanismes principaux

Deux mécanismes principaux sont évoqués :

- une toxicité directe du médicament ou d'un de ses métabolites sur les cellules hépatiques : la dose de médicament prise intervient, ainsi que les conditions de son élimination qui exposent à son accumulation. Un inducteur enzymatique augmente aussi parfois la quantité d'un métabolite toxique ;
- un mécanisme immunoallergique : la dose n'intervient pas, des symptômes évocateurs de réactions d'hypersensibilité sont parfois associés : fièvre, éruption cutanée, arthralgies, hyperéosinophilies, atteintes d'autres organes notamment les reins, etc. Une réintroduction du médicament expose à des conséquences graves. Un mécanisme auto-immun est évoqué dans de rares cas.

Médicaments qui causent ou aggravent une atteinte hépatique

De très nombreux médicaments sont susceptibles de léser le foie. En pratique, devant une atteinte hépatique dont une cause n'est pas mise en évidence, tous les médicaments dont la chronologie de prise rend plausible leur rôle sont suspects, y compris des substances dites naturelles ou réputées bénignes en général.

Ce sont notamment :

- des médicaments utilisés dans le traitement des cancers : le *paclitaxel*, la *gemcitabine*, l'*oxaliplatine*, le *raltitrexed*, le *pémétrexed*, le *tégafur + uracil*, le *géfítinib*, l'*erlotinib*,

- le *lapatinib*, le *sorafénib*, l'*idélalisib*, le *tamoxifène*, le *torémifène* ; les antiandrogènes non stéroïdiens : le *flutamide*, le *bicalutamide*, le *nilutamide* ; la *cyprotérone* ; l'*abiratéron* ; l'*estramustine* ; le *crizotinib* ; le *régora-fénib* ; les sétrons ; le *témozolomide* ;
- des médicaments à visée cardiovasculaire : l'*amiodarone*, les inhibiteurs calciques, le *nicorandil*, la *quinidine*, l'*hydroquinidine*, le *disopyramide*, le *flécaïnide*, la *propafénone*, la *mexilétine*, la *méthylidopa*, les antivitamine K notamment la *fluindione*, le *rivaroxaban*, le *dabigatran*, la *ticlopidine*, le *clopidogrel*, le *prasugrel*, les statines, l'*ézétimibe*, le *lomitapide*, l'*acide nicotinique*, le *bosentan* ;
- des antibiotiques : les cyclines, l'*amoxicilline* + *acide clavulanique*, des céphalosporines, les macrolides, le *linézolide*, la *moxifloxacin*, la *nitrofurantoïne*, les aminosides, l'association *sulfaméthoxazole* + *triméthoprime* (alias *cotrimoxazole*), l'*isoniazide*, le *pyrazinamide*, la *rifampicine* ;
- des antifongiques : la *terbinafine*, le *kétoconazole*, la *micafungine* ;
- les antirétroviraux ;
- un antiacnéique : l'*isotrétinoïne* ;
- des hypoglycémisants : les sulfamides hypoglycémisants, l'*acarbose*, les glitazones, le *répaglinide* ;
- un antithyroïdien, le *propylthiouracile* ;
- des antalgiques : le *paracétamol* en cas de surdose (l'atteinte est mortelle au-delà de seuils variables selon les situations), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (en particulier pour mémoire le *nimésulide*), le *néfopam* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, l'*azathioprine*, le *sirolimus*, l'*évérolimus*, le *méthotrexate*, des anti-TNF alpha, le *léflunomide*, le *tériflunomide*, le *rituximab* ;
- des antiépileptiques : la *carbamazépine*, l'*acide valproïque*, la *phénytoïne*, la *fosphénytoïne*, le *phénobarbital*, la *primidone*, la *lamotrigine*, le *topiramate*, le *zonisamide*, la *gabapentine*, la *prégabaline*, le *lévétiracétam*, le *felbamate*, la *vigabatrine* ;
- des antiparkinsoniens : l'*entacapone*, la *tolcapone* ;

- un médicament de l'asthme : le *montélukast* ;
- des antidépresseurs : la *miansérine*, la *mirtazapine*, la *tianeptine*, la *duloxétine*, l'*agomélatine* ;
- des médicaments utilisés en rhumatologie ou en gastro-entérologie : la *sulfasalazine*, la *mésalazine*, la *pénicillamine*, les sels d'or, le *ranélate de strontium* ;
- des médicaments de la goutte : l'*allopurinol*, le *fébuxostat*, le *probénécide* ;
- un médicament proposé dans l'arthrose : la *diacéréine* ;
- des plantes : la *germandrée petit-chêne*, le *kava*, la *chélidoine* ;
- un chélateur : le *déférasirox*.

L'association de plusieurs médicaments qui exposent à des atteintes hépatiques majore ce risque.



MESURES À PRENDRE. Face à une atteinte hépatique, une origine médicamenteuse fait toujours partie des causes à évoquer. L'interrogation du patient doit faire le tour de l'ensemble de ses traitements y compris l'automédication, la phytothérapie, les compléments alimentaires, etc. Les médicaments les plus suspects sont ceux qui ont été introduits récemment, ceux dont l'hépatotoxicité est connue ou ceux récemment mis sur le marché et encore mal connus. Quand les troubles hépatiques sont préoccupants par leur intensité ou leur évolution, mieux vaut arrêter les médicaments les plus suspects, et envisager, si besoin, un remplacement par un traitement mieux adapté.

En prévention d'une première atteinte, le plus souvent imprévisible, quelques précautions semblent utiles : être particulièrement attentif aux principaux médicaments hépatotoxiques et aux associations médicamenteuses qui majorent ce risque, éviter les médicaments nouvellement commercialisés avec peu de recul, être particulièrement attentif aux patients ayant une atteinte hépatique en cours ou dans leurs antécédents.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche E6a. Hépatites aiguës médicamenteuses en bref" Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Neutropénies et agranulocytoses médicamenteuses en bref

Les polynucléaires neutrophiles constituent la majeure partie des globules blancs présents dans le sang et sont les principaux acteurs de l'immunité non spécifique.

On parle de neutropénie quand le nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang est inférieur à 1,5 milliard par litre, soit $1\,500/\text{mm}^3$. De telles valeurs sont cependant physiologiques chez certaines personnes, notamment d'ascendance africaine sub-saharienne.

La définition de l'agranulocytose n'est pas consensuelle. En général, elle désigne une neutropénie sévère associée à l'apparition brutale de signes cliniques d'infection tels que fièvre, malaises, ulcérations des muqueuses oropharyngées ou anorectales. Une neutropénie sévère est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang inférieur à 0,5 milliard par litre, soit $500/\text{mm}^3$.

Conséquences cliniques

La principale complication d'une neutropénie est l'apparition d'une infection grave. Les infections sont surtout bactériennes, mais aussi fongiques profondes quand la neutropénie dure plus de 10 jours.

Le risque infectieux augmente avec la sévérité de la neutropénie et sa durée.

Facteurs de survenue

Les neutropénies sont liées soit à une diminution de la production des polynucléaires neutrophiles, soit à une augmentation de leur destruction périphérique. Le déplacement des polynucléaires neutrophiles vers la paroi des vaisseaux ou les tissus réduit le compte de neutrophiles, sans risque infectieux accru.

Les neutropénies sont généralement acquises. Elles ont diverses causes : exposition à des toxiques (médicaments, certaines substances chimiques industrielles, etc.), radiothérapies, cancers avec envahissement médullaire, infections bactériennes, virales ou parasitaires sévères, maladies auto-immunes, malnutrition, hypersplénisme, etc. Les neutropénies héréditaires sont rares et sont découvertes surtout chez des nourrissons et des enfants.

Un médicament toxique pour les polynucléaires neutrophiles expose d'autant plus à des neutropénies graves que d'autres causes de neutropénies sont déjà présentes, justifiant d'ajuster la surveillance biologique de la numération-formule sanguine (NFS).

Médicaments neutropéniants

Les médicaments sont la deuxième cause la plus fréquente de neutropénie acquise après les infections bactériennes, virales ou parasitaires. Le mécanisme en cause est soit myélotoxique, soit immunoallergique, ou d'autres mécanismes mal connus.

La neutropénie par mécanisme myélotoxique est dose-dépendante et prévisible. Elle est le plus souvent réversible à l'arrêt du médicament, mais la récupération est parfois lente.

La neutropénie par mécanisme immunoallergique survient de manière imprévisible. Son délai d'apparition est variable : de plusieurs jours suivant une première exposition au médicament à quelques heures après l'administration du médicament en cas d'exposition antérieure. Elle dépend peu de la dose. Elle est généralement réversible en 1 semaine à 3 semaines après l'arrêt du médicament.

Les médicaments qui exposent à une neutropénie pouvant aller jusqu'à l'agranulocytose sont principalement :

- les antitumoraux cytotoxiques (mécanisme myélotoxique, dose-dépendant et limitant) ;
- un antiagrégant plaquettaire : la *ticlopidine* ;
- des immunodépresseurs (mécanisme myélotoxique) : l'*acide mycophénolique*, l'*azathioprine*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
- des médicaments utilisés notamment en rhumatologie tels que le *méthotrexate*, les anti-TNF alpha (l'*étanercept*, l'*infliximab*, l'*adalimumab*, le *golimumab*, le *certolizumab*), le *sécukinumab*, le *léflunomide*, l'*anakinra*, la *sulfasalazine*, l'*olsalazine*, la *mésalazine*, la *pénicillamine*, les sels d'or, etc. (mécanisme myélotoxique) ;
- des médicaments de la goutte : la *colchicine* (mécanisme myélotoxique), l'*allopurinol* (mécanisme immunoallergique) ;
- des antithyroïdiens de synthèse : le *carbimazole*, le *thiamazole*, le *benzylthiouracile*, le *propylthiouracile* (mécanisme plutôt immunoallergique) ;
- des antiépileptiques : la *carbamazépine*, la *lamotrigine* (mécanisme immunoallergique) ;
- des neuroleptiques : la *clozapine* surtout (mécanisme non connu) ;
- des antidépresseurs : la *miansérine*, la *mirtazapine* (mécanisme non connu) ;
- des antifongiques : la *terbinafine* (mécanisme non connu) ;
- un antalgique : la *noramidopyrine* (mécanisme immunoallergique) ;
- des antibiotiques : l'association *triméthoprime + sulfaméthoxazole* (alias *cotrimoxazole*) (mécanisme immunoallergique), le *chloramphénicol*, la *téicoplanine*, la *vancomycine*, le *linézolide*, le *tédizolid* (mécanisme non connu) ;

– etc.

Et aussi :

- un antiémétique : l'*aprépitant* ;
- des médicaments cardiovasculaires : les antiarythmiques tels que le *flécaïnide*, le *disopyramide*, et pour mémoire, l'*ajmaline*, l'*aprimidine*, pour mémoire le *procaïnamide*, le *tocaïnide* ; les antiagrégants plaquettaires tels que la *ticlopidine*, le *clopidogrel*, le *prasugrel*, l'*aspirine*, le *dipyridamole*, le *ticagrélor* ; les antivitamine K tels que la *fluindione*, et pour mémoire la *phénindione* ; les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) tels que le *captopril* ou l'*énalapril* ; les sartans tels que le *losartan* ; les diurétiques tels que la *spironolactone* ou le *furosémide* ;
- des rétinoïdes : l'*acitrétine*, l'*isotrétinoïne* ;
- des sulfamides hypoglycémisants ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : la *phénylbutazone*, l'*ibuprofène*, le *fénopropène*, le *naproxène*, le *diclofénac*, l'*acide méfénamique*, l'*indométacine*, l'*étodolac*, la *phénazone*, le *sulindac* ;
- d'autres antibiotiques : les bêta-lactamines ; d'autres sulfamides ; des antituberculeux tels que la *streptomycine*, l'*isoniazide*, l'*éthambutol*, ou la *rifabutine* ; l'*acide fusidique* ; la *ciprofloxacine* ; la *clindamycine* ; des macrolides et apparentés ; la *nitrofurantoïne* ; la *tétracycline* ; l'association *quinupristine + dalbapris-tine* ; et pour mémoire la *furazolidone* ;
- d'autres antifongiques : l'*amphotéricine B*, l'*alben-dazole*, l'*itraconazole*, le *métronidazole*, le *posaco-nazole*, le *voriconazole*, la *griséofulvine*, la *flucytosine* ;
- des antirétroviraux tels que l'*emtricitabine*, l'*abacavir*, le *darunavir*, le *raltégravir*, le *ténofovir*, la *didanosine*, la *lamivudine*, la *stavudine* ;
- des antiviraux tels que pour mémoire le *bocéprévir* et le *cidofovir* ;
- des antipaludiques : la *chloroquine*, l'*hydroxychloro-quine*, la *méfloquine*, la *pyriméthamine*, la *primaquine*, l'*amodiaquine*, l'*atovaquone*, les dérivés de l'*artémi-sinine*, la *quinine* ;
- d'autres antiépileptiques : l'*oxcarbazépine*, l'*éthosu-ximide*, le *lévétiracétam*, la *phénytoïne*, le *stiripentol*,

la *tiagabine*, l'*acide valproïque*, le *zonisamide*, le *phénobarbital*, la *primidone* ;

- un antimigraineux : pour mémoire le *méthysergide* ;
- un antiparkinsonien : l'*amantadine* ;
- d'autres antidépresseurs : les imipraminiques tels que l'*amitriptyline*, la *venlafaxine*, et pour mémoire la *trazodone* ;
- un sédatif : pour mémoire le *méprobamate* ;
- des antihistaminiques H1 : la *chlorphénamine* et la *dexchlorphéniramine* (un de ses isomères), la *brom-phéniramine* ;
- un diurétique et antiépileptique inhibiteur de l'anhy-drase carbonique : l'*acétazolamide* ;
- un médicament utilisé dans la sclérose latérale amyotrophique : le *riluzole* ;
- des médicaments utilisés dans la maladie du sommeil : le *mélarsoprol*, et pour mémoire la *suramine* ;
- un bêta-2 agoniste : la *ritodrine* ;
- un "vasoprotecteur" : le *dobésilate de calcium* ;
- des chélateurs du fer : la *défériprone*, le *déférasirox* ;
- un chélateur du plomb et du mercure : le *succimer* ;
- un gaz anesthésiant : le *protoxyde d'azote* ;
- pour mémoire un médicament utilisé dans l'asthme : le *zafirlukast* ;
- pour mémoire un antiestrogène périphérique : l'*amino-glutéthimide* ;
- etc.



MESURES À PRENDRE. Avant l'introduction d'un médicament à risque élevé de neutropénie sévère, mieux vaut informer le patient des signes évocateurs, et rechercher d'éventuels autres facteurs de survenue. Il est parfois prudent de surveiller la numération-formule sanguine et d'effectuer cette numération en cas de fièvre ou d'autres signes d'infection.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche E9a. Neutropénies et agranulocytoses médicamenteuses en bref" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

"Non merci..." aux influences

Les membres de la Rédaction et les dirigeants de l'Association Mieux Prescrire signent chaque année une déclaration d'absence de tout conflit d'intérêts qui serait en contradiction avec l'objectif de l'Association.



Baisse du seuil de convulsion d'origine médicamenteuse en bref

Une crise convulsive est une conséquence d'une décharge hypersynchrone anormale et excessive partant d'un groupe neuronal du système nerveux central.

Conséquences cliniques

Les manifestations cliniques dépendent de la localisation puis de la diffusion de la décharge. La crise convulsive en est une forme généralisée avec perte de conscience et activité motrice.

Facteurs de survenue

Tout individu bien portant peut convulser dans certaines circonstances. Environ 5 % de la population souffre au moins une fois d'une crise convulsive au cours de sa vie. La susceptibilité individuelle est variable.

Le seuil de convulsion dépend de facteurs endogènes (notamment génétiques et liés à l'âge, avec une sensibilité plus importante au cours de la petite enfance et de la vieillesse) et de facteurs exogènes, tels que la fièvre, ou de nombreux médicaments. L'addition de facteurs qui abaissent ce seuil peut aboutir à une crise convulsive.

Les patients épileptiques ont un seuil de convulsion bas. D'autres crises convulsives sont liées à :

- des lésions cérébrales d'origines tumorales, vasculaires, traumatiques ou autres ;
- une consommation excessive d'alcool ou un syndrome de sevrage alcoolique ;
- l'éclampsie et la prééclampsie ;
- la fièvre ;
- des troubles métaboliques tels que les hyponatrémies ;
- des porphyries ;
- les amphétamines et la cocaïne.

Un médicament expose d'autant plus à des crises convulsives que d'autres causes de convulsions sont déjà présentes.

Médicaments qui causent ou aggravent des crises convulsives

Toute personne bien portante peut convulser dans certaines circonstances. La susceptibilité individuelle est variable. Le seuil de convulsion dépend de facteurs endogènes (notamment génétiques) et exogènes, tels que la fièvre, ou de nombreux médicaments. L'addition de facteurs qui abaissent le seuil de convulsion peut aboutir à une crise convulsive. Les patients ayant des antécédents épileptiques ont un seuil de convulsion bas.

Les médicaments qui diminuent le seuil de convulsion sont principalement des psychotropes. D'autres médicaments qui ont des effets indésirables neurologiques centraux sont impliqués aussi.

Un sevrage brusque de benzodiazépine expose à des convulsions.

L'alcool abaisse le seuil de convulsion, de même que son sevrage brusque.

Les convulsions sont parfois causées par une hyponatrémie.

Les convulsions sont parfois causées par une réaction dite antabuse.

Et aussi :

Les médicaments qui abaissent le seuil de convulsion sont principalement :

- les neuroleptiques ;
 - la plupart des antihistaminiques H1 sédatifs tels que la *chlorphénamine* et la *dexchlorphéniramine* (un de ses isomères) ;
 - les antidépresseurs imipraminiques et les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ; les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine ; la *vortioxétine* ; les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (la *venlafaxine*, le *milnacipran*, la *duloxétine*) et aussi la *miansérine*, la *mirtazapine* ;
 - un anxiolytique : la *bupirone* ;
 - un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
 - les sympathomimétiques ;
 - un amphétaminique : le *méthylphénidate* ;
 - les opioïdes, tout particulièrement le *tramadol*, et pour mémoire le *dextropropoxyphène* ;
 - des médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer : les anticholinestérasiques (le *donépézil*, la *galantamine*, la *rivastigmine*) et la *mémantine* ;
 - les atropiniques ;
 - un antalgique : le *néfopam* ;
 - des antispasmodiques : le *baclofène* (utilisé aussi dans l'alcoolodépendance), la *fampridine* ;
 - des médicaments du sevrage tabagique : la *bupropione* (alias *amfébutamone*), la *varénicline*, la *nicotine* en surdose ;
 - des antimigraineux : les triptans, des dérivés de l'ergot de seigle vasoconstricteurs tels que l'*ergotamine*, etc. ;
 - certains antiépileptiques aggravent ou causent parfois des crises convulsives ;
 - un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : l'*atomoxétine* ;
 - etc.
- D'autres médicaments aux effets indésirables neurologiques centraux sont aussi impliqués :
- des antipaludiques : la *méfloquine*, la *quinine* et rarement le *proguanil* ;

- des immunodépresseurs faibles ayant une activité antipaludique : la *chloroquine*, l'*hydroxychloroquine* ;
- des dérivés terpéniques : le *camphre*, l'*eucalyptol*, le *menthol*, le *niaouli* en particulier chez les jeunes enfants ;
- des antibiotiques : les quinolones, les bêta-lactamines à fortes doses, les carbapénèmes ;
- un antirétroviral : l'*éfavirenz* ;
- les interférons ;
- des antifongiques : l'*amphotéricine B*, la *flucytosine* ;
- des antiviraux : l'*aciclovir*, le *valaciclovir* ;
- des bronchodilatateurs : la *théophylline* et l'*amino-phylline* ;
- certains antitumoraux tels que le *busulfan*, le *chlorambucil*, la *chlorméthine*, le *cisplatine*, l'*hydroxycarbamide* (alias *hydroxyurée*), l'*ifosfamide*, le *méthotrexate*, le *paclitaxel*, la *procarbazine* ;
- des cytotoxiques vinca-alcaloïdes : la *vinblastine*, la *vincristine*, la *vindésine* ;
- des cytotoxiques alkylants : la *carmustine*, la *dacarbazine* ;
- un antiandrogène : l'*enzalutamide* ;
- des antiémétiques : les sétrons ;
- des immunodépresseurs tels que la *ciclosporine* et le *tacrolimus* ;
- les anesthésiques locaux ;
- des vasodilatateurs : le *naftidrofuryl*, et pour mémoire le *buflomédil* ;

- les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : le *sildénafil*, le *tadalafil*, le *vardénafil* ;
- un médicament de la sclérose en plaques : le *glatiramère* ;
- un antiarythmique : le *flécaïnide* ;
- des hypotenseurs : l'*aliskirène*, un inhibiteur de la rénine ; la *moxonidine*, la *clonidine* ;
- un antifibrinolytique : l'*acide tranexamique* ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'*indométacine* ;
- les corticoïdes ;
- un diphosphonate : l'*acide pamidronique* ;
- des produits de contraste tels que le *gadopentétate de méglumine* ;
- etc.

L'association de plusieurs médicaments qui exposent à des crises convulsives majeure ce risque.



MESURES À PRENDRE. Mieux vaut évaluer soigneusement les bénéfices attendus de ces médicaments, informer et surveiller les patients exposés à ces médicaments, d'autant plus que d'autres facteurs de convulsions sont présents ou que ces médicaments sont associés.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche E12a. Baisse du seuil de convulsion d'origine médicamenteuse en bref" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Rhabdomyolyses médicamenteuses en bref

Une rhabdomyolyse correspond à une nécrose des cellules du muscle squelettique avec une diffusion du contenu de ces cellules dans la circulation sanguine. C'est la forme la plus grave des atteintes musculaires aiguës.

Les signes cliniques sont parfois discrets voire absents. Ils sont faits principalement de : douleurs musculaires, faiblesse musculaire, contractures, crampes, parfois induration musculaire liée à l'œdème. Les douleurs sont d'intensité variable. La destruction d'une grande quantité de cellules musculaires libère dans le sang de la myoglobine. Éliminée par le rein, elle colore les urines en brun. Sont parfois présents : malaises, fièvres, tachycardies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles psychiques, anuries, etc. Certains patients sont asymptomatiques.

L'atteinte musculaire est soit diffuse, soit limitée à certains groupes de muscles, souvent des membres inférieurs ou de la région lombaire. L'atteinte des muscles de la respiration, de l'abdomen, de la gorge, de la mastication sont à l'origine de troubles majeurs.

Le plus souvent, la créatine phosphokinase (CPK) sérique est très augmentée, sans seuil défini. Leur taux est le plus souvent d'au moins 5 fois la limite supérieure des valeurs normales. Toutefois, la CPK sérique augmente dans d'autres situations : activité physique

soutenue, traumatismes musculaires même mineurs, dont injection intramusculaire ou électromyogramme, crampes prolongées, fièvre, convulsions.

Conséquences cliniques

Les conséquences sont variables selon les muscles atteints.

L'œdème musculaire cause parfois un syndrome dit des loges. Les muscles sont entourés d'une aponévrose inextensible dans laquelle des nerfs et des vaisseaux adjacents sont enserrés. Au cours d'une rhabdomyolyse, l'œdème musculaire comprime ces vaisseaux, provoquant une ischémie qui contribue à aggraver la destruction musculaire. La compression nerveuse cause des déficits neurologiques dans le territoire concerné.

La principale complication générale d'une rhabdomyolyse est l'insuffisance rénale aiguë. Elle est la conséquence des lésions tubulaires rénales produites par l'afflux massif dans le rein de la myoglobine. La surveillance de la myoglobinémie permet d'évaluer le risque d'atteinte rénale.

La destruction musculaire produit aussi des troubles électrolytiques, principalement une hyperkaliémie et une hypocalcémie, ainsi qu'une acidose métabolique,

qui exposent à des troubles du rythme cardiaque, voire un arrêt cardiaque.

Pour les patients ayant survécu à la phase aiguë, le pronostic est en général bon. Les muscles se réparent bien le plus souvent sans séquelle fonctionnelle, excepté parfois dans le cas d'un syndrome "des loges" sévère. Quelques cas d'insuffisances rénales chroniques ont cependant été attribués à des rhabdomyolyses récidivantes.

Facteurs de survenue

Les causes de rhabdomyolyse sont multiples :

- causes traumatiques : écrasement ou compression musculaire, immobilisation par coma, occlusion vasculaire, notamment par garrot, brûlure du 3^e degré étendue, électrocution, syndrome "des loges" suite à une fracture ;
- causes toxiques, métaboliques ou infectieuses : l'alcool, des drogues telles que l'héroïne, la cocaïne ou l'ecstasy, le monoxyde de carbone, des venins de serpents ou d'insectes, des champignons vénéneux ; certaines infections bactériennes ou virales ; etc. ;
- divers troubles électrolytiques tels que l'acidocétose diabétique ;
- autres causes : effort physique intense, en particulier chez des personnes non entraînées, dans des conditions extrêmes de chaleur, d'humidité ou en haute altitude ; convulsions prolongées, hyperthermie extrême ; maladies musculaires génétiques ou acquises (hypothyroïdie, polymyosite, dermatomyosite).

Un médicament expose d'autant plus à des rhabdomyolyses que d'autres causes de rhabdomyolyse sont déjà présentes. La surveillance du taux de CPK sérique est alors d'autant plus importante.

Médicaments qui causent ou aggravent une rhabdomyolyse

Les médicaments qui exposent à des rhabdomyolyses sont principalement :

- des hypolipidémiants : les statines avec un effet dose-dépendant, les fibrates, l'*ézétimibe*, l'*acide nicotinique* ;
- les neuroleptiques, notamment lors d'un syndrome malin, mais aussi parfois de manière isolée ;
- un anesthésique : le *propofol* ;
- un curarisant dépolarisant utilisé en anesthésie : le *suxaméthonium* ;
- des antitumoraux : la *trabectédine*, le *lénalidomide* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), notamment le *sunitinib* ;
- d'autres antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : l'*imatinib*, le *dasatinib* ;
- etc.

Un coma ou des convulsions prolongées se compliquent parfois de rhabdomyolyses, d'où un risque avec les médicaments qui y exposent, tels que les benzodiazépines, les opioïdes, la *théophylline*, etc.

Une consommation élevée d'alcool est un facteur d'atteinte musculaire chez les patients prenant une statine.

Et aussi :

- un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiraterone* ;
- un antitumoral : le *tramétinib* ;
- des médicaments cardiovasculaires : la *nifédipine*, le *losartan*, l'*oxprénolol*, la *streptokinase* ;
- des rétinoïdes : l'*isotrétinoïne*, l'*acitrétine* ;
- un antalgique : le *ziconotide* ;
- un antagoniste morphinique : la *naltrexone* ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus* ;
- des antibiotiques : les fluoroquinolones, la *daptomycine*, le *linézolide* ;
- divers antirétroviraux : en particulier les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse du HIV, les inhibiteurs de la protéase du HIV, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, le *raltégravir*, le *maraviroc* ;
- les interférons ;
- un antiparasitaire : la *pentamidine* ;
- un antifongique : la *terbinafine* ;
- des antiépileptiques : la *gabapentine*, la *prégabaline*, la *lamotrigine*, le *zonisamide* ;
- les antiparkinsoniens inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) périphérique : l'*entacapone*, la *tolcapone* ;
- un anticholinestérasique : le *donépézil* ;
- un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
- des antidépresseurs : l'*amoxapine*, la *venlafaxine*, la *mirtazapine* ;
- un agoniste de la mélatonine : l'*agomélatine* ;
- des amphétaminiques : la *dexamphétamine*, la *métamphétamine* ; la *bupropione* (alias *amfébutamone*) ;
- un médicament utilisé dans la goutte : la *colchicine* ;
- un hypo-uricémiant : le *fébuxostat* ;
- des antihistaminiques H1 : la *doxylamine*, la *diphénhydramine* ;
- un bêta-2 stimulant : la *ritodrine* ;
- un chélateur du cuivre : la *trientine* ;
- certains compléments alimentaires comme les préparations à base de levure de riz rouge ;
- un vasoconstricteur : pour mémoire, la *phénylpropanolamine* (alias *noréphédrine*) ;
- etc.

L'association de plusieurs médicaments qui exposent à des rhabdomyolyses majore ce risque.



MESURES À PRENDRE. Mieux vaut informer les patients exposés à ces médicaments d'être attentifs à des symptômes musculaires et rechercher d'autres facteurs d'atteinte musculaire.

En cas de symptômes musculaires et/ou de CPK élevée sans cause apparente, envisager le médicament comme cause possible et envisager son arrêt afin d'éviter au patient ces complications graves.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche E12d. Rhabdomyolyses médicamenteuses en bref"
Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Glaucomes aigus par fermeture de l'angle médicamenteux en bref

Le glaucome aigu, alias glaucome à angle fermé, est consécutif à la fermeture totale de l'angle iridocornéen de l'œil. L'angle iridocornéen situé dans la chambre antérieure est le lieu de drainage de l'humeur aqueuse. Quand l'angle est fermé, l'humeur aqueuse s'accumule et la pression intraoculaire augmente passant d'une valeur normale comprise entre 8 et 21 mm Hg à des pressions de l'ordre de 30 mm Hg ou plus.

Conséquences cliniques

La vascularisation de la papille optique est menacée par l'hypertonie intraoculaire et le patient risque une perte définitive de la vision de cet œil. Une intervention urgente est nécessaire.

Les symptômes typiques du glaucome aigu par fermeture de l'angle sont : une douleur oculaire, des céphalées, une rougeur conjonctivale, une diminution de la vision, des nausées et vomissements.

Une cécité survient parfois dans les heures qui suivent le début des symptômes et l'atteinte du nerf optique n'est en général pas réversible.

Le traitement est une iridotomie périphérique au laser.

Facteurs de survenue

Les patients ayant un angle iridocornéen étroit (inférieur à 15 degrés) sont exposés à un risque de glaucome aigu par blocage brutal de l'évacuation de l'humeur aqueuse.

Le plus souvent, l'angle iridocornéen étroit est une prédisposition anatomique congénitale. Dans certains cas, l'étroitesse de l'angle est la conséquence d'une lésion locale acquise telle que : la croissance de tissus membraneux au niveau de l'angle ; une masse ou une hémorragie du segment postérieur de l'œil ou une modification des milieux aqueux intraoculaires qui poussent en avant les structures jusqu'à fermer l'angle.

Les symptômes d'un glaucome par fermeture de l'angle apparaissent souvent en basse lumière, le soir, en mydriase quand les plis de l'iris périphérique viennent bloquer l'angle iridocornéen.

De nombreux médicaments exposent à des glaucomes aigus par fermeture de l'angle iridocornéen. Il est très important de ne pas exposer les patients ayant un angle iridocornéen étroit à ces médicaments.

Un médicament expose d'autant plus à un glaucome aigu par fermeture de l'angle que d'autres causes de fermeture de l'angle iridocornéen sont déjà présentes.

Médicaments qui exposent à un glaucome aigu par fermeture de l'angle chez des patients ayant un angle iridocornéen étroit

Les médicaments qui exposent à des glaucomes aigus par fermeture d'un angle iridocornéen étroit sont principalement les atropiniques et les sympathomimétiques alpha de par leurs effets mydriatiques :

• les atropiniques

Les médicaments dont l'effet atropinique est exploité en thérapeutique sont principalement :

- l'*atropine* et la *scopolamine* ;
- certains antiparkinsoniens atropiniques tels que le *bipéridène*, le *trihexyphénidyle*, la *tropatépine*, et dans une moindre mesure l'*amantadine* ;
- les atropiniques utilisés dans diverses douleurs tels que le *tiémonium*, le *clidinium* ;
- les atropiniques utilisés dans les incontinences urinaires par impériosité tels que l'*oxybutyline*, le *flavoxate*, la *solifénacine*, la *toltérodine*, la *fésotérodine*, le *tropium* ;
- des atropiniques utilisés comme bronchodilatateurs tels que l'*ipratropium*, le *tiotropium*, le *glycopyrronium*, l'*uméclidinium* ;
- des antihistaminiques H1 utilisés comme antitussifs : l'*alimémazine*, la *chlorphénamine* et la *dexchlorphéniramine* (un de ses isomères), l'*oxomémazine*, le *piméthixène*, la *prométhazine* ;
- les collyres mydriatiques à base d'*atropine*, de *cyclopentolate* ou de *tropicamide* ;
- etc.

D'autres médicaments de divers groupes pharmacothérapeutiques ont des effets atropiniques non désirés et gênants :

- les antidépresseurs imipraminiques tels que l'*amitriptyline* ;
- un antiarythmique : le *disopyramide* ;
- un antalgique : le *néfopam* ;
- la plupart des antihistaminiques H1 sédatifs ;
- des antiémétiques neuroleptiques ou antihistaminiques H1 ;
- de nombreux neuroleptiques, notamment la plupart des phénothiazines et la *clozapine*, la *loxapine*, l'*olanzapine*, le *pimozide* (par contre, l'*halopéridol* a un effet atropinique faible) ;
- la *mémantine*, utilisée dans la maladie d'Alzheimer ;
- etc.

- les sympathomimétiques alpha : la *phényléphrine* alias *néosynéphrine*, l'*oxymétazoline*, la *naphazoline*, le *tuaminoheptane* ; la *pseudoéphédrine*, l'*éphédrine* utilisés comme vasoconstricteurs ; l'*adrénaline*, la *noradrénaline*, la *midodrine* ; les amphétaminiques : le *méthylphénidate*, la *bupropione* (alias *amfébutamone*), pour mémoire la *sibutramine*, pour mémoire le *benfluorex*.

Et aussi :

- un antiparkinsonien : la *lévodopa* ;
 - un antiépileptique : le *topiramate* (rarement effusion supraciliaire entraînant un déplacement antérieur du cristallin et de l'iris) ;
 - etc.
- L'association de plusieurs médicaments qui exposent à des glaucomes à angle fermé majeure ce risque.



MESURES À PRENDRE. Chez les patients ayant un angle iridocornéen étroit, ne pas précipiter une crise de glaucome aigu par un médicament est une préoccupation constante. Les médicaments qui exposent à une mydriase sont à écarter chez ces patients tels que les atropiniques et les sympathomimétiques alpha.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche E15d. Glaucomes aigus par fermeture de l'angle médicamenteux en bref" *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Comportements violents d'origine médicamenteuse en bref

Les comportements violents physiques ou verbaux envers autrui sont des réactions disproportionnées aboutissant au traumatisme physique ou moral d'une autre personne et parfois à des dégâts matériels. Ces pulsions agressives sont la conséquence de facteurs complexes.

Conséquences cliniques : parfois graves, allant jusqu'à l'homicide

Les agressions physiques sont d'intensité variable. Les agressions verbales se traduisent par des débordements verbaux, avec pertes de contrôle accompagnées parfois de jets d'objets.

Facteurs de survenue

Souvent, un comportement agressif est la conséquence de plusieurs facteurs parmi lesquels une désinhibition des réactions d'agressivité ou une modification de la perception de l'environnement.

Un retard mental, une démence, un syndrome autistique, des troubles psychiques tels que anxiété généralisée, hyperactivité avec déficit de l'attention, schizophrénie, trouble dépressif majeur, trouble bipolaire, s'accompagnent parfois de comportements violents.

Des facteurs psychosociaux, comme le vécu d'événements traumatisants pour soi-même ou pour un proche et un stress post-traumatique, semblent parfois impliqués.

Des lésions cérébrales ischémiques ou traumatiques (certaines épilepsies, un accident vasculaire cérébral, un traumatisme crânien) exposent à des comportements agressifs.

Sont aussi impliqués : la consommation de substances comme l'alcool, des amphétamines, la cocaïne, le LSD, etc. ; le sevrage de certaines substances ; des douleurs, des hypoglycémies.

Certains comportements violents sont d'origine médicamenteuse. Les mécanismes en jeu sont complexes et mal connus. On évoque le rôle de nombreux neuro-médiateurs : la sérotonine, l'adrénaline, la dopamine, la noradrénaline, l'acétylcholine ou l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Un médicament contribue d'autant plus au déclenchement d'un comportement violent que d'autres causes de comportement violent sont déjà présentes.

Médicaments qui déclenchent ou aggravent un comportement violent

Les médicaments qui exposent à des comportements violents sont principalement :

- les antidépresseurs ;
- les médicaments dopaminergiques : la *lévodopa*, les agonistes dopaminergiques ;
- des benzodiazépines et médicaments apparentés, dans le cadre des troubles paradoxaux ;
- un médicament du sevrage tabagique : la *varénicline* ;
- des antiépileptiques : le *topiramate*, la *gabapentine*, le *lévétiracétam*, l'*acide valproïque*, la *prégabaline*, la *lamotrigine*, la *vigabatrine*, le *felbamate* et le *stiripentol* ;
- des dérivés amphétaminiques : la *bupropione* (alias *amfébutamone*), le *méthylphénidate*, et pour mémoire le *benfluorex* ;
- un noradrénergique utilisé dans l'hyperactivité avec déficit de l'attention : l'*atomoxétine* ;
- des médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer : la *mémantine*, le *donépézil*, la *galantamine*, la *rivastigmine* ;
- des anti-infectieux : la *méfloquine*, l'*éfavirenz*, l'*atazanavir*, la *ribavirine*, l'*interféron alfa* (pégylé ou non) ;
- un médicament utilisé dans l'asthme : le *montelukast* ;
- les corticoïdes, y compris par voie inhalée ;
- un rétinoïde utilisé dans l'acné : l'*isotrétinoïne* ;
- la *testostérone* et ses dérivés ;
- l'*insuline* en cas d'hypoglycémie ;

- les atropiniques ;
- etc.

Des comportements violents sont aussi imputés au sevrage de certaines substances comme les opioïdes, les antidépresseurs IRS, la *varénicline*, etc.

Et aussi :

Les médicaments dont l'effet atropinique est exploité en thérapeutique sont principalement :

- l'*atropine* et la *scopolamine* ;
- certains antiparkinsoniens atropiniques tels que le *bipéridène*, le *trihexyphénidyle*, la *tropatépine*, et dans une moindre mesure l'*amantadine* ;
- les atropiniques utilisés dans diverses douleurs tels que le *tiémonium*, le *clidinium* ;
- les atropiniques utilisés dans les incontinences urinaires par impériosité tels que l'*oxybutynine*, le *flavoxate*, la *solifénacine*, la *toltérodine*, la *fésotérodine*, le *tropium* ;
- des atropiniques utilisés comme bronchodilatateurs tels que l'*ipratropium*, le *tiotropium*, le *glycopyrronium*, l'*umécridinium* ;
- des antihistaminiques H1 utilisés comme antitussifs : l'*alimémazine*, la *chlorphénamine* et la *dexchlorphéniramine* (un de ses isomères), l'*oxométhane*, la *pipéthixène*, la *prométhazine* ;
- les collyres mydriatiques à base d'*atropine*, de *cyclopentolate* ou de *tropicamide* ;

D'autres médicaments de divers groupes pharmacothérapeutiques ont des effets atropiniques non désirés et gênants :

- les antidépresseurs imipraminiques tels que l'*amitriptyline* ;
- un antiarythmique : le *disopyramide* ;
- un antalgique : le *néfopam* ;
- la plupart des antihistaminiques H1 sédatifs ;
- des antiémétiques neuroleptiques ou antihistaminiques H1 ;
- de nombreux neuroleptiques, notamment la plupart des phénothiazines et la *clozapine*, la *loxapine*, l'*olanzapine*, le *pimozide* (par contre, l'*halopéridol* a un effet atropinique faible) ;
- la *mémantine*, utilisée dans la maladie d'Alzheimer ;
- etc.



MESURES À PRENDRE. Devant un comportement violent d'apparition ou d'aggravation récente, sans explication évidente, il est important d'évoquer le rôle du médicament pris par le patient. Un arrêt du médicament exposant à un comportement violent est à envisager.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche E19a. Comportements violents d'origine médicamenteuse en bref" Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Le syndrome sérotoninergique en bref

Le terme de "syndrome sérotoninergique" est apparu dans les années 1980, pour la première fois appliqué à des observations cliniques humaines, du fait de la similitude avec des syndromes observés expérimentalement chez des animaux de laboratoire.

Les patients avaient présenté une agitation, des myoclonies, une hyperréflexie et une sudation rapportées à une interaction entre un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) et la *clomipramine*.

Dès les années 1950

En fait, dès les années 1950, des publications faisaient état d'observations similaires, souvent graves voire mortelles. Ces symptômes avaient été rapportés avec l'*iproniazide*, un IMAO non sélectif, utilisé à l'époque comme antituberculeux ou comme antiangoreux, avant qu'on ne découvre son effet antidépresseur. Dans ces observations, l'IMAO avait été associé avec un opioïde, la *péthidine*.

Le "syndrome sérotoninergique" a aussi des similitudes sémiologiques avec les syndromes carcinoïdes liés à des tumeurs intestinales sécrétant de la sérotonine.

Depuis, de très nombreuses observations de "syndrome sérotoninergique" ont été publiées, et l'intérêt pour ce syndrome s'est amplifié avec la commerciali-

sation et la large utilisation des antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS).

Une cause médicamenteuse

La cause du syndrome sérotoninergique est médicamenteuse. Ce syndrome est lié, le plus souvent, à l'association de deux médicaments ayant chacun un effet sérotoninergique. Il existe quelques cas liés à un seul médicament, souvent dans un contexte de surdose. Parfois, le syndrome sérotoninergique survient lors de l'introduction d'un médicament sérotoninergique trop tôt après l'arrêt d'un autre médicament sérotoninergique à longue demi-vie d'élimination.

Des symptômes surtout neuropsychiques, neurovégétatifs et musculaires

Il n'existe pas de définition consensuelle précise, ni de description typique du syndrome sérotoninergique, mais une série de symptômes diversement associés d'un patient à un autre.

Le groupe de travail interactions médicamenteuses de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits

de santé (Afssaps, devenue depuis ANSM) a proposé la définition suivante : « (...) *apparition (éventuellement brutale, simultanée ou séquentielle) d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès. Ces symptômes peuvent être :*

- *d'ordre psychique (agitation, confusion, hypomanie, voire coma),*
- *végétatifs (hypotension ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sudation),*
- *moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),*
- *digestifs (diarrhée) ».*

Il est parfois difficile de distinguer le syndrome sérotoninergique du syndrome malin des neuroleptiques, dont la définition est, elle aussi, imprécise.

Une évolution parfois grave voire mortelle

La plupart des observations de syndrome sérotoninergique décrivent quelques symptômes sans gravité, évoluant favorablement très rapidement. Dans certains cas, des complications graves surviennent, telles qu'une hyperthermie sévère, des convulsions voire la mort.

Le traitement du syndrome sérotoninergique est uniquement symptomatique, en service de soins intensifs dans les formes graves.

Le plus souvent des psychotropes

La liste des médicaments impliqués est longue. Il s'agit le plus souvent de psychotropes.

Un médicament expose d'autant plus à un syndrome sérotoninergique que d'autres causes de syndrome sérotoninergique sont déjà présentes.

Un syndrome sérotoninergique avec des conséquences cliniques graves a surtout été décrit chez des patients traités par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Ils sont au premier plan du risque de syndrome sérotoninergique avec des conséquences cliniques graves, qu'ils soient non sélectifs (l'*iproniazide*, un antidépresseur ; le *linézolide* et le *tédizolid*, des antibiotiques) ou sélectifs de type A (le *moclobémide*,

un antidépresseur) ou sélectifs de type B (la *sélégiline* et la *rasagiline*, utilisés comme antiparkinsoniens).

Le syndrome sérotoninergique a aussi été décrit chez des patients traités par :

- des antidépresseurs imipraminiques inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : l'*amitriptyline*, l'*amoxapine*, la *clomipramine*, la *désipramine*, la *dosulépine*, l'*imipramine* ;
- les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine : le *citalopram*, l'*escitalopram*, la *fluoxétine*, la *fluvoxamine*, la *paroxétine*, la *sertraline* ;
- des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline non imipraminiques : le *milnacipran*, la *venlafaxine*, la *duloxétine* ;
- d'autres antidépresseurs : la *vortioxétine*, la *miansérine*, la *mirtazapine*, le *millepertuis* ;
- certains opioïdes : le *dextrométhorphan*, le *fentanyl*, l'*hydromorphone*, l'*oxycodone*, la *péthidine*, le *tramadol*, le *tapentadol* ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- des antimigraigneux : l'*almotriptan*, l'*élétriptan*, le *frovatriptan*, le *naratriptan*, le *rizatriptan*, le *sumatriptan*, le *zolmitriptan*, la *dihydroergotamine* ;
- un anxiolytique : la *buspiron* ;
- un anorexigène amphétaminique : pour mémoire la *sibutramine* ;
- un médicament utilisé dans l'obésité : la *lorcaserine* ;
- un amphétaminique utilisé dans le sevrage tabagique : la *bupropione* (alias *amfébutamone*) ;
- un acide aminé : le *tryptophane* ;
- un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : l'*atomoxétine* ;
- le *bleu de méthylène* ;
- des antiémétiques : les sétrons ;
- un inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine utilisé dans l'éjaculation précoce : la *dapoxétine* ;
- etc.

L'association de plusieurs médicaments qui exposent à des syndromes sérotoninergiques majore ce risque.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche M3. Le syndrome sérotoninergique en bref" Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Prescrire, pôle pluridisciplinaire de référence

Une rédaction nombreuse et pluridisciplinaire, épaulée par toute l'équipe Prescrire et la contribution de plusieurs centaines de relecteurs.

Les sympathomimétiques en bref

Les substances sympathomimétiques ont des effets similaires à ceux produits par la stimulation du système sympathique, alias adrénergique.

Les trois substances sympathomimétiques physiologiques sont l'adrénaline, la noradrénaline, et la dopamine. Ce sont des catécholamines. Elles agissent sur des récepteurs dits adrénergiques présents dans l'ensemble de l'organisme, y compris le système nerveux central. On en distingue plusieurs types.

Les hormones thyroïdiennes augmentent la sensibilité des récepteurs aux catécholamines.

Les effets cliniques des sympathomimétiques varient selon que leur action est directe ou indirecte, selon les récepteurs impliqués, selon les organes, et selon les substances. Leurs interactions sont complexes à analyser et à prévoir.

On parle d'action directe lorsque la substance stimule directement les récepteurs adrénergiques, et d'action indirecte lorsque la substance provoque une libération des catécholamines des vésicules de stockage des terminaisons nerveuses ou une inhibition de leur recapture présynaptique.

Un médicament expose d'autant plus à des effets indésirables sympathomimétiques que d'autres causes d'effets indésirables sympathomimétiques sont déjà présentes.

Les récepteurs du système sympathique

On distingue deux grands types de récepteurs adrénergiques : alpha et bêta. Eux-mêmes sont divisés en alpha-1 (postsynaptiques), alpha-2 (présynaptiques) et bêta-1 (cardiaques), bêta-2 (bronchiques, vasculaires, utérins) et bêta-3 (tissu adipeux, vessie, tractus digestif, cardiaque). Un autre groupe distinct de récepteurs situés surtout dans le système nerveux central réunit les récepteurs à la dopamine, dont plusieurs sous-types sont connus. Des récepteurs D1 sont situés aussi au niveau des vaisseaux du rein et du mésentère, et des artères coronaires.

Stimulation des récepteurs alpha-1

La stimulation des récepteurs alpha-1, localisés en postsynaptique, provoque une vasoconstriction, particulièrement au niveau des vaisseaux de la peau et des muqueuses, des organes abdominaux, et des reins. Les conséquences sont une hypertension artérielle susceptible de causer une hémorragie cérébrale ou un œdème pulmonaire, parfois avec une bradycardie réflexe compensatoire.

La stimulation des récepteurs alpha-1 provoque aussi une contraction d'autres muscles lisses, dont l'utérus, et les sphincters urinaires, ce qui cause des difficultés mictionnelles voire une rétention d'urine.

D'autre part, la stimulation des récepteurs alpha-1 provoque une mydriase au niveau oculaire avec risque de glaucome aigu par fermeture d'un angle étroit, une hypersudation et une augmentation de la salivation.

Stimulation des récepteurs alpha-2

La stimulation des récepteurs alpha-2, localisés en présynaptique, provoque surtout une inhibition de la libération des catécholamines, avec hypotension artérielle et bradycardie, et peut-être une diminution de l'activité intestinale.

Elle joue un rôle pour diminuer la sécrétion d'insuline.

Stimulation des récepteurs bêta-1

La stimulation des récepteurs bêta-1 cause une augmentation de la fréquence et de la force de contraction cardiaque, une accélération de la conduction et une augmentation de l'automatisme ; ce qui expose à des troubles du rythme cardiaque, des tachycardies, des crises d'angor.

Stimulation des récepteurs bêta-2

La stimulation des récepteurs bêta-2 provoque une vasodilatation à l'origine d'une hypotension artérielle, une bronchodilatation, une relaxation utérine, une hypokaliémie, un tremblement musculaire et une diminution de la motilité intestinale.

Elle augmente la néoglucogenèse et la glycogénolyse et produit aussi une libération d'insuline.

Stimulation des récepteurs bêta-3

Des récepteurs bêta-3 sont présents dans le tissu adipeux avec probablement un rôle dans la lipolyse et la thermogénèse, la vessie avec un rôle dans sa relaxation, le tractus digestif, l'utérus et le cœur mais leur rôle n'est pas connu.

Stimulation des récepteurs D1

La stimulation des récepteurs D1 provoque une vasodilatation au niveau rénal, mésentérique et coronaire.

Les sympathomimétiques physiologiques

Les effets des 3 sympathomimétiques physiologiques sont complexes et influencés par leur affinité pour les divers récepteurs, par les mécanismes de rétrocontrôle et par la répartition des récepteurs.

L'adrénaline, alias épinéphrine, est un agoniste puissant des récepteurs alpha, à fortes doses, et bêta, dès de faibles doses.

La noradrénaline, alias norépinéphrine, est un agoniste puissant des récepteurs alpha, et bêta-1 dans une moindre mesure, avec peu d'effet sur les récepteurs bêta-2, ce qui expose à des hypertensions artérielles sévères.

La dopamine à faible dose active les récepteurs D1. À forte dose, elle active les récepteurs bêta-1, puis les récepteurs alpha.

Les médicaments sympathomimétiques

Les sympathomimétiques sont des analogues des catécholamines qui agissent soit en stimulant directement les récepteurs adrénergiques (tels que la *phényléphrine*) soit indirectement. L'action indirecte est liée à la libération de la noradrénaline des vésicules de stockage des terminaisons nerveuses. En pratique, la plupart des sympathomimétiques ont à la fois des actions directes et indirectes.

Certains sympathomimétiques sont relativement sélectifs d'un récepteur spécifique, mais ceci dépend de la dose, et les fortes doses ont des effets sur tous les récepteurs.

Les catécholamines physiologiques sont peu ou pas actives par voie orale et ont une durée d'effet très courte ; elles pénètrent peu ou pas dans le système nerveux central.

Des analogues ont une action prolongée et sont actifs par voie orale. La plupart d'entre eux pénètrent facilement dans le système nerveux central et ont certains effets dits "stimulants centraux" : anxiétés, peurs, agitations, insomnies, confusions, irritabilités, céphalées, hallucinations. Des dyspnées, faiblesses, anorexies, nausées et vomissements sont fréquents aussi.

L'association de plusieurs médicaments qui exposent à des effets indésirables sympathomimétiques majore ce risque.

Phényléphrine (alias néosynéphrine), naphazoline, oxymétazoline, tuaminoheptane

La *phényléphrine* (alias *néosynéphrine*), la *naphazoline*, l'*oxymétazoline* et le *tuaminoheptane*, qui sont utilisés comme vasoconstricteurs, sont des sympathomimétiques qui ont surtout un effet agoniste alpha.

Éphédrine, pseudoéphédrine

L'*éphédrine* et la *pseudoéphédrine* sont des sympathomimétiques avec des effets directs et indirects, agonistes des récepteurs alpha et bêta, et avec un effet stimulant du système nerveux central.

Adrénaline, noradrénaline

L'*adrénaline*, un agoniste puissant des récepteurs alpha et bêta, est utilisée surtout dans les chocs anaphylactiques. La *noradrénaline*, un agoniste puissant des récepteurs alpha et bêta-1 adrénergiques, avec peu d'effet sur les récepteurs bêta-2 adrénergiques, est utilisée dans les collapsus.

Midodrine

La *midodrine* est un sympathomimétique direct avec une activité agoniste alpha sélective, avec vasoconstriction périphérique sans effet de stimulation cardiaque direct.

Amphétaminiques : méthylphénidate, bupropione, sibutramine, benfluorex

Les amphétaminiques tels que le *méthylphénidate* (utilisé surtout dans certains cas d'hyperactivité avec troubles de l'attention), la *bupropione* (utilisée dans le sevrage tabagique), la *sibutramine*, le *benfluorex* (des anorexigènes), sont des sympathomimétiques indirects.

Isoprénaline

L'*isoprénaline* est un sympathomimétique qui agit presque exclusivement sur les récepteurs bêta, ce qui expose à des tachycardies sévères.

Bêta-2 stimulants

Les bêta-2 stimulants sont surtout utilisés pour leurs propriétés bronchodilatatrices dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Leurs propriétés utérorelaxantes ne sont guère efficaces sur les menaces d'accouchement prématuré.

Dobutamine

La *dobutamine* est un sympathomimétique avec des effets directs surtout sur les récepteurs bêta-1, et dans une moindre mesure alpha et bêta-2 adrénergiques. Elle augmente la contractilité cardiaque en cas d'insuffisance cardiaque aiguë.

Clonidine, brimonidine, moxonidine

La *clonidine*, la *brimonidine* et la *moxonidine* sont des sympathomimétiques agonistes des récepteurs alpha-2. Cependant les effets centraux de la *clonidine* et de la *moxonidine*, avec diminution du tonus sympathique, sont plus marqués que leur effet périphérique sur la musculature lisse, ce qui explique leurs effets hypotenseurs.

Tramadol, tapentadol

Le *tramadol* et le *tapentadol*, des antalgiques opioïdes, ont une activité sympathomimétique alpha par inhibition de la recapture de noradrénaline.

Mirabégron

Le *mirabégron* est un sympathomimétique avec une activité agoniste des récepteurs bêta-3 adrénergiques. Son efficacité est mineure dans l'incontinence urinaire par impériosité.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche M2. Les sympathomimétiques en bref" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Le syndrome atropinique en bref

Le syndrome atropinique (alias anticholinergique) est lié soit à une intoxication par des plantes (telle la belladone) ou des produits industriels, soit à des médicaments.

Les effets atropiniques se manifestent sur de nombreux organes et fonctions et sont classés en effets périphériques et centraux.

Des effets atropiniques périphériques

Les effets atropiniques périphériques associent :

- mydriases, visions troubles liées à un trouble de l'accommodation ;
- bouches sèches ;
- nausées, constipations ;
- reflux gastro-œsophagiens ;
- difficultés à uriner ;
- diminutions de la transpiration ;
- bradycardies transitoires suivies de tachycardies ;
- et parfois crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen.

Des effets atropiniques centraux

Les effets atropiniques centraux associent :

- confusions, désorientations, hallucinations visuelles, agitations, irritabilités, délires, troubles mnésiques, agressivités.

Selon les situations, effets thérapeutiques ou indésirables

Les médicaments dont l'effet atropinique est exploité en thérapeutique sont principalement :

- l'*atropine* et la *scopolamine* ;
- certains antiparkinsoniens atropiniques tels que le *bipéridène*, le *trihexyphénidyle*, la *tropatépine*, et dans une moindre mesure l'*amantadine* ;
- les atropiniques utilisés dans diverses douleurs tels que le *tiémonium*, le *clidinium* ;
- les atropiniques utilisés dans les incontinences urinaires par impériosité tels que l'*oxybutynine*, la *flavoxate*, la *solifénacine*, la *toltérodine*, la *fésotérodine*, le *tropium* ;
- des atropiniques utilisés comme bronchodilatateurs tels que l'*ipratropium*, le *tiotropium*, le *glycopyrronium*, l'*umécliclidinium* ;
- des antihistaminiques H1 utilisés comme antitussifs : l'*alimémazine*, la *chlorphénamine* et la *dexchlorphéniramine* (un de ses isomères), l'*oxomémazine*, le *piméthixène*, la *prométhazine* ;

- les collyres mydriatiques à base d'*atropine*, de *cyclopentolate* ou de *tropicamide* ;

– etc.

D'autres médicaments de divers groupes pharmacothérapeutiques ont des effets atropiniques non désirés et gênants :

- les antidépresseurs imipraminiques tels que l'*amitriptyline* ;
- un antiarythmique : le *disopyramide* ;
- un antalgique : le *néfopam* ;
- la plupart des antihistaminiques H1 sédatifs ;
- des antiémétiques neuroleptiques ou antihistaminiques H1 ;
- de nombreux neuroleptiques, notamment la plupart des phénothiazines et la *clozapine*, la *loxapine*, l'*olanzapine*, le *pimozide* (par contre, l'*halopéridol* a un effet atropinique faible) ;
- la *mémantine*, utilisée dans la maladie d'Alzheimer ;
- etc.

Un médicament expose d'autant plus à un syndrome atropinique que d'autres causes de syndrome atropinique sont déjà présentes.

L'association de médicaments atropiniques cause une addition des effets indésirables

Les effets indésirables des médicaments atropiniques s'additionnent. Les conséquences cliniques les plus graves sont :

- des rétentions urinaires ;
- des iléus paralytiques ;
- des crises de glaucome aigu à angle fermé ;
- des pseudodémences avec confusions, désorientations, troubles de la mémoire et troubles du comportement.

L'association de plusieurs médicaments qui exposent à des syndromes atropiniques majore ce risque.

Les patients à risques

Les patients âgés sont plus sensibles que d'autres aux effets indésirables centraux des atropiniques.

Les patients ayant des troubles du transit intestinal, un angle iridocornéen étroit, un reflux gastro-œsophagien, ou une prédisposition à la rétention d'urine telle qu'une hypertrophie bénigne de la prostate, sont exposés à un risque d'aggravation de leur trouble.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche M1. Le syndrome atropinique en bref" Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Connaître les grands mécanismes d'interactions des médicaments pour anticiper les dégâts

Associer plusieurs médicaments expose à des interactions. Les interactions médicamenteuses sont très largement prévisibles à partir du profil d'effets indésirables des médicaments, des principaux éléments de leur métabolisme, et de certaines particularités du patient ; que les interactions soient d'ordre pharmacocinétique, ou d'ordre pharmacodynamique avec des additions ou des antagonismes d'effets.

Comprendre les mécanismes qui sous-tendent les interactions médicamenteuses permet d'adopter en pratique quotidienne une démarche et des attitudes adaptées à la situation de chaque patient. D'autant plus que l'on a appris à connaître les médicaments et les situations à risques d'effets indésirables par interactions ; et qu'on a pour principe de réfléchir avant d'agir, et d'agir sur mesure.

Les textes qui suivent p. 46 à p. 63 sont tirés du supplément Interactions médicamenteuses Prescrire. Les sources documentaires majeures en sont la revue *Prescrire*, le "Martindale" et le "Stockley", ainsi que "UpToDate" pour certains aspects médicaux. Pour faciliter la lecture, les références de chaque assertion ne figurent pas précisément.

©Prescrire

Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses

On parle d'interaction médicamenteuse quand l'administration simultanée de deux médicaments, ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments.

Certaines interactions médicamenteuses ont des conséquences cliniques graves. D'autres n'ont que des effets anodins.

En vue d'adopter des attitudes pratiques simples qui minimisent le risque d'interactions délétères, quelques données de base méritent d'être connues.

Nous n'aborderons pas ici, ni dans le reste de cet ouvrage, les associations qui renforcent l'effet positif global. Cet effet peut être renforcé par une interaction d'ordre pharmacocinétique. C'est par exemple ce qui est recherché lorsque l'on associe de faibles doses de *ritonavir* avec un autre inhibiteur de la protéase du HIV. Le *ritonavir* inhibe le métabolisme et augmente la biodisponibilité de la substance associée, d'où un effet antirétroviral accru. L'effet thérapeutique peut aussi être renforcé par une interaction d'ordre pharmacodynamique. C'est ce qui se passe quand on associe inhibiteur de la transcriptase inverse du HIV et inhibiteur de la protéase du HIV, le traitement visant à inhiber deux enzymes différentes du virus.

Deux mécanismes d'interaction

Les interactions médicamenteuses relèvent de deux mécanismes : l'un pharmacodynamique, l'autre pharmacocinétique.

Interaction pharmacodynamique : effets divergents ou additions d'effets convergents. Les interactions d'ordre pharmacodynamique sont plus ou moins communes aux substances d'un même groupe thérapeutique. Elles concernent des médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables communs, complémentaires ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique.

Ces interactions sont relativement prévisibles en fonction des connaissances des principaux effets des médicaments. Il s'agit par exemple :

- de l'addition d'effets indésirables atropiniques ;
- de l'addition d'effets bradycardisants communs à de nombreux médicaments (antiarythmiques, bêta-bloquants, digitaliques, inhibiteurs de la cholinestérase, etc.), majorant la possibilité de torsades de pointes quand il existe un autre facteur de risque, notamment une hypokaliémie ;
- de l'augmentation du risque hémorragique en cas de prise conjointe de plusieurs médicaments qui ont des actions différentes mais additives sur la coagulation ;
- de l'addition des effets indésirables musculaires des statines et des fibrates ;

- de l'antagonisme d'action des antihypertenseurs et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sur la pression artérielle ;
- etc.

Interaction pharmacocinétique : perturbation du devenir de certains médicaments. Les diverses étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme d'un patient dépendent des capacités du patient d'absorption, de distribution, de métabolisme (hépatique et autre), d'élimination rénale, etc.

Ces capacités sont très variables d'une personne à l'autre, notamment selon l'équipement enzymatique et selon l'âge. Certains patients se trouvent ainsi plus exposés que d'autres.

Les interactions d'ordre pharmacocinétique dépendent des caractéristiques physicochimiques propres à chaque substance médicamenteuse. On ne peut pas les généraliser d'une substance à une autre à l'intérieur d'un même groupe pharmacothérapeutique.

Elles peuvent survenir à toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme.



Absorption perturbée. Les interactions d'ordre pharmacocinétique concernant l'absorption conduisent parfois à une modification de la biodisponibilité d'un médicament, soit par modification de la vitesse d'absorption, soit par modification de la quantité totale absorbée.

Certains médicaments influencent l'absorption d'autres médicaments. Certains causent la formation de complexes moins solubles (chélation du médicament) ; certains perturbent le transit ; les inhibiteurs de la glycoprotéine P augmentent l'absorption intestinale des substrats de ce transporteur ; les inhibiteurs des transporteurs d'anions organiques (OAT ou OATP) diminuent l'absorption intestinale des substrats de ces transporteurs, ce qui entraîne des conséquences cliniques surtout avec les substrats qui sont peu métabolisés dans l'organisme.



Distribution perturbée. Une substance médicamenteuse circule dans le sang sous deux formes : une forme liée aux protéines plasmatiques, inactive, et une forme libre, dissoute dans le plasma, seule active. Par compétition, certains médicaments peuvent déplacer d'autres médicaments de leur liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la quantité de leur forme libre, et donc leur activité. Mais d'autres phénomènes (augmentation du métabolisme ou de l'élimination) compensent souvent l'effet du déplacement de la liaison protéique, qui d'autre part est atténué en cas de grand volume de distribution.

En pratique, les médicaments dont une modification de la liaison aux protéines plasmatiques a un effet clinique tangible sont très peu nombreux.



Métabolisme perturbé : inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. Des interactions d'ordre pharmacocinétique peuvent intervenir entre médicaments métabolisés par les mêmes systèmes enzymatiques. En cas de compétition métabolique entre deux médicaments, il existe un risque d'accumulation de l'un ou des deux médicaments, avec apparition de signes de surdose.

Certains médicaments ou certaines substances sont "inhibiteurs enzymatiques". Ils freinent le métabolisme d'autres médicaments, ce qui entraîne une accumulation de ces médicaments, et augmente le risque d'effets indésirables liés à la dose.

Mais quand le médicament pharmacologiquement actif est un métabolite, les inhibiteurs freinent la formation de ce métabolite actif : l'efficacité diminue.

Les inhibiteurs enzymatiques sont souvent spécifiques d'une ou plusieurs enzymes ou isoenzymes, dont ils diminuent l'activité. En présence d'un inhibiteur enzymatique, un médicament suit parfois une ou des voie(s) de métabolisation jusque-là secondaire(s) ; on parle de voie(s) de compensation.



Certains médicaments sont inducteurs enzymatiques. Ils accélèrent le métabolisme d'autres médicaments, et diminuent de ce fait leurs effets. Mais quand le métabolite

est la forme pharmacologiquement active du médicament, ou est toxique, les inducteurs augmentent les effets indésirables liés à la dose du médicament sensible à l'effet des inducteurs.

Le plus souvent, les inducteurs enzymatiques ne sont pas spécifiques d'une isoenzyme, mais activent de très nombreux systèmes enzymatiques.



Transports cellulaires perturbés. La glycoprotéine P est de plus en plus souvent impliquée dans le mécanisme d'interactions médicamenteuses. Cette glycoprotéine joue un rôle de "pompe", située dans les membranes cellulaires, qui expulse certains médicaments vers l'extérieur de la cellule et, en particulier, diminue leur absorption intestinale. Les "pompes" de ce type sont encore relativement mal connues.

Des systèmes de transport des anions ou des cations organiques (nommés en abrégé OAT, OATP, OCT) sont aussi impliqués dans des interactions médicamenteuses ; ils facilitent l'entrée du médicament dans la cellule : par exemple, au niveau intestinal, ils facilitent l'absorption ; au niveau rénal, ils facilitent l'élimination urinaire.

Ce mécanisme explique probablement certaines des interactions d'ordre pharmacocinétique observées, dont aucun mécanisme n'a été mis en évidence jusque-là.

Des interactions d'ordre pharmacocinétique peuvent intervenir lors des deux étapes de l'élimination rénale : la filtration glomérulaire, et surtout l'excrétion tubulaire active.

Au niveau tubulaire rénal, des protéines de transport (OAT, OATP, OCT) favorisent l'excrétion du médicament dans la lumière tubulaire, permettant son élimination urinaire. Elles sont sources d'interactions médicamenteuses, notamment par compétition entre substrats.

Connaître les médicaments et les situations à risques d'effets indésirables par interactions

De nombreuses interactions potentielles sont décrites à partir d'études in vitro, mais seules quelques-unes d'entre elles comportent des conséquences cliniques tangibles, indésirables, établies par des observations de patients.

Retenir par cœur des listes alphabétiques d'interactions médicamenteuses, même réduites aux interactions médicamenteuses cliniquement significatives et classées selon le niveau de risque, est quasi impossible sans risque d'erreur, en particulier en situation de soins.

Il vaut mieux avoir l'esprit alerté dans les circonstances à risques accrus d'effets indésirables par interactions : face à une situation clinique à risques, lors de la prescription ou de la dispensation de médicaments à risques.

Des groupes pharmacothérapeutiques à risques d'effets indésirables par interactions. Dans certains groupes pharmacothérapeutiques, la plupart des substances exposent à des effets indésirables par interactions.

Ce sont notamment : les antiarythmiques, les anticoagulants, les antiépileptiques, les antirétroviraux, les antidépresseurs, les sulfamides hypoglycémisants, les bêtabloquants, les digitaliques, les sympathomimétiques, les dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle, les triptans, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les hypolipidémisants, les antifongiques azolés, les antituberculeux, les immunodépresseurs, etc.



Les risques spécifiques de certains médicaments isolés. À l'intérieur d'un groupe thérapeutique n'appartenant pas à la liste des groupes à risques, certaines substances peuvent exposer à un risque particulier d'effets indésirables par interactions.

Le médicament à risques, qu'on serait susceptible de prescrire, peut souvent être remplacé par un autre médicament, équivalent mais avec un risque moindre d'interactions. Par exemple, parmi les antibiotiques macrolides, le risque d'interactions d'ordre pharmacocinétique est moindre avec la *spiramycine*.

En pratique de dispensation, le pharmacien n'est pas à l'origine du choix de la substance à délivrer. Il a par contre intérêt à développer sa propre formation professionnelle et sa vigilance, ainsi que celles de toute son équipe, pour repérer les risques importants dans le but d'alerter le(s) prescripteur(s) et le patient.



Connaître les situations à risques. Au-delà des médicaments à risques qui caractérisent des situations cliniques exposant à des effets indésirables par interactions médicamenteuses (épilepsie, migraine, tuberculose, etc.), il existe des circonstances de prescription ou de dispensation au cours desquelles les risques augmentent.



Polymédication. La polymédication est la situation à risque la plus évidente : le risque d'interactions augmente de manière rapide avec le nombre de substances consommées.

Pour le soignant, la lutte contre la polymédication passe par la hiérarchisation des objectifs thérapeutiques (en sachant qu'il est parfois illusoire, voire dangereux, de chercher à "tout traiter" en même temps), puis par une réévaluation régulière de la balance bénéfices-risques de la poursuite de chaque médicament de l'ordonnance. Lorsque l'objectif thérapeutique est atteint, et qu'il peut être maintenu sans l'aide du (ou des) médicament(s), il est inutile d'exposer plus longtemps le patient aux effets indésirables, y compris par interactions.

À l'officine, la lutte contre la polymédication passe par l'information des patients en matière d'automédication, par un usage rationnel des médicaments dits de conseil, et par la vérification de l'ensemble des ordonnances en cours, émanant de différents prescripteurs pour un même patient.



Patients âgés. Les polypathologies fréquentes chez les patients âgés motivent souvent la prescription conjointe de plusieurs médicaments. Les principales étapes du devenir des médicaments dans l'organisme sont souvent modifiées en raison du vieillissement. Les patients âgés sont ainsi souvent atteints d'une insuffisance rénale patente ou latente, à évaluer, à surveiller régulièrement, et à prendre en compte.

La sensibilité aux effets indésirables des médicaments augmente souvent avec l'âge, notamment les effets indésirables neuropsychiques.

La moins grande souplesse des mécanismes physiologiques de compensation rend, en outre, plus graves les conséquences d'un effet indésirable considéré comme bénin chez des adultes jeunes : par exemple, chez les patients âgés, une "simple" hypotension orthostatique peut entraîner une chute, elle-même à l'origine d'une fracture.



Insuffisance rénale, insuffisance hépatique. Toutes les affections susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés augmentent les risques d'effets indésirables liés à des interactions médicamenteuses.

C'est le cas de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique.

Gare aux "aides à la décision"

L'intérêt bien pensé des patients est que la prescription et la dispensation des médicaments à risques d'effets indésirables par interactions, ou plus généralement la prescription et la dispensation des médicaments dans des situations à risques, soient peu fréquentes, et qu'elles s'accompagnent en tous cas d'une grande vigilance collective.



Se méfier des livres et des bases de données non à jour et inexactes. Les livres concernant les interactions médicamenteuses et rédigés en français sont rares. Les bases de données informatisées fournies sous forme de logiciels ou accessibles par internet sont plus nombreuses. Leurs performances sont inégales.

Aucune procédure de validation avant diffusion de ces instruments n'est obligatoire. L'utilisateur est réduit à explorer, tester et choisir l'outil qui lui convient le mieux ; et à le tester régulièrement en matière de mise à jour.



L'entretien thérapeutique est indispensable. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses doit être l'une des préoccupations quand on constitue son propre répertoire de médicaments, régulièrement mis à jour.

En limitant volontairement ses prescriptions à quelques dizaines de médicaments couvrant l'ensemble des troubles rencontrés dans l'exercice quotidien, il est possible de bien connaître ceux que l'on prescrit, ainsi que leurs risques d'interactions.

Le problème devient plus compliqué dès que les patients sont suivis simultanément par plusieurs médecins. Il l'est aussi pour les pharmaciens qui doivent connaître l'ensemble des médicaments qu'ils sont susceptibles d'être amenés à délivrer ou à conseiller.

L'entretien thérapeutique, par les prescripteurs et par les pharmaciens, est indispensable pour connaître l'ensemble des médicaments que les patients consomment sur prescription médicale, sur conseil pharmaceutique ou en automédication.

Cet entretien avec le patient (ou parfois son entourage) permet aussi de repérer les situations cliniques, les médicaments et les groupes pharmacologiques à risques.

Réfléchir avant d'agir et agir sur mesure

Avant d'ajouter un ⁿ^{ème} médicament à une ordonnance, mieux vaut mettre en balance, avec le patient, les risques encourus et les bénéfices prévisibles, ainsi que les autres solutions possibles. Et dans ce cadre, "penser interactions" est une nécessité.

Ne pas ajouter trop vite, ne pas retirer trop vite. L'erreur la plus évidente est bien sûr de prescrire ou dispenser "sans le savoir", et sans surveillance, deux médicaments à risque d'interaction majeure.

Mais une autre erreur, parfois tout aussi néfaste, est le déséquilibre brutal d'un traitement polymédicamenteux jusque-là équilibré et satisfaisant, à la suite du retrait d'un médicament, sous le prétexte qu'il est retrouvé dans une liste de médicaments à risque d'interactions.



Peser à chaque fois le pour et le contre.

La prévention des effets indésirables par interactions ne se résume pas non plus à ne prescrire et ne dispenser que des médicaments sans risque d'interaction connue, mais dont l'efficacité n'est pas démontrée. La prévention des conséquences cliniques négatives des interactions ne se réduit pas à des comportements du type "tout ou rien" traduisibles par une machine informatique.

Quelquefois, finalement assez rarement, il faut absolument éviter une association dont les dangers dépassent largement les bénéfices prévisibles.

Beaucoup plus souvent, le risque n'est pas majeur, mais comme « le jeu n'en vaut pas la chandelle », il vaut mieux éviter l'association.

Quelquefois, l'association est justifiable, à condition de la mettre en œuvre sous une surveillance rapprochée.

C'est pour cela que la gestion des risques des interactions médicamenteuses relève surtout des neurones des professionnels de santé, et des neurones des patients concernés, qui ont tout intérêt à être informés et associés au processus et que cette gestion ne relève guère des "puces" des ordinateurs.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Vous êtes étudiant-e, ou interne ?

Sur le site campus.prescrire.org, de nombreux contenus sont accessibles à tous.

Par exemple, en accès libre : les exercices de Lectures critiques Prescrire, les Articles en Une, les vidéos d'interventions et débats lors des événements Prescrire, et toutes les informations utiles pour découvrir et profiter des productions Prescrire.

Retrouvez aussi sur le site campus.prescrire.org : la liste des facultés validant des programmes Prescrire au sein du cursus universitaire.

Pour davantage de renseignements, rendez-vous sur le portail dédié à la formation initiale, <http://campus.prescrire.org>



7 principes pour une bonne pratique face aux risques d'interactions médicamenteuses

> Principe n° 1

Les conséquences cliniques d'une interaction médicamenteuse sont en rapport avec les effets cliniques des médicaments impliqués

Les conséquences cliniques d'une interaction médicamenteuse sont en rapport avec les effets désirés (thérapeutiques) ou indésirables d'un des deux médicaments concernés, ou des deux. Et cela dans tous les cas : que le mécanisme soit d'ordre pharmacodynamique (addition d'effets ou antagonisme d'effets), ou qu'il soit d'ordre pharmacocinétique (augmentation ou diminution de la présence du médicament dans l'organisme).

L'excès des effets thérapeutiques ou des effets indésirables est la conséquence la plus fréquente et la plus préoccupante. L'importance des conséquences cliniques liées à l'introduction d'un médicament aux côtés d'un médicament déjà installé, est fonction de nombreux facteurs :

- l'ampleur de l'interaction prévisible ;
- les conséquences cliniques d'une augmentation des effets de ces médicaments ;
- la nature de leurs effets indésirables dose-dépendants ;
- diverses caractéristiques du patient : âge, pathologies associées, etc.

Le mécanisme est soit une addition d'effets, et on parle d'interaction d'ordre pharmacodynamique ; soit une augmentation de la présence d'un des médicaments, et on parle d'interaction d'ordre pharmacocinétique.

Voici quelques exemples.

L'effet hypoglycémiant de certains médicaments s'ajoute à celui des sulfamides hypoglycémiants utilisés en traitement des patients diabétiques, par interaction d'ordre pharmacodynamique.

L'érythromycine (un antibiotique) diminue l'élimination du *disopyramide* (un antiarythmique), par interaction d'ordre pharmacocinétique, d'où une tendance à la surdose de *disopyramide*, et donc une augmentation de ses effets atropiniques, entre autres.

Les effets indésirables rénaux s'additionnent lors de l'association d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) avec un diurétique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

Les conséquences cliniques d'une perte d'efficacité sont tout autant à envisager. Les effets indésirables d'une association peuvent être la conséquence d'une perte d'activité de l'un ou l'autre des médicaments. L'importance des conséquences cliniques est là encore fonction de nombreux facteurs :

- l'ampleur de l'interaction prévisible ;
- les conséquences cliniques de la perte de l'activité du médicament concerné ;

- la gravité de la pathologie initialement traitée ;
- diverses caractéristiques du patient (âge, pathologies associées, etc.).

La résurgence des symptômes initiaux qui ont motivé la prise d'un médicament doit ainsi faire rechercher l'introduction récente d'un médicament susceptible de diminuer l'efficacité du traitement en cours.

Le mécanisme est soit un antagonisme d'effets (interaction d'ordre pharmacodynamique), soit une diminution de la présence du médicament (interaction d'ordre pharmacocinétique).

Voici quelques exemples.

Ajouter un médicament inducteur enzymatique augmente l'élimination de nombreux médicaments et diminue leur effet par interaction d'ordre pharmacocinétique, par exemple la *rifampicine* (un antituberculeux) diminue l'efficacité d'un contraceptif hormonal.

Un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) diminue l'effet d'un antihypertenseur, quel qu'il soit, en raison d'une interaction d'ordre pharmacodynamique (antagonisme d'effet).

> Principe n° 2

Les conséquences cliniques d'une interaction se manifestent non seulement lors de l'ajout d'un médicament, mais aussi lors de son arrêt

Quand on arrête un médicament qui était à l'origine d'une interaction d'ordre pharmacocinétique, mais avec lequel on avait su trouver un équilibre, il faut s'attendre à devoir trouver un nouvel équilibre pour le médicament restant : diminution de la dose, si on a arrêté un inducteur enzymatique ; augmentation de la dose, si on a arrêté un inhibiteur enzymatique.

Exemple : lorsqu'un traitement anticoagulant par antivitamine K est en cours et équilibré de façon satisfaisante, l'arrêt d'un inducteur enzymatique associé entraîne une diminution du métabolisme de l'antivitamine K, son accumulation, une surdose et un risque hémorragique augmenté.

> Principe n° 3

Pour prévenir les conséquences néfastes des interactions, mieux vaut éviter les associations à risques

Quand un traitement installé est satisfaisant, il est rarement justifié de le déséquilibrer en introduisant un médicament à risque d'interactions. Un médicament à risque d'interactions peut le plus souvent être remplacé par un autre médicament à moindre risque d'interactions, et ayant une activité thérapeutique proche.

Choisir une alternative revient alors à faire un compromis entre les médicaments les mieux évalués dans une famille pharmacothérapeutique et les risques d'interactions.

Voici quelques exemples.

Parmi les antihistaminiques H2, la *ranitidine* n'est pas moins évaluée que la *cimétidine*, et elle expose à moins de risques d'interactions d'ordre pharmacocinétique.

Le dossier d'évaluation clinique de la *spiramycine* (un antibiotique du groupe des macrolides) est moins étoffé que celui de l'*érythromycine*, mais la *spiramycine* expose à beaucoup moins d'interactions d'ordre pharmacocinétique que l'*érythromycine*.

> Principe n° 4

Certaines associations à risque d'interactions sont acceptables, à condition de pouvoir organiser la gestion des conséquences cliniques

Une association à risques est envisageable à deux conditions.

Il faut tout d'abord s'assurer que l'association est vraiment pertinente sur le plan thérapeutique, car il n'est pas justifié d'exposer un patient à des risques d'interactions médicamenteuses quand les médicaments utilisés n'ont pas de bénéfice tangible.

En outre, les conséquences doivent être maîtrisables : symptômes avant-coureurs de perte d'efficacité ou d'apparition d'un effet indésirable reconnaissables par le patient informé, ou par le soignant ; et/ou surveillance possible, surveillance clinique ou biologique, en particulier dosage de la concentration plasmatique du médicament concerné.

Quand le traitement ajouté est un traitement au long cours, il est alors possible d'adapter les doses du traitement déjà installé ou du traitement ajouté, de façon à obtenir un nouvel équilibre.

Voici quelques exemples.

L'augmentation de l'effet anticoagulant des anti-vitamine K est repérable par la surveillance de l'INR. L'augmentation de l'effet sédatif d'une benzodiazépine peut être gérée quand le patient est prévenu.

Dans les cas où un effet indésirable grave peut survenir inopinément, et qu'aucune surveillance clinique ou autre ne permet de l'anticiper, il est préférable de ne pas associer un médicament à risque d'interactions.

Exemple : l'association d'un médicament inducteur enzymatique avec une contraception hormonale expose à une inefficacité contraceptive, sans moyen de surveillance pouvant alerter avant la survenue d'une grossesse ; dans ce cas, il vaut mieux choisir une contraception insensible à l'interaction, ou ajouter une contraception complémentaire de type mécanique pendant la période de l'interaction, ou utiliser un autre traitement, non inducteur enzymatique.

> Principe n° 5

Certains patients sont plus à risques que d'autres

Le contexte du patient influence la prise en charge des conséquences cliniques liées à une interaction médicamenteuse : les pathologies associées, les capacités du patient et de son entourage à prendre en charge un éventuel effet indésirable, etc.

Voici quelques exemples.

L'apparition d'une somnolence est acceptable dans la mesure où le patient est informé du risque, et qu'il peut surseoir à des activités nécessitant une bonne vigilance pendant la période d'adaptation du traitement (conduite automobile, conduite de machines, plongée sous-marine, etc.).

Le risque d'hypoglycémie peut être géré par un patient diabétique de type 1 qui a l'habitude de surveiller ses glycémies et de réagir aux symptômes d'alerte ; mais ce risque ne peut guère être géré efficacement par un patient qui ne ressent pas les symptômes, n'a pas l'habitude de surveiller sa glycémie, etc.

> Principe n° 6

La durée de la période à risques n'est pas uniforme

La durée de la période à risques détermine l'importance de la surveillance du patient.

La durée de la période à risques dépend du mécanisme de l'interaction et des substances en cause.

Les interactions d'ordre pharmacocinétique par ralentissement de l'élimination au niveau rénal surviennent, en général, en quelques jours.

La cinétique de la mise en place d'une interaction est par contre de l'ordre de quelques semaines dans le cas d'un inducteur enzymatique.

La durée de la période à risques dépend aussi de la demi-vie d'élimination plasmatique du médicament concerné, le délai de stabilisation des concentrations plasmatiques d'un médicament nouvellement pris étant de l'ordre de 5 demi-vies.

Exemple : l'*amiodarone* (un antiarythmique) a une demi-vie d'élimination plasmatique de plusieurs semaines ; il faudra donc plusieurs mois pour stabiliser l'INR chez un patient traité par anti-vitamine K, chez lequel on introduit ou on arrête l'*amiodarone*.

> Principe n° 7

Les patients doivent être informés pour mieux participer à la prévention de la gestion des interactions

Les patients qui prennent au long cours des médicaments à risque d'interactions doivent être prévenus et avertis précisément de ce risque.

Leur vigilance est alors la première garantie de prévention : y compris vis-à-vis des prescriptions par un prescripteur nouveau (urgence, etc.) et vis-à-vis de l'automédication. En cas d'association justifiée mais à risque d'interactions, les patients sont aussi en première ligne pour surveiller les signes d'alerte et aider à ajuster les doses.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Le cytochrome P450 en bref

Les cytochromes sont des enzymes présentes dans divers tissus et qui interviennent dans le métabolisme de substances endogènes et exogènes, notamment de nombreux médicaments.

Quelques isoenzymes assurent le métabolisme de la plupart des médicaments

Le cytochrome P450 est un système complexe d'isoenzymes.

Une trentaine de ces isoenzymes ont été identifiées dans l'espèce humaine au niveau du foie et aussi au niveau intestinal.

Quatre isoenzymes sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90 % des médicaments couramment utilisés. Ces isoenzymes sont désignées en général par les termes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 et CYP 3A4.

Les isoenzymes CYP 2B6, 2C8, 2C19 et CYP 3A5 sont impliquées dans quelques interactions seulement.

De nombreux médicaments inhibent ou activent telle ou telle isoenzyme. Certains médicaments sont métabolisés par plusieurs isoenzymes.

Certaines personnes sont moins bien équipées que d'autres en enzymes. Ainsi l'isoenzyme CYP 2D6 fait plus ou moins défaut chez environ 5 % de la population générale. Les patients peu pourvus de cette isoenzyme métabolisent plus lentement certains médicaments, qui, de ce fait, ont chez eux plus d'effets, y compris les effets indésirables.

Des évaluations de l'importance relative des différents cytochromes dans le métabolisme d'un médicament sont effectuées in vitro, en particulier pour des médicaments récents. Elles permettent quelques prévisions approximatives et la formulation de quelques mesures de prudence. Mais la diversité humaine et la complexité des mécanismes en jeu font que seul un suivi de pharmacovigilance permet d'apprécier l'importance des conséquences cliniques des interactions médicamenteuses impliquant le cytochrome P450.

Pour chaque isoenzyme du cytochrome P450, connaître les principaux médicaments métabolisés, inducteurs ou inhibiteurs in vitro aide à se repérer. Mais les observations in vitro ne sont pas toujours confirmées en clinique.

Des inducteurs enzymatiques

En présence d'un inducteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par les systèmes enzymatiques de l'organisme, notamment le cytochrome P450, ont un métabolisme accéléré, et leur demi-vie d'élimination plasmatique diminue.

Les inducteurs enzymatiques ne sont généralement pas spécifiques d'une isoenzyme donnée.

Des inhibiteurs enzymatiques

En présence d'un inhibiteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par le système enzymatique inhibé ont un métabolisme diminué, et leur demi-vie d'élimination plasmatique augmente, leurs effets augmentent. Parfois, lorsque c'est un métabolite du médicament ingéré qui est actif et que sa formation dépend d'une isoenzyme du cytochrome P450, l'inhibition de cette isoenzyme au contraire entraîne une diminution des effets de ce médicament.

Les inhibiteurs enzymatiques sont en général spécifiques d'une isoenzyme : par exemple, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 n'est généralement pas inhibiteur d'une autre isoenzyme ; cependant, certains médicaments sont inhibiteurs de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450.

Certains médicaments sont inhibiteurs d'une isoenzyme et néanmoins inducteurs enzymatiques, c'est le cas de certains inhibiteurs de la protéase du HIV.



MESURES À PRENDRE. Il est rarement justifié d'ajouter un médicament qui risque d'augmenter la concentration plasmatique des médicaments déjà en cours. Il vaut mieux choisir des médicaments qui ne sont pas inhibiteurs du cytochrome P450. Parfois, il est préférable d'arrêter le médicament en cours, et de le remplacer par une alternative non impliquée dans cette interaction médicamenteuse.

Des médicaments métabolisés (substrats)

Les substances métabolisées par une isoenzyme donnée (c'est-à-dire qui sont des substrats de cette isoenzyme) sont sensibles aux inhibiteurs et aux inducteurs de cette isoenzyme. Les substances métabolisées par la même isoenzyme peuvent aussi entrer en compétition entre elles, ce qui diminue leur élimination.

En fait, on connaît peu d'exemples d'interactions ayant des conséquences cliniques majeures par compétition entre deux médicaments métabolisés par la même isoenzyme CYP du cytochrome P450.

Marge d'incertitude

Pour les médicaments récemment mis sur le marché, le dossier pharmacologique contient généralement des études in vitro plus ou moins nombreuses rendant compte de l'affinité pour les diverses isoenzymes du cytochrome P450.

Mais le recul clinique est limité.

Pour les médicaments plus anciens, les études in vitro des relations du médicament avec les isoenzymes du cytochrome P450 n'existent généralement pas. Il existe par contre davantage de recul clinique.

Ajouté à la variabilité de l'équipement enzymatique des individus, tout cela laisse en général une large marge d'incertitude autour de l'ampleur clinique des interactions impliquant le cytochrome P450.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche P1. Le cytochrome P450 en bref" Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 en bref

De très nombreux médicaments inhibent l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 ou en sont substrats.

Médicaments inhibiteurs

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont principalement :

- des médicaments cardiovasculaires : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *ranolazine* ;
- des antibiotiques : la plupart des macrolides, dont la *télithromycine*, sauf la *spiramycine* ; l'association *dalfopristine* + *quinupristine* ; et probablement l'*acide fusidique* ;
- des antifongiques azolés : le *fluconazole*, l'*itraconazole*, le *kétoconazole*, le *miconazole*, le *posaconazole*, le *voriconazole* ;
- des antiparasitaires : le *triclabendazole*, la *pipéraquline* ;
- des antirétroviraux : l'*atazanavir*, le *darunavir*, la *délavirdine*, le *fosamprénavir*, l'*indinavir*, pour mémoire le *nelfinavir*, le *ritonavir*, le *tipranavir* ; ainsi que des inhibiteurs enzymatiques parfois associés : le *cobicistat* ;
- des antiviraux : le *télaprévir* et pour mémoire le *bocéprévir*, le *siméprévir*, le *lédipasvir* ;
- un antihistaminique H2 : la *cimétidine* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *nilotinib*, l'*imatinib*, le *pazopanib*, le *lapatinib*, le principal métabolite de l'*idélalisib* ;
- un autre antitumoral : probablement l'*éribuline* ;
- un antiandrogène non stéroïdien : le *bicalutamide* ;
- un androgène : probablement le *danazol* ;
- des antiémétiques : l'*aprépitant*, et son précurseur le *fosaprépitant* ;
- des antiépileptiques : le *stiripentol*, le *lacosamide* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- le jus de pamplemousse ;
- et à un moindre degré, un antidépresseur : la *fluoxétine* ;
- etc.



MESURES À PRENDRE. Les médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont très nombreux, notamment : des médicaments cardiovasculaires tels que l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *ranolazine*, la plupart des macrolides sauf la *spiramycine*, des antirétroviraux, des antifongiques azolés, le jus de pamplemousse.

Médicaments substrats

Les médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, c'est-à-dire substrats de cette isoenzyme, sont principalement :

- des médicaments utilisés dans le domaine des cancers.
- des cytotoxiques taxanes : le *docétaxel*, le *paclitaxel*, le *cabazitaxel* ;
- des cytotoxiques vinca-alcaloïdes : la *vindésine*, la *vinorelbine*, la *vincristine*, la *vinblastine*, la *vinflunine* ;
- un inhibiteur de la topoisomérase II dérivé de la podophyllotoxine : l'*étoposide* ;
- des antitumoraux avec un effet anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), notamment : le *sunitinib*, le *sorafénib*, le *lenvatinib* ;
- d'autres antitumoraux inhibiteurs de kinases : l'*imatinib*, le *dasatinib*, le *nilotinib*, l'*axitinib*, le *crizotinib*, le *céritinib*, le *pazopanib*, le *bosutinib*, le *régorafénib*, l'*erlotinib*, le *géfitinib*, le *lapatinib*, le *ponatinib*, le *cabozantinib*, l'*idélalisib*, l'*ibrutinib*, le *ruxolitinib*, le *cobimétinib* ;
- d'autres antitumoraux : le *bortézomib*, le *cyclophosphamide*, l'*irinotécan*, l'*ixabépilone*, le *temsirolimus*, la *trabectédine*, le *panobinostat*, le *pomalidomide*, le DM1 dans l'association *trastuzumab emtansine*, le *vismodégib*, le *sonidégib*, l'*olaparib*, la *brentuximab védotine* ;
- des antiestrogènes : le *tamoxifène*, le *torémifène*, l'*ospémifène*, l'*anastrozole*, l'*exémestane* ;
- des antiandrogènes : le *bicalutamide*, l'*enzalutamide* ;
- un inhibiteur de la synthèse des androgènes : l'*abiraterone* ;
- etc.

Des médicaments utilisés dans les domaines cardiovasculaire, pulmonaire ou du diabète.

- des antiarythmiques : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, la *disopyramide*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine*, la *mexilétine*, la *lidocaïne* ;
- des inhibiteurs calciques : le *diltiazem*, la *félodipine*, l'*isradipine*, la *lercanidipine*, la *nifédipine*, la *nimodipine*, le *vérapamil* et probablement la *manidipine* ;
- des médicaments utilisés dans l'angor : l'*ivabradine*, la *ranolazine* ;
- un sartan : le *losartan* ;
- des statines : l'*atorvastatine*, la *simvastatine* ;
- un hypolipidémiant : le *lomitapide* ;
- un diurétique : l'*éplérénone* ;
- un inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ;
- des vasodilatateurs : le *bosentan*, le *macitentan*, le *sitaxentan*, le *cilostazol* ;
- des anticoagulants : le *rivaroxaban*, l'*apixaban* ;
- des antiagrégants plaquettaires : le *ticagrélor*, le *prasugrel*, transformé en métabolite actif ;
- des hypoglycémisants : le *répaglinide*, la *pioglitazone*, la *sitagliptine*, la *saxagliptine*, la *linagliptine* ;
- un anorexigène : pour mémoire la *sibutramine* ;
- des bêta-2 stimulants : le *salmétérol*, l'*indacatérol* et le *vilantérol* ;
- etc.

Des médicaments utilisés en neuropsychiatrie.

- des antiépileptiques : la *carbamazépine*, le *zonisamide*, le *pérampanel* ;
- des antimigraineux : l'*ergotamine*, la *dihydroergotamine*, l'*élétriptan*, et dans une moindre mesure l'*almotriptan* ;
- des médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer : le *donépézil*, la *galantamine* ;
- des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle : la *bromocriptine*, le *lisuride* ;
- des neuroleptiques : l'*aripiprazole*, l'*halopéridol*, le *pimozide*, le *sertindole*, la *quétiapine*, le *dropéridol* ;
- des benzodiazépines et apparentées : l'*alprazolam*, le *clonazépam*, le *diazépam*, l'*estazolam*, le *flurazépam*, le *midazolam*, le *triazolam*, le *zolpidem*, la *zopiclone* ;
- un autre anxiolytique : la *buspirone* ;
- des antidépresseurs : l'*amitriptyline*, l'*imipramine* ; la *sertraline* ; la *vortioxétine* ; la *venlafaxine* ; la *mir tazapine* ;
- un psychostimulant non amphétaminique : le *modafinil* ;
- etc.

Des médicaments utilisés dans des maladies infectieuses.

- des antirétroviraux : le *lopinavir*, l'*atazanavir*, le *fosamprénavir*, l'*indinavir*, le *saquinavir*, le *tipranavir*, l'*éfavirenz*, la *névirapine*, l'*étravirine*, la *rilpivirine*, le *maraviroc*, l'*elvitégravir*, le *dolutégravir* ;
- les inhibiteurs enzymatiques parfois associés avec des antirétroviraux : le *ritonavir* et le *cobicistat*, mais dont l'effet inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 est si intense qu'il est prévisible que leur association avec un autre inhibiteur de cette isoenzyme n'a guère de conséquence perceptible ;

- des antiviraux : le *siméprévir*, le *daclatasvir*, le *télaprévir*, le *paritaprévir* et pour mémoire le *bocéprévir* ;
- des antibiotiques : la *rifabutine*, la *bédaquiline*, la *télithromycine*, la *clarithromycine*, l'*érythromycine* ;
- des antiparasitaires : la *méfloquine*, l'*artéméter*, la *luméfantrine*, la *pipéraquine*, le *praziquantel*, le *triclabendazole*, la *quinine*, l'*albendazole*, pour mémoire l'*halofantrine* ;
- des antifongiques azolés tels que l'*itraconazole*, le *voriconazole*, le *kétoconazole*, etc. ;
- etc.

Des médicaments utilisés dans divers domaines.

- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'*étoricoxib*, le *parécoxib* ;
- des opioïdes : l'*alfentanil*, le *sufentanil*, la *buprénorphine*, le *fentanyl*, le *lopéramide*, la *méthadone*, l'*oxycodone*, le *tramadol*, pour mémoire le *dextropropoxyphène*, etc. ;
- des médicaments utilisés en gastroentérologie : l'*aprépitant*, pour mémoire le *cisapride*, la *dompéridone*, et dans une certaine mesure l'*oméprazole* et les autres inhibiteurs de la pompe à protons ; un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT₄ utilisé dans la constipation : le *prucalopride* ;
- les progestatifs notamment la *drospirénone* ; un agoniste-antagoniste des récepteurs de la progestérone : l'*ulipristal* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
- des immunodépresseurs inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 4 : le *roflumilast*, l'*aprémilast* ;
- un médicament utilisé dans la goutte : la *colchicine* ;
- des corticoïdes : le *budésonide*, la *dexaméthasone*, la *fluticasone*, la *méthylprednisolone*, la *prednisone* ;
- un rétinoïde : l'*alitrétinoïne* ;
- des antihistaminiques H₁ : la *loratadine*, la *mizolastine*, l'*ébastine*, la *rupatadine* ;
- des inhibiteurs de la 5 alpha-réductase : le *dutastéride* et le *finastéride* ;
- des médicaments des troubles de l'érection : le *sildénafil*, le *tadalafil*, le *vardénafil*, l'*avanafil* ;
- un inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine utilisé dans l'éjaculation précoce : la *dapoxétine* ;
- des atropiniques : l'*oxybutynine*, la *toltérodine*, la *fésotérodine*, la *solifénacine* ;
- un médicament de l'incontinence urinaire : le *mirabégon* ;
- des alphasbloquants : l'*alfuzosine*, la *doxazosine*, la *silodosine*, la *tamsulosine* ;
- un calcimimétique pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale : le *cinacalcet* ;
- un antagoniste de la vasopressine hypernatrémiant : le *tolvaptan* ;
- un médicament utilisé dans la mucoviscidose : l'*ivacaftor* ;
- un médicament utilisé dans la maladie de Gaucher : l'*éliglustat* ;
- etc.



MESURES À PRENDRE. Les médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont très nombreux, notamment : de nombreux antitumoraux ; de nombreux médicaments à visée cardiovasculaire ; l'*atorvastatine* et la *simvastatine* ; des hypoglycémifiants ; des immunodépresseurs ; de nombreux antirétroviraux ; etc.

Du fait du grand nombre d'interactions auxquelles exposent les médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, toute prise médicamenteuse associée nécessite d'être soigneusement étudiée.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche P1a. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 en bref" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Les inducteurs enzymatiques en bref

Les inducteurs enzymatiques sont des substances qui augmentent l'activité de très nombreux systèmes enzymatiques de l'organisme, dont le cytochrome P450, ou de transporteurs tels que la glycoprotéine P. Ils ne sont généralement pas spécifiques d'un système enzymatique.

Diminution de l'efficacité de médicaments associés

Les médicaments métabolisés par ces enzymes sont sensibles à l'effet inducteur. Il en résulte un risque de moindre efficacité thérapeutique par accélération de leur élimination. À l'inverse, l'arrêt de l'inducteur expose à une surdose, l'élimination du médicament étant ralentie.

Délais variables, à l'introduction et à l'arrêt de l'inducteur

L'induction enzymatique peut mettre 2 à 3 semaines pour se développer totalement. Elle persiste pendant un laps de temps du même ordre quand l'inducteur enzymatique est arrêté. Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement.

Des inducteurs non médicamenteux

De très nombreuses substances, en dehors des médicaments, sont des inducteurs enzymatiques, dont le tabac et l'alcool en prise chronique, et aussi des produits industriels dont des insecticides.

Le tabac est particulièrement inducteur de l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450.

Ampleurs variables

L'ampleur des conséquences cliniques de l'induction est fonction : de la puissance de l'inducteur ; des conséquences cliniques de la diminution de l'activité du

médicament soumis à l'effet inducteur quand ce médicament agit sur une affection grave ; et de la marge thérapeutique de ce médicament.



MESURES À PRENDRE. Le point-clé de la gestion des interactions d'un inducteur enzymatique est d'évaluer les conséquences cliniques d'une perte d'efficacité du traitement associé.

L'arrêt de l'inducteur enzymatique, expose à une surdose. En cas d'association déjà existante, il vaut mieux ne pas interrompre sans surveillance la prise de l'inducteur, mais adapter la dose du médicament en assurant une surveillance clinique, parfois prolongée. Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement, selon le délai d'installation et de régression de l'induction, qui peut s'étaler sur 2 à 3 semaines.

Il est prudent de ne pas associer un médicament sensible à l'effet inducteur enzymatique quand les conséquences cliniques d'une perte d'efficacité sont importantes et qu'il n'y a pas de moyen pratique d'évaluer, prévoir et surveiller l'efficacité du médicament. C'est par exemple le cas des contraceptifs hormonaux.

Risque accru d'effets indésirables de certains médicaments : paracétamol, isoniazide, certains cytotoxiques

Sous l'effet d'un inducteur enzymatique, on observe, pour certains médicaments, une augmentation d'un effet indésirable particulier, attribuée à l'augmentation de la formation d'un métabolite toxique.

Un métabolite toxique du *paracétamol* est produit par le cytochrome P450, par les isoenzymes CYP 2E1 et CYP 3A4 notamment, en général en très petite quantité ; il s'accumule en cas de surdose de *paracétamol*. Le métabolisme du *paracétamol* est accéléré par les inducteurs enzymatiques. La quantité de métabolite toxique produite augmente et des atteintes hépatiques ont été observées pour des doses inférieures au seuil habituellement admis.

Une augmentation d'hépatotoxicité a été observée en cas d'association de l'*isoniazide* avec un inducteur, notamment la *rifampicine*. Cette augmentation de risque

semble liée à une induction de la formation de métabolites toxiques de l'*isoniazide*.

De même, une majoration de la neurotoxicité a été décrite pour le *busulfan* et l'*ifosfamide* en association avec la *phénytoïne*, pour l'*ifosfamide* en association avec le *phénobarbital* ou la *primidone*, pour la *procabazine* associée avec un antiépileptique.



MESURES À PRENDRE. L'association de l'*isoniazide* avec la *rifampicine* est une association de base dans le traitement de la tuberculose. La surveillance clinique et biologique permet de déceler une atteinte hépatique débutante, et d'ajuster le traitement.

Les principaux inducteurs enzymatiques

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont principalement :

- des antiépileptiques : la *carbamazépine*, la *fosphénytoïne*, le *phénobarbital*, la *phénytoïne*, la *primidone*, le *rufinamide* ;
- des antibactériens : la *rifabutine*, la *rifampicine* ;
- des antirétroviraux, y compris quelques-uns qui ont aussi un effet inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P450 : l'*éfavirenz*, l'*étravirine*, le *lopinavir*, pour mémoire le *nelfinavir*, la *névirapine*, le *ritonavir* ;

l'*elvitégravir* est un inducteur faible de l'isoenzyme du CYP 2C9 ;

- un antidépresseur : le *millepertuis* ;
- un antiandrogène : l'*enzalutamide* ;
- un vasodilatateur : le *bosentan* ;
- etc.

Le tabac est un inducteur enzymatique. Il induit notamment l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450.

L'alcool en prise chronique est inducteur enzymatique.

Et aussi :

- un cytotoxique : le *mitotane* ;
- des antiépileptiques : l'*oxcarbazépine*, l'*eslicarbazépine*, le *lacosamide* ;
- un psychostimulant : le *modafinil* ;
- un sédatif : pour mémoire le *méprobamate* ;
- un antitumoral : le *vémurafénib* (induisant notamment l'isoenzyme CYP 3A4) ;
- un antifongique : la *griséofulvine* ;
- un antiparasitaire : la *pipéraquine* ;
- des antiémétiques : l'*aprépitant* et son précurseur le *fosaprépitant* ;
- un immunodépresseur : le *tériflunomide*, faible inducteur de l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450 ;
- le *Ginkgo biloba*, faible inducteur de l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450 ;
- etc.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche P2 les inducteurs enzymatiques en bref" Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Rein et médicaments en bref

Les reins sont une voie d'élimination de nombreux médicaments et de nombreux médicaments altèrent la fonction rénale.

Il en résulte de nombreuses interactions médicamenteuses, souvent prévisibles et évitables.

Insuffisance rénale : facteur d'exposition aux effets indésirables

Un patient insuffisant rénal est exposé à une accumulation des médicaments éliminés par voie rénale, et donc à une augmentation de leurs effets indésirables dose-dépendants.

Plus la marge thérapeutique d'un médicament (c'est-à-dire l'écart entre les doses satisfaisantes en thérapeutique et les doses toxiques) est étroite, plus les conséquences sont importantes. Il en est ainsi de la *metformine*, la *digoxine*, etc.



MESURES À PRENDRE. Avant de choisir un médicament éliminé par voie rénale, mieux vaut évaluer la fonction rénale. La créatininémie est une première approche. Calculer la clairance (Cl) de la créatinine (en ml/min) en utilisant par exemple la formule de Cockcroft est utile pour rendre l'estimation moins trompeuse :

Quand la créatininémie est exprimée en mg/l, le dénominateur devient : 7,2 x créatininémie en mg/l.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les insuffisances rénales fonctionnelles ne sont pas liées à une atteinte du parenchyme rénal. Elles régressent en général dès que leurs conditions d'apparition ne sont plus réunies.

Certains médicaments exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle. Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'*aliskirène*, un inhibiteur de la rénine, l'association *sacubitril* + *valsartan*, les gliflozines, exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes.

Les diurétiques provoquent une natriurèse élevée qui cause une hypovolémie et ainsi une insuffisance rénale fonctionnelle.

Les AINS, par leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, diminuent la perfusion rénale chez les personnes dont la perfusion glomérulaire est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines : en cas par exemple d'hypovolémie, de déshydratation, d'insuffisance cardiaque, de sténose de l'artère rénale.

Les IEC, les sartans et l'*aliskirène*, un inhibiteur de la rénine, inhibent la régulation de la perfusion glomérulaire.

Les gliflozines causent une hypovolémie.

Et de très nombreux autres médicaments exposent à des insuffisances rénales organiques.



MESURES À PRENDRE. Les diurétiques, les AINS, les IEC et les sartans risquent d'altérer la fonction rénale. Leur utilisation justifie en elle-même, et encore plus quand ils sont associés, une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie.

Insuffisance rénale organique

Des médicaments exposent à des insuffisances rénales organiques par divers mécanismes, notamment une toxicité directe au niveau du parenchyme rénal : des antibiotiques, des antiviraux, des cytotoxiques, des immunodépresseurs, des produits de contraste, etc.

En cas de lésion organique du rein, après l'arrêt du médicament, l'insuffisance rénale est soit irréversible, soit lentement réversible de façon complète ou partielle.

De très nombreux médicaments exposent à une insuffisance rénale organique par divers mécanismes. S'y ajoutent des médicaments hypersensibilisants qui exposent à des atteintes rénales organiques. D'autres médicaments causent des troubles qui peuvent eux-mêmes entraîner une insuffisance rénale.

Insuffisance rénale par atteinte organique

Les médicaments qui exposent à une insuffisance rénale organique sont principalement :

- des antibiotiques : les aminosides, la *vancomycine*, la *dalbavancine*, la *téicoplanine*, la *télavancine*, la *céfalotine*, les polymyxines telles que la *colistine*, les fluoroquinolones, les sulfamides notamment l'association *sulfaméthoxazole* + *triméthoprime*, alias *cotrimoxazole* ;
- des antifongiques : l'*amphotéricine B*, le *voriconazole* ;
- des antiviraux : le *ténofovir*, l'*adéfovir*, l'*aciclovir*, le *valaciclovir*, le *famciclovir*, le *ganciclovir*, le *cidofovir*, le *foscarnet* ;
- un antiparasitaire : la *pentamidine* ;
- des cytotoxiques dérivés du platine : le *carboplatine*, le *cisplatine*, l'*oxaliplatine* ;
- d'autres antitumoraux : l'*ifosfamide*, le *raltitrexed*, l'*éribuline*, le *cabazitaxel*, l'*aldesleukine*, le *sorafénib* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
- les immunoglobulines intraveineuses, notamment les préparations contenant du saccharose ;

- des chélateurs : le *déférasirox*, la *déferoxamine* ;
- un agent osmotique : le *mannitol* ;
- un "stabilisant" de l'humeur : le *lithium* ;
- les produits de contraste iodés ;
- des antiagrégants plaquettaires : le *ticagrélor*, le *cangrélor* ;
- des hypolipidémiants : les fibrates ;
- des hypoglycémisants : l'*exénatide*, le *dulaglutide*, le *liraglutide* ;
- etc.

Insuffisance rénale par réaction d'hypersensibilité

Parfois, certains médicaments causent des lésions organiques rénales et une insuffisance rénale aiguë sans lien avec la dose et sans facteur de prédisposition. On évoque un mécanisme d'hypersensibilité, ce qui rend sa prévention difficile. Ces réactions associent souvent des signes généraux (fièvre, éruption cutanée, etc.) à une néphropathie.

Des médicaments causent des insuffisances rénales secondaires

Par exemple, à la suite : d'une rhabdomyolyse due à une statine ou un fibrate ; d'une lyse tumorale liée à des cytotoxiques ; d'une lithiase rénale ou d'une hypercalciurie ; d'une diarrhée sévère avec déshydratation ; etc.



MESURES À PRENDRE. Tout au long d'un traitement par un médicament néphrotoxique, mieux vaut éviter toute autre cause d'insuffisance rénale, en particulier assurer une hydratation correcte du patient et évaluer régulièrement la fonction rénale, notamment chez les patients déjà insuffisants rénaux chroniques et les patients âgés.

Cristalluries et lithiases urinaires

Une précipitation intratubulaire de cristaux expose à une obstruction et entraîne une insuffisance rénale aiguë. Les insuffisances rénales aiguës induites par une cristallurie surviennent le plus souvent dans le cadre d'une néphropathie aiguë à l'acide urique ou à la suite de la prise de médicaments ou toxiques peu solubles ou qui ont des métabolites peu solubles dans les urines.

Des calculs urinaires sont le plus souvent asymptomatiques sauf si le calcul cause une obstruction des voies urinaires ou une infection. Ils exposent à une détérioration du rein si une obstruction des voies urinaires persiste.

- Des médicaments exposent à la formation de calculs de calcium (phosphate de calcium ou oxalate de calcium) en modifiant la composition des urines. Ce sont notamment :
 - des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, qui augmentent le pH de l'urine et exposent à la précipitation du phosphate de calcium, tels que l'*acétazolamide*, le *dorzolamide*, le *topiramate*, le *zonisamide* ;
 - la vitamine C à forte dose (oxalate de calcium) ;

- certains médicaments hypercalcémiant et ceux qui augmentent l'excrétion rénale du calcium ;
- etc.
- Des médicaments exposent à la formation de calculs d'acide urique. Des médicaments exposent à la formation de calculs d'acide urique : ce sont les uricosuriques tels que le *probenécide*, et les médicaments qui causent des hyperuricémies. La *méthionine* diminue le pH urinaire (acidification des urines) et augmente le risque de calcul d'acide urique ou cystinique.
- Les médicaments hyperuricémiants sont principalement :
 - les cytotoxiques, du fait de la lyse des cellules tumorales ;
 - un médicament utilisé dans l'angor : l'*ivabradine* ;
 - un hypotenseur inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ;
 - la vitamine B3, alias vitamine PP : l'*acide nicotinique* ;
 - les diurétiques de l'anse tels que le *furosémide*, le *bumétanide*, le *pirétanide* ; les diurétiques thiazidiques tels que l'*hydrochlorothiazide* ; le *triamtérène* ;
 - un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
 - l'hormone parathyroïdienne et un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, le *tériparatide* ;
 - des antituberculeux : l'*éthambutol*, le *pyrazinamide* ;
 - des antirétroviraux : le *ritonavir*, le *lopinavir*, la *didanosine* ;
 - un antifongique : l'*amphotéricine B* ;
 - un chélateur : l'*acide édétique* ;
 - un hyperglycémiant : le *diazoxide* ;
 - des immunodépresseurs : la *ciclosporine* et le *tacrolimus* ;
 - les enzymes pancréatiques ;
 - l'*aspirine*, même à faible dose, et autres salicylés ;
 - un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
 - un antiparkinsonien : la *lévodopa* ;
 - les facteurs de croissance granulocytaire ;
 - etc.
- Des médicaments entrent eux-mêmes dans la composition de calculs urinaires. Ce sont principalement :
 - des antiviraux : l'*atazanavir*, l'*indinavir*, la *rilpivirine* ;
 - des antibiotiques : la *sulfadiazine*, la *ceftriaxone* ;
 - le *triamtérène*, un diurétique ;
 - des antiacides ;
 - l'*allopurinol*, un hypouricémiant ;
 - des antiépileptiques : la *vétigabine*, le *felbamate* ;
 - la *guaïfénésine*, un expectorant ;
 - les métabolites du *sulindac*, un anti-inflammatoire non stéroïdien ;
 - etc.
- Les médicaments qui entraînent une cristallurie sont principalement :
 - des antiviraux : l'*aciclovir*, le *valaciclovir*, le *darunavir* ;
 - des antibiotiques : les sulfamides notamment la *sulfadiazine* et le *sulfaméthoxazole* ; la *ciprofloxacine* ;
 - un cytotoxique immunodépresseur : le *méthotrexate* ;

- des inhibiteurs de la protéase du HIV : l'*indinavir* et l'*atazanavir* ;
- les fortes doses de vitamine C, l'*orlistat* entraînent des dépôts d'oxalate dans les reins ;
- les préparations coliques à base de phosphate de sodium entraînent des dépôts de calcium dans les reins ;
- etc.

Addition d'effets indésirables

En cas de lésion préexistante du rein, les patients sont davantage exposés à une insuffisance rénale causée par les médicaments. De même, l'association de plusieurs médicaments néphrotoxiques augmente le risque d'atteinte rénale.



MESURES À PRENDRE. Mieux vaut ne pas associer plusieurs médicaments néphrotoxiques. Quand l'association est néanmoins réalisée, mieux vaut éviter toute autre cause d'insuffisance rénale, en particulier assurer une hydratation correcte et effectuer une surveillance régulière de la fonction rénale, notamment chez les patients déjà porteurs d'une insuffisance rénale chronique ou les patients âgés.

Une source d'interactions : l'élimination tubulaire

De longue date, on a constaté que la clairance rénale de certaines substances était bien supérieure à celle qu'aurait permis la simple filtration glomérulaire. Ce phénomène est l'excrétion active rénale, qui a lieu au niveau des tubules des néphrons.

Différents systèmes de transport actif à l'origine de l'excrétion tubulaire de composés organiques endogènes et exogènes ont été identifiés. Ils sont source d'interactions.

Des transporteurs d'anions et de cations organiques

Diverses protéines de transport favorisent l'entrée du médicament dans la cellule et ensuite son excrétion dans la lumière tubulaire, permettant son élimination urinaire.

Ces transporteurs sont : des transporteurs d'anions organiques (OAT) qui assurent le transport de petits anions ; des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) qui assurent le transport de plus grosses molécules, et des transporteurs de cations organiques (OCT) ; pour une vue d'ensemble de ces transporteurs dans l'organisme humain,

Bien que l'urate soit un anion organique, son mode d'excrétion est différent : il est à la fois excrété et réabsorbé. Un transporteur spécifique de l'urate a été identifié et nommé URAT1, mais un transporteur d'anion non spécifique peut aussi transporter l'urate.

Compétition ou inhibition

Deux médicaments qui sont substrats d'un même transporteur entrent parfois en compétition en termes d'excrétion rénale. D'autre part, certains médicaments sont inhibiteurs de transporteurs. Par exemple, le *probenécide* réduit l'excrétion rénale de la *pénicilline* et de nombreux autres médicaments, notamment des médicaments anioniques, via une inhibition des transporteurs d'anions organiques (OAT).

Substrats des transporteurs tubulaires d'anions

Les substrats des transporteurs d'anions organiques (OAT et OATP) sont principalement :

- des cytotoxiques : le *pémétrexed*, le *méthotrexate* ;
- le *paracétamol* ;
- des hypolipidémiants : les statines ;
- des médicaments cardiovasculaires : les digitaliques, l'*ambrisentan*, le *bosentan*, l'*aliskirène*, le *sacubitril* + *valsartan* ;
- un antiagrégant plaquettaire : la *ticlopidine* ;
- des hypoglycémisants : la *sitagliptine*, le *répaglinide*, le *natéglinide*, l'*empagliflozine* ;
- des antihistaminiques H1 : la *fexofénadine*, la *bilastine* ;
- des antihistaminiques H2 : la *cimétidine*, la *famotidine* ;
- des antibiotiques : la plupart des céphalosporines, la *benzylpénicilline*, la *nitrofurantoïne* ;
- un antituberculeux : la *rifampicine* ;
- des antiviraux : l'*adéfovir*, le *cidofovir*, le *ténofovir*, l'*oséltamivir*, l'*aciclovir*, le *valaciclovir*, le *siméprévir*, le *paritaprévir* ;
- les sels biliaires ;
- des hormones : stéroïdiennes et thyroïdiennes ;
- un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle : la *bromocriptine* ;
- la *théophylline* ;
- etc.

Modification du pH urinaire

Les médicaments qui modifient le pH urinaire modifient l'élimination de certains médicaments.

Les médicaments qui augmentent le pH urinaire sont principalement :

- le *bicarbonate de sodium* ;
- les antiacides ;
- les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : l'*acétazolamide*, le *dorzolamide*, le *topiramate*, le *zonisamide* ;
- etc.

Lorsque le pH urinaire augmente, les médicaments acides faibles sont ionisés et donc non liposolubles. Leur réabsorption cellulaire au niveau tubulaire est diminuée, ce qui augmente leur élimination.

Les médicaments dont l'élimination augmente quand le pH urinaire augmente sont principalement :

- un cytotoxique immunodépresseur : le *méthotrexate* ;
- l'*aspirine* ;
- un médicament utilisé dans la goutte : le *probenécide* ;
- etc.

À l'inverse, d'autres médicaments sont davantage réabsorbés au niveau tubulaire lorsque le pH urinaire augmente. Leurs concentrations plasmatiques augmentent et leurs effets indésirables dose-dépendants aussi.

Les médicaments dont l'élimination diminue quand le pH urinaire augmente, avec augmentation de leurs effets, sont principalement :

- des antiarythmiques : la *quinidine*, l'*hydroxyquinidine*, le *flécaïnide*, la *mexilétine* ;
- un antipaludique : la *quinine* ;
- un médicament utilisé dans la maladie d'Alzheimer : la *mémantine* ;
- etc.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche P4. Rein et médicaments en bref" Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Prescrire s'engage

« Œuvrer, en toute indépendance, pour des soins de qualité, dans l'intérêt premier des patients (...) »
(article 1 des statuts de l'Association Mieux Prescrire).

Zéro
subvention
Zéro
publicité

Fixation de substances et formation de complexes en bref

Certains médicaments ont la capacité de fixer d'autres substances. Ceci aboutit à la formation d'un complexe de molécules, dont les propriétés et les effets sont différents de ceux des substances introduites.

Dans certains cas, cette capacité est utilisée en thérapeutique, pour éliminer ou rendre inopérante une substance néfaste. Mais ces médicaments sont rarement spécifiques de la substance que l'on veut éliminer et ils fixent aussi d'autres substances, dont des médicaments pris dans un délai proche.

Dans d'autres cas, cette capacité à fixer des substances n'est pas souhaitée, il s'agit d'un effet indésirable à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Fixation dans le tube digestif des lipides, du potassium, du phosphore : un effet recherché mais non spécifique

Des médicaments non absorbés dans le tube digestif sont utilisés en thérapeutique du fait de leur capacité à fixer certaines substances que l'on souhaite éliminer. Les complexes ainsi formés sont éliminés dans les selles. Ces médicaments sont rarement spécifiques et fixent diverses substances.

Le *sévélamer*, utilisé pour fixer le phosphore, fixe aussi certains médicaments tels que le *furosémide*, la *ciclosporine*, la *lévothyroxine*, la *ciprofloxacine*, etc., ainsi que le cholestérol et les acides biliaires. Il diminue l'absorption des vitamines liposolubles A, D, E et K et de l'acide folique.

La *colestyramine* est une résine hypocholestérolémiante. Elle fixe les acides biliaires et diminue l'absorption des vitamines liposolubles A, D, E et K et de l'acide folique. Elle perturbe l'absorption de très nombreux médicaments dont la *digoxine*, le *propranolol*, des anticoagulants, des diurétiques thiazidiques, le *furosémide*, la *lévothyroxine*, certains antiépileptiques tels que l'*acide valproïque*, les contraceptifs oraux, des antibiotiques, etc., et diminue leur absorption digestive.

Les polystyrènes sulfonates de calcium ou de sodium sont des résines échangeuses de cations utilisées pour traiter l'hyperkaliémie. Ils fixent aussi le *calcium*, le *magnésium*, le *fer*, la *lévothyroxine*, le *lithium*, etc.

Le *lanthane* est un métal du groupe des terres rares qui fixe le phosphore. Des fixations d'antibiotiques tels que les cyclines ou les fluoroquinolones sont théoriquement possibles.

Le *charbon activé* réduit l'absorption de nombreux médicaments dans le tube digestif.



MESURES À PRENDRE. Mieux vaut informer les patients et espacer les prises de ces médicaments de quelques heures.

Fixations indésirables dans le tube digestif : diminution d'efficacité de certains médicaments

Certains médicaments ont des propriétés fixatrices non souhaitées. Dans le tube digestif, ils forment des complexes avec d'autres substances. Ces complexes ne sont pas absorbables. Les conséquences sont une diminution de leurs effets et de ceux des substances fixées.

Les quinolones et les cyclines forment des complexes avec l'*aluminium*, le *magnésium*, le *calcium*, le *fer*, le *zinc*. L'utilisation concomitante de médicaments ou aliments contenant ces cations tels que les antiacides contenant de l'*aluminium* ou du *magnésium*, les laxatifs à base de *magnésium*, les produits laitiers, aboutit à une moindre efficacité anti-infectieuse.

Les diphosphonates, l'*eltrombopag*, le *dolutégravir* forment des complexes avec les ions *aluminium*, *calcium*, *fer*, *magnésium*, peu absorbés au niveau intestinal.

Le *ranélate de strontium* a une biodisponibilité diminuée en cas d'association avec du *calcium*, avec des produits laitiers, avec des antiacides contenant de l'*aluminium* ou du *magnésium*. Il forme des complexes en association avec des cyclines ou des quinolones.

La *lévodopa*, la *méthyldopa*, l'*entacapone*, la *lévothyroxine* forment avec le *fer* des complexes peu absorbés, diminuant leur efficacité.

L'*estramustine*, un antitumoral proposé dans le cancer de la prostate, se lie au *calcium* apporté dans des médicaments ou des aliments, ce qui réduit l'absorption de l'*estramustine*.

Les antiacides utilisés notamment dans le reflux gastro-œsophagien diminuent l'absorption de très nombreux médicaments.



MESURES À PRENDRE. Mieux vaut informer les patients et espacer les prises de ces médicaments de quelques heures.

Médicaments utilisés comme chélateurs : pas très spécifiques

Certains médicaments utilisés comme chélateurs fixent des substances toxiques telles que des métaux lourds. Les complexes formés sont éliminés dans les urines, le plus souvent. Cependant, la spécificité de ces médicaments est loin d'être parfaite.

La *pénicillamine*, la *tiopronine*, la *trientine* fixent le cuivre. La *pénicillamine* et la *trientine* sont utilisées dans la maladie de Wilson. Elles fixent aussi d'autres métaux et des minéraux avec lesquels elles forment des complexes solubles stables facilement éliminés par les reins.

La *déferoxamine*, la *défériprone* et le *déférasirox* fixent le fer et sont utilisés dans les surcharges en fer. La *déferoxamine* fixe aussi le *gallium*, utilisé en produit de contraste.

Le *succimer* fixe des métaux lourds tels que le plomb, le mercure, l'arsenic. Il fixe aussi la *théophylline*.

L'*édétate dicobaltique* fixe les ions cyanure et est utilisé dans les intoxications au cyanure.

Des fixations indésirables dans la circulation générale

Certains médicaments forment parfois des complexes indésirables dans la circulation générale.

Le *foscarnet*, un antiviral utilisé par voie intraveineuse dans les infections à herpès virus et les rétinites à Cytomégalo-virus, fixe les ions divalents dont le *calcium*, et cause parfois des hypocalcémies.

La *ceftriaxone* se lie au *calcium*. Des observations de morts chez des nouveau-nés ont été associées à la précipitation de complexes de *ceftriaxone* et de *calcium* dans les poumons et les reins. Dans certains cas, le médicament contenant du *calcium* avait été injecté par une voie d'abord différente de la *ceftriaxone* et à des moments différents.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche P3. Fixation de substances et formation de complexes en bref" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

La glycoprotéine P en bref

Les médicaments traversent les membranes biologiques selon plusieurs modalités : en partie par diffusion passive et en partie par divers processus de transport.

Dans l'ensemble, on connaît assez mal ces transporteurs mais on conçoit qu'ils puissent être impliqués dans des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. La glycoprotéine P est le mieux connu de ces transporteurs.

La glycoprotéine P constitue une pompe présente dans les membranes de certaines cellules, qui expulse hors de la cellule toutes sortes de substrats, dont des médicaments. Cette protéine de transport est présente en grande quantité dans les intestins, la barrière hémato-méningée, les voies biliaires, les tubules rénaux, etc.

L'équipement en glycoprotéine P varie d'une personne à une autre.

Médicaments substrats de la glycoprotéine P

La glycoprotéine P diminue l'absorption intestinale de ses médicaments substrats, et augmente leur élimination hépatique et rénale. Elle joue aussi un rôle dans leur distribution, comme au niveau de la barrière hémato-méningée où elle s'oppose à leur diffusion dans le cerveau.

Les médicaments substrats de la glycoprotéine P sont principalement :

- des cytotoxiques anthracyclines : la *daunorubicine*, la *doxorubicine* ;
- un inhibiteur de la topoisomérase II dérivé de la podophyllotoxine : l'*étoposide* ;
- un cytotoxique taxane : le *paclitaxel* ;
- des cytotoxiques vinca-alcaloïdes : la *vinblastine*, la *vincristine* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *pazopanib*, l'*erlotinib*, l'*afatinib*, le *lapatinib*, le *nilotinib*, le *crizotinib*, le *céritinib*, le *bosutinib*, l'*idélalisib*, le *lenvatinib* ;

– d'autres antitumoraux : la *trabectedine*, le *vémurafénib*, l'*éribuline*, le *lénalidomide*, le *pomalidomide*, le DM1 dans l'association *trastuzumab emtansine*, le *vismodégib*, l'*olaparib*, le *panobinostat*, le *tramétinib*, le *cobimétinib* ;

- un bradycardisant : la *digoxine* ;
- un antibiotique : la *fidaxomicine* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
- un médicament utilisé dans la goutte : la *colchicine* ;
- des hypoglycémisants : la *sitagliptine*, la *saxagliptine*, la *linagliptine*, l'*empagliflozine* ;
- des anticoagulants : le *rivaroxaban*, l'*apixaban*, l'*édoxaban*, le *dabigatran*, et un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- un inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ;
- la *ranolazine* ;
- des antirétroviraux : le *ritonavir*, le *saquinavir*, le *ténofovir*, le *maraviroc* ;
- des antiviraux : le *sofosbuvir*, le *daclatasvir*, le *lédipasvir*, le *siméprévir*, le *télaprévir*, le *paritaprévir* et pour mémoire le *bocéprévir* ;
- un alphabloquant : la *silodosine* ;
- des antihistaminiques H1 : la *fexofénadine*, la *bilastine* ;
- un antifongique : le *posaconazole* ;
- des bêta-2 stimulants : l'*indacatérol*, le *vilantérol* ;
- un atropinique utilisé dans la bronchopneumopathie chronique obstructive : l'*uméclidinium* ;
- un opioïde : le *lopéramide* ;
- un neuroleptique : la *palipéridone* ;
- un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT₄ utilisé dans la constipation : le *prucalopride* ;
- un analogue de la somatostatine : le *pasiréotide* ;
- un vasodilatateur utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire : le *riociguat* ;

- un médicament utilisé dans la maladie de Gaucher : l'*éliglustat* ;
- etc.

Beaucoup de médicaments substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont aussi des substrats de la glycoprotéine P.

Substrats communs à la glycoprotéine P et à l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450

Beaucoup de médicaments substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont aussi des substrats de la glycoprotéine P.

À l'inverse, la *digoxine* est un exemple de médicament substrat de la glycoprotéine P qui n'est pas substrat de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450.

Médicaments inhibiteurs de la glycoprotéine P

Lorsque l'activité de la glycoprotéine P est inhibée, une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments substrats est prévisible par augmentation de l'absorption intestinale ou diminution de l'élimination rénale ou hépatique. Des signes de surdose surviennent alors parfois.

Les inhibiteurs de la glycoprotéine P sont principalement :

- des inhibiteurs calciques : le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *nicardipine*, pour mémoire le *bépridil* ;
- des antiarythmiques : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine*, la *propafénone* ;
- une statine : l'*atorvastatine* ;
- des antiagrégants plaquettaires : le *dipyridamole*, le *ticagrélor* ;
- un hypolipidémiant : le *lomitapide* ;
- un antiangoreux : la *ranolazine* ;
- un agoniste-antagoniste des récepteurs de la progestérone : l'*ulipristal* ;
- des antibiotiques macrolides : la *clarithromycine*, l'*érythromycine*, la *fidaxomicine* ;
- des antifongiques azolés : l'*itraconazole*, le *kétconazole* ;
- des antirétroviraux : le *ritonavir*, le *saquinavir*, la *rilpivirine* ; ainsi qu'un inhibiteur enzymatique parfois associé avec des antirétroviraux, le *cobicistat* ;
- des antiviraux : le *dasabuvir*, le *daclatasvir*, le *lédipasvir*, le *siméprévir*, le *télaprévir*, le *paritaprévir* et pour mémoire le *bocéprévir* ;
- un immunodépresseur : la *ciclosporine* ;
- des antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinases : le *lapatinib*, le *vandétanib*, l'*axitinib*, le *crizotinib*, le *céritinib*, le *bosutinib*, le *ponatinib*, le *cabozantinib*, le *régorafénib*, l'*ibrutinib* ;
- d'autres antitumoraux : l'*éribuline*, le *vémurafénib*, le *tramétinib*, l'*olaparib*, le *carfilzomib* ;

- un antiandrogène : l'*enzalutamide*, peut-être ;
- un antiépileptique : la *rétigabine* ;
- un médicament utilisé dans la mucoviscidose : l'*ivacaftor* ;
- un antalgique cannabinoïde : le *cannabidiol* ;
- un médicament utilisé dans la maladie de Gaucher : l'*éliglustat* ;
- un antioxydant : l'*idébénone* ;
- et à un moindre degré, un médicament de l'incontinence urinaire : le *mirabégron* ;
- etc.

La plupart des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont des inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Médicaments inducteurs de la glycoprotéine P

En présence d'un inducteur de la glycoprotéine P, les concentrations plasmatiques d'un médicament substrat de la glycoprotéine P peuvent être diminuées, en raison d'une absorption intestinale réduite ou d'une clairance rénale ou hépatique augmentée. Il en résulte une diminution des effets du médicament.

Les principaux inducteurs de la glycoprotéine P sont la *rifampicine*, la *rifabutine* (des antituberculeux), le *millepertuis*, la *carbamazépine* (un antiépileptique), ainsi que le *ritonavir* et le *tipranavir* (des antirétroviraux).

Glycoprotéine P et cancer

La glycoprotéine P est présente aussi en grande quantité dans certaines cellules cancéreuses. De ce fait, non seulement les médicaments antitumoraux cytotoxiques pénètrent moins dans la cellule cancéreuse, mais ils augmentent en plus l'expression de la glycoprotéine P, d'où une résistance au traitement de chimiothérapie. Ceci a conduit à la recherche d'inhibiteurs spécifiques de la glycoprotéine P.



MESURES À PRENDRE. Mieux vaut informer les patients et étudier soigneusement l'association d'un médicament inhibiteur de la glycoprotéine P avec un médicament dont le transport dépend fortement de la glycoprotéine P, particulièrement en cas de marge thérapeutique étroite ou quand il expose à des effets indésirables dose-dépendants graves. C'est le cas notamment de nombreux antitumoraux, d'immunodépresseurs tels que la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus* et l'*évérolim*, d'un antigoutteux la *colchicine*, d'hypoglycémisants, de médicaments cardiovasculaires, etc.

©Prescrire

Tiré de : "Fiche P5. La glycoprotéine P en bref" Rev Prescrire 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

Quelques principes pour éviter les effets indésirables

Beaucoup d'effets indésirables des médicaments et des soins sont évitables. Améliorer la sécurité des patients passe, entre autres, par la déclaration et l'analyse des événements indésirables associés aux soins, pour identifier leurs causes et ainsi ceux qui étaient évitables, et mettre en œuvre des mesures de prévention.

Cette approche est difficile en l'absence d'une culture de sécurité. La culture de sécurité est un état d'esprit pour se former, anticiper, repérer les événements indésirables, y réagir, développer des pratiques de soins plus sûres.

Choisir à bon escient un médicament en cas de grossesse ou d'allaitement. La prise de médicaments par une femme enceinte expose l'enfant à naître à des effets nocifs, souvent mal connus, parfois très graves et irréversibles. De même, la plupart des médicaments pris par une femme allaitante sont présents dans son lait, et l'enfant allaité est exposé à leurs effets indésirables. Quelques principes de base aident à choisir un médicament chez une femme enceinte ou allaitante sans lui faire perdre de chances, ni nuire à l'enfant.

Évoquer l'hypothèse de l'origine médicamenteuse d'un trouble. Se poser très souvent la question « *Et si c'était dû au médicament ?* » est une bonne pratique qui permet souvent d'agir à bon escient sur le traitement, de l'adapter, afin de protéger au mieux le patient. Ceci passe par une bonne connaissance de la place du médicament dans la liste des causes possibles du trouble en question.

Employer la dénomination commune internationale (DCI) pour savoir de quoi on parle. Prévenir les effets indésirables passe aussi par l'utilisation du vrai nom

du médicament, la dénomination commune internationale (DCI). La DCI est construite selon des règles précises par l'Organisation mondiale de la santé. Les segments-clés qui composent la DCI d'un médicament renseignent en général sur les effets de ce médicament. Par exemple, -orex signale un anorexigène, comme dans le *benfluorex* (ex-Mediator°).

C'est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon partout dans le monde et de communiquer sur leurs effets entre soignants et avec les patients. Penser, parler et agir en DCI permet aussi d'échapper aux pressions publicitaires.

Porter attention au conditionnement du médicament. Le conditionnement d'un médicament comporte boîte, flacon, plaquette, dispositif doseur, notice, etc.

Le conditionnement d'un médicament est un élément à part entière de sa balance bénéfices-risques. Il est censé permettre une utilisation correcte, sécurisée du médicament dans tous les contextes. Une conception défectueuse conduit parfois à des confusions, des erreurs de prise, etc.

Mettre en valeur auprès du patient les principales informations, et repérer les sources de méprise participent au bon usage du médicament et à la prévention de ses effets indésirables.

Tenir compte des manipulations éventuelles effectuées sur le médicament. Pour un patient ayant des difficultés à avaler, le broyage d'un comprimé ou l'ouverture d'une gélule est une option souvent retenue. Les conséquences cliniques sont parfois graves pour le patient : surdose pouvant être mortelle, ou sous-dose avec inefficacité du médicament du fait des perturbations de son absorption.

©Prescrire

Culture de sécurité : un état d'esprit pour éviter l'évitable

- Améliorer la sécurité des patients passe, entre autres, par la déclaration et l'analyse des événements indésirables associés aux soins, pour identifier leurs causes et ainsi ceux qui étaient évitables, et mettre en œuvre des mesures de prévention.

- Cette approche est difficile en l'absence d'une culture de sécurité. La culture de sécurité est un état d'esprit pour se former, anticiper, repérer les événements indésirables, y réagir, développer des pratiques de soins plus sûres.

En 1999, le rapport de l'Institute of Medicine étatsunien "L'erreur est humaine - Bâtir un système de santé plus sûr" a mis en évidence la nécessité d'améliorer la sécurité des patients (1). Auparavant, la sécurité sanitaire était encadrée par les vigilances réglementaires, par exemple la pharmacovigilance, selon une logique plus centrée sur les produits que sur les pratiques professionnelles. Divers organismes internationaux (Organisation mondiale de la santé (OMS), Conseil de l'Europe, Union Européenne, etc.) ont ensuite émis des propositions et proposé des méthodes pour améliorer la sécurité des soins (2à7).

En France, ont été successivement introduits, plus souvent dans les établissements de santé qu'en soins de premier recours : la gestion des risques liés aux soins, en 2004 puis en 2010 ; des critères de la procédure de certification des établissements de santé, une politique globale et intégrée de sécurité des patients en 2011 ; le Programme national de sécurité des patients en 2013 ; des indicateurs de suivi en 2015 (8à15). Mais, plus de quinze ans après la publication du rapport de l'Institute of Medicine, les résultats se font attendre, y compris en France (16à24).

Cette situation incite à s'interroger à nouveau sur ce qu'est la sécurité des patients.

La sécurité des soins, un élément de la sécurité des patients

Par sécurité des patients, on entend l'absence d'événement indésirable associé aux soins, c'est-à-dire le fait, pour un patient, de ne pas subir un préjudice évitable associé aux soins de santé, ni de risquer un tel préjudice (1,4). Souvent assimilée à la sécurité des soins, elle résulte notamment « de la chasse aux actes inutiles ou dangereux, de la réduction des occasions d'erreurs humaines, du développement des démarches collectives de recherche de qualité » (25).

Tirer parti des erreurs ne va pas de soi

Dans les années 2000, l'une des premières actions menées pour améliorer la sécurité des patients a été, plutôt que de blâmer les personnes impliquées dans des événements indésirables, de promouvoir le signalement et l'analyse systémique des événements indésirables associés aux soins. Il s'agit de développer l'aptitude réflexive face aux erreurs et dysfonctionnements, et à leurs conséquences avérées ou potentielles. Le but est d'identifier les différents facteurs latents et causes, pour déterminer quelles situations étaient évitables, et de mettre en œuvre des mesures pour les éviter (1). Cependant travailler ouvertement sur les erreurs ne va pas de soi (26à29).

Les résultats ont été décevants, notamment en France. Diverses études sur les événements indésirables graves associés aux soins, notamment les études Eneis, n'ont pas montré de réduction de leur survenue en soins de premier recours, ni en soins hospitaliers (7,16à24). Les événements indésirables sont très peu déclarés par les soignants, pour diverses raisons, entre autres : définition trop floue des événements à déclarer ; protection incertaine vis-à-vis des sanctions ; « culture insuffisante de la sécurité et de l'erreur » (27,28).

Culture de sécurité

Se fondant d'une part sur l'expérience de la gestion des risques dans l'industrie, et d'autre part sur l'efficacité des mesures prises en anesthésiologie à partir d'une approche globale de la prévention des événements indésirables, le rapport de l'Institute of Medicine a proposé cinq principes de sécurité des patients à l'intention des autorités sanitaires, des payeurs, des usagers et des soignants : « en faire une priorité et s'en donner les moyens ; admettre et respecter les limites des capacités humaines dans l'organisation des processus de soins ; promouvoir un réel travail d'équipe permettant aux contrôles mutuels de s'exercer constamment ; anticiper l'imprévu en admettant que toute technologie génère de nouvelles erreurs, même si son but initial est de prévenir les erreurs ; créer un climat d'apprentissage permanent à partir des erreurs observées », développé ensuite sous la notion d'une "culture de la sécurité" (1).

Définitions. Étant donnés les multiples sens du mot "culture", différentes définitions de la culture de sécurité des patients coexistent (30,31). Pour le Conseil de l'Europe, il s'agit « essentiellement d'une culture dans laquelle les personnes ont une conscience permanente et active de leur rôle, de leur contribution à l'organisation et des problèmes potentiels. C'est une culture d'ouverture et d'équité, dans laquelle les personnes

sont capables de tirer les enseignements des problèmes pour ensuite les régler » (3). La Haute autorité de santé (HAS) française et le réseau European Union Network for Patient Safety (EuNetPas) ont adopté la définition proposée par l'European Society for Quality in Health-Care : « la culture de sécurité désigne un ensemble cohérent et intégré de comportements individuels et organisationnels, fondé sur des croyances et des valeurs partagées, qui cherche continuellement à réduire les dommages aux patients, lesquels peuvent être liés aux soins » (6,32).

La version 2010 de la certification des établissements de santé précise que « les organisations avec une culture effective de la sécurité sont caractérisées par des perceptions partagées sur l'importance de la sécurité et une confiance dans l'efficacité des mesures de prévention et des actions correctives » (10).

Développement d'une culture de sécurité. Dans le Programme national pour la sécurité des patients, le développement d'une culture qualité et sécurité concerne l'ensemble des acteurs du système de santé (14). L'objectif est de motiver tous les acteurs à tirer, individuellement et collectivement, les enseignements des problèmes survenus, et de passer de la culture du blâme et du silence à la culture de sécurité. Sans ce soutien, les soignants ont à faire face seuls à l'erreur et aux dégâts qu'elle provoque sur les patients et sur eux-mêmes (23,29).

La culture fait référence aux valeurs, aux normes, aux représentations d'un groupe. La manifestation de la culture au travers des attitudes, du ressenti, exprimée par les pratiques et les comportements individuels est désignée par le terme de "climat" (17,33). La perception de la sécurité dans leur environnement de travail par les soignants est mesurée par des enquêtes qui explorent différentes dimensions, quantifiées ensuite par des scores (17,32).

Des enquêtes pour évaluer et sensibiliser. En France, la HAS a utilisé des méthodes d'enquête adaptées d'agences étatsunienne et britannique (a)(32,34).

Les versions françaises des enquêtes hospitalières et en soins de premier recours explorent respectivement 12 et 9 dimensions de la perception de la culture de sécurité, dont en commun : la perception globale de la sécurité, le signalement des événements indésirables, l'apprentissage organisationnel, la communication sur les questions de sécurité, le travail d'équipe autour des questions de sécurité, la formation à la sécurité des soins. L'enquête hospitalière explore aussi la réponse non punitive à l'erreur, la liberté d'expression, le soutien de la direction pour la sécurité des soins (35à39).

Ces enquêtes participent à la sensibilisation des professionnels de santé en restituant leur vision du fonctionnement concret. Elles contribuent à engager les responsables d'organisation du système de soins en faveur d'un management visant la sécurité des patients (17,32).

Une affaire de formation et de motivation

Dès les années 2000, plusieurs organismes nationaux ou internationaux ont édité des guides de formation spécifiques sur la sécurité des patients, notamment au Canada et au Royaume-Uni (b)(40à43).

En 2011, l'OMS a édité les supports d'un programme d'enseignement, traduit et agrémenté d'exemples français en 2015, dans le cadre du Programme national pour la sécurité des patients. Fondé sur une approche interprofessionnelle, il comporte onze modules :

- définir la sécurité des patients ;
- prendre en compte des facteurs humains ;
- comprendre les organisations des systèmes et l'effet de leur complexité sur les soins ;
- être un membre efficace en équipe ;
- apprendre à partir des erreurs pour prévenir les dommages ;
- comprendre et gérer les risques cliniques ;
- utiliser les méthodes d'amélioration de la qualité pour améliorer les soins ;
- s'impliquer avec les patients et leur entourage ;
- contrôler et prévenir les infections ;
- contrôler et prévenir les procédures invasives ;
- améliorer la sécurité des soins médicamenteux (44,45).

Cependant, ces modules, n'évoquent pas les influences extérieures négatives sur la sécurité du patient, telles que le marketing des firmes, les insuffisances des agences de régulation des produits de santé, et des contraintes systémiques avec répercussions sur les prises de décisions des soignants (maîtrise des dépenses publiques, rentabilité, contraintes des ressources humaines par exemple) (44,45).

Une culture de sécurité comme état d'esprit pour éviter l'évitable

Améliorer la sécurité des patients passe par une formation spécifique, initiale et permanente, en complément d'une forte motivation personnelle et institutionnelle. Autant de principes soutenus par *Prescrire* : la prise de conscience et l'action, individuelle et collective, avec le patient, dans la définition et le respect des rôles de chacun, notamment face aux événements indésirables associés aux soins et leurs conséquences avérées ou potentielles, a priori et a posteriori (25).

a- Pour ses enquêtes, la HAS a adapté pour les soins hospitaliers celles de l'agence d'évaluation étatsunienne Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), et pour les soins de premier recours celles du Manchester Patient Safety Framework (MaPSaF) et celles de l'agence britannique National Patient Safety Agency (NPSA).

b- Dans son guide de formation à la sécurité des patients bâti sur des principes similaires, le réseau European Union Network for Patient Safety insiste sur la nécessité d'une démarche active des soignants dans l'apprentissage c'est-à-dire en continu, avec un esprit critique à partir de leurs expériences de travail et la résolution des problèmes, plutôt que passive face à de simples enseignements (réf. 44).

La culture de sécurité est une préoccupation permanente d'éviter l'évitable, en passant d'une logique de punition et de culpabilité (ou de fatalisme et de déni) à une logique d'amélioration continue. Il s'agit d'un état d'esprit des soignants pour se former, anticiper, repérer les événements indésirables, y réagir, développer des pratiques de soins plus sûres.

Une relation de cause à effet entre forte culture de sécurité et réduction des événements indésirables est bien probable mais pas formellement établie. Et l'évaluation et le développement de la culture de sécurité ne sont pas une fin en soi. L'essentiel est d'obtenir des effets tangibles de réduction des événements indésirables associés aux soins, en favorisant l'adhésion à diverses mesures de sécurité et en incitant à leur mise en œuvre.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (392) : 460-462.

Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

- 1- Kohn L et coll. "To err is human. Building a safer health system" (Rapport) National Academy Press, Washington 2000 : 239 pages. Présenté dans : *Prescrire Rédaction* "Une façon pragmatique d'éviter la iatrogenèse" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (208) : 547-549.
- 2- Organisation mondiale de la santé "Qualité des soins : sécurité des patients" Cinquante-cinquième assemblée mondiale de la santé WHA55.18, 18 Mai 2002 : 2 pages.
- 3- Conseil de l'Europe "Recommandation Rec(2006)7 du Comité des Ministres aux États membres sur la gestion de la sécurité des patients et de la prévention des événements indésirables dans les soins de santé" 24 mai 2006 : 15 pages.
- 4- "Recommandation 2009/C 151/01 du Conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci" Journal Officiel de l'Union européenne du 3 juillet 2009 : 6 pages.
- 5- *Prescrire Rédaction* "La Commission européenne enfin concernée par la sécurité des soins" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (303) : 64-68.
- 6- Agra Y et coll. "Patient safety culture report focusing on indicators European Union Network For Patient Safety" 2010 : 54 pages.
- 7- Amalberti R "La sécurité des patients : évolution des concepts et des politiques" *Actualités et dossiers en santé publique* 2012 ; **79** : 18-22.
- 8- "Circulaire DHOS/E2/E4 n° 176 du 29 mars 2004 relative aux recommandations pour la mise en place d'un programme de gestion des risques dans les établissements de santé" : 4 pages.
- 9- "Décret n° 2006-909 du 21 juillet 2006 relatif à l'accréditation de la qualité de la pratique professionnelle des médecins et des équipes médicales exerçant en établissements de santé" Journal Officiel du 23 juillet 2006 : 4 pages.
- 10- HAS "Manuel de certification des établissements de santé V2010" Janvier 2014 : 112 pages.
- 11- "Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé" Journal Officiel du 16 novembre 2010 : 3 pages.
- 12- Haut Conseil de la Santé Publique "Pour une politique globale et intégrée de sécurité des patients. Principes et préconisations" Novembre 2011 : 62 pages.
- 13- "Circulaire DGOS/PF2 n° 2011-416 du 18 novembre 2011 en vue de l'application du décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé" *Bulletin Officiel Santé - Protection sociale - Solidarité* n° 2011/12 du 15 janvier 2012 : 15 pages.
- 14- "Instruction DGOS/PF2/2013/298 du 12 juillet 2013 relatif au Programme national pour la sécurité des patients" : 4 pages.
- 15- "Décret n° 2015-1511 du 19 novembre 2015 relatif au contrat d'amélioration des pratiques en établissement de santé" Journal Officiel du 21 novembre 2015 : 3 pages.
- 16- Michel P et coll. "Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale" *Études et résultats* 2005 ; (398) : 1-15. Présenté dans : *Prescrire Rédaction* "L'étude épidémiologique française Eneis approche la part de l'évitable à l'hôpital et en soins ambulatoires" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267 Suppl.) : 896-901.

- 17- Occelli P "La culture de sécurité en santé : un concept en pleine émergence" *Risques & Qualité* 2007 ; **IV** (4) : 207-212.
- 18- *Prescrire Rédaction* "Trop d'effets indésirables des soins ambulatoires en France" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (336) : 753-755.
- 19- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques "Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004" *Dossiers Solidarité et Santé* 2010 ; **17** : 18 pages. Présenté dans : *Prescrire Rédaction* "Effets indésirables graves des soins en France, suite : l'étude Eneis 2" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (338) : 913-917.
- 20- Commission Européenne "Rapport de la Commission au Conseil sur la base des rapports des États membres concernant la suite donnée à la recommandation du Conseil relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci (2009/C 151/01)" 13 novembre 2012 : 17 pages.
- 21- Commission Européenne "Report from the commission to the council. The Commission's Second Report to the Council on the implementation of Council Recommendation 2009/C 151/01 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections" 19 juin 2014 : 18 pages.
- 22- Commission Européenne "Communiqué de presse. Sécurité des patients : malgré les progrès réalisés, des efforts restent à faire" 19 juin 2014 : 3 pages.
- 23- "Beyond the quick fix : strategies for improving patient safety" Institute of health policy, management and evaluation, University of Toronto 9 Novembre 2015 : 32 pages.
- 24- National Patient Safety Foundation "Free from harm. Accelerating patient safety improvement fifteen years after To Err Is Human" Décembre 2015 : 59 pages.
- 25- *Prescrire Rédaction* "Assurance qualité" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (208) : 481.
- 26- *Prescrire Rédaction* "Erreurs en médecine ambulatoire : une recherche balbutiante" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (241) : 543-544.
- 27- Amalberti R et coll. "Les systèmes de signalement des événements indésirables en médecine" *Études et résultats* 2007 ; (584) : 1-7.
- 28- *Prescrire Rédaction* "Éviter l'Évitable. Signaler les effets indésirables des soins : enjeux et limites" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (301) : 864-866.
- 29- *Prescrire Rédaction* "Éviter l'Évitable. Le soignant, l'erreur et son signalement" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (320) : 456-460.
- 30- *Prescrire Rédaction* "Acuturation iatrogénique" *Rev Prescrire* 2007 ; **28** (287) : 712.
- 31- Castets-Fontaine B et coll. "La culture de sécurité des services de soins : un regard sociologique (projet DECLICS)" *Risques & Qualité* 2012 ; **IX** (2) : 92-98.
- 32- Occelli P "La culture de sécurité des soins : du concept à la pratique" Haute autorité de santé, décembre 2010 : 15 pages.
- 33- Guldenmund FW "The nature of safety culture : a review of theory and research" *Safety Science* 2000 ; **34** (1-3) : 215-257.
- 34- Occelli P "Development of a safety culture : initial measurements at six hospitals in France" *J Healthc Risk Manag* 2011 ; **30** (4) : 42-47.
- 35- Occelli P et coll. "Validation of the French version of the hospital survey on patient safety culture questionnaire" *Int J Qual Health Care* 2013 ; **25** (4) : 1-10.
- 36- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) "Hospital survey on patient safety culture" Site www.ahrq.gov consulté le 29 novembre 2015 : 5 pages.
- 37- The Manchester Patient Safety Framework (MaPSaF) research team "Manchester Patient Safety Framework (MaPSaF)" University of Manchester Janvier 2006 : 7 pages.
- 38- Haute autorité de santé "Perception de la sécurité des soins : réalisation d'un sondage auprès des professionnels de santé en ville" Note de cadrage Juin 2010 : 3 pages.
- 39- Haute autorité de santé - Ipsos Santé "Étude Perception de la sécurité des soins en ville" 24 mai 2011 : 26 pages.
- 40- Frank JR et Brien S "Les compétences liées à la sécurité des patients. L'amélioration de la sécurité des patients dans les professions de la santé" Institut canadien pour la sécurité des patients Ottawa (Ontario) 2008 : 60 pages.
- 41- NHS National Patient Safety Agency "Seven steps to patient safety. The full reference guide" Février 2004 : 192 pages.
- 42- NHS National Patient Safety Agency "Seven steps to patient safety in general practice" Juin 2009 : 16 pages.
- 43- European Network for Patient Safety "A general guide for education and training in patient safety" 2010 : 37 pages.
- 44- World Health Organization "Patient Safety Curriculum Guide. Multi-professional Edition" 2011 : 272 pages.
- 45- Organisation mondiale de la santé "Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients. Edition multiprofessionnelle" 2015 : 78 pages.

10 principes pour éviter les effets indésirables chez l'enfant à naître exposé in utero à des médicaments

> Principe n° 1

Prudence chez toute femme enceinte, peut-être enceinte ou qui pourrait le devenir bientôt

La prise de médicaments par une femme enceinte expose l'enfant à naître à des effets nocifs, souvent mal connus, parfois très graves et irréversibles.

L'utilisation de médicaments chez les femmes en âge d'être enceintes doit tenir compte d'une éventuelle grossesse, connue ou méconnue, prévue ou imprévue. L'éventualité d'une grossesse et les conséquences de la prise de médicaments dans ce cas sont à discuter avec les femmes concernées.

En cas de prise au long cours d'un médicament connu pour être tératogène (c'est-à-dire exposant à des malformations), il est préférable d'évaluer les alternatives thérapeutiques avant le début d'une grossesse, afin d'éviter une exposition de plusieurs semaines au cours de la période d'embryogenèse.

> Principe n° 2

Certains médicaments sont notoirement tératogènes ou fœtotoxiques

Certains médicaments sont notoirement tératogènes, ou toxiques pour le fœtus. Il importe de les connaître, d'avertir les femmes avant de les proposer, et parfois de conseiller une contraception efficace, pour éviter des dégâts évitables.

Pour certains de ces médicaments, une option est de suspendre leur utilisation dès le projet de grossesse ; c'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou de l'*isotrétinoïne*.

Pour d'autres médicaments, la situation nécessite une évaluation détaillée des bénéfices recherchés et des alternatives disponibles, afin de maintenir un traitement adéquat de la femme enceinte : c'est le cas de certains antiépileptiques, du *lithium*, des anticancéreux, etc.

> Principe n° 3

Grandes incertitudes et méconnaissance pour la plupart des médicaments

Les risques de la plupart des médicaments pour l'enfant à naître sont largement méconnus, et très lentement mis en évidence.

Ainsi, plusieurs dizaines d'années d'utilisation se sont écoulées avant que l'on mette en évidence les troubles cognitifs des enfants exposés in utero à l'*acide valproïque*.

C'est aussi après plusieurs dizaines d'années d'utilisation que les effets indésirables pour le nouveau-né des antidépresseurs inhibiteurs dit sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) ont commencé à être mis en évidence, ainsi que les risques de malformations, notamment cardiaques.

Ceci conduit à donner la priorité à des médicaments dont l'efficacité est démontrée, cette efficacité pouvant justifier de courir des risques mal cernés.

Cette prescription raisonnée est une règle générale de bonne pratique de l'utilisation des médicaments, quelle que soit la situation. Dans le cadre de la grossesse, la prise de risque vis-à-vis de l'enfant à naître rend l'enjeu encore plus grand.

> Principe n° 4

Éviter les traitements dont l'efficacité est trop incertaine

Pour éviter les expositions inutiles aux effets indésirables des médicaments, mieux vaut éviter les médicaments d'efficacité incertaine, même si, des données disponibles, n'émerge pas d'alerte particulière pour l'enfant à naître.

Pour cela, mieux vaut connaître l'évolution naturelle du trouble qui gêne la femme enceinte, les autres options de traitement, et le niveau de preuves de l'efficacité du médicament envisagé, au-delà d'un effet placebo.

Parmi les autres options de traitement, utiliser systématiquement des compléments alimentaires ou de la phytothérapie dans le but d'éviter des médicaments est une stratégie imprudente, dans la mesure où, par rapport aux médicaments, ces produits sont en général moins évalués en termes d'effets indésirables, notamment en cas de grossesse.

L'homéopathie, à condition d'une réelle dilution infinitésimale, n'expose pas à des effets au-delà de l'effet placebo, et notamment pas de risques pour la grossesse ni l'enfant à naître. L'inconvénient est de contribuer à une croyance en la nécessité d'une intervention médicamenteuse.

> Principe n° 5

Tenir compte à la fois de la mère et de l'enfant pour évaluer la balance bénéfices-risques

L'estimation de la balance bénéfices-risques d'un traitement médicamenteux est particulière pendant la grossesse, car elle doit prendre en compte l'ensemble des risques pour la mère et l'enfant.

Le plus souvent le médicament est pris au seul bénéfice de la mère (par exemple, le traitement de la douleur).

Dans certains cas, le traitement importe pour un meilleur déroulement de la grossesse, apportant un bénéfice à la mère et à l'enfant. Le traitement d'une épilepsie et d'un asthme sévère en sont des exemples.

Dans quelques situations, le médicament est pris surtout au bénéfice de l'enfant : par exemple, en traitement d'une menace d'accouchement prématuré ou d'une toxoplasmose de la mère.

> Principe n° 6

Précautions maximales au premier trimestre : médicament de référence, à dose et durée minimales efficaces

Le premier trimestre de la grossesse est la période de la formation et de la mise en place des organes (on parle de période d'organogenèse). Durant cette période, une perturbation par une substance médicamenteuse expose à des malformations majeures. Les risques liés aux médicaments à cette période de la grossesse sont très peu connus. On ne peut guère les déduire du profil d'effets connus en dehors de la grossesse.

Mieux vaut une grande prudence. Cependant, un médicament est parfois justifié par l'importance du trouble pour la mère (voire l'enfant), par l'efficacité du médicament sur le trouble, et par la quantité de données disponibles écartant l'hypothèse d'un effet nocif majeur. Mieux vaudra alors privilégier un médicament de référence, à demi-vie courte, à doses minimales efficaces, et durant le moins de temps possible.

> Principe n° 7

En fin de grossesse : se fier au profil d'effets connus par ailleurs

Au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, et près de la naissance, les risques pour l'enfant à naître et les conséquences sur le déroulement de l'accouchement sont souvent en rapport avec l'effet pharmacologique des substances et prévisibles à partir des profils d'effets des médicaments connus hors grossesse.

La connaissance de ces effets prévisibles oriente parfois le choix d'un traitement en fin de grossesse.

> Principe n° 8

L'ignorance des effets à long terme sur le développement de l'enfant incite à la prudence

Il existe très peu d'études au long cours portant sur le développement, notamment neuropsychique, des enfants exposés in utero à des médicaments.

Par exemple, on sait peu de choses du développement des enfants qui ont été exposés in utero à un antidépresseur, un neuroleptique, ni des risques de cancers ou des conséquences sur la fertilité, avec d'autres substances, etc. Ceci incite à bien évaluer les bénéfices escomptés pour la mère avant de décider d'exposer un fœtus à un médicament qui a des effets neuropsychiques, tels les psychotropes notamment.

> Principe n° 9

Informers les patientes des dangers des médicaments pendant la grossesse

Les patientes enceintes, ou qui souhaitent le devenir, doivent recevoir des informations sur les médicaments les plus courants et leur utilisation pendant la grossesse.

Par exemple, les femmes enceintes ont intérêt à savoir reconnaître un médicament contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), quelle que soit la voie d'administration (orale, cutanée), ou à s'informer en cas de doute, pour exclure toute exposition durant la grossesse.

La vigilance des femmes enceintes ou qui pourraient l'être est une des garanties de la prévention, par exemple en cas de prescripteur nouveau ou dans le cadre de l'automédication.

> Principe n° 10

Organiser la surveillance et la prise en charge des effets indésirables prévisibles chez les enfants

Dans certains cas, un médicament est justifié malgré ses effets indésirables prévisibles sur l'enfant exposé. Le caractère prévisible de ces effets permet d'informer les parents et les soignants intervenants, afin d'organiser la surveillance pour une prise en charge spécifique à la naissance et un suivi de l'enfant.

Par exemple, l'utilisation d'un opioïde est justifiée pour soulager la mère de douleurs intenses ou en substitution dans le cadre d'une toxicomanie. Cette situation doit conduire à informer les soignants qui prennent en charge le nouveau-né pour qu'une surveillance soit mise en place.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2013 ; 33 (358) : 588-590.

Quelques principes de choix rationnel d'un médicament pendant un allaitement maternel

Pour la santé des enfants, le lait maternel, comme alimentation exclusive de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois au moins, est en général préférable à une alimentation par lait industriel.

Pour soigner une femme qui allaite sans lui faire perdre de chances ni nuire à l'enfant allaité, sur quoi fonder les choix d'un traitement médicamenteux ?

La plupart des médicaments pris par une femme allaitante sont présents dans son lait, et l'enfant allaité est exposé à leurs effets indésirables. L'ampleur de l'exposition et les effets cliniques de cette exposition varient selon de nombreux facteurs, et sont globalement peu évalués.

Pour éviter une exposition de l'enfant à des médicaments peu utiles, un premier principe est de cerner

l'importance du traitement et sa balance bénéfices-risques pour la mère.

Une deuxième étape est de prendre en compte les effets des médicaments pendant l'allaitement. Dans les résumés des caractéristiques (RCP) des médicaments, les informations concernant l'allaitement sont peu précises. Quelques sources documentaires, souvent en anglais, renseignent sur les données d'évaluation du passage du médicament envisagé dans le lait maternel et de ses effets connus et des effets indésirables prévisibles sur l'enfant, en fonction de son âge, de son état de santé, etc.

©Prescrire

Résumé tiré de : *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (405) : 533-537.

Et si c'était le médicament ? Toujours se poser la question

- Une part importante des troubles rencontrés en pratique de soins est liée à des effets indésirables de médicaments. Face à un trouble affectant la qualité de vie d'un patient, il est toujours utile de chercher les éléments qui orientent vers une cause médicamenteuse.

- La démarche diagnostique a pour but de préciser le trouble, de classer ses causes possibles, de situer la place des médicaments en général parmi les autres causes.

- Plusieurs critères sont à analyser pour déterminer le lien entre l'exposition à un médicament et la survenue d'un trouble. Sont à prendre en compte : les caractéristiques exposant davantage à certains effets indésirables ; la chronologie des prises au regard de l'évolution du trouble ; les effets indésirables connus et les caractéristiques pharmacologiques du médicament.

- Mieux vaut porter aussi attention à des traitements que les patients ne signalent guère spontanément : l'automédication, la phytothérapie, les compléments alimentaires, etc.

- Les mesures à prendre sont centrées sur la reconnaissance rapide du rôle du médicament afin d'informer le patient, d'analyser les conséquences d'un arrêt ou d'une diminution des doses du médicament, d'éviter certaines explorations diagnostiques et des prescriptions en cascade, exposant à d'autres effets indésirables.

Une part importante des troubles rencontrés en pratique de soins est liée à des effets indésirables de médicaments. Cette cause est plus ou moins facilement évoquée selon le contexte.

Quand la cause médicamenteuse n'est pas reconnue, les patients restent exposés et les troubles persistent, voire s'aggravent. Parfois une "cascade" s'installe : l'effet indésirable d'un médicament est traité par un autre médicament qui expose lui-même à d'autres effets indésirables, etc. À l'inverse, de nombreux effets indésirables médicamenteux régressent après l'arrêt du médicament en cause une fois le lien reconnu.

Face à un trouble affectant la qualité de vie d'un patient, quels éléments orientent vers une cause médicamenteuse ? Quand plusieurs médicaments sont utilisés, comment reconnaître celui en cause ?

Quelques grands principes aident à construire une démarche diagnostique, qui intègre les médicaments parmi les causes de problèmes de santé (a).

Pour les énoncer, nous nous sommes basés principalement sur l'expérience accumulée par la Rédaction

a- Ces principes sont largement utilisés par la méthode d'imputabilité française, élaborée à la fin des années 1970, puis mise à jour dans les années 1980 (réf. 4). Cette méthode est surtout destinée aux professionnels de centres de pharmacovigilance dans le but de détecter des effets indésirables non connus. Elle n'est pas directement utilisable en pratique clinique, car elle prend peu en compte la fréquence de survenue d'un effet indésirable, un élément important d'une démarche diagnostique de type probabiliste.

de *Prescrire* dans le domaine des effets indésirables des médicaments (b)(1).

Préciser le trouble ressenti et situer les médicaments dans la liste des causes

Dans un premier temps, il s'agit de préciser le trouble ressenti par le patient, d'envisager les causes possibles du trouble, leur probabilité, et de situer la place des médicaments en général parmi les causes de ce type de trouble.

Comprendre l'histoire du trouble. Comme pour toute démarche diagnostique, l'entretien avec le patient ou son entourage vise à préciser l'ensemble des symptômes, leurs circonstances d'apparition, leur sévérité, leurs conséquences. Cet entretien contribue également à mieux connaître le patient (âge, antécédents, état de santé, etc.). Les circonstances d'apparition du trouble et son évolution depuis son apparition sont des éléments importants.

Cet entretien est complété, si possible, d'un examen physique et, le cas échéant, d'autres examens (examens biologiques, imagerie, etc.).

Dresser une liste des causes et des facteurs prédisposant. L'ensemble de ces éléments conduisent à retenir divers diagnostics compatibles, avec les éléments cliniques et à écarter d'autres diagnostics.

Ainsi, lorsqu'un patient se plaint de fatigue, qu'un ictère est observé à l'examen physique (coloration jaune du blanc des yeux, voire de la peau), avec éventuelle confirmation par les analyses biologiques d'une augmentation de la bilirubinémie et des transaminases hépatiques, une atteinte hépatobiliaire aiguë est probable. Les causes à évoquer sont, selon le contexte, une infection virale, une forte consommation d'alcool, un obstacle sur les voies biliaires, etc. Une toxicité médicamenteuse fait partie des causes possibles.

La probabilité de chaque cause est estimée à partir des circonstances de survenue, des caractéristiques du patient, de la fréquence de la maladie, des autres éléments cliniques ou paracliniques.

Ce trouble est-il connu pour avoir souvent une cause médicamenteuse ? Les effets indésirables des médicaments sont divers, mais certains troubles plus que d'autres sont susceptibles d'être liés à un médicament. Selon que le trouble dont souffre le patient est souvent lié à des médicaments ou au contraire très rarement, la cause médicamenteuse devient plus ou moins probable.

Parfois, le trouble est bien connu pour avoir une cause médicamenteuse directe. Par exemple, un syndrome de Lyell, une atteinte grave de la peau, est presque toujours d'origine médicamenteuse (2).

Mais dans la plupart des cas, le médicament n'est qu'une cause possible parmi d'autres. Par exemple, des nausées ou vomissements, une urticaire, une somnolence, une toux, une insuffisance rénale peuvent être

de diverses origines, et pour une part non négligeable d'origine médicamenteuse.

Il est rare que les résultats d'un examen paraclinique apportent à eux seuls des éléments suffisants pour mettre en cause un médicament. Mais parfois un dosage plasmatique du médicament suspecté est réalisable et apporte un argument lorsque sa concentration plasmatique est élevée.

Penser à une relation indirecte entre le médicament et le trouble. Parfois l'implication des médicaments est indirecte. Les troubles ont une autre cause directe, qui n'est pas médicamenteuse, mais ils ont été déclenchés par un effet du médicament.

Par exemple, les médicaments immunodépresseurs, qui diminuent certaines réponses immunitaires aux infections, exposent à des infections graves. Ces infections graves sont causées par des germes, mais sont facilitées par ce type de médicament. Par exemple, la tuberculose, causée par des bacilles tuberculeux, se développe plus facilement en cas de traitement par immunodépresseurs, notamment par anti-TNF alpha-tel que *l'infliximab* (Remicade®) utilisé en rhumatologie.

La cause directe d'une chute est souvent un obstacle au sol. Néanmoins un patient est plus sujet à une chute ou à trébucher s'il prend un médicament qui provoque des troubles de l'équilibre ou de la vigilance, tel un psychotrope, ou un médicament qui provoque des hypotensions artérielles orthostatiques.

Susceptibilité individuelle à certains effets indésirables. Certains patients ont des caractéristiques qui les exposent davantage à un type d'effets indésirables, ce qui augmentent, le cas échéant, la probabilité que ce type de trouble soit d'origine médicamenteuse.

Par exemple, un antécédent allergique connu à un médicament augmente la probabilité qu'une éruption cutanée soit causée par une allergie à un médicament, surtout s'il est de structure chimique proche. C'est aussi le cas quand le trouble présent s'apparente à un effet indésirable déjà subi par le patient, en lien avec ce médicament ou un médicament apparenté.

Les patients âgés sont davantage sensibles aux effets indésirables à type de confusion des psychotropes et des atropiniques. Le médicament est une cause possible de la perte d'autonomie liée à ce type de troubles.

Certains patients ont un défaut d'élimination de certains médicaments, du fait d'une insuffisance rénale, hépatique ou autre, qui les rend plus vulnérables aux effets indésirables par accumulation d'un médicament. Ces particularités prédisposent aux effets indésirables sans en être la cause. Le médicament a le rôle principal dans le déclenchement.

Par exemple, c'est le cas lorsqu'un patient épileptique, habituellement bien équilibré, a une crise convulsive après introduction d'un nouveau médicament, tel que

b- Sauf exceptions référencées, les exemples d'effets indésirables sont issus du "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London (www.medicinescomplete.com).

le *tramadol* (Topalgic® ou autre). La crise convulsive est liée à son état épileptique. Mais le rôle du *tramadol*, connu pour favoriser les convulsions, apparaît plus probable que celui d'une aggravation neurologique. Il en serait de même si le médicament introduit était inducteur enzymatique, susceptible d'interagir en réduisant l'efficacité des antiépileptiques.

Enquête sur chaque médicament pris par le patient

Après une démarche qui s'est intéressée à la place des médicaments en général parmi les causes possibles d'une plainte d'un patient, le rôle de chacun des médicaments est analysé.

On appelle imputabilité l'estimation de la vraisemblance du lien de causalité entre l'exposition à un médicament et la survenue de l'événement indésirable observé. Cette démarche est réalisée indépendamment pour chaque médicament, en les hiérarchisant selon leur rôle éventuel.

Penser aux médicaments au sens large du terme.

L'entretien avec le patient ou son entourage permet de dresser une liste de tous les traitements pris, y compris ceux qui ne sont pas souvent considérés spontanément par les patients comme des médicaments ou qui n'ont pas le statut réglementaire de médicament : automédication, phytothérapie, compléments alimentaires, calmants ou stimulants divers, etc.

Chronologie des prises du médicament et des troubles.

Pour qu'un médicament puisse être en cause, cela suppose que l'exposition ait précédé la survenue des troubles. Souvent les effets indésirables apparaissent en début de traitement. Mais certains, tels que des allergies (après une première exposition), des déséquilibres biologiques, des atteintes organiques surviennent après un certain délai. D'autres ne se manifestent qu'après de longues expositions (cancers, etc.).

Une résolution rapide des symptômes après l'arrêt du médicament ou une diminution de la dose est un argument fort pour impliquer le médicament.

L'éventuelle réapparition des symptômes à l'occasion d'une reprise de ce médicament ou d'un médicament apparenté est un argument très fort du rôle causal du médicament. Mais mieux vaut éviter de reprendre un médicament suspecté quand les effets indésirables sont susceptibles d'être dangereux.

Une recherche dans les antécédents du patient d'un épisode similaire, et de sa chronologie par rapport aux prises de médicaments, apporte parfois des arguments en faveur d'une relation causale.

Ce que l'on sait du médicament. Parfois le trouble dont souffre le patient est un effet indésirable connu du médicament.

La connaissance des effets pharmacologiques, des effets indésirables, et des éventuelles interactions avec un autre médicament (notamment par effet additif),

requiert l'accès à des données actualisées de ces connaissances en permanente évolution.

Quand les données manquent sur les effets indésirables, ce qui est souvent le cas, le mécanisme d'action du médicament oriente parfois et rend plausible l'effet indésirable. Il apparaît sur le marché de plus en plus de médicaments peu étudiés, et dont les effets indésirables sont très mal connus. Ceci oblige souvent à présumer des mécanismes d'action, ou à les extrapoler des mécanismes d'action ou des effets indésirables des substances les plus apparentées.

Parfois les propriétés pharmacologiques connues du médicament rendent plausible un effet indésirable. Par exemple, une crise d'asthme est un effet indésirable liée aux propriétés pharmacologiques des bêtabloquants, qui sont bronchoconstricteurs par blocage des récepteurs bêta-2 des muscles lisses bronchiques. Les hémorragies digestives sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont liées à l'inhibition des prostaglandines.

Les effets indésirables liés à un effet pharmacologique sont généralement dose-dépendants.

Les effets indésirables de mécanismes immuno-allergiques, à l'origine de manifestations allergiques (alias d'hypersensibilité) ne sont pas liés aux propriétés pharmacologiques du médicament. Le plus souvent la dose importe peu. Les symptômes surviennent à chaque réintroduction du médicament, parfois d'intensité croissante et d'apparition plus rapide. C'est le cas par exemple des réactions d'hypersensibilité à l'*abacavir* (Ziagen®), un antirétroviral, dont les conséquences sont parfois mortelles (3).

Mesures à prendre : reconnaître le rôle du médicament

Au cours de la démarche de diagnostic, la cause médicamenteuse est à envisager parmi l'ensemble des causes. La reconnaissance rapide du rôle du médicament permet d'informer le patient, d'analyser les conséquences d'un arrêt ou d'une diminution des doses du médicament en cause, d'éviter certaines explorations diagnostiques et des prescriptions en cascade (c).

Mais l'arrêt du médicament ou la diminution des doses n'est pas toujours souhaitable. Un effet indésirable est parfois acceptable quand il est d'intensité modérée en regard des bénéfices apportés par le médicament. Reconnaître le rôle du médicament permet néanmoins au patient de comprendre l'origine du trouble et de connaître l'évolution attendue, et si possible, de chercher les mesures susceptibles de réduire l'effet indésirable.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (358) : 586-589.

c- En complément, il importe de notifier les effets indésirables, sévères ou inattendus, à un centre de pharmacovigilance afin d'augmenter les connaissances des effets indésirables des médicaments.

Sources.

- 1- Prescrire Rédaction "Évaluer les risques d'un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie, et les particularités du patient" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (312) : 778-780.
2- Prescrire Rédaction "Syndrome de Lyell et syndromes de Stevens-Johnson d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (295) : 347-350.

- 3- Prescrire Rédaction "Abacavir et hypersensibilité : test pour estimer le risque avant traitement" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (297) : 498.
4- Bégau B et coll. "Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France" *Thérapie* 1985 ; **40** : 111-118.

La DCI, le vrai nom du médicament

● **La dénomination commune internationale (DCI) des médicaments est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon, partout dans le monde. C'est le nom de la substance que le médicament contient et dont on attend un effet symptomatique, curatif ou préventif. Pour communiquer entre soignants et avec les patients, mieux vaut adopter le langage intelligible de la DCI.**

La dénomination commune internationale (DCI) est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon, partout dans le monde.

C'est un langage bien meilleur que les noms commerciaux pour se comprendre entre soignants : en formation, pour exposer ou lire des travaux de recherche ou d'évaluation, pour toute communication qui entoure la prise en charge des patients.

C'est un langage bien meilleur que les noms commerciaux pour que soignants et soignés se comprennent quelles que soient les circonstances, pour éviter des erreurs, des surdoses, des interactions médicamenteuses, etc. Beaucoup de patients sont attentifs à leurs médicaments, même avec des noms complexes, et comprennent ce que représente "le vrai nom d'un médicament" : une substance active, et non une image de marque. La confiance attribuée au médicament n'en pâtit pas, bien au contraire.

C'est un langage bien meilleur que les noms commerciaux pour des choix thérapeutiques maîtrisés. Les guides thérapeutiques dignes de confiance classent forcément les médicaments par DCI.

Penser en DCI permet d'échapper aux pressions publicitaires des marques, et à une prescription ou un conseil médicamenteux décérébré, réflexe, routinier. Toutes les DCI ne sont pas parfaites. Par exemple, certaines ne mettent pas à l'abri de risques de confusion : mais ces risques sont moindres qu'avec des noms commerciaux.

Certaines DCI semblent plus complexes au premier abord ? Oui, mais elles sont moins nombreuses que les noms commerciaux, et surtout elles bénéficient d'une syntaxe logique de segments-clés, qui permet de situer d'emblée le médicament dans la pharmacologie. Tous les efforts n'ont pas été faits jusqu'ici pour les enseigner et les utiliser de manière optimale, ni pour mettre en valeur les DCI sur les conditionnements des médicaments. Et des améliorations peuvent encore être apportées dans l'élaboration de DCI plus explicites et plus sûres.

Les soignants ont cette chance, pour communiquer entre eux et avec les patients, d'adopter le langage intelligible de la DCI : pour la clarté de la pensée, pour la sécurité des patients, pour un usage maîtrisé des médicaments, libre d'influences.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (290) : 881.

Le financement de *Prescrire*

Prescrire est entièrement financée par les abonnés (28 000 abonnés) et les participants aux programmes de formation. Ni publicité, ni subvention, ni sponsor, ni actionnaire dans ce financement. Sur le site internet www.prescrire.org, les bilans annuels des finances de *Prescrire* sont accessibles à tous.

Quelques pièges fréquents du conditionnement des médicaments

Au fil des années, l'Atelier conditionnement Prescrire a examiné méthodiquement plusieurs milliers de conditionnements de médicaments. Sans dresser une liste exhaustive des erreurs repérées, voici quelques pièges qui méritent d'être connus pour être déjoués.

Sur la boîte : mentions omises ou inadaptées

L'absence de certaines mentions claires expose aux erreurs de destinataire : les mentions des tranches d'âge des personnes auxquelles le médicament est destiné (nourrissons, enfants), ou des personnes devant éviter le médicament (femmes enceintes ou en âge de procréer, par exemple) (1à8).

L'incohérence entre des plans de prise suggérés par la présence sur la boîte de 3 cases (matin, midi, soir) et la posologie mentionnée dans la notice est source d'erreurs de prise, voire source de surdoses. Par exemple, les boîtes de certains somnifères censés être pris uniquement avant l'endormissement comportent les cases matin, midi, soir (9).

Dispositifs d'administration : gare aux défauts de conception et aux méprises

Dans les conditionnements de médicaments buvables, l'absence de dispositif doseur ou la présence de dispositifs mal conçus sont sources d'erreurs de doses, aux conséquences parfois graves.

Les contenants de petit volume en matière plastique (ampoules, "dosettes" et autres "unidoses") sont largement utilisés dans le domaine des médicaments, mais aussi des produits d'hygiène corporelle, des cosmétiques, voire des produits d'entretien ménager. Certains se ressemblent à s'y méprendre. Des erreurs de voies d'administration, des confusions de produits ont été signalées (10,11). Par exemple une similitude entre des unidoses de *chlorhexidine* destinées à l'antisepsie de la peau et des unidoses contenant un produit pour l'entretien des lentilles de contact a eu des conséquences graves sur la vision d'un patient ayant fait tremper ses lentilles dans la *chlorhexidine* (10).

Des conditionnements s'ouvrant trop facilement exposent à des ingestions accidentelles par des enfants. Par exemple, plusieurs sirops aromatisés, utilisés comme antitussifs, sont vendus en flacons dépourvus de bouchon-sécurité (6).

Notices : des manques d'information

Les notices rassemblent beaucoup d'informations, parfois mal hiérarchisées. Les tests de lisibilité réglementés en 2004 dans l'Union européenne ont fait progresser leur contenu. Elles restent souvent trop peu informatives (en particulier pour l'automédication). Ces notices ne protègent pas assez les patients contre les interactions médicamenteuses, les contre-indications, les effets indésirables et les erreurs de préparation (1à6).

Les pièges des gammes ombrelles

Certaines gammes de médicaments, dites gammes ombrelles, comportent des noms commerciaux quasi identiques, en vue de les faire mémoriser, alors que ces médicaments sont composés de substances différentes ou en quantités différentes. Leurs étiquetages (boîtes, plaquettes, flacons) se ressemblent beaucoup, dominés par un graphisme commun, souvent imposant, qui relève du procédé commercial. Les mentions de la composition réelle sont mises en retrait, et moins visibles (12).

Ces gammes exposent à des méprises entre médicaments, entre divers dosages (1à6,12).

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 579.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : encore trop de conditionnements à risque, mais plusieurs initiatives positives" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 150 (version complète sur le site www.prescrire.org : 11 pages).
- 2- Prescrire Rédaction "L'année 2007 du conditionnement des spécialités pharmaceutiques : du mieux, mais encore beaucoup de dangers" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (292) : 141-144.
- 3- Prescrire Rédaction "L'année 2008 du conditionnement des spécialités pharmaceutiques : trop d'inertie" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (304) : 144-145.
- 4- Prescrire Rédaction "Médicament en "libre accès" : liste allongée avec des spécialités à écarter" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (306) : 257.
- 5- Prescrire Rédaction "Le conditionnement des spécialités pharmaceutiques en 2009 : quelques avancées" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (316) : 143-145.
- 6- Prescrire Rédaction "Bilan 2010 des conditionnements : savoir reconnaître les pièges pour éviter les erreurs" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (328) : 142-145.
- 7- Prescrire Rédaction "Administration des médicaments aux enfants : erreurs fréquentes" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (313) : 834.
- 8- Prescrire Rédaction "Le risque de confusion avec le pictogramme "enfants" de la firme Ivax est-il inexistant ?" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 556 (version complète sur le site www.prescrire.org : 3 pages).
- 9- Prescrire Rédaction "Plans de prise sur les boîtes : trop souvent source de confusion" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 100.
- 10- Prescrire Rédaction "Gare aux confusions entre ampoules plastiques et autres "dosettes"" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 432.
- 11- Prescrire Rédaction "Convulsions après confusion entre dosettes" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (326) : 905.
- 12- Prescrire Rédaction "Gammes "ombrelles" : confusion et accident vasculaire cérébral" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (290) : 911.

Écraser un comprimé ou ouvrir une gélule : beaucoup d'incertitudes, quelques dangers avérés

● Pour un patient ayant des difficultés à avaler, le broyage d'un comprimé ou l'ouverture d'une gélule est une option souvent retenue. Quelles en sont les conséquences ? Nous avons réalisé une synthèse des principales données selon la méthode d'élaboration habituelle de *Prescrire*.

● Les conséquences cliniques sont parfois graves pour le patient : surdose pouvant être mortelle, ou sous-dose avec inefficacité du médicament du fait des perturbations de son absorption. Quand une forme pharmaceutique à libération prolongée est détériorée, la libération de la substance active et son absorption ne sont plus freinées, ce qui aboutit à une surdose. Quand la protection gastrorésistante est détruite par broyage, des sous-doses sont à prévoir.

● La substance active libérée est susceptible d'être altérée au contact de la lumière, de l'humidité ou des aliments avec lesquels elle est mélangée.

● La personne qui écrase les comprimés ou ouvre les gélules est exposée à des particules de médicaments parfois cancérogènes, tératogènes, ou toxiques pour un enfant à naître d'une femme enceinte. Elles sont parfois allergisantes.

● En pratique, les médicaments qu'il vaut mieux ne pas écraser ni ouvrir sont nombreux. Avant d'écraser un comprimé ou d'ouvrir une gélule, mieux vaut s'interroger et se documenter sur les conséquences que cela aura sur les effets du médicament. Il est parfois préférable d'utiliser une autre forme pharmaceutique, ou une autre substance active.

Certains patients, des personnes âgées surtout, souffrent de troubles de la déglutition et éprouvent des difficultés à avaler des comprimés ou des gélules trop volumineux : patients déments, parkinsoniens, ayant une diminution de la production de salive (xérostomie), une dysphagie, patients atteints de divers troubles neurologiques, etc. (1 à 11). Les enfants, surtout les jeunes, ont aussi des difficultés à avaler des médicaments (12).

Ces difficultés à avaler des médicaments sont une cause d'échec du traitement par omissions de prises, et de fausses routes (7,13,14).

Pour s'affranchir de ces difficultés, le personnel soignant, l'entourage des patients ou le patient lui-même en viennent à écraser des comprimés, ouvrir des gélules, et mélanger les débris ou la poudre ainsi obtenus avec de la nourriture ou avec un liquide (8,15).

Quelles sont les conséquences concrètes de ces gestes pour le patient, son entourage, et les soignants ? Quand

une forme pharmaceutique se révèle inadaptée au patient, comment y remédier ?

Nous avons réalisé une synthèse des principales données selon la méthode d'élaboration habituelle de *Prescrire*, rappelée page 78, sans aborder le cas des patients alimentés via une sonde de nutrition (a).

Gare aux perturbations de l'absorption et à leurs conséquences

Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale sont multiples avec des caractéristiques variées. Écraser un comprimé ou ouvrir une gélule entraîne une modification de la forme pharmaceutique. Cela expose à des perturbations de la vitesse et de l'ampleur de l'absorption de la substance active par l'organisme (1,7,16 à 18).

Dans certaines situations, les conséquences sont des surdoses ou des sous-doses.

Médicaments à marge thérapeutique étroite : surdoses. Les risques liés à une surdose sont d'autant plus importants qu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite, pour lequel l'écart est faible entre les concentrations plasmatiques thérapeutiques et les concentrations plasmatiques toxiques. Une faible variation de la concentration expose à des effets indésirables parfois graves (19).

C'est le cas de médicaments à base de carbamazépine, de *digoxine*, de *lithium*, de *théophylline*, de *phénytoïne*, de phénobarbital, etc. Par exemple, le broyage de comprimés de *digoxine*, un antiarythmique bradycardisant, expose à des troubles du rythme cardiaque (13,14,20).

L'ouverture d'une gélule de *dabigatran*, un anti-coagulant par voie orale, augmente la biodisponibilité du *dabigatran* d'environ 75 % et expose à un risque d'hémorragies. Il est important d'informer les patients et les soignants du danger, et de s'assurer de leur bonne compréhension de ne pas mâcher ni ouvrir la gélule de ce médicament (7,21).

Formes à libération prolongée ou modifiée : surdoses.

Quand une forme pharmaceutique à libération prolongée est détériorée, la libération de la substance active et son absorption ne sont plus freinées, ce qui aboutit à une surdose (18,22).

Ainsi, une patiente hospitalisée de 70 ans, ayant des difficultés à déglutir, a souffert d'un coma et d'une

a- L'administration de médicaments via une sonde de nutrition pose des problèmes spécifiques : adsorption des médicaments sur la tubulure de la sonde de nutrition, risque d'obturation de la sonde et interaction potentielle avec les mélanges nutritifs (réf. 8,73).

dépression respiratoire après la prise de comprimés broyés d'*oxycodone* à libération prolongée (23à25).

Des hypotensions artérielles ou des malaises ont été rapportés après la prise de comprimés à libération prolongée, broyés, de *prazosine* ou d'*alfuzosine*, des alpha-1 bloquants ; ainsi que des hypoglycémies avec des comprimés écrasés de *gliclazide* à libération modifiée, un sulfamide hypoglycémiant (26à29).

Surdosages parfois mortelles. Une patiente âgée a mâché une forme à libération prolongée de *diltiazem*, un inhibiteur calcique, trop volumineuse pour elle. Elle s'est vite sentie étourdie, faible, somnolente. Elle était bradycarde. Cette forme à libération prolongée a été remplacée par une forme à libération immédiate, plus facile à avaler. Plus tard, le médecin, ayant oublié cet épisode, a prescrit de nouveau du *diltiazem* à libération prolongée, dispensé par un pharmacien ne connaissant pas cette patiente. Celle-ci a continué à mâcher le médicament et est morte trois semaines plus tard (7,30).

Une femme de 38 ans, hospitalisée en détresse respiratoire liée à un œdème pulmonaire et une pneumonie, prenait du *labétalol*, de la *nifédipine* à libération prolongée ainsi que de l'*hydralazine*. Les médicaments ont tous été broyés avant leur administration. Une bradycardie et un arrêt cardiaque sont survenus. La patiente a été réanimée, mais dès le lendemain les comprimés de *labétalol* (dose diminuée) et de *nifédipine* à libération prolongée ont été à nouveau broyés avant administration : une bradycardie sévère et une hypotension artérielle sont survenues entraînant la mort de la patiente (31).

Enrobage gastrorésistant détruit : sous-doses. Les comprimés gastrorésistants et les gélules contenant des éléments gastrorésistants sont destinés à libérer la substance active au-delà de l'estomac. Il s'agit en général de protéger la substance active de l'acidité gastrique.

Quand la protection gastrorésistante est détruite par broyage, des sous-doses sont à prévoir, par exemple avec des comprimés gastrorésistants de *sulfasalazine*, de *bisacodyl*, ou d'inhibiteur de la pompe à protons (18,19,32à34).

Ulcérations par contact et amertume révélée

Le broyage de comprimés ou l'ouverture de gélules expose à des ulcérations buccales ou digestives par contact avec la substance active (18,23,24).

Ainsi, le broyage de comprimés contenant du *sulfate de fer* a entraîné des ulcérations buccales voire des nécroses (1).

Des ulcérations buccales persistantes ont été rapportées par des patients qui suçaient ou laissaient fondre des comprimés de diphosphonate (35).

Le broyage des microcapsules de *chlorure de potassium* contenues par exemple dans une gélule de Diffu K° expose à des ulcérations et des perforations intestinales (36à39).

L'enrobage des comprimés permet de masquer un goût désagréable, une amertume prononcée par exemple. Le broyage laisse apparaître ce goût et le mélange obtenu avec la nourriture s'avère parfois difficile à ingérer par le patient (7,40,41).

Erreurs, doses incomplètes et altérations de la substance active

Le broyage des comprimés et l'ouverture des gélules rendent impossible l'identification du médicament, conduisent à n'administrer que des doses incomplètes, ou à administrer une substance active altérée par la lumière ou l'humidité.

Identification du médicament impossible. Le broyage dans un mortier rend l'identification impossible, surtout quand l'on écrase plusieurs médicaments ensemble. Le risque d'erreurs de patient au moment de l'administration est augmenté (8,13). Les patients âgés, qui prennent souvent plusieurs médicaments, sont particulièrement exposés (42).

Une résidente d'un établissement de soins a été hospitalisée en urgence et son voisin de table a souffert d'une hémorragie à la suite d'échanges réguliers de desserts dans lesquels étaient écrasés tous les médicaments des patients (43).

Doses incomplètes. Des études en pédiatrie ont montré que la dose administrée après avoir broyé ou coupé un comprimé, ne correspond plus à la dose initiale présente dans le comprimé (44).

La dose finale est diminuée en raison de l'adsorption de particules de médicaments sur les parois du récipient ayant servi à écraser, d'autant plus quand les parois présentent des aspérités (8).

Par ailleurs, le mélange à un véhicule alimentaire de la poudre obtenue par le broyage d'un comprimé ou du contenu des gélules préalablement ouvertes n'est parfois pas totalement absorbé. La variabilité des doses administrées expose particulièrement à des conséquences cliniques dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite (8,19).

Dispositif d'écrasement commun à plusieurs patients : contamination croisée. L'utilisation d'un dispositif d'écrasement, pilon et mortier par exemple, commun à plusieurs patients, conduit à administrer des particules de médicaments d'un patient à un autre par contamination du dispositif mal nettoyé entre deux utilisations (8).

Exposition à la lumière ou à l'humidité : substance active altérée. Certaines substances actives sont sensibles à la lumière ou à l'humidité. Par exemple, le *furosémide*, un diurétique, la *midodrine*, un sympathomimétique, la *nifédipine*, un inhibiteur calcique, sont sensibles à la lumière (45à47).

Broyer un comprimé ou ouvrir une gélule d'une telle substance expose à une altération de la substance

active (8). Couper un comprimé plusieurs jours à l'avance aussi (14).

Après le broyage d'un comprimé ou l'ouverture d'une gélule et le mélange à de l'eau ou à un autre véhicule alimentaire, la prise par le patient ne doit pas tarder afin d'éviter une altération du principe actif (8).

Incompatibilités physicochimiques. Le broyage simultané de plusieurs médicaments provoque le contact des substances actives entre elles, avec un risque d'incompatibilité physicochimique et des conséquences mal connues pour le patient (7,8).

Certains médicaments multicouches sont conçus pour séparer des substances incompatibles chimiquement entre elles, ou pour obtenir une formulation permettant une libération en plusieurs temps de la substance active (par exemple Xatral[®] LP à base d'*alfuzosine*) (14,19,48).

Exposition de l'entourage et des soignants

Le broyage des comprimés et l'ouverture des gélules exposent aux substances actives ceux qui les pratiquent : les soignants, l'entourage du patient, voire le patient lui-même.

Allergies de contact très diverses. Des cas d'allergies de contact au visage, au cou, aux mains, etc. ont été rapportés suite à l'exposition répétée de soignants à des particules de *donépézil*, un médicament utilisé dans la maladie d'Alzheimer, de *piroxicam*, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), ou de *tétrazépam*, une benzodiazépine. Ces soignants écrasaient les médicaments de patients ayant des troubles de la déglutition (49 à 52).

Une mère a écrasé pendant un an les comprimés d'*azathioprine*, un immunodépresseur, pour son fils atteint de leucémie ayant des difficultés à avaler les comprimés entiers. Une allergie de contact sévère est survenue chez la mère (53,54).

Cytotoxiques : cancérogènes, tératogènes. Broyer un comprimé ou ouvrir une gélule contenant une substance cytotoxique expose le manipulateur et les personnes de l'entourage aux particules de médicament libérées dans l'environnement et à ses effets indésirables cancérogènes ou tératogènes (16,40,48,55 à 57).

Il est important d'informer le personnel soignant et l'entourage du patient des risques d'exposition à des particules de cytotoxique. Le danger justifie de s'entourer des précautions nécessaires afin d'éviter le contact cutané et l'inhalation de particules : port de gants, de masque, etc. (58 à 61).

Autres médicaments tératogènes ou fœtotoxiques. Broyer un comprimé ou ouvrir une gélule contenant une substance tératogène expose des femmes enceintes à des particules de médicaments susceptibles de nuire à l'enfant à naître. La prudence est de mise chez les femmes en âge de procréer et susceptibles d'être enceintes.

Avant d'écraser un comprimé ou d'ouvrir une gélule...

Avant de décider d'écraser un comprimé, ou d'ouvrir une gélule pour administrer un médicament à un patient, mieux vaut se poser quelques questions et se documenter pour y apporter une réponse.

– Quels sont les objectifs du traitement ? La balance bénéfices-risques du médicament dans cette situation est-elle vraiment favorable ?

– Ce médicament est-il le meilleur choix pour ce patient ?

– Y a-t-il une voie d'administration satisfaisante pour ce patient autre que la voie orale ?

– Existe-t-il un médicament avec une balance bénéfices-risques favorable disponible sous une forme plus adaptée ?

– Le médicament est-il un médicament à marge thérapeutique étroite ?

– S'agit-il de comprimés ou de gélules à libération simple, modifiée ou prolongée ?

– Conséquences de l'écrasement du comprimé ou de l'ouverture de la gélule : quelles sont les mentions dans la notice et le résumé des caractéristiques (RCP) du médicament ? Que disent les autres sources d'informations ?

– La balance bénéfices-risques du médicament administré après écrasement du comprimé ou ouverture de la gélule est-elle acceptable après prise en compte des incertitudes dans ces conditions ?

©Prescrire

Par exemple, le *bosentan*, un vasodilatateur oral utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire, et le *miglustat*, un inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase, sont tératogènes (62 à 64).

Selon le résumé des caractéristiques (RCP), il ne faut pas exposer les femmes enceintes au contact avec le *finastéride*, un inhibiteur de la 5 alpha-réductase : le pelliculage du comprimé est conçu pour éviter tout contact et absorption percutanée. Le *finastéride* expose à des anomalies des organes génitaux externes du fœtus masculin (65,66).

Et aussi. Un homme a consulté un ophtalmologiste pour une dilatation persistante de la pupille gauche et subi divers examens dont une IRM et une angiographie cérébrale. Il s'est avéré qu'il avait écrasé des comprimés d'*alimémazine* pour un proche avant de mettre ses

lentilles de contact ; des particules de ce médicament atropinique étaient restées sur ses doigts (67).

Broyer ou non un comprimé, ouvrir ou non une gélule : comment décider ?

Quand il est difficile pour un patient d'avaler un médicament, il revient aux soignants de chercher à adapter le traitement.

Le médicament est-il vraiment justifié ? La première étape est de réexaminer la balance bénéfices-risques du médicament dans cette situation, et de vérifier s'il est vraiment justifié.

Utiliser une autre voie, une autre forme pharmaceutique. Quand le médicament paraît justifié, mais que le patient a des difficultés à avaler, la disponibilité d'une voie d'administration plus adaptée est à rechercher.

Les spécialités conçues pour la voie transdermique, la voie injectable et la voie rectale, ont l'avantage d'éviter toute fausse route, mais ont leurs inconvénients propres.

Quand le risque de fausse route est minime, une forme orale adaptée peut être une forme liquide buvable, des comprimés effervescents, des comprimés orodispersibles, des formes pour suspension buvable, etc. La voie sublinguale ou buccale est parfois utile, mais expose parfois à d'autres inconvénients à prendre en compte (7,8,68,69).

Utiliser un médicament voisin plus adapté. Un autre médicament de la même classe pharmacothérapeutique avec une forme pharmaceutique plus adaptée est parfois une option (7,29,55).

Quelques sources d'information. Les informations utiles sur les conséquences du broyage d'un comprimé ou de l'ouverture d'une gélule se trouvent parfois dans plusieurs sources : notice, résumé des caractéristiques (RCP), courriers des firmes pharmaceutiques, publications, etc. Des discordances existent parfois entre ces sources.

Des modalités d'administration précises (type d'aliment, température de l'aliment, etc.) sont parfois disponibles dans le RCP (70).

Ainsi, dans le RCP de l'*hydroxycarbamide* (alias *hydroxyurée*), un cytotoxique, il est mentionné que la gélule peut être ouverte et son contenu mélangé à un verre d'eau ; et pour la forme comprimé, il est proposé de le mettre dans de l'eau pour qu'il se désagrège avant de le mélanger avec un sirop par exemple. Ces manipulations exposent à des particules de cytotoxique (58,59).

En France, des listes de médicaments avec les risques liés à l'écrasement des comprimés et l'ouverture des gélules ont été établies par des Observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omedit) régionaux (71). Ces listes mises en ligne, en accès libre, fournissent des informations pharmaceutiques, étayées par une bibliographie,

sur le danger ou non d'écraser un comprimé ou d'ouvrir une gélule (71,72).

En 2012, le National Institute for Occupational Safety and Health (Niosh) étatsunien a publié une liste de substances cancérogènes ou tératogènes, classées par dénomination commune internationale (DCI), qui, suite au broyage d'un comprimé ou l'ouverture d'une gélule, exposent le manipulateur à un risque de toxicité aiguë ou chronique (57).

En pratique

Quand un patient a des difficultés de déglutition, et qu'il n'y a pas d'alternative satisfaisante à écraser le comprimé ou ouvrir la gélule pour assurer les prises d'un médicament, les conséquences pour le patient de cette pratique sont en général mal connues. La balance bénéfices-risques du médicament ainsi administré est en général très incertaine.

Mieux vaut se poser une série de questions avant de décider d'une prise de comprimés écrasés ou de gélules ouvertes, telles que celles listées en encadré page 77.

Quand le choix d'écraser les comprimés ou d'ouvrir les gélules est retenu, les arguments qui ont motivé ce choix souvent délicat sont à mentionner dans le dossier du patient, pour informer les autres soignants.

Il est prudent de porter une attention particulière aux effets du médicament, en termes d'efficacité et en termes d'effets indésirables, pour éventuellement adapter le traitement. Les effets indésirables observés sont à notifier afin de partager les observations avec l'ensemble des soignants.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2014 ; 34 (366) : 267-273.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi mis en œuvre au Centre de documentation Prescrire. Nous avons par ailleurs interrogé les bases de données Embase (1996-semaine 1 de 2014), Medline (1946-3^e semaine de novembre 2013), The Cochrane Library (CDSR, Central : 2013, issue 12 ; DARE, HTA : 2013, issue 4), Reactions (1983-janvier 2014), Cinahl (1983-janvier 2014), et consulté les sites internet des organismes suivants : HAS, ISMP, NHS, OMS, www.swallowingdifficulties.com pour la dernière fois le 7 janvier 2014.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de Prescrire : notamment, vérification de la sélection des documents et de leur analyse, relecture externe, contrôles de qualité multiples.

1- Prescrire Rédaction "Difficultés à avaler les médicaments : gare au sulfate de fer" *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (337) : 833.

2- Prescrire Rédaction "Sialorrhée et encombrement salivaire dus aux médicaments" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (303) : 23-25.

3- Prescrire Rédaction "Neuroleptiques : troubles de la déglutition" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (324) : 746-748.

4- Prescrire Rédaction "La sclérose latérale amyotrophique, en bref" *Rev Prescrire* 1997 ; 17 (177) : 632.

5- Kelly J et Wright D "Medicine administration errors in patients with dysphagia in secondary care : A multi-centre observational study" *J Adv Nurs* 2011 ; 67 (12) : 2615-2627.

6- Strachan I et Greener M "Medication-related swallowing difficulties may be more common than we realise" *Pharmacy in Practice* 2005 ; 15 (10) : 411-414.

7- Kelly J et coll. "Administering medication to adult patients with dysphagia" *Nurs Stand* 2009 ; 23 (29) : 62-68.

8- Caussin M et coll. "L'écrasement des médicaments en gériatrie : une pratique "artisanale" avec de fréquentes erreurs qui nécessitait des recommandations" *Rev Méd Interne* 2012 ; 33 : 546-551.

9- Jackson LD et coll. "Safe medication swallowing in dysphagia: a collaborative improvement project" *Healthc Q* 2008 ; 11 : 110-116.

- 10- Prescrire Rédaction "Dur à avaler" *Rev Prescrire* 1981 ; **1** (3) : 27.
- 11- Prescrire Rédaction "Ribavirine 400 mg : gros comprimés" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (290) : 902.
- 12- Prescrire Rédaction "Lamivudine : comprimés sécables, mais doses moins précises qu'avec la forme buvable chez les enfants" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (300) : 743.
- 13- Kelly J et coll. "Medication errors in patients with dysphagia" *Nurs Times* 2012 ; **108** (21) : 12-14.
- 14- Dvorak P "Que faire avec les formulations orales ne pouvant être coupées ou écrasées ?" *Québec Pharmacie* 2008 ; **55** (3) : 23-30.
- 15- Stegemann S et coll. "Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy" *Int J Pharm* 2012 ; **430** (1-2) : 197-206.
- 16- Mitchell J "Dosage forms that should not be crushed or chewed" *Hosp pharm* 2002 ; **37** (2) : 213-214.
- 17- Prescrire Rédaction "Génériques : raison garder" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (361) : 854-861.
- 18- Chapelle F et coll. "Couper ou broyer un médicament, des gestes pas si anodins ..." *Formul R/info* 2004 ; **11** (4) : 32-34.
- 19- Fodil M et coll. "Considérations portant sur l'écrasement des comprimés en gériatrie" *Neurologie Psychiatrie Gériatrie* 2013 ; **13** : 35-40.
- 20- Prescrire Rédaction "Bonnes pratiques d'utilisation des génériques" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (361) : 858.
- 21- Prescrire Rédaction "Dabigatran : hémorragies graves parfois mortelles" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (349) : 835-837.
- 22- Prescrire Rédaction "Skenan® LP sulfate de morphine gélules à libération prolongée" *Rev Prescrire* 1992 ; **12** (118) : 233.
- 23- Morris H "Administering drugs to patients with swallowing difficulties" *Nurs Times* 2005 ; **101** (39) : 28.
- 24- James A "The legal and clinical implications of crushing tablet medication" *Nurs Times* 2004 ; **100** (50) : 28.
- 25- Cornish P "Avoid the crush : hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube" *CMAJ* 2005 ; **172** (7) : 871-872.
- 26- Prescrire Rédaction "Alpress LP® 2,5 mg et 5 mg" *Rev Prescrire* 1990 ; **10** (92) : 6-7.
- 27- ANSM "RCP-Xatral LP® 10 mg, comprimé à libération prolongée" 5 juin 2013 : 7 pages.
- 28- ANSM "RCP-Diamicon® 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée" 3 mai 2013 : 8 pages.
- 29- El Semman O et coll. "Respect des formes galéniques pour la voie orale et vigilances" *Rev Infirm* 2012 ; (184) : 41-43.
- 30- Institute for Safe Medication Practices (ISMP) "Patient dies after chewing Cardizem CD®" *ISMP Medication Safety Alert* 1996 ; **1** (7) : 2.
- 31- Schier JG et coll. "Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine" *Ann Pharmacother* 2003 ; **37** (10) : 1420-1423.
- 32- ANSM "RCP-Mopral® 20 mg, gélule gastro-résistante" 8 juillet 2013 : 12 pages.
- 33- ANSM "RCP-Salazopyrine® 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant" 5 mai 2011 : 6 pages.
- 34- ANSM "RCP-Dulcolax® 5 mg, comprimé enrobé gastro-résistant" 17 septembre 2013 : 6 pages.
- 35- Prescrire Rédaction "Ulcérations buccales dues aux diphosphonates" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (283) : 358.
- 36- ANSM "RCP-Diffu K®, gélule" 19 juin 2012 : 4 pages.
- 37- Pharmacie des HUG "Comprimés : couper ou écraser ?" octobre 2013. Site pharmacie.hug-ge.ch consulté le 13 janvier 2014 : 21 pages.
- 38- Prescrire Rédaction "Diffu-K® gélules" *Rev Prescrire* 1988 ; **8** (74) : 172-174.
- 39- Prescrire Rédaction "Kaleorid Leo LP® 1 000 mg. On augmente la dose unitaire. Prend-on plus de risques ?" *Rev Prescrire* 1992 ; **12** (121) : 409.
- 40- Prescrire Rédaction "Le broyage des comprimés en unités de gériatrie : un double problème de galénique et de communication entre soignants" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (324) : 788.
- 41- Prescrire Rédaction "Troubles du goût d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (293) : 191-194.
- 42- Prescrire Rédaction "Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 43- Duchêne J et coll. "Une affaire de goût !" *Risques et qualité* 2013 ; **10** (3) : 184-187.
- 44- HAS "Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments" juillet 2011 : 71-72.
- 45- ANSM "RCP-Lasilix® 40 mg, comprimé sécable" 2 octobre 2012 : 9 pages.
- 46- ANSM "RCP-Gutron® 2,5mg, comprimé" 25 mars 2013 : 5 pages.
- 47- ANSM "RCP-Chronalate® LP 30 mg, comprimé osmotique pelliculé à libération prolongée" 20 juin 2012 : 9 pages.
- 48- Prescrire Rédaction "L'art de prescrire un comprimé ou une gélule" *Rev Prescrire* 1987 ; **7** (70) : 467-471.
- 49- Landeck L et coll. "Airborne contact dermatitis to tetrazepam in geriatric nurses. A report of 10 cases" *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 ; **26** (6) : 680-684.
- 50- Lepp U et coll. "Occupational airborne contact allergy to tetrazepam" *Contact Dermatitis* 2003 ; **49** (5) : 260-261.
- 51- Lamchahab F et Baeck M "Occupationally induced fixed drug eruption caused by a non-steroidal anti-inflammatory agent" *Contact Dermatitis* 2012 ; **67** (3) : 176-177.
- 52- Galvez Lozano JM et coll. "Occupational contact urticaria caused by donepezil" *Contact Dermatitis* 2009 ; **61** (3) : 176.
- 53- ANSM "RCP-Imurel 50 mg, comprimé pelliculé" 10 septembre 2013 : 8 pages.
- 54- Lauerma AI et coll. "Recalcitrant allergic contact dermatitis from azathioprine tablets" *Contact Dermatitis* 2001 ; **44** (2) : 129.
- 55- Wright D et coll. "Consensus guideline on the medication management of adults with swallowing difficulties" Medendum Group Publishing Ltd. 2006 : 8 pages.
- 56- Prescrire Rédaction "20-1. Patients ayant une polyarthrite rhumatoïde" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 57- Fonzo-Christe C et Bonnabry P "Les médicaments pilés par les patients sont-ils efficaces ?" *Rev Prat* 2013 ; **63** : 600-601.
- 58- ANSM "RCP-Hydréo® 500 mg, gélule" 6 octobre 2010 : 6 pages.
- 59- Prescrire Rédaction "Siklos® comprimés à 100 mg et 1 000 mg (hydroxycarbamide-Addmedica)" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350) : 902.
- 60- Prescrire Rédaction "Passage en ville (suite) : deux cytotoxiques pour la voie orale" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 18.
- 61- Prescrire Rédaction "Mycophénolate mofétil buvable en ville : attention à la reconstitution !" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (272) : 335-336.
- 62- ISMP "Preventing errors when administering drugs via an enteral feeding tube" ISMP Medication Safety Alert mai 2010 : 3 pages.
- 63- Prescrire Rédaction "bosentan-Tracleer®. HTA pulmonaire avec syndrome d'Eisenmenger : un recours modeste" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (295) : 336.
- 64- Prescrire Rédaction "miglustat-Zavesca®. Dans la maladie de Gaucher de type 1 : modeste recours, après l'imiglucérase" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (258) : 95.
- 65- Danish Health and Medicines Authority "Split and crushed tablets containing finasteride may pose a risk for pregnant and fertile women" *Pharmacovigilance Update* 2012 ; **3** (4) : 1.
- 66- ANSM "RCP-Finastéride Arrow® 1 mg, comprimé pelliculé" 13 juin 2012 : 8 pages + notice patient 13 juin 2012 : 6 pages.
- 67- Bremner FD "Pilocarpine : better than a scan" *BMJ* 2008 ; **336** (7637) : 171.
- 68- Prescrire Rédaction "Colorations dentaires d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (287) 673-674.
- 69- Prescrire Rédaction "Conditionnement des médicaments pour les enfants : les améliorations proposées par Prescrire" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (344) : 454-461.
- 70- Prescrire Rédaction "acide valproïque-Micropakine LP®. Granulés à libération prolongée : une nouvelle forme non évaluée en clinique" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 488-489.
- 71- Groupe de travail circuit des médicaments et des dispositifs médicaux. "Liste régionale des médicaments per os concernant l'écrasement des comprimés et l'ouverture des gélules" mise à jour décembre 2012 : 151 pages.
- 72- Omédit Poitou Charentes - Commission Sécurisation du circuit du médicament. Travaux OMEDIT : médicaments : "Bonnes pratiques d'administration des médicaments par sonde de nutrition ou pour les patients ayant des difficultés à avaler des formes solides. Version n° 3" mai 2013 : 53 pages.
- 73- Prescrire Rédaction "Médicaments et nutrition par sonde" *Rev Prescrire* 1992 ; **12** (122) : 504.

Mettre en balance bénéfices et risques et évaluer les risques

« Le jeu en vaut-il la chandelle ? », « Les effets indésirables du traitement sont-ils acceptables vu son efficacité ? ». Ces questions méritent toujours d'être posées. Pour y répondre de façon adaptée, il faut dans chaque situation peser le pour et le contre, en faisant la balance des bénéfices attendus et des risques plus ou moins prévisibles. En sachant que les données d'évaluation de l'efficacité sont en général beaucoup plus fournies que les données d'évaluation des risques auxquels le médicament expose.

Un faisceau de données parcellaires. L'évaluation des risques auxquels un médicament expose un patient est fondée sur des données souvent très parcellaires (issues des études chez l'Animal, des essais comparatifs, des études épidémiologiques et de la pharmacovigilance), sur des arguments de pharmacologie clinique et sur la prise en compte des particularités propres à chaque patient.

Ces données sont d'abord issues de l'évaluation clinique effectuée avant l'autorisation de mise sur le marché. Mais lors de cette évaluation, force est de reconnaître que, le plus souvent, on ne connaît pas encore bien les risques liés aux médicaments. Ce n'est qu'une fois le médicament autorisé et commercialisé que le profil d'effets indésirables du médicament va se préciser lentement : indirectement, par les retombées de la poursuite de l'évaluation de l'efficacité, et directement, par la pharmacovigilance, dont les moyens humains et financiers sont très largement inférieurs aux moyens mis en œuvre pour évaluer l'efficacité.

Dégâts par surestimation de l'efficacité et méconnaissance de l'ampleur des risques. Trop souvent, par méconnaissance de l'ampleur réelle des risques et surestimation de l'efficacité, les patients sont exposés à des effets indésirables disproportionnés, injustifiés, parfois graves, voire mortels.

S'informer, informer les patients et les faire participer à l'évaluation de la balance bénéfices-risques d'un traitement dans un contexte qui leur est propre contribuent à les impliquer dans les décisions qui les concernent.

©Prescrire

Déterminer la balance bénéfices-risques d'une intervention : pour chaque patient

- La décision de proposer à un patient une intervention médicale, diagnostique, thérapeutique ou autre, repose notamment sur la balance bénéfices-risques de cette intervention pour ce patient particulier.

- Les bénéfices qui importent le plus sont ceux qui correspondent à une amélioration concrète pour le patient, et non à une amélioration de critères intermédiaires. Les risques incluent les divers effets indésirables et inconvénients, potentiels ou systématiques.

- L'évaluation de la balance bénéfices-risques se fait d'abord sur une population. L'évaluation des bénéfices tient alors compte du niveau de preuves des essais cliniques, de l'ampleur et de la probabilité des bénéfices dans ces essais, et des caractéristiques des patients inclus. L'évaluation des risques comprend le repérage des inconvénients et la constitution d'un faisceau d'arguments pour déterminer les effets indésirables potentiels. L'évaluation des effets indésirables tient aussi compte des situations particulières (âge, grossesse, maladies et traitements concomitants, etc.) et des risques d'erreur.

- La balance bénéfices-risques n'est pas réductible à un rapport mathématique figé et artificiel. Son estimation comporte parfois une part de subjectivité. Elle est parfois biaisée en raison de la manipulation des données.

- Au niveau individuel, la balance bénéfices-risques dépend : des caractéristiques de chaque patient, de ses objectifs et de ses valeurs ; des soignants et de l'environnement médicosocial. Elle est évaluée au mieux en collaboration avec les personnes concernées, afin de servir de support à des décisions partagées.

- La balance bénéfices-risques d'une intervention n'est pas figée. Sa réévaluation, en tenant compte de l'évolution des connaissances et de la situation du patient, permet la remise en cause périodique des décisions prises, dans l'intérêt des patients.

Toute intervention, qu'elle soit diagnostique, thérapeutique ou préventive, est motivée par l'espoir de certains bénéfices, et comporte certains risques (a) (1,2,3). La prise en compte de ces deux aspects, c'est-à-dire l'évaluation de la balance bénéfices-risques, est une étape importante dans une décision de soins d'un patient.

De quels bénéfices et de quels risques s'agit-il ? Comment les estimer, les évaluer, les comparer ? Pourquoi parler de "balance" et non de "rapport" bénéfices-risques ? En pratique, comment utiliser la notion de balance bénéfices-risques pour rendre service aux patients ?

Ce texte vise, sans prétendre à l'exhaustivité, à apporter des éléments de réflexion pour faciliter le dialogue entre soignants, et avec les patients. Il s'appuie sur l'expérience et la réflexion au sein de la Rédaction de *Prescrire*, ainsi que sur des ouvrages de référence abordant les "soins fondés sur des niveaux de preuves".

Les mots "bénéfice" et "risque" ne sont pas neutres

En langue anglaise, on trouve parfois l'expression "harm-benefit balancing" (4,5). Elle peut être traduite par "comparaison des inconvénients et des avantages", ce qui est plus pondéré que l'expression "balance bénéfices-risques". Car en français, un "bénéfice" est considéré a priori comme réel et avéré, alors qu'un "risque" est ressenti comme virtuel et hypothétique (6). Ce décalage donne à penser que toute intervention serait forcément plus ou moins bénéfique pour tous les patients, tandis que les inconvénients ne seraient qu'occasionnels.

Le mot "risque" laisse dans l'ombre les inconvénients systématiques (6). Par exemple, un traitement efficace par antivitamine K impose à tous les patients une rigueur dans la prise du médicament, des analyses sanguines périodiques, des précautions alimentaires, etc. (7). Certaines interventions chirurgicales imposent une hospitalisation, puis une activité réduite. Ce ne sont pas des risques mais des inconvénients qui concernent tous les patients. Dans le texte qui suit, le terme "risque" est élargi à l'ensemble des inconvénients, systématiques ou potentiels, de chaque intervention.

a- Dans ce texte, le terme "intervention" se réfère à un traitement (médicamenteux ou autre), un examen à visée diagnostique, un dépistage, ou une stratégie générale comprenant un ensemble d'éléments de prévention, de diagnostic ou de traitement.

Estimer le bénéfice escompté à partir de l'évaluation clinique

L'une des étapes dans la détermination de la balance bénéfices-risques d'une intervention pour un patient consiste à évaluer l'efficacité de cette intervention dans un échantillon de population, au mieux dans des essais cliniques bien conduits.

Prendre en compte les bénéfices utiles aux patients, en fonction de leurs objectifs. Quand une intervention est envisagée, c'est que, le plus souvent, on en espère un bénéfice utile pour la personne (**b**). Dans les essais cliniques, les critères qui évaluent les bénéfices utiles sont des critères cliniques perceptibles par les patients eux-mêmes (8). Ce sont par exemple une diminution du risque de mort précoce ou de handicap, un raccourcissement de la durée d'une maladie, une diminution de l'intensité des symptômes, etc.

La connaissance de l'évolution naturelle de la maladie joue un rôle important pour déterminer les critères cliniques pertinents (8). Par exemple, pour un rhume, une diminution de la gêne et de sa durée sont des critères d'évaluation pertinents. Pour une maladie souvent mortelle, des critères pertinents sont souvent la durée de vie et sa qualité.

Les bénéfices démontrés dans les essais cliniques à partir de critères cliniques solides ne sont toutefois pas toujours pertinents pour un patient particulier. C'est par exemple le cas quand les objectifs personnels de ce patient ne sont pas d'abord médicaux. Pour certains patients, les objectifs sont d'abord familiaux, professionnels, financiers, sociaux, etc. (9).

Regarder au-delà des critères intermédiaires. Dans certains cas, la modification d'un critère non clinique est présentée comme un bénéfice : par exemple, la diminution de la glycémie ; l'augmentation de la densité osseuse ; l'évolution favorable d'une image radiologique (1,2,8,10).

En pratique, déterminer l'efficacité d'un traitement à l'aide d'un critère intermédiaire ne garantit pas son utilité pour les patients. Par exemple, des essais cliniques ont montré que chez les patients diabétiques de type 2, les gliptines diminuent la glycémie plus qu'un placebo (11). Mais en 2014, rien ne prouve que ces médicaments diminuent les risques de complications graves du diabète, ni qu'ils allongent la durée de vie. En somme, rien ne prouve qu'ils apportent un réel bénéfice pour les patients diabétiques (11,12).

Mais parfois, les critères d'évaluation intermédiaires sont à prendre en compte, faute de mieux, et à condition que des éléments concordants aillent dans le sens d'un lien entre ces critères et des bénéfices cliniques concrets (8). Mais la démonstration d'une efficacité sur un critère clinique pertinent vaut toujours mieux qu'une démonstration d'efficacité sur des critères intermédiaires.

Exiger des preuves solides. Le niveau de preuves des résultats de l'évaluation clinique de l'efficacité d'une intervention est toujours à discuter (1,3,13à15). Le niveau de preuves est plus élevé quand plusieurs essais com-

paratifs, randomisés, et de bonne qualité méthodologique, ont des résultats convergents ou quand le résultat d'une méta-analyse menée à partir de tous les essais de bonne qualité méthodologique, publiés ou non, est sans ambiguïté. Le niveau de preuves est moins élevé quand l'évaluation repose sur des essais non comparatifs, des études cas/témoins, etc.

Manque de réponses aux questions qui se posent.

Même quand ils sont d'un niveau de preuves élevé, les résultats des essais ne répondent pas toujours aux questions que se posent les soignants et les patients.

Par exemple, les interventions sont parfois comparées uniquement avec l'absence d'intervention ou avec un placebo, mais non avec une intervention de référence (16). Ou encore, les essais ont été réalisés chez des patients qui diffèrent beaucoup de ceux rencontrés par les soignants, par exemple des patients plus jeunes ou n'ayant pas les mêmes problèmes de santé (10). Dans ces cas, le plus souvent, les résultats des essais, ou des méta-analyses réalisées à partir de ces essais, sont insuffisants pour déterminer la balance bénéfices-risques de l'intervention considérée pour un patient particulier.

Prendre en compte l'ampleur et la probabilité des bénéfices.

Il est rare que l'efficacité d'une intervention soit complète et certaine à 100 %. Autrement dit, les interventions ne sont généralement pas efficaces chez toutes les personnes (par exemple, la mort est retardée chez 1 personne sur 5). Ou elles n'aboutissent qu'à une amélioration partielle des symptômes (par exemple, une réduction et non une disparition de la douleur).

L'évaluation des bénéfices d'une intervention est probabiliste. Il est important de prendre en compte l'ampleur et la probabilité de l'efficacité démontrée. Par exemple, deux essais randomisés ayant réuni environ 40 500 patients ont montré que l'aspirine à faible dose, débutée à la phase initiale d'un accident vasculaire cérébral ischémique confirmé, diminue le risque de mort ou de séquelles graves (17). Cette affirmation repose sur un niveau de preuves élevé. Le bénéfice escompté est d'ampleur importante : il s'agit d'allonger la durée de la vie ou de diminuer des séquelles graves. Mais sa probabilité est faible : pour 1 000 patients traités, au bout d'un délai de 1 mois à 6 mois, l'aspirine évite la mort ou des séquelles entraînant une dépendance chez environ 13 personnes. Autrement dit, au bout de 6 mois, plus de 98 % des patients traités n'en ont tiré aucun bénéfice en termes de durée de vie ou de séquelles graves.

Dans certaines situations, même si le bénéfice espéré est bien démontré et d'ampleur importante, sa faible probabilité fait qu'il ne pèse pas lourd dans la balance bénéfices-risques.

***b-** Dans diverses situations, le bénéfice espéré peut aussi concerner une population plus large, comme, par exemple, dans le cas de la vaccination des jeunes garçons contre la rubéole, dont les bénéficiaires réels seront les enfants à naître des futures femmes enceintes (réf. 43).*

Estimer les risques encourus

Toute intervention expose à des effets indésirables chez les personnes directement concernées, mais parfois aussi dans leur entourage ou dans une population plus large (c). La fréquence et la gravité de ces effets indésirables diffèrent selon les personnes et les interventions. Leur évaluation est une autre étape dans la détermination de la balance bénéfices-risques pour un patient donné (18).

Un faisceau d'arguments. Généralement, les essais cliniques ne sont pas conçus pour l'étude des effets indésirables des interventions. Le plus souvent, à cause du nombre de patients inclus, forcément limité, et de leur durée, elle aussi limitée, les essais cliniques ne permettent pas de repérer les effets indésirables rares, même si on peut parfois en prévoir certains à partir des essais cliniques. Par exemple, l'observation de fréquentes élévations des transaminases rend prévisible la survenue d'hépatites toxiques.

Il faut souvent attendre des années avant que les effets indésirables rares mais graves d'une intervention soient connus, notamment grâce aux notifications spontanées des professionnels de santé ou des patients aux services de pharmacovigilance (1,2,18).

Avec les médicaments, divers effets indésirables sont toutefois prévisibles, car ils sont liés à leurs mode d'action et propriétés pharmacologiques (18). Par exemple, la sécheresse de la bouche causée par les médicaments atropiniques, ou les douleurs d'estomac causées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces effets sont souvent dépendants de la dose.

En pratique, pour savoir à quels risques expose une intervention, il importe d'intégrer les données issues des essais cliniques dans tout un ensemble de connaissances, dont les connaissances pharmacologiques, les notifications spontanées d'effets indésirables, les résultats des enquêtes de pharmacovigilance et des études de pharmacoépidémiologie.

À partir de cet ensemble de données, chacune souvent d'un niveau de preuves assez faible, se constitue un faisceau d'arguments qui permet de déterminer le profil d'effets indésirables d'une intervention.

D'une manière générale, les connaissances sur les effets indésirables sont moins précises que les connaissances sur les bénéfices (18).

Prendre en compte les situations particulières. Certaines situations et certaines caractéristiques du patient augmentent certains risques (18). Par exemple, l'augmentation du nombre de lignes de prescription sur une ordonnance augmente le risque d'interactions médicamenteuses ou de confusion entre les médicaments (19). Chez les personnes âgées démentes, les neuroleptiques exposent à une augmentation de la mortalité et du risque d'accident vasculaire cérébral (20). Chez les patients insuffisants rénaux, les risques d'effets indésirables des médicaments éliminés par le rein sont plus élevés (18).

L'âge, une grossesse, les troubles de santé actuels ou passés, les traitements actuels ou passés et leurs

effets, la facilité ou la difficulté d'administration d'un médicament, la présence et la coopération d'un entourage, ne sont que quelques-uns des facteurs qui entrent en ligne de compte.

Attention au risque d'erreurs. Des erreurs surviennent tout au long de la chaîne de soins, du prescripteur au patient, en passant par tous les intervenants (pharmacien, infirmier, etc.) (21). Ainsi, dans plusieurs études, la fréquence d'une erreur médicamenteuse a été élevée, parfois supérieure à 50 %. Ces erreurs sont notamment liées à l'organisation des soins et aux conditionnements des médicaments. Par exemple, certains types de dispositifs doseurs (seringues, gobelets gradués, etc.) peuvent augmenter ou réduire le risque d'erreur de dose (22à27).

Une balance bénéfices-risques à un niveau collectif

À partir de l'ensemble des données d'évaluation, des bénéfices et des risques, la balance bénéfices-risques d'une intervention médicale est évaluée, dans un premier temps au niveau collectif, c'est-à-dire à l'échelle d'une population.

Cette dimension collective de la balance bénéfices-risques est celle qu'utilisent généralement les autorités de régulation quand elles envisagent d'autoriser (ou non) une intervention, les assureurs maladie quand ils envisagent sa prise en charge financière, certains organismes quand ils envisagent de la recommander, ou non (28). *Prescrire* évalue ainsi la balance bénéfices-risques des interventions de prévention, de dépistage, de diagnostic et de soins à un niveau collectif.

À chaque soignant de s'appuyer ensuite sur les conclusions émises par les différentes sources pour déterminer la balance bénéfices-risques de l'intervention pour et avec un patient donné.

Des conclusions parfois en partie subjectives. Les organismes qui établissent la balance bénéfices-risques d'une intervention au niveau collectif interprètent parfois différemment les mêmes données et aboutissent à des conclusions différentes (1,29).

D'une part, l'évaluation de la balance bénéfices-risques d'une intervention au niveau collectif est composite. Elle prend en compte les niveaux de preuves des données d'efficacité et de risque, le type de bénéfice(s) et d'effet(s) indésirable(s) en cause, leur ampleur, mais aussi des particularités locales ou nationales.

D'autre part, il s'agit souvent de comparer des éléments qualitativement très différents, dont la probabilité de survenue diffère, en se fondant sur des niveaux de preuves eux aussi très différents.

c- Une absence d'intervention a parfois pour effets indésirables de laisser se développer une maladie, de permettre la contamination d'autres personnes, de faire penser à tort à une personne qu'elle n'encourt aucun risque, etc.

Par exemple, pour l'évaluation du dépistage du cancer de la prostate, sont mis dans la balance : une diminution plausible, mais non démontrée, du risque de mourir de ce cancer ; et un risque bien établi et plus élevé de troubles de l'érection en cas d'intervention chirurgicale sur la prostate, intervention qui est plus fréquente chez les patients participant au dépistage (30). Les conclusions que l'on tire de l'ensemble de ces données dépendent du poids que l'on accorde à chacune d'entre elles. Il est important que les émetteurs de recommandations et les soignants prennent en compte leur propre subjectivité et leurs propres représentations pour ne pas tirer de conclusions arbitraires en lieu et place des personnes concernées.

Cependant, la subjectivité dans la détermination de la balance bénéfices-risques intervient d'autant moins que les données sont plus démonstratives.

La balance bénéfices-risques n'est pas chiffrable.

Certains groupes de travail ont cherché à combiner les données concernant l'efficacité et les effets indésirables des interventions grâce à des modèles mathématiques. L'objectif visé est de rendre explicite la démarche d'évaluation, et d'assurer une plus grande reproductibilité des décisions prises, notamment par les agences du médicament (31à34).

Mais exprimer la balance bénéfices-risques d'une intervention par un chiffre reviendrait à masquer le caractère qualitatif et en partie subjectif de la démarche, en donnant l'illusion d'une évaluation scientifique précise et indiscutable (34).

C'est aussi une des raisons pour lesquelles *Prescrire* a fait le choix d'utiliser l'expression "balance" plutôt que "rapport" bénéfices-risques. Le mot "rapport" évoque une donnée mathématique, scientifique, tandis que le mot "balance" souligne concrètement qu'il s'agit de peser le pour et le contre, les avantages et les inconvénients pour chaque patient, sans préjuger du résultat.

Une balance parfois biaisée ? La balance bénéfices-risques déterminée à un niveau collectif, telle qu'elle est évaluée à partir des données disponibles (publiées ou non), est susceptible d'être biaisée. Certaines firmes pharmaceutiques ont pour politique de ne laisser publier que les recherches favorables à leurs produits, et de manipuler la presse scientifique dans des buts commerciaux (35à37). Dans les articles publiés, les résultats sont parfois modifiés pour faire croire à des bénéfices plus importants que dans la réalité ou pour dissimuler des effets indésirables graves, voire des morts (38,39). Par ailleurs, à qualité égale, les revues médicales ont tendance à publier plus facilement les articles mentionnant un résultat positif (40).

Au final, quand il y a un biais dans les données accessibles, ce biais est en général en faveur des interventions médicales, dont les bénéfices sont exagérés et les risques minimisés.

La balance bénéfices-risques pour chaque patient

Il arrive parfois que la balance bénéfices-risques d'une intervention soit nette après l'évaluation collective au point de s'appliquer à presque tous les patients. Mais en pratique, il est rare qu'une intervention ait pour tous les patients une balance bénéfices-risques favorable. Les essais et les études d'évaluation excluent souvent les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées, les personnes insuffisantes rénales, etc. (10,41,42). Le plus souvent, il y a très peu d'informations directement pertinentes pour un patient précis qui tiennent compte des particularités du patient et du contexte, qui influent sur les bénéfices et les risques.

En pratique, pour estimer au mieux la balance bénéfices-risques d'une intervention pour un patient, une connaissance de la situation du patient et de son cadre de vie est souhaitable. Les soignants de proximité sont de ce fait mieux placés que les organismes, agences ou firmes pour estimer la balance bénéfices-risques (28). Il s'agit alors de prendre une décision pour une personne précise et avec elle, en tenant compte, non seulement des données de l'évaluation des interventions médicales au niveau collectif, mais aussi des caractéristiques de la personne et du contexte, notamment médico-social. En se méfiant de l'interprétation subjective que peut faire le soignant des données de l'évaluation, mais aussi des besoins et des objectifs du patient.

Des facteurs variés à prendre en compte. De nombreuses caractéristiques individuelles font varier l'estimation de la balance bénéfices-risques, notamment les antécédents médicaux, les problèmes de santé et les traitements en cours, le risque d'interactions médicamenteuses, et les priorités de traitement. Il est nécessaire de tenir compte des objectifs de la personne, de l'importance qu'elle accorde aux bénéfices escomptés et aux risques éventuels, de ses choix et de ses valeurs personnelles, de son mode de vie, etc. (1,9,18).

La balance bénéfices-risques dépend aussi de l'offre de soins, des connaissances et de l'expérience des soignants et de leur situation personnelle (fatigue, stress, niveau d'empathie avec le patient, etc.) (1,3). Enfin, la perception des bénéfices et des risques varie de manière complexe d'une personne à l'autre, et au cours de la vie d'une même personne (13).

Par exemple, une intervention risquant de diminuer la souplesse articulaire du petit doigt de la main gauche aura des conséquences tout à fait particulières chez un violoniste. Ou encore, un traitement par antivitamine K chez un patient atteint de fibrillation auriculaire n'aura pas la même balance bénéfices-risques chez un patient qui accepte et effectue le suivi biologique de ce traitement, que chez un autre qui manque de motivation pour réaliser ce suivi (1,7).

Faire participer les patients à la détermination de la balance bénéfices-risques. Les soignants risquent de projeter leur propre subjectivité et leurs propres représentations pour prendre des décisions en lieu et place des patients. C'est notamment pourquoi il est important d'informer les patients de manière claire et précise et de les faire participer à la détermination de la balance bénéfices-risques d'une intervention, en visant une décision partagée.

Pour cela, plusieurs dimensions sont à aborder lors de l'entretien sur les bénéfices potentiels et les risques d'une intervention médicale :

- expliquer la nature du problème de santé en cause, ses conséquences et son histoire naturelle ;
- examiner avec la personne les objectifs qui comptent pour elle, en l'encourageant à s'exprimer sans omettre ses éventuels objectifs non médicaux ;
- présenter sans parti pris les différentes options, y compris l'absence d'intervention ;
- décrire les conséquences possibles de ces interventions, leurs avantages et leurs inconvénients, en exposant leur nature, leur intensité, leur déroulement possible dans le temps (début, durée, réversibilité) et la probabilité de leur survenue, sans omettre les incertitudes ;
- indiquer la manière dont les avantages peuvent être optimisés et dont les inconvénients peuvent être évités ou réduits ;
- explorer avec le patient l'importance que toutes ces conséquences peuvent avoir pour lui.

La balance bénéfices-risques n'est pas immuable

L'estimation de la balance bénéfices-risques d'une intervention est un élément central de la décision médicale. Elle n'est pas immuable. Pour chaque intervention, dans chaque situation clinique, de nouveaux éléments scientifiques apparaissent au fil du temps. Ces éléments concernent l'efficacité ou les effets indésirables de l'intervention, et des autres options envisageables. De même, les caractéristiques des personnes concernées évoluent aussi : vieillissement, apparition ou guérison de maladies, modifications des traitements, changements dans la vie familiale ou professionnelle, dans les habitudes, dans les souhaits, les valeurs ou les priorités, etc.

Que ce soit au niveau collectif ou au niveau individuel, il est important de réévaluer périodiquement la balance bénéfices-risques des interventions médicales, dans l'intérêt des patients.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (367) : 381-384.

Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

- 1- Guyatt G et Drummond R "User's guides to the medical literature" AMA Press, Chicago 2002 : 705 pages.
- 2- Göttsche PC "Rational diagnosis and treatment - Evidence-based clinical decision-making" 4th ed., John Wiley and sons, Chichester 2007 : 229 pages.
- 3- Sackett DL et coll. "Evidence-based medicine : how to practice and teach" 2nd ed., Churchill Livingstone 2000 : 261 pages.
- 4- Herxheimer A "Communicating with patients about harms and risks" *PLoS Med* 2005 ; **2** (2) : E42.
- 5- Loke YK "Assessing the benefit-harm balance at the bedside" *BMJ* 2004 ; **329** : 7-8.
- 6- "bénéfice" et "risque". In : "Le Petit Robert" Dictionnaires le Robert, Paris. Site prbvd.com consulté le 21 août 2013.
- 7- Prescrire Rédaction "Mieux utiliser les antivitamine K. Entre risque thrombotique et risque hémorragique" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (353) : 195-202 + (354) : 242.
- 8- Prescrire Rédaction "Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.
- 9- Prescrire Rédaction "Objectifs des traitements : à partager avec les patients" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (345) : 544-546.
- 10- Greenhalgh T "Savoir lire un article médical pour décider" *RanD*, Meudon 2000 : 182 pages.
- 11- Prescrire Rédaction "linagliptine-Trajenta°. Non aux gliptines !" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (347) : 654-656 + (349) : 802.
- 12- Prescrire Rédaction "Sitagliptine à 50 mg : dosage faible à éviter aussi" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362) : 900.
- 13- Gambrell E "Critical thinking in clinical practice" 2nd ed., John Wiley and sons, Hoboken 2005 : 631 pages.
- 14- Junod AF "Décision médicale ou la quête de l'explicite" Médecine et Hygiène, Genève 2007 : 270 pages.
- 15- Sawaya GF et coll. "Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force : Estimating certainty and magnitude of net benefit" *Ann Intern Med* 2007 ; **147** : 871-875.
- 16- Prescrire Rédaction "Les agences du médicament n'exigent pas assez d'évaluations comparatives" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (234) : 850-851.
- 17- Prescrire Rédaction "Antithrombotiques et accidents vasculaires cérébraux ischémiques" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (355) : 358-365.
- 18- Prescrire Rédaction "Évaluer les risques d'un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie et les particularités du patient" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (312) : 778-780.
- 19- Prescrire Rédaction "Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 20- Prescrire Rédaction "12-5. Patients ayant une maladie d'Alzheimer" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 21- Prescrire Rédaction "2003 : le bilan du réseau épidémiologique de l'erreur médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267 suppl.) : 907-908.
- 22- Prescrire Rédaction "Erreurs de prise de médicaments par les patients" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350) : 909.
- 23- Prescrire Rédaction "Administrations intraveineuses : erreurs fréquentes" *Rev Prescrire* 2012 ; **33** (348) : 757.
- 24- Prescrire Rédaction "Administration des médicaments aux enfants : erreurs fréquentes" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (313) : 834.
- 25- Prescrire Rédaction "L'étude épidémiologique française Eneis approche la part de l'évitable à l'hôpital et en soins ambulatoires" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267 Suppl.) : 896-901.
- 26- Prescrire Rédaction "Conditionnement des médicaments. Un élément du choix d'un traitement" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 577-579.
- 27- Prescrire Rédaction "Dispositifs doseurs : pour éviter les erreurs de doses" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 580-581.
- 28- US FDA "Managing the risks from medical product use. Creating a risk management framework - Executive summary" mai 1999 : 16 pages.
- 29- Prescrire Rédaction "Vaccin papillomavirus : quelle efficacité, quels risques" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (357) : 552-556.
- 30- Prescrire Rédaction "Dépistage des cancers de la prostate par PSA" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (341) : 207-209.
- 31- Garrison LP et coll. "Assessing a structured, quantitative health outcomes approach to drug risk-benefit analysis" *Health Affairs* 2007 ; **26** (3) : 684-695.
- 32- Coplan PM et coll. "Development of a framework for enhancing the transparency, reproducibility and communication of the benefit-risk balance of medicines" *Clin Pharmacol Ther* 2011 ; **89** (2) : 312-315.
- 33- Walker S et coll. "Refining the benefit-risk framework for the assessment of medicines : valuing and weighting" *Clin Pharmacol Ther* 2011 ; **89** (2) : 179-182.
- 34- EMEA "Benefit-risk methodology project-EMEA/108979/2009" 12 mars 2009 : 28 pages.
- 35- Prescrire Rédaction "Recherche clinique : pour un accès aux données brutes" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (348) : 773.
- 36- Prescrire Rédaction "L'art d'accommoder les résultats d'essais cliniques" *Rev Prescrire* 2011 ; **32** (341) : 227.

37- Prescrire Rédaction "Le plan de publication : une stratégie efficace d'influence des firmes sur les soignants" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (360) : 774-777.

38- Prescrire Rédaction "Essais cliniques truqués : encore !" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362) : 934.

39- Götzsche PC "Deadly medicines and organised crime : How big pharma has corrupted health care" 4th ed., Radcliffe Publishing, Londres 2013 : 320 pages.

40- Prescrire Rédaction "Du "biais de publication" à la désinformation" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (311) : 649.

41- Prescrire Rédaction "Recherche clinique : pour quels besoins ?" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314) : 935.

42- Prescrire Rédaction "Peu de médicaments évalués en pédiatrie" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (212) : 870.

43- Prescrire Rédaction "Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole" Idées-Forces Prescrire mises à jour septembre 2012 : 4 pages.

Évaluer le progrès thérapeutique : avec méthode, au service des patients

Évaluer le progrès thérapeutique apporté par un nouveau médicament consiste à considérer les bénéfices qu'il apporte en termes d'efficacité, d'effets indésirables ou de praticité par rapport aux options déjà disponibles : traitement médicamenteux ou non, absence de traitement.

Un progrès en termes d'efficacité est mis en évidence en général par des essais cliniques comparatifs, versus option de référence, sur la base de critères cliniques utiles aux patients.

Un progrès en termes de profil d'effets indésirables est plus difficile à mettre en évidence, car les données d'effets indésirables sont souvent moins solides au moment de la commercialisation d'un nouveau médicament. Un certain recul est nécessaire pour mieux les connaître.

Une praticité améliorée est un élément du progrès thérapeutique. Elle est déterminante quand il s'agit de réduire des risques liés au soins avec un nouveau médicament dont la balance bénéfices-risques est similaire à celle du traitement de référence.

Les agences du médicament accordent aux firmes des autorisations de mise sur le marché (AMM) sans exiger de preuves que le médicament apporte un réel progrès thérapeutique, faute de comparaison directe obligatoire aux traitements de référence. Les AMM issues de procédures accélérées, accordées sur la base de données très partielles, augmentent les incertitudes et exposent les patients à plus d'effets imprévus.

En pratique, l'octroi d'une AMM ne suffit pas pour considérer un nouveau médicament comme un progrès. Pour savoir dans quelle mesure un nouveau traitement est un progrès, ou non, mieux vaut regarder de près ce qu'il apporte concrètement aux patients en termes d'efficacité et de praticité, en tenant compte des incertitudes notamment sur ses effets indésirables.

©Prescrire

Résumé tiré de : *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (382) : 585-569.

Soins dangereux ou inutiles : un gâchis humain et économique

Pour que les patients bénéficient au mieux des apports de la médecine, un des enjeux est d'utiliser à bon escient ses moyens, ni trop peu, ni trop, et d'éliminer les soins dangereux ou inutiles. Ce constat, partagé par de plus en plus de soignants, est fait aussi par des économistes.

Surmédicalisation dangereuse pour les patients. La surmédicalisation recouvre les actes, procédures et produits de santé qui exposent à davantage de risques qu'ils n'apportent de bénéfices potentiels. Pratiques inutiles ou à balance bénéfices-risques défavorable, qui concernent tous les domaines des soins : le dépistage, le diagnostic, les traitements médicamenteux, les interventions chirurgicales, etc. (1). Ces pratiques de

surmédicalisation nuisent aux patients de différentes façons, par exemple en les étiquetant abusivement comme malades, en les exposant à des effets indésirables évitables, en leur transmettant des infections en établissement de soins, en détournant les ressources financières d'autres interventions plus adaptées (1).

Parmi les initiatives qui cherchent à lutter contre la surmédicalisation, la campagne "*Choosing wisely*" ("*Choisir avec soin*"), née aux États-Unis d'Amérique en 2012 et développée ailleurs depuis, prend une certaine ampleur (1à3). Cette campagne vise à aider les soignants et les patients à dialoguer au sujet des examens et traitements inutiles et à faire des choix judicieux et efficaces en vue d'assurer des soins de qualité (3).

Pour les économistes : un gaspillage. L'Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE) et la Commission européenne alertent aussi sur les soins qui sont inutiles, voire dangereux, et sur le gaspillage de ressources qu'ils entraînent (4,5). Selon l'OCDE, qui s'appuie sur une large synthèse d'études (et se réfère à la campagne "Choosing wisely"), environ 20 % des dépenses de santé seraient mal utilisées voire gaspillées (4). La Commission européenne présente des chiffres très inférieurs car elle prend en compte les seuls effets indésirables des interventions de soins (qui touchent selon la Commission entre 4 % et 17 % des patients), mais pas les coûts des soins inutiles ou inutilement coûteux (5).

L'analyse des soignants qui visent la qualité des soins converge ici avec celle de ces économistes, soucieux de la qualité des services et produits de santé et d'une meilleure utilisation des ressources collectives.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (405) : 532.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Brownlee S et coll. "Evidence for overuse of medical services around the world" *Lancet* 2017 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32585-5 : 8 pages.
- 2- Choosing wisely "Choosing wisely. History." Site www.choosingwisely.org consulté le 10 avril 2017 : 1 page.
- 3- Choisir avec soin "Au sujet de Choisir avec soin." Site www.choisiravecsoin.org consulté le 10 avril 2017 : 2 pages.
- 4- OECD "Tackling wasteful spending on health" Paris, 2017 : 336 pages.
- 5- European Commission "Cost of unsafe care and cost-effectiveness of patient safety programmes" 2016 : 129 pages.

Distinguer les effets indésirables au sein des événements indésirables

Au cours d'un traitement, et plus ou moins longtemps après, surviennent des événements indésirables. Ceux qui semblent causés par le traitement sont des effets indésirables de ce traitement. Quand le lien de causalité est exclu ou n'a pas été évalué, le trouble observé reste dénommé un événement indésirable.

Dans le domaine des traitements médicamenteux, la démarche d'imputabilité est un exemple d'évaluation du rôle causal d'un traitement dans la survenue d'un trouble d'abord apparu comme un événement indésirable. En pratique de soins, l'option qu'un trouble ait une cause médicamenteuse est à envisager systématiquement.

En pharmacovigilance, toute notification est à considérer a priori comme un effet indésirable. Une analyse méthodique de la probabilité du lien causal conduit ensuite soit à retenir un effet indésirable, soit à estimer qu'il s'agit d'un événement indésirable forfuit.

Dans un essai comparatif randomisé en double aveugle, la différence de fréquence d'événements indésirables permet de quantifier le surcroît d'effets indésirables d'un traitement. Dans les comptes rendus des essais cliniques, une démarche d'imputabilité face aux événements indésirables est souvent fragile ou partielle. En dehors des essais randomisés, une association statistique entre un traitement et la survenue d'un événement indésirable n'est pas, isolément, la preuve d'un lien causal, mais incite à analyser cette relation au regard des autres données sur ce lien.

En pratique, il est décisif pour les soins de reconnaître qu'un trouble est causé ou aggravé par le médicament, surtout quand le trouble est grave. D'où l'importance d'utiliser le terme "effet indésirable" dès qu'un lien de causalité est plausible.

©Prescrire

Résumé tiré de : *Rev Prescrire* 2015 ; 35 (383) : 701-703.

Médicaments récents : se préoccuper des effets indésirables

- Certains effets indésirables graves d'un médicament ne se révèlent qu'après la commercialisation.
- 10 % des nouveaux médicaments mis sur le marché aux États-Unis d'Amérique au cours des 25 dernières années ont fait l'objet de retrait du marché ou de mises en garde majeures à la suite d'effets indésirables graves parfois mortels. On manque de données pour évaluer le nombre de patients touchés.
- Il n'est pas justifié de faire courir un risque aux patients lorsqu'il existe déjà des alternatives thérapeutiques ou quand le trouble traité est bénin.
- La prévention passe par l'augmentation des exigences dans la qualité des essais cliniques et dans l'analyse du dossier d'évaluation en vue d'obtenir l'AMM, par l'emploi à bon escient et la surveillance attentive des médicaments récemment commercialisés, par l'encouragement à la notification des effets indésirables, par la transparence et la qualité de l'information en pharmacovigilance.

Quand une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée à un médicament, on s'attend à ce que la balance bénéfices-risques soit franchement favorable. Mais en réalité, des effets indésirables graves d'un médicament ne se révèlent parfois qu'après une large commercialisation.

Mises en garde majeures et retraits du marché

Des auteurs américains ont analysé les 548 nouveaux principes actifs ayant reçu une AMM aux États-Unis d'Amérique entre 1975 et 1999 (1). Ils ont répertorié les retraits du marché pour raison de pharmacovigilance et ils ont recherché dans l'équivalent américain du dictionnaire Vidal, le Physicians' Desk Reference, les nouvelles mises en garde. Ils n'ont retenu que les mises en garde majeures, celles qui sont inscrites en gras et encadrées afin d'être très visibles.

Entre 1975 et 2000, 45 de ces nouveaux médicaments ont fait l'objet d'une ou plusieurs mises en garde majeures (8,2 %). 16 ont été retirés du marché (2,9 %). Pour 5 d'entre eux, le retrait a été précédé d'une mise en garde majeure : la *terfénadine* (ex-Teldane[®]), l'*astémizole* (ex-Hismanal[®]) et le *cisapride* (Prepulsid[®]) du fait des troubles du rythme cardiaque à type de torsades de pointes à l'origine de plusieurs dizaines de décès (a) ; l'*encaïnide* (un antiarythmique non commercialisé en France) du fait d'une surmortalité chez des patients ayant des arythmies ventriculaires asymptomatiques (b) ; et la *troglitazone* (un antidiabétique

oral non commercialisé en France) du fait d'insuffisances hépatiques mortelles ou ayant conduit à une transplantation (c)(2à9).

Les nouvelles mises en garde ont concerné le plus souvent un risque cardiovasculaire (17 cas, 21 %), hépatique (15 cas, 19 %), hématologique (13 cas, 16 %), et un risque pendant la grossesse (9 cas, 11 %). Certains médicaments ont fait l'objet de plusieurs mises en garde majeures.

Les mailles trop larges du filet des essais cliniques.

Pour les médicaments qui ne sont pas un véritable progrès thérapeutique, il n'est pas justifié d'accepter des risques liés à la méconnaissance des effets indésirables au moment de la commercialisation (10). La plupart des 16 médicaments retirés du marché appartiennent à des classes déjà bien pourvues. On peut citer ainsi 4 anti-inflammatoires non stéroïdiens, 2 fluoroquinolones, 2 antihistaminiques H1.

La moitié des nouvelles mises en garde sont intervenues dans les 7 premières années de commercialisation. La moitié des retraits du marché sont survenus dans les 2 premières années de commercialisation. Certains de ces médicaments avaient reçu une AMM malgré l'identification d'effets indésirables graves dans les essais cliniques (d).

En France ou en Europe, nous avons quelques exemples récents de médicaments retirés du marché peu après la commercialisation ou dont la commercialisation a avorté. La *tolcapone* (ex-Tasmar[®]), un anti-parkinsonien, a été retirée du marché 2 mois après sa commercialisation du fait d'hépatites parfois mortelles. Le *mibéfradil* (ex-Posicor[®]), un inhibiteur calcique qui avait en France une AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle et l'angor, n'a pas été commercialisé du fait d'interactions médicamenteuses graves, observées aux États-Unis d'Amérique. Le *lévacétyl-méthadol* (ex-Orlaam[®]) n'a pas été lancé en France du fait de troubles graves du rythme cardiaque (11à15).

a- En France, le *cisapride* n'a toujours pas été retiré du marché mais ses indications ont été très restreintes durant l'été 2000. Il existe pourtant plusieurs alternatives ayant une meilleure balance bénéfices-risques (réf. 4,5,6).

b- L'*encaïnide* comme le *flécaïnide* (Flécaïne[®]), a été associé à une augmentation de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels dans un essai clinique en double aveugle versus placebo (essai CAST) en post-infarctus du myocarde (réf. 21,22).

c- La *troglitazone* est voisine de la *rosiglitazone* (Avandia[®]) et de la *pioglitazone* (Actos[®]).

d- L'*allosétron* a été commercialisé aux États-Unis d'Amérique dans l'indication "côlon spasmodique" malgré le risque de colite ischémique ; la *grépafloraxine* a été autorisée et lancée sur le marché malgré le risque cardiaque lié à l'allongement de l'intervalle QT (réf. 1).

Risque mortel : l'ampleur des dégâts reste mal connue

La sous-notification des effets indésirables par les professionnels de santé retarde l'alerte sur de nouveaux effets indésirables. Les auteurs ont estimé que moins de 10 % des effets indésirables sont notifiés auprès du système de pharmacovigilance américain (1).

La sous-notification en France, très importante aussi, est difficile à évaluer. Ainsi, une étude multicentrique française conduite entre 1994 et 1996 a recueilli 659 réactions périopératoires d'allure anaphylactique par an, soit 13 fois plus que le nombre de cas notifiés au système de pharmacovigilance pendant cette période (50 cas par an) (16). De même, un recueil systématique des atteintes hépatiques liées à un médicament en Bourgogne entre 1997 et 2000 a montré une incidence annuelle 30 fois supérieure à celle des notifications auprès du système français de pharmacovigilance (17).

La prescription de médicaments récents est souvent massive, largement influencée par la promotion des firmes. Ainsi aux États-Unis d'Amérique, selon les auteurs de l'étude décrite plus haut, 20 millions de patients ont pris au moins un des 5 médicaments retirés du marché entre septembre 1997 et septembre 1998 (1). En France, malgré la faible évaluation clinique de la *cérivastatine* (ex-Cholstat®, ex-Stalator®), 500 000 patients environ ont été traités par cette statine, ensuite retirée du marché pour raison de rhabdomyolyses mortelles (18,19).

Conclusion pratique : se préoccuper en permanence des effets indésirables

Le risque de voir reconnus des effets indésirables graves après la commercialisation d'un médicament est d'autant plus grand que l'évaluation conduisant à l'AMM est insuffisante et la mise sur le marché hâtive. Et ces effets indésirables sont d'autant plus inacceptables que le progrès thérapeutique apporté par le médicament nouveau est mince.

L'étude américaine met en évidence la nécessité d'augmenter le niveau d'exigences dans la qualité des essais cliniques et dans l'analyse du dossier d'évaluation en vue d'obtenir l'AMM. Et comme il faut s'attendre à ce que des effets indésirables rares, inattendus ou retardés surviennent malgré tout, les notifications par les professionnels de santé et la qualité de l'information en pharmacovigilance restent très importantes.

L'évaluation des effets indésirables et les décisions qui en découlent ne doivent pas se limiter à des demi-mesures (20). Du point de vue des patients, lorsqu'un médicament entraîne des effets indésirables graves alors qu'il existe des alternatives moins risquées ou que le trouble traité est bénin, il n'y a aucune justification à se contenter de l'ajout d'une mise en garde sur le résumé des caractéristiques du produit.

©Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Lasser KE et coll "Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications" *JAMA* 2002 ; **287** (17) : 2215-2220.
- 2- Prescrire Rédaction "Torsades de pointes induites par la terféndine" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (174) : 427-428.
- 3- Prescrire Rédaction "Arrêt de commercialisation de l'astémizole" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (198) : 591.
- 4- Prescrire Rédaction "Troubles du rythme cardiaque graves sous cisapride" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (208) : 519-521.
- 5- Prescrire Rédaction "Cisapride et troubles cardiaques, suite" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (209) : 599.
- 6- "Courrier À propos du cisapride - Une demi-mesure inexplicable et dangereuse" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (212) : 873.
- 7- "Call to ban troglitazone in US" *SCRIP* 1998 ; (2357) : **22**.
- 8- Graham DJ et coll. "Liver enzyme monitoring in patients treated with troglitazone" *JAMA* 2001 ; **286** (7) : 831-833.
- 9- Committee on Safety of Medicines "Troglitazone (Romozin®) withdrawn - serious hepatic reactions" Current Problems in Pharmacovigilance décembre 1997. Site internet <http://www.mca.gov.uk> consulté le 23 mai 2002 (sortie papier disponible : 2 pages).
- 10- ISDB "Ce que sont les véritables progrès thérapeutiques dans le domaine du médicament." Texte intégral dans la *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (225) : 140-145.
- 11- Prescrire Rédaction "Hépatites fulminantes sous tolcapone" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (189) : 767.
- 12- Prescrire Rédaction "tolcapone - Retrait de Tasmar® 2 mois après sa commercialisation" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (191) : 17.
- 13- Prescrire Rédaction "mibéfradil - commercialisation avortée en France" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (188) : 659.
- 14- Prescrire Rédaction "lévacétylméthadol (Orlaam®) plus de risques qu'avec la méthadone" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (213) : 11-14.
- 15- Prescrire Rédaction "Orlaam® : commercialisation repoussée en attendant une réévaluation" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (214) : 117.
- 16- Prescrire Rédaction "Un exemple de sous notification : les accidents anaphylactiques périopératoires" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (222) : 759.
- 17- Sgro C et coll. "Incidence of drug-induced hepatobiliary injuries : a French population-based study" 6^e congrès annuel de la société française de pharmacologie / 23^e journées de pharmacovigilance Rennes avril 2002 : page 6 (abstract O27).
- 18- Prescrire Rédaction "Rhabdomyolyse et cérivastatine - suite" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (220) : 595.
- 19- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Rapport sur les conditions de retrait du marché des spécialités contenant de la cérivastatine (Stalator® & Cholstat®) le 08 août 2001 et obligations de pharmacovigilance" décembre 2001. Site internet <http://afssaps.sante.fr> consulté le 2 juin 2002 (sortie papier disponible : 22 pages).
- 20- Prescrire Rédaction "Demi-mesures en pharmacovigilance : au bénéfice de qui ?" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (216) : 301-302.
- 21- "Ventricular tachycardia" In : "Martindale The Complete Drug Reference" 33^e ed The Pharmaceutical Press, London 2002 : **795**.
- 22- Prescrire Rédaction "L'essai CAST en bref" *Rev Prescrire* 1994 ; **14** (144) : 554.

Tiré de : *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (230) : 513-514.

Épidémiologie et histoire sont pleines d'enseignements majeurs

L'ampleur des dégâts causés par les effets indésirables des médicaments, et plus généralement des soins, est globalement peu étudiée, en France comme ailleurs. Elle motive pourtant très fortement à agir sans tarder.

Environ 20 000 morts par an en France. Quand l'attention est enfin portée méthodiquement sur le problème, les résultats sont convergents, au-delà des écarts observés selon les études et des marges d'incertitude statistiques : les effets indésirables des médicaments font un grand nombre de victimes. Ils motivent environ 5 % des hospitalisations et les plus graves touchent environ 5 % des patients hospitalisés.

La mortalité liée aux effets indésirables des médicaments est particulièrement peu étudiée, mais les quelques données publiées conduisent à estimer que, très approximativement, les effets indésirables des médicaments sont vraisemblablement la cause d'environ 20 000 morts par an en France. Or, d'après les études disponibles, environ la moitié de ces effets indésirables sont évitables.

Certains effets indésirables se manifestent plusieurs dizaines d'années après l'exposition. Des leçons sont à tirer de quelques grandes affaires qui ont marqué l'histoire de la pharmacovigilance, désastres humains et sanitaires à garder longtemps en mémoire pour tenter d'éviter qu'ils ne se reproduisent et pour jauger les mesures prises ou annoncées ici et là.

Le *thalidomide*, mis sur le marché en 1956 comme hypnotique et utilisé chez les femmes enceintes, a été à l'origine d'environ 5 000 à 10 000 naissances d'enfants souffrant de malformations des membres (phocomélie). Ce désastre a conduit à la création, à la fin des années 1960, des premiers organismes officiels chargés de la pharmacovigilance, au Royaume-Uni notamment.

Le *diéthylstilbestrol* (alias *DES* ; Distilbène[®]) est un oestrogène de synthèse qui a été utilisé en prévention des avortements spontanés jusqu'à la fin des années 1970, alors que son inefficacité était connue dès les années 1950. On découvre encore au 21^e siècle des conséquences graves à long terme sur les enfants, et les enfants de ces enfants, exposés pendant la grossesse. Certains se manifestent plusieurs dizaines d'années après l'exposition : malformations à la naissance, troubles de la fertilité, cancers du vagin, cancers du sein à l'âge adulte, etc.

La pharmacovigilance, surveillance des effets indésirables du médicament, doit être en permanence ouverte à l'inattendu, et à des effets à long, voire à très long terme.

La priorité est trop souvent donnée aux intérêts économiques, avant la protection des patients. L'affaire du *benfluorex* (Mediator[®]) a révélé aux yeux de tous de graves défaillances dans l'encadrement du marché du médicament soumis à de fortes pressions exercées par les firmes pharmaceutiques : une "pharmacosomnolence" quasi générale, le dénuement de l'information publique, l'attitude irresponsable consistant à demander la démonstration d'un lien de causalité avec le médicament au lieu de faire bénéficier le doute à la santé des patients.

L'ensemble a retardé d'au moins une quinzaine d'années en France le retrait du marché de ce dérivé amphotaminique source de valvulopathies cardiaques et d'hypertensions artérielles pulmonaires. Au prix de centaines ou milliers de morts prévisibles, annoncées mais non évitées.

Le pari dangereux de l'innovation rêvée mais non prouvée. Le *roféc Coxib* (Vioxx[®]), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), a été autorisé sans preuve d'une meilleure efficacité que les nombreux autres AINS déjà sur le marché. Le dossier présenté par la firme pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) mettait en avant un avantage en termes d'effets indésirables digestifs, mais avec un faible niveau de preuves, alors que les effets indésirables extradi digestifs restaient mal connus.

Des controverses quant au niveau de preuves des données montrant l'excès de risque cardiovasculaire lié au *roféc Coxib* ont été entretenues quelques années. Pendant ce temps-là, le médicament a été largement promu et prescrit. Des dizaines de milliers d'accidents cardiovasculaires, fatals ou non, imputables au *roféc Coxib*, ont été recensés rien qu'aux États-Unis d'Amérique.

Si les autorités avaient exigé des preuves solides de progrès thérapeutique, elles n'auraient pas autorisé la mise sur le marché du *roféc Coxib*. Les patients auraient tout simplement continué à utiliser les AINS déjà autorisés, moins dangereux.

©Prescrire

1997-2009 : 6 enquêtes (en France) incontournables

En France, depuis la fin des années 1990, la fréquence des effets indésirables survenant dans des établissements de santé ou à l'origine d'une hospitalisation est estimée par les quelques résultats des enquêtes nationales qui ont été publiés.

Cette fréquence a peu évolué, et il reste nécessaire d'en tirer sérieusement les conséquences.

1997 : une enquête nationale probante. En France, une enquête nationale, menée par les Centres régionaux de pharmacovigilance, dans les hôpitaux français, avait inclus 2 132 patients hospitalisés en "chirurgie" (y compris en gynéco-obstétrique), en "long séjour" ou en "médecine" (1).

10 % des patients à l'hôpital, un jour donné, présentaient au moins un effet indésirable (1). Plus de 1 % des effets indésirables recensés étaient la cause probable d'un décès (1). 1,1 % des hospitalisations étaient motivées par l'effet indésirable médicamenteux.

1998 : une étude prospective. En 1998, une enquête prospective incluant plus de 3 000 hospitalisations dans plusieurs services médicaux d'établissements publics français avait mis en évidence qu'environ 3 % des patients étaient hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux.

Les antiarythmiques et les médicaments stimulants cardiaques (substances non précisées) étaient les plus fréquemment à l'origine d'une hospitalisation. 13 % des patients hospitalisés pour effet indésirable médicamenteux l'étaient pour une hémorragie liée à leur traitement anticoagulant. 9 % des patients hospitalisés à cause d'un effet indésirable avaient des saignements digestifs provoqués par les AINS (2).

4 % des patients hospitalisés à cause d'un effet indésirable sont morts à cause de l'effet indésirable médicamenteux, soit 0,12 % des patients hospitalisés (2).

2004 : étude Eneis 1. Une "enquête nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins", alias étude Eneis 1, a été réalisée prospectivement en 2004 sur 8 754 patients hospitalisés en court séjour d'établissements de soins publics ou privés, de médecine et de chirurgie (3,4).

3 % à 5 % des patients avaient été hospitalisés pour effets indésirables des soins. 1,6 % des hospitalisations avaient été motivées par un effet indésirable médicamenteux grave.

Un tiers des effets indésirables médicamenteux graves étaient dus à un anticoagulant, souvent un anti-vitamine K, résultant d'erreurs de suivi ou d'administration dans 30 % des cas.

Les personnes âgées étaient apparues les plus vulnérables (3,4).

Des erreurs liées au médicament ont été constatées dans la moitié des effets indésirables causes d'hospitalisation, et dans un tiers des effets indésirables survenus au cours d'une hospitalisation.

2007 : étude EMIR. Une enquête nationale a été menée en France en 2007, par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance français, dans des services de 63 centres hospitaliers et centres hospitalo-universitaires (étude EMIR). 2 692 patients ont été suivis.

3,6 % des hospitalisations ont paru dues à un effet indésirable médicamenteux. Au 7 avril 2009, seuls des résultats parcellaires sont publiés (5,6).

1 fois sur 2, l'effet indésirable a été considéré évitable ou "potentiellement" évitable.

30 % des effets indésirables ont été imputés à une interaction médicamenteuse.

Les hémorragies et les chutes ont souvent été à l'origine d'hospitalisations.

Les antivitamine K, les anticancéreux et les diurétiques ont paru les classes de médicaments le plus souvent à l'origine d'hospitalisations.

2008 : étude Evisa. Une "étude régionale sur les événements indésirables liés aux soins ambulatoires", dite étude Evisa, a été réalisée prospectivement en 2008, sur 2 946 patients hospitalisés dans la région Aquitaine en établissements de santé publics ou privés, en services de médecine ou de chirurgie (7,8).

2,5 % des patients hospitalisés l'ont été à cause d'effets indésirables liés aux soins ambulatoires ; ce taux a été de 14 % en gériatrie ou en neurologie (7,8). Ces effets indésirables ont été considérés comme évitables dans près de la moitié des cas.

Des médicaments ont été impliqués dans environ 80 % des effets indésirables graves évitables, le plus souvent des antivitamine K, des neuroleptiques ou des diurétiques (7,8).

Les mécanismes qui ont conduit à des effets indésirables graves évitables à l'origine de l'hospitalisation étaient proches de ceux identifiés en 2004 : manque de communication entre soignants, manque de réévaluation régulière des traitements ou de l'état de santé, difficulté d'accès aux soins, etc. (7,9).

2009 : étude Eneis 2. Une nouvelle "enquête nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins" (Eneis 2), a suivi 8 269 patients hospitalisés, selon la même méthode que l'étude Eneis de 2004 (Eneis 1) (10).

Sur 374 effets indésirables graves identifiés, 177 (47,3 %) ont été jugés évitables ; 160 ont été à l'origine de l'hospitalisation dont 90 considérés comme évitables (56 %) (10,11).

Environ 1 séjour sur 20 en établissement de santé a été lié à un effet indésirable grave, évitable dans la moitié des cas (10,11).

Le médicament a représenté la majorité des causes d'admissions à l'hôpital pour effet indésirable des produits de santé (12). Les anticoagulants, dont les héparines et le *fondaparinux*, ont été la cause d'un tiers des effets indésirables graves médicamenteux à l'origine d'une hospitalisation ou survenant pendant l'hospitalisation.

Les patients les plus vulnérables sont les patients âgés et fragiles (12).

En somme. En France, depuis 1997, plusieurs enquêtes réalisées dans des établissements de santé, ont mis en évidence qu'environ 3 % des patients hospitalisés l'étaient pour un effet indésirable médicamenteux, souvent une hémorragie liée au traitement anticoagulant.

En pratique, en 12 ans, en France, l'incidence des patients hospitalisés pour effets indésirables médicamenteux n'a pas changé, alors qu'une grande partie de ces effets indésirables semblent évitables. Le système de soins n'a pas évolué dans ce domaine et les leçons n'ont pas été tirées des précédents constats.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (308) : 434-435, *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (336) : 753-755 et *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (338) : 913-917.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Effets indésirables médicamenteux : les résultats édifiants d'une enquête nationale dans les hôpitaux publics français" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (184) : 373-375.
- 2- Pouyane P et coll. "Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional incidence study" *BMJ* 2000 ; **320** : 1036.
- 3- Prescrire Rédaction "L'étude épidémiologique française Eneis approche la part de l'évitable à l'hôpital et en soins ambulatoires" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267 Suppl.) : 896-901.

4- Prescrire Rédaction "2005 : les effets indésirables graves des soins médicamenteux recensés par l'étude Eneis" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267 Suppl.) : 909-910.

5- Afssaps "Les matinées avec la Presse – Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale - Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K" 25 septembre 2008 : 3 pages.

6- Afssaps "Compte rendu de la réunion de la Commission nationale de pharmacovigilance du 25 mars 2008 - Etude EMIR (effets indésirables des médicaments : incidence et risque) sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux" 20 mai 2008. Site www.afssaps.sante.fr consulté le 19 septembre 2008 : 21 pages.

7- Michel P et coll. "Les événements indésirables liés aux soins extra-hospitaliers : fréquence et analyse approfondie des causes (étude EVISA)" Bordeaux 2008. Site www.ccecqa.asso.fr/projets/evisa consulté le 3 mai 2011 : 81 pages.

8- Michel P et coll. "EVISA. Quels sont les événements indésirables liés aux soins extra-hospitaliers et conduisant à une hospitalisation ? Quelles sont leurs causes et leurs conséquences ?" septembre 2009. Site www.ccecqa.asso.fr consulté le 9 juin 2011 : 4 pages.

9- Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine "EVISA. Les événements indésirables liés aux soins extra-hospitaliers : fréquence et analyse approfondie des causes. Leçons pour la gestion des risques liés aux soins extra-hospitaliers. Synthèse des analyses approfondies" mai 2009. Site www.ccecqa.asso.fr/projets/evisa consulté le 9 juin 2011 : 254 pages.

10- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques "Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004" *Dossiers Solidarité et Santé* 2010 ; **17** : 18 pages.

11- Michel P et Quenon JL "Eneis : Les résultats" Présentation du 24 novembre 2010 : 35 pages.

12- Castot A "La sécurité du patient : événements indésirables associés aux soins et politique de réduction des risques. Zoom sur le médicament : évolution des pratiques en matière de gestion du risque" Présentation du 24 novembre 2010 : 16 pages.

Effets indésirables des médicaments : chez les enfants aussi

● Une étude prospective a montré que chez les enfants aussi, les effets indésirables des médicaments sont une cause fréquente d'hospitalisation.

Une étude prospective allemande a mis en évidence des effets indésirables de médicaments chez 12 % des enfants hospitalisés (1). Dans cette étude, un effet indésirable d'un médicament était la cause de l'hospitalisation pour 1,8 % des enfants.

Une méta-analyse de 17 études prospectives des effets indésirables des médicaments chez les enfants publiée en 2001, et deux études prospectives françaises datant de 1998 et 2005 ont montré une incidence d'environ 2 % des admissions d'enfants pour effet indésirable médicamenteux. Ces chiffres ne sont pas différents de ceux observés chez des adultes.

Les informations décisives pour l'identification des effets indésirables dans l'étude allemande ont été apportées par les infirmières dans 31 % des cas, les médecins dans 21 % des cas, les dossiers des enfants dans 30 % des cas, et par l'enfant lui-même dans 6 % des cas ou sa famille dans 12 % des cas.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (270) : 193.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Haffner S et coll. "Detecting adverse drug reactions on paediatric wards" *Drug Saf* 2005 ; **28** (5) : 453-464.

Thalidomide : une histoire riche de rebondissements et d'enseignements

- L'histoire du *thalidomide* illustre de manière caricaturale le caractère relatif du rapport bénéfices-risques d'un médicament.
- La mise sur le marché comme hypnotique d'un médicament tératogène et neurotoxique est un accident abominable qui eut pour conséquence dans de nombreux pays la mise en place de nouvelles "règles du jeu" pour l'enregistrement des médicaments.
- L'utilisation de ce même médicament dans de rares situations au cours desquelles aucun autre traitement n'est efficace est acceptable pour autant que les règles de prescription et de délivrance et les modalités de surveillance qui ont été définies soient respectées avec une rigueur absolue.

Le *thalidomide* a été synthétisé en 1953 par la firme Ciba qui a rapidement abandonné son développement faute de mettre en évidence de propriétés pharmacologiques utiles (1). Une firme allemande a repris la fabrication et, à partir de 1956, le *thalidomide* a été commercialisé en Allemagne puis dans 46 pays, dont la plupart des pays européens (mais pas aux États-Unis d'Amérique ni en France) (a).

Indications hasardeuses. La première indication du *thalidomide* mentionnée par une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été le traitement de l'épilepsie (1). L'expérience clinique a rapidement montré qu'il n'était pas efficace comme antiépileptique, mais qu'il avait des propriétés sédatives. Le *thalidomide* a dès lors été utilisé sur une large échelle, notamment pour les nausées-vomissements de la grossesse. Il était considéré comme peu susceptible d'avoir des effets néfastes, sur la base d'études de toxicologie animale chez le Rat montrant une très faible toxicité aiguë (2).

Tératogenèse inattendue. L'attention sur les effets indésirables du *thalidomide* a d'abord été attirée par des cas d'hypothyroïdie décrits en 1958, puis de neuropathies en 1960 (3). En 1961, deux médecins, l'un australien, l'autre allemand, ont donné l'alerte sur un lien possible entre l'augmentation de l'incidence de malformations des membres chez les nouveau-nés (phocomélie) et la consommation de *thalidomide* durant la grossesse. Ce lien a ensuite été confirmé par des études épidémiologiques.

5 000 à 10 000 nouveau-nés ont présenté une phocomélie, une malformation jusqu'alors très rare. Dès lors, le médicament a été rapidement retiré du marché dans le monde entier, et des études épidémiologiques ultérieures ont confirmé la responsabilité du *thalidomide* dans la survenue de phocomélies (3).

Pharmacovigilance organisée. L'"affaire" du *thalidomide* a fait grand bruit à l'époque, et a eu des conséquences importantes. Elle a conduit au renforcement des exigences d'études de tératogenèse avant l'octroi d'une AMM à un nouveau médicament. D'autre part, elle a attiré l'attention du monde médical et des autorités sanitaires de divers pays sur les risques potentiels liés aux médicaments et a conduit à la création, à la fin des années 1960, des premiers organismes officiels chargés de la pharmacovigilance, au Royaume-Uni notamment.

Effets sur l'immunité. L'histoire du *thalidomide* aurait pu s'arrêter là si l'attention n'avait été à nouveau attirée sur lui en 1964, par la découverte fortuite de ses effets dans l'érythème noueux lépreux (4,5). Des études animales ont alors mis en évidence des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, en particulier par le biais d'une inhibition de la synthèse du TNF-alpha (4,5,6). C'est ainsi qu'à partir de 1986, le *thalidomide* a été distribué en France par la Pharmacie Centrale des hôpitaux (7). En 2009, il a fait l'objet d'une AMM européenne dans le traitement du myélome multiple. Chez des patients âgés atteints de myélome, cinq essais ont montré que l'ajout du *thalidomide* au traitement de référence en première ligne *melfalan* + *prednisone* augmente le délai avant aggravation du myélome. Deux de ces essais, mais pas les trois autres, ont montré aussi une augmentation de la durée de survie globale. Les nombreux effets indésirables du *thalidomide*, dont son effet tératogène, nécessitent un suivi minutieux des patients. Mais au total l'association *thalidomide* + *melfalan* + *prednisone* mérite d'être proposée en première ligne au-delà de 65 ans.

©Prescrire

a- Une demande d'AMM avait été déposée aux États-Unis, mais elle avait été bloquée par la Food and Drug Administration (FDA) car des études avaient montré des atteintes neurologiques chez des adultes et des malformations chez leurs fœtus, et elle avait demandé des études complémentaires (réf. 1).

Tiré de : *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (240) : 417, *Rev Prescrire* 1991 ; **11** (108) : 303-304 et *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (303) : 12.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- "Thalidomide has 37-year history" *JAMA* 1990 ; **263** (11) : 1474.
- 2- Tseng S et coll. "Rediscovering thalidomide : a review of its mechanism of action, side effects and potential uses" *J Am Acad Dermatol* 1996 ; **35** : 969-979.
- 3- D'Arcy PF et coll. "Thalidomide revisited" *Adv Drug React Toxicol Rev* 1994 ; **13** (2) : 65-76.
- 4- "Thalidomide" In : "Martindale The Complete Drug Reference" 33^e ed., The Pharmaceutical Press, London 2002 : 1670-1671.
- 5- Laphal "Dossier hospitalier Thalidomide Laphal" janvier 2002 : 23 pages.
- 6- Meierhofer C et coll. "Theoretical basis for the activity of thalidomide" *BioDrugs* 2001 ; **15** (10) : 681-703.
- 7- Prescrire Rédaction "Thalidomide sous ATU" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (172) : 264.

D'abord ne pas nuire, puis comprendre et agir

Le 30 janvier 2014 a eu lieu la Pilule d'Or 2014. La proclamation des Palmarès a été précédée d'une conférence-débat dont le thème était : « Victimes de médicaments : sortir du déni sociétal pour mieux soigner ». Voici la position de *Prescrire* présentée à cette occasion.

- Avec les traitements d'aujourd'hui comme avec les remèdes du temps d'Hippocrate, il est beaucoup plus facile de nuire que de faire du bien. Beaucoup de dégâts causés par les médicaments sont évitables en choisissant mieux les traitements, en veillant en permanence à d'abord ne pas nuire, et à ne pas faire courir de risque injustifié.

- Les victimes des médicaments aident à y voir clair. Chacun peut agir dans son domaine, autour de soi, modestement peut-être mais assurément sans fatalisme, pour intégrer les victimes des médicaments dans les réflexions, dans les décisions, et ensuite dans les actions.

Comment pourrait-on rester passif devant les témoignages si émouvants exprimés par les victimes des médicaments ? Mais comment agir utilement, face à l'ampleur et à la complexité du problème ?

Écouter sans a priori

À examiner sans a priori les témoignages présentés par Millie Kieve et Sophie Le Pallec lors de la Pilule d'Or Prescrire en janvier 2014, on constate que souvent ces drames surviennent du fait de traitements médicaux injustifiés, ou mal choisis, ou poursuivis trop longtemps (1,2). Ce constat rend ces histoires personnelles particulièrement consternantes. En même temps, au-delà de l'émotion, cela fait apercevoir des pistes d'actions concrètes, à la portée de chacun.

Des désastres à connaître et à étudier

Ces pistes se confirment quand on examine des exemples classiques de désastres d'origine médicamenteuse. Les noms des médicaments en question sont très connus : *DES*, *Vioxx*°, *Mediator*°, etc. La réalité des désastres sanitaires qu'ils ont causés est couramment admise, même si leur ampleur exacte est plus ou moins discutée.

Les pharmacologues savent expliquer par quels mécanismes les dégâts sont survenus.

Mais il reste beaucoup d'autres enseignements à en tirer pour améliorer rapidement la pratique quotidienne et éviter d'autres drames.

DES : un médicament resté trop longtemps dans les habitudes des médecins. Le *diéthylstilbestrol* (*DES* ; *Distilbène*°), un médicament des années 1940, a fait, et fait encore des ravages dans la vie de dizaines de milliers de femmes et de leur entourage. Du point de vue pharmacologique, c'est parce qu'on a longtemps ignoré que le *DES* pris par les femmes enceintes provoque souvent chez les enfants à naître, et en particulier chez les filles, des troubles qui ne se révèlent qu'à l'âge adulte, plusieurs décennies après la naissance.

Mais les ravages viennent aussi de ce que pendant longtemps, jusque dans les années 1970, des médecins ont persisté à prescrire du *DES* à des femmes enceintes pour réduire le risque de fausse couche, sans tenir compte des données qui montraient clairement depuis les années 1950 que le *DES* est inefficace dans cette situation (il tend même à augmenter le risque d'avortement précoce) (3,4).

Rofécoxib : une nouveauté trop vite adoptée par les médecins. Au début des années 2000, un nouvel anti-inflammatoire, le *rofécoxib* (*Vioxx*°), a fait des dizaines de milliers de victimes d'accidents cardiaques ou cérébraux, accidents souvent invalidants, parfois mortels. On peut constater scientifiquement que les effets cardiovasculaires du *rofécoxib* se sont avérés plus fréquents que ceux de la plupart des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Mais ce raz-de-marée d'effets nocifs a été d'autant plus brutal que beaucoup de médecins ont changé rapidement leur pratique pour prescrire ce nouveau médicament à la place de plus anciens. Le *rofécoxib* n'était ni plus ni moins efficace que ses concurrents plus anciens. Mais ces médecins ont fait confiance à la firme qui mettait en avant une prétendue meilleure tolérance digestive. Ou bien ils ont fait confiance aux leaders d'opinion qui relayaient les allégations de la firme. Ou bien ils ont fait confiance aux autorités qui avaient très officiellement et très réglementairement ouvert l'accès à ce médicament, à la demande de la firme. Ou bien ils ont cru que le prix élevé de ce nouveau médicament correspondait vraiment à une amélioration du service rendu.

Pourtant, ni les publications médicales, ni le dossier d'évaluation soumis aux autorités ne contenaient de preuve vraiment solide de progrès tangible en termes de tolérance digestive. Par contre, à regarder de près, le doute quant aux effets indésirables cardiaques y était déjà soulevé. Et par la suite, comme beaucoup d'experts, les autorités ont tardé à prendre la mesure des dangers cardiovasculaires du *rofécoxib*, et à les mettre en balance avec son absence d'avantage tangible sur les autres anti-inflammatoires (5,6).

Benfluorex : une DCI trop négligée, une "efficacité" trop présumée. Le *benfluorex* (ex-*Mediator*° ou autre) a détérioré des valves cardiaques de dizaines de milliers de personnes. L'explication pharmacologique est simple :

le *benfluorex* est transformé par le corps humain en dérivés de la *fenfluramine* (ex-Ponderal®) ; et la *fenfluramine*, un amphétaminique, est connue pour exposer à des atteintes valvulaires.

Le *benfluorex* était autorisé et promu pour prendre en charge les patients diabétiques ou considérés comme hyperlipidémiques, au vu de quelques résultats sanguins, sans preuve solide de la moindre efficacité en termes de prévention des complications cliniques du diabète ou de l'hyperlipidémie. Il était parfois utilisé pour faire perdre du poids, sans que l'autorisation de mise sur le marché couvre cet usage, pendant que les données montrant ses liens étroits avec la *fenfluramine* sont restées longtemps dans l'ombre.

Quoi qu'il en soit, le suffixe -orex dans sa dénomination commune internationale (DCI) signale clairement sa parenté avec les anorexigènes. Quelle qu'ait été la conduite de la firme qui faisait commerce de ce médicament, quelle qu'ait été l'inertie des autorités de santé françaises sur ce dossier, il suffisait de rapprocher cette parenté avec l'absence de preuve d'efficacité sur les conséquences concrètes du diabète ou de l'hyperlipidémie pour choisir, par simple prudence, de ne pas utiliser ce médicament (7,8,9).

Pilules de 3^e génération : quand on oublie ou sous-estime les médicaments de référence. Les pilules de 3^e génération, c'est-à-dire les contraceptifs estro-progestatifs dits de 3^e génération, ont provoqué plus de phlébites et d'embolies pulmonaires que ce qu'on pouvait présumer lors de leur mise sur le marché.

La nouveauté de ces pilules tenait à des progestatifs qui, selon l'hypothèse formulée à partir des tests en laboratoire, devaient provoquer encore moins de thromboses que les progestatifs précédents. Il a fallu des années pour établir que la réalité est à l'inverse de l'hypothèse de départ : en fait, ces contraceptifs dits de 3^e génération provoquent plus de thromboses que les pilules classiques. Dans le même temps, on constatait que ces pilules de 3^e génération ne sont ni plus ni moins efficaces que celles de 2^e génération.

Beaucoup de femmes n'en auraient pas souffert si, au moment de choisir une contraception estro-progestative, elles avaient pris une pilule classique, dite de 2^e génération. Si elles avaient été mieux informées par les médecins, les pharmaciens, les sages-femmes, les journalistes, etc. Si ces professionnels s'étaient eux-mêmes mieux informés et n'avaient pas cédé à l'influence des firmes tirant profit de ces pilules nouvelles mais sans progrès prouvé, si les agences du médicament avaient mieux informé l'ensemble des professionnels et des femmes des dangers injustifiés de ces pilules, ne serait-ce que via leurs notices (10 à 12).

Ici comme dans beaucoup d'autres cas, la question est de déterminer le meilleur choix pour les personnes, avec ces personnes, en étant à la fois très exigeant sur les preuves de progrès concret apporté par le médicament, et très sensible aux signaux d'effets nocifs.

Tenir compte des réalités pharmacologiques

Il est certain que les médicaments provoquent parfois des maladies graves. Mais il est certain aussi que l'ampleur des dégâts entraînés par les médicaments dépend largement de la qualité de la prise en compte de ce danger par les humains.

Autrement dit, l'application large de quelques principes simples aurait fortement limité le nombre de victimes de ces médicaments. Appliquer ces principes au quotidien, pour tous les médicaments, réduirait fortement le nombre des victimes des médicaments en général.

En France, le nombre de morts causées par les médicaments peut être estimé de l'ordre de 20 000 par an (13). De très nombreux médicaments sont impliqués.

Savoir gérer les incertitudes

Les médicaments ont des effets très nombreux sur le corps humain, très différents selon les personnes et les situations. La marge est souvent étroite entre effets positifs et effets négatifs. On ne connaît ces effets qu'en partie, et seulement en termes de probabilités, de moyennes, d'estimations, à l'échelle d'une population. Il y a encore plus d'incertitude autour de ce qui se passera pour une personne précise.

De sorte que pour les professionnels de santé, avec les traitements d'aujourd'hui comme avec les remèdes du temps d'Hippocrate, il est beaucoup plus facile de nuire que de faire du bien.

De sorte aussi que lorsqu'on veille en permanence à d'abord ne pas nuire, à ne pas faire courir de risque injustifié, les médicaments font beaucoup moins de victimes.

Ne pas faire courir de risque injustifié : un principe simple, des conséquences majeures au quotidien

Beaucoup de drames sont évitables en choisissant mieux les traitements. Parfois en choisissant de ne pas traiter, tout simplement, car le problème rencontré est en fait un trouble bénin, spontanément résolutif, ce qui rend le moindre risque sérieux inacceptable. Souvent, en choisissant un autre traitement, ou en choisissant de traiter à la plus petite dose efficace, ou de traiter moins longtemps, ou de traiter avec des médicaments mieux connus, ou de traiter avec des médicaments d'efficacité démontrée sur des critères pratiques tangibles et non seulement en fonction de chiffres biologiques, sanguins ou autres.

Beaucoup de dégâts sont évitables aussi en évitant des erreurs de diagnostic, de préparation des médicaments, d'administration des médicaments, de surveillance des effets des médicaments, etc. Il faut pour cela, réviser et mettre à jour ses connaissances, en continu.

Des difficultés pour prendre pleinement en compte les effets nocifs des médicaments

Les soignants ont souvent des difficultés à prendre pleinement en compte les effets nocifs des médicaments dans leur pratique. Il y a beaucoup de causes à cela. La formation des soignants est souvent insuffisante en pharmacologie. Selon une idée reçue trop fréquente, les effets indésirables seraient une fatalité inéluctable, ou seraient le prix obligé de l'efficacité du médicament. Les effets nocifs marquent des limites du pouvoir de soignant, ce qui frustre certains soignants. La notion d'échec ou d'insuffisance professionnelle est parfois difficile à dépasser. Certains soignants ont des difficultés à analyser les faits pour discerner chaque facteur de survenue, et éviter d'autres dégâts. Etc.

De même, les preuves de l'ampleur épidémiologique des effets nocifs des médicaments remettent en question des décisions des agences du médicament, freinent les gains des firmes pharmaceutiques, etc. (14).

Les victimes des médicaments aident à y voir clair

En réalité, les victimes des médicaments aident à y voir clair.

Elles aident à prendre la mesure exacte des dégâts des médicaments ; la mesure de l'influence excessive de firmes, qui poussent à la consommation de produits de santé au-delà de l'intérêt des patients ; la mesure de la faiblesse des autorités sanitaires et des assureurs maladie, qui ne parviennent pas encore à donner pleinement la priorité aux intérêts des patients ; la mesure de l'importance de faire bénéficier le doute aux patients plutôt qu'aux firmes ; etc.

Autrement dit, chacun a intérêt à écouter les victimes des médicaments. Chacun a intérêt à les connaître, à les reconnaître, à les écouter. Leur histoire, leur parcours, leurs témoignages, et ceux de leur entourage, sont une riche source de progrès pour mieux soigner, pour mieux choisir les traitements, pour mieux s'informer et se

former, pour mieux réguler le marché des médicaments, pour mieux gérer les ressources de l'assurance maladie, et aussi pour repenser en profondeur la prise en charge des victimes des médicaments, y compris en matière juridique, en matière d'imputabilité, de responsabilité, etc. (15).

Bien sûr, personne ne peut résoudre d'un coup l'ensemble du problème de la gestion des effets nocifs des médicaments. Mais chacun peut agir dans son domaine, autour de soi, modestement peut-être mais assurément sans fatalisme, pour intégrer les victimes des médicaments dans les réflexions, dans les décisions, et ensuite dans les actions.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (365) : 217-219.

Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

- 1- Kieve M "Écouter les voix des victimes" Intervention lors de la Pilule d'Or Prescrire, janvier 2014 : 6 pages.
- 2- Le Pallec S "Gueules cassées du médicament" : d'épreuves en épreuves" Intervention lors de la Pilule d'Or Prescrire, janvier 2014 : 8 pages.
- 3- Prescrire Rédaction "Diéthylstilbestrol (DES) : des dommages trente ans plus tard" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (287) : 700-702.
- 4- Prescrire Rédaction "Exposition au DES (Distilbène®) in utero" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (358) : 566-568.
- 5- Prescrire Rédaction "Comment éviter les prochaines affaires Vioxx®" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 222-225.
- 6- Prescrire Rédaction "Réagir à la mainmise des firmes sur les données cliniques" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (303) : 57.
- 7- Prescrire Rédaction "Benfluorex antidiabétique ? Mediator® comprimés" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (173) : 326-328.
- 8- Prescrire Rédaction "Benfluorex pour quoi faire ? Mediator® comprimés" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (179) : 807-809.
- 9- Prescrire Rédaction "Valvulopathies d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (359) : 668-672.
- 10- Prescrire Rédaction "Les contraceptifs oraux dits de 3^e génération augmentent le risque thromboembolique" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (160) : 215-217.
- 11- Prescrire Rédaction "Contraceptifs oraux dits de 3^e génération : réévaluation par la HAS" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (309) : 496.
- 12- Prescrire Rédaction "Contraceptifs estroprogestatifs oraux : faire un tri parmi la pléthore de spécialités" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (309) : 496-497.
- 13- Prescrire Rédaction "Effets indésirables mortels des soins hospitaliers" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (330) : 269.
- 14- Prescrire Rédaction "Décalage risques-bénéfices" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362) : 881.
- 15- Prescrire Rédaction "Imputer une affection à un médicament : une démarche probabiliste" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (359) : 671.

Prescrire s'engage

« Œuvrer, en toute indépendance, pour des soins de qualité, dans l'intérêt premier des patients (...) »
(article 1 des statuts de l'Association Mieux Prescrire).

Zéro
subvention
Zéro
publicité

Diéthylstilbestrol (DES) : effets nocifs sur la 3^e génération aussi

Le *diéthylstilbestrol*, alias *DES*, est un œstrogène de synthèse non stéroïdien, perturbateur endocrinien, utilisé dans les années 1950-1970 en prévention des avortements spontanés, mais sans efficacité démontrée. Des millions de femmes dans le monde ont pris du *DES* pendant leur grossesse.

En France, de 1951 à 1981, environ 160 000 enfants ont été exposés au *DES* au cours du premier trimestre de leur vie intra-utérine, et parfois pendant presque toute la grossesse. On parle de "filles *DES*" et de "fils *DES*". En 2010, en France, environ 25 000 filles *DES* étaient âgées de 33 ans à 40 ans : des grossesses sont prévisibles jusqu'en 2020 environ.

L'exposition in utero au *DES* expose à des effets nocifs, avec, notamment, chez les filles *DES*, des cancers et des anomalies morphologiques de l'utérus susceptibles d'avoir des répercussions sur le déroulement de leurs grossesses.

Quelles sont les conséquences de la prise de *DES* pendant la grossesse sur la 3^e génération, c'est-à-dire sur les enfants des enfants *DES* ? Pour répondre à cette question, nous avons effectué une synthèse des données disponibles mi-2016 selon la méthode habituelle de Prescrire.

Selon une étude rétrospective du Réseau *DES* France, publiée en 2016 et réalisée en France chez 4 409 petits-enfants *DES* (2 228 filles et 2 181 garçons) et environ 6 000 témoins, environ un quart des petits-enfants *DES* sont nés prématurément.

La prématurité expose les nouveau-nés à de graves complications néonatales, notamment de troubles neurosensoriels, handicaps, ainsi qu'à une mortalité néonatale accrue et ce d'autant plus que la prématurité est grande. Dans l'étude du réseau *DES* France, le nombre d'enfants infirmes moteurs cérébraux a paru accru dans le groupe des petits-enfants *DES*. La fréquence de survenue d'infirmité motrice cérébrale dans le groupe exposé a été de 59/10 000 versus 6/10 000 dans le groupe témoin.

Une étude menée aux États-Unis d'Amérique chez environ 4 500 filles *DES* a montré une fréquence d'ac-

couchements prématurés d'environ 26 %, très supérieure à celle observée chez les témoins. La mortalité néonatale a été multipliée par 8 chez les petits-enfants *DES*, et le risque d'un enfant mort-né par 2.

D'autres études de moindre ampleur ont montré aussi un risque accru d'accouchement prématuré.

Une étude de cohorte effectuée chez environ 5 000 petits-enfants *DES* a mis en évidence un risque global de malformations accru par rapport à un groupe témoin non exposé.

Des études épidémiologiques, menées dans plusieurs pays, ont montré une augmentation de la fréquence des hypospadias chez les petits-fils *DES*. Le risque relatif a été d'environ 5 dans l'étude de plus grande ampleur. D'autres études moins puissantes n'ont pas montré de différence statistiquement significative.

Plusieurs études dans plusieurs pays ont montré un risque doublé d'atrésies ou de fistules de l'œsophage chez les petits-enfants *DES*.

Les données concernant les malformations cardiaques ou musculosquelettiques sont maigres et peu informatives.

Les études épidémiologiques n'ont pas montré de risque gynécologique particulier chez les petites-filles *DES*.

Les données concernant le risque de malformation chez les petits-enfants *DES* nés de fils *DES* sont limitées.

Les données recueillies chez des rongeurs avec le *DES* (comme avec d'autres substances) rendent tout à fait plausible que, dans l'espèce humaine aussi, l'exposition in utero au *DES* expose à des effets épigénétiques transmis aux générations non exposées directement au *DES*.

En pratique, ces données sont à partager avec les filles *DES* et leur conjoint, et avec les équipes soignantes afin de prévoir une surveillance, une prise en charge et un suivi adaptés du nouveau-né et de la mère. La prise du *DES* pendant la grossesse a des effets nocifs durant des décennies et sur la descendance.

©Prescrire

Résumé tiré de : *Rev Prescrire* 2016 ; 36 (393) : 508-513.

Benfluorex : combien de morts ?

En novembre 2009, le *benfluorex* (ex-Mediator[®]) a été retiré du marché français après 33 ans de commercialisation sans bénéfice clinique démontré. Le *benfluorex* est un anorexigène apparenté à la *dexfenfluramine* (ex-Isomeride[®]), connue pour exposer à l'hypertension artérielle pulmonaire et aux valvulopathies (1,2).

En novembre 2010, l'Agence française des médicaments (Afssaps) a fait état d'une deuxième étude de l'assurance maladie qui a porté sur 303 000 assurés du régime général exposés au *benfluorex* en 2006. Le suivi a été de 4 ans (2006 à 2009) pour l'analyse des hospitalisations pour valvulopathies et 4,5 ans pour les décès (3). 597 patients ont été hospitalisés au moins une fois pour insuffisance valvulaire ou polyvalvulopathie, 50 % ont subi une intervention chirurgicale pour remplacement valvulaire et 64 sont morts, dont 33 après chirurgie cardiaque. 46 décès sont imputables à une valvulopathie. Le risque d'hospitalisation pour valvulopathie a diminué de manière importante deux ans après l'arrêt du *benfluorex*.

Il a été estimé, pour une exposition de 7 millions de personnes-années entre 1979 et 2009, qu'environ 500 décès ont été imputables au *benfluorex*. Le risque

d'hospitalisation est apparu d'environ 0,5 pour 1 000 patients exposés (4). Le risque a été étudié pour un suivi de 5 ans, sans estimation à plus long terme. Une sous-estimation est possible du fait du codage hospitalier, de la non-prise en compte de certaines hypertension artérielles pulmonaires, etc.

En pratique, pour les patients qui ont été exposés au *benfluorex*, mieux vaut être attentif aux symptômes et aux signes d'hypertension artérielle pulmonaire et d'atteinte valvulaire.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (327) : 21.

1- Prescrire Rédaction "Benfluorex : valvulopathies, encore" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (316) : 114.

2- Prescrire Rédaction "Benfluorex : enfin retiré du marché !" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (315) : 13.

3- Afssaps "Mediator[®] (chlorhydrate de benfluorex) - Études sur les données de remboursement de l'Assurance maladie (SNIIRAM)" 16 novembre 2010 + Weill A et coll. "Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès" 28 septembre 2010. Site afssaps.sante.fr consulté le 23 novembre 2010 : 1 + 19 pages.

4- Afssaps "Mediator[®] et ses génériques - recommandations concernant le dépistage d'atteintes valvulaires et le suivi des patients exposés au benfluorex - Lettre aux professionnels de santé" 2 décembre 2010. Site afssaps.sante.fr consulté le 3 décembre 2010 : 2 pages.

Benfluorex et valvulopathies : publication très tardive

En 1998, les autorités de santé italiennes ont demandé une réévaluation de la toxicité cardiaque du *benfluorex* (ex-Mediator[®] ou autre). En 1999, l'Agence française du médicament a demandé à la firme Servier d'effectuer une évaluation des effets cardiovasculaires du *benfluorex* (1). En 2005, le protocole d'un essai randomisé en double aveugle, dit Regulate, a prévu un suivi cardiologique de patients diabétiques traités soit par *benfluorex* soit par *pioglitazone* (Actos[®]) (2). Des résultats préliminaires ont été présentés à l'Agence française en 2009 (3). Des résultats détaillés de cet essai ont été publiés mi-2012 (2).

Parmi les 846 patients inclus, 615 ont eu une exploration cardiaque par échographie avant l'essai, puis au bout de 52 semaines.

Une régurgitation valvulaire est apparue ou s'est aggravée chez 82 patients sous *benfluorex* (27 %), versus 33 patients sous *pioglitazone* (11 %) ($p < 0,0001$) (2). Les valves aortiques ont été les valves les plus souvent atteintes, affectant 42 patients sous *benfluorex* versus 3 sous *pioglitazone* ($p < 0,0001$). Ces régurgitations ont été le plus souvent jugées faibles selon cette publication.

Ces atteintes valvulaires, observées après seulement un an sous *benfluorex* dans un essai randomisé, constituent un signal important.

Quelle inertie face au désastre Mediator[®], qui a révélé de graves défaillances dans l'encadrement du médicament ! Cela montre l'ampleur des changements nécessaires (4).

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (349) : 828.

1- Inspection générale des affaires sociales "Enquête sur le Mediator[®]" Rapport définitif, tome annexes, janvier 2011 : 3 015 pages.

2- Derumeaux G et coll. "Echocardiographic evidence for valvular toxicity of benfluorex : a double-blind randomised trial in patients with type 2 diabetes mellitus" *Plos One* 2012 ; **7** (6) : 12 pages.

3- Afssaps "Commission nationale de pharmacovigilance, compte rendu de la réunion du mardi 29 septembre 2009" 24 novembre 2009 : 12 pages.

4- Prescrire Rédaction "Affaire Mediator[®] : en sortir par le haut" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (329) : 220-221 + (331) : Il de couv.

Benfluorex : un bilan 1976-2015

En 2016, l'Agence française des produits de santé (ANSM) a publié un bilan des effets indésirables du *benfluorex* (ex-Mediator® ou autre), un amphétaminique, notifiés de 1976 au printemps 2015 (1à3).

On y compte notamment :

- 11 cas de fibrose pleurale, parfois associée à une valvulopathie ou à une hypertension artérielle pulmonaire ;
- 6 743 cas de valvulopathies, touchant en général plusieurs valves, surtout l'aortique et la mitrale, avec fuite valvulaire. 69 patients sont morts après chirurgie de remplacement valvulaire ;
- 1 273 cas d'hypertension artérielle pulmonaire, après un délai médian de diagnostic d'environ 9 ans après le début de l'exposition au *benfluorex*.

En pratique. Fin 2005, l'Agence faisait état de 17 hypertensions artérielles pulmonaires et aucune valvulopathie (4). Que d'années perdues et de souffrances évitables !

En 2016, il s'agit d'aider les victimes, d'éviter les médicaments plus dangereux qu'utiles, et d'être attentifs aux signaux de toxicité des médicaments.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (396) : 755.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- ANSM "Point d'information - Benfluorex (Mediator) : bilan du suivi de pharmacovigilance" 9 mai 2016 : 2 pages.
- 2- ANSM "Mediator, Benfluorex Mylan, Benfluorex Qualimed. Valvulopathies. Suivi national de pharmacovigilance. Bilan des cas rapportés jusqu'au 30/04/2015" 23 novembre 2015 : 18 pages.
- 3- ANSM "Rapport d'expertise. Suivi national de pharmacovigilance sur le risque d'hypertension artérielle pulmonaire sous benfluorex" 17 novembre 2015 : 15 pages.
- 4- Prescrire Rédaction "L'Agence française des produits de santé est-elle avant tout au service des patients ou au service des firmes pharmaceutiques ?" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (266) : 793-796.

Le film "La fille de Brest" : un témoignage exceptionnel

Le film "La fille de Brest", tiré du livre "Mediator® 150 mg. Combien de morts ?" est une occasion sans pareille pour prendre la mesure des intérêts contradictoires qui traversent le système de soins, et de ce qu'il reste à accomplir pour que l'intérêt des patients soit la priorité.

Le film "La fille de Brest", sorti en France le 23 novembre 2016, est tiré du livre "Mediator® 150 mg. Combien de morts ?" d'Irène Frachon, Prix Prescrire 2011 (lire n° 325 p. 870, et n° 336 p. IV de couverture).

Ce film montre de façon particulièrement juste la réalité de la période 2009-début 2011, dont *Prescrire* a été un témoin actif.

Particulièrement juste, et particulièrement claire. Qu'il s'agisse de la réalité des corps des victimes ; du déni invraisemblable d'une firme pharmaceutique ; de l'inertie incroyable d'une Agence du médicament oublieuse de se tenir d'abord au service des patients ; ou de la joie communicative de réussir à faire émerger la vérité et d'agir aux côtés des patients.

C'est dire combien voir ce film est utile et stimulant pour ceux qui veulent mieux comprendre ou découvrir le désastre Mediator®. Et tout spécialement pour les étudiants en médecine, pharmacie, soins infirmiers, etc., et leurs enseignants.

Car en 2016 il reste toujours beaucoup à faire pour que les professionnels de santé s'émancipent vraiment de l'influence des firmes pharmaceutiques, grâce notamment à bien davantage de fonds publics pour la recherche clinique et la formation continue des soignants ; pour que les autorités sanitaires prennent enfin en compte avec lucidité l'ampleur réelle des effets nocifs des médicaments, et assument leurs responsabilités de protection de la population ; et pour que les victimes des médicaments soient traitées dignement et solidairement.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (399) : 65.

Dépakine, le scandale. Je ne pouvais pas me taire

Marine Martin est épileptique. En 2009, elle découvre que le médicament qu'elle prenait depuis l'enfance, y compris pendant ses grossesses, l'*acide valproïque* (Dépakine[®] ou autre), est à l'origine des troubles du développement de son fils né en 2002 (1,2). Que le faciès de son fils est caractéristique de cette exposition in utero. Que sa fille présente, à un moindre degré, le même faciès et des troubles semblables.

Les risques de l'*acide valproïque* pour les enfants à naître étaient pourtant évoqués depuis les années 1980 pour les malformations, et de plus en plus étudiés depuis le milieu des années 1990 pour les troubles du développement. Pourquoi les médecins qu'elle a consultés ne l'ont-ils pas mise en garde contre les dangers de l'*acide valproïque* ? Pourquoi le résumé des caractéristiques (RCP) de Dépakine[®], version dictionnaire Vidal, indiquait-il jusqu'en 2006 « *chez une femme épileptique traitée par le valproate, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception* » ?

Défaillances dévoilées par une combattante. "Dépakine, le scandale" retrace le combat d'une mère pour répondre à ces questions et mieux faire connaître aux autres parents les risques chez les enfants à naître de l'exposition à l'*acide valproïque* pendant la grossesse. Un combat opiniâtre : fondation d'une association de patients ; recherche de l'avocat approprié ; mobilisation des médias ; lenteurs judiciaires qui ne la dissuadent pas d'être à l'origine de la première action de groupe en France, contre la firme Sanofi ; audition par l'Agence européenne du médicament (EMA) à Londres ; confrontation à divers "experts" ; etc.

Au fil des pages, on découvre les défaillances de deux acteurs-clés chargés de protéger la santé des personnes : les autorités de santé, qui semblent impuissantes à prendre des décisions efficaces d'information et de restriction d'utilisation, alors que des signaux de pharmacovigilance s'accumulent (1,3) ; des professionnels de santé, qui rassurent à tort sur l'absence de risque et renouvellent les prescriptions d'*acide valproïque* année après année à des femmes pouvant être enceintes, sans les informer, voire en les désinformant, y compris après que des mises en garde ont été diffusées (1).

Quant à la firme Sanofi, principal titulaire d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), elle aurait fait preuve pour le moins, selon l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), d'un « *manque de réactivité* » (3). Par exemple, un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (dit PSUR) de la firme contenait dès 2001 des notifications de retard de développement et d'autisme chez des enfants exposés in utero (1).

Une longue durée de commercialisation d'un médicament n'est pas une garantie de sécurité quand les acteurs ne jouent pas leur rôle. Une étude épidémiologique résumée en annexe de l'ouvrage estime à environ 14 000 le nombre de personnes atteintes en France de malformations et/ou de troubles neuro-

développementaux liés à l'exposition in utero entre 1967 (date de mise sur le marché) et 2014 (a).

Construire une culture de sécurité des soins. Il aura fallu toute la persévérance de l'auteure pour que les lignes bougent : réévaluation de la balance bénéfices-risques par l'EMA en 2013 puis en 2017 ; information des prescripteurs, modification des RCP et des notices ; restrictions de prescription par l'Agence française du médicament (ANSM) en 2015 ; ajout de mentions puis d'un pictogramme sur les boîtes ; mise en place d'un fonds d'indemnisation des victimes en 2017 (1,4à7).

En 2017, tout n'est pas réglé. Des enfants à naître sont encore inutilement exposés ; les données épidémiologiques sont à affiner ; les risques tératogènes des autres antiépileptiques sont mal connus.

Cet ouvrage est à lire et à diffuser largement auprès des soignants et du public, en espérant que sa lecture suscite une avancée supplémentaire dans la culture de sécurité des soins, en particulier médicamenteux. Pendant combien d'années encore les dangers de l'*acide valproïque* pour les enfants à naître auraient-ils continué à être ignorés, en France et ailleurs, sans le combat constructif de cette mère ?

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (407) : 705.

a- Une autre étude publiée en 2017 a conduit à estimer qu'en France, 2 150 à 4 100 enfants nés vivants exposés in utero à l'*acide valproïque* ou un de ses dérivés ont été atteints d'au moins une malformation congénitale majeure entre 1967 et 2016 (réf. 8).

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Martin M "Dépakine, le scandale. Je ne pouvais pas me taire" Robert Laffont, Paris 2017 : 239 pages, 19,50 €.
- 2- Prescrire Rédaction "Acide valproïque : des effets à long terme sur les enfants exposés in utero" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (311) : 667-671.
- 3- Chastel X et coll. "Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium" rapport Inspection générale des affaires sociales, février 2016 : 364 pages.
- 4- European Medicines Agency "New review of valproate use in pregnancy and women of childbearing age". Site www.ema.europa.eu consulté le 30 mai 2017 : 1 page.
- 5- "Décret n° 2017-810 du 5 mai 2017 relatif à la prise en charge et à l'indemnisation des victimes du valproate de sodium et de ses dérivés" *Journal Officiel* du 7 mai 2017 : 5 pages.
- 6- Prescrire Rédaction "Acide valproïque (Dépakine[®] ou autre) et femmes enceintes : des années perdues" 24 février 2016. Site www.prescrire.org : 1 page.
- 7- Prescrire Rédaction "Acide valproïque et grossesse : prescription restreinte et accord de soins" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (386) : 900.
- 8- Prescrire Rédaction "Acide valproïque et grossesse : évaluation des malformations en France" *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (405) : 513.

Exploiter et mettre en perspective les informations

Les grands services rendus par des médicaments éprouvés et utilisés à bon escient, justifient largement de mobiliser beaucoup plus de moyens qu'aujourd'hui pour connaître et faire connaître les effets indésirables des médicaments.

Les désastres *DES*, *benfluorex* (Mediator[®]), *rofécoxib* (Vioxx[®]), etc., permettent de dessiner, en miroir, les qualités attendues d'un système de régulation du médicament efficace au service des patients.

Mais sans attendre les progrès nécessaires dans ce domaine, chacun peut contribuer à son niveau aux progrès de la pharmacovigilance et de la connaissance des effets des médicaments.

Tenir compte des données manquantes. De nombreuses données cliniquement pertinentes manquent aux soignants, aussi bien en termes d'efficacité que d'effets indésirables. Tenir compte de ces données manquantes conduit le plus souvent à pondérer les bénéfices supposés et les risques estimés.

Améliorer la connaissance collective sur les effets indésirables par la notification. La notification par les soignants des suspicions d'effets indésirables des médicaments auprès des centres régionaux de pharmacovigilance est la base d'une pharmacovigilance efficace.

Pour en savoir plus et plus vite sur ces effets indésirables, il faut aussi encourager la notification par les patients : les informations apportées sont complémentaires de celles des observations des professionnels de santé.

Il faut aussi exploiter les bases de données cliniques (à l'hôpital et en ville) et celles de l'assurance maladie pour faire émerger des signaux difficiles ou impossibles à percevoir à l'échelon individuel, que l'on soit patient ou soignant.

À l'échelle individuelle, pour mieux connaître les effets indésirables des médicaments, mieux vaut s'appuyer sur des sources synthétiques régulièrement actualisées.

Pensée critique face aux comptes rendus des essais, et aux autorisations de mise sur le marché. Les publications de comptes rendus d'essais cliniques de médicaments sont souvent incomplètes en matière d'effets indésirables, y compris dans les périodiques médicaux réputés.

D'ici à ce que les responsables de ces périodiques obtiennent de meilleurs textes à publier, et face à la masse des essais déjà publiés, il faut lire entre les lignes et surtout ne pas prendre pour argent comptant les quelques informations disponibles.

De même, d'ici à ce que les agences du médicament assurent pleinement leur mission de protection sanitaire, les résumés des caractéristiques des médicaments (RCP) liés à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doivent être lus à la loupe et avec esprit critique pour en tirer le maximum d'informations et protéger au mieux les patients.

©Prescrire

Tenir compte des données manquantes dans la pratique quotidienne

De nombreuses données cliniquement pertinentes manquent aux soignants, par comparaison avec une situation idéale où ils disposeraient de toutes les informations utiles aux prises de décision de soins.

Quand un nouveau médicament arrive sur le marché, de nombreuses données d'évaluation clinique manquent. Le plus souvent, on dispose seulement de données d'efficacité fondées sur des critères intermédiaires ou évaluées en conditions expérimentales. Tenir compte du manque de données pertinentes conduit à garder à l'esprit que son efficacité est peut-être moins importante qu'observée, voire inexistante en conditions réelles et sur la durée.

Il importe aussi de tenir compte de la méconnaissance des effets indésirables, et de leur découverte progressive, parfois très longtemps après la commercialisation. Cela conduit à choisir les traitements les mieux connus, les plus éprouvés dans le temps plutôt qu'un nouveau traitement sans recul d'utilisation.

À efficacité apparemment similaire, la balance bénéfices-risques d'un médicament nouveau, dont la

liste des effets indésirables est encore courte, n'est pas forcément plus favorable que celle d'un médicament dont la longue liste d'effets indésirables s'est construite au fil du temps à l'épreuve du réel.

D'autres données manquent aux soignants parce qu'ils n'ont pas réussi à les trouver alors qu'elles sont disponibles, parce qu'elles n'ont pas été élaborées alors que c'était possible, parce qu'elles n'ont pas été publiées, ou parce qu'elles ont été dissimulées.

Dans la plupart des cas, prendre en compte les données qu'on suppose ou qu'on sait manquantes conduit à penser que les bénéfices supposés des interventions médicales sont surévalués, tandis que leurs risques sont sous-évalués.

Quand plusieurs médicaments ont apparemment une balance bénéfices-risques similaire, mieux vaut choisir ceux pour lesquels on manque le moins de données, ou pour lesquels le recul d'utilisation est le plus long.

©Prescrire

Résumé tiré de : *Rev Prescrire* 2016 ; 36 (396) : 775-780.

Évaluation clinique d'un nouveau médicament

En général, après l'évaluation chez l'Animal, l'évaluation clinique des nouveaux médicaments repose sur l'élaboration de diverses études et essais visant à évaluer leur balance bénéfices-risques, dans une population ciblée de patients, selon un protocole précis d'administration (dose, voie d'administration, durée du traitement, etc.). Elle est réalisée en plusieurs phases. Les premiers essais chez un petit nombre de personnes permettent de recueillir des informations indispensables à la mise en place d'essais de plus grande envergure.

Les études de phase I. Les études dites de phase I sont les premières études menées sur des humains. Elles sont conçues notamment pour approcher la dose maximale avant apparition d'une toxicité et estimer une posologie acceptable pour les essais à venir, relever les effets toxiques les plus fréquents, déterminer les principaux éléments de la pharmacocinétique.

L'efficacité du médicament ne figure pas dans les objectifs principaux de ce type d'études, qui sont d'ailleurs en général menées chez des personnes en bonne santé (dits "volontaires sains"), sauf quand ces substances sont déjà connues pour être très toxiques, comme les anticancéreux. Des patients, en situation

d'impasse thérapeutique, sont alors sollicités pour participer aux essais de phase I.

Les essais de phase II. Les essais dits de phase II sont les premiers essais qui visent à évaluer en priorité l'efficacité d'un médicament sur quelques dizaines de patients. Il s'agit d'abord d'essais non comparatifs, puis d'études de doses comparatives ou des essais comparatifs sur un petit nombre de patients. Ils ont pour objectifs de cerner le protocole d'administration, le profil d'effets indésirables, le type de patients dont l'état de santé serait susceptible d'être amélioré par le médicament, etc. Ces essais de phase II sont dits exploratoires.

Les essais de phase III. Les essais dits de phase III sont conçus pour évaluer la balance bénéfices-risques d'un médicament dans une population définie. Ils sont le plus souvent comparatifs, versus un autre médicament ou versus placebo et menés sur un effectif plus important que les essais de phase II.

Les essais de phase III sont souvent les essais qui apportent le plus de données utiles pour évaluer la balance bénéfices-risques d'un nouveau médicament lors de l'analyse de son dossier initial d'évaluation.

Les essais de phase IV. Les essais dits de phase IV sont réalisés après commercialisation du médicament dans une situation clinique voisine de celle liée à l'AMM. Ils ont pour objectif affiché d'optimiser son utilisation. Mais souvent, il s'agit surtout de communication autour du médicament et de création d'habitudes de prescription.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (396) : 783.

Sources. "Les différentes phases du développement clinique d'un médicament, en bref" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (377) : 180.

Analyses a posteriori : seulement génératrices d'hypothèses

Dans un essai clinique, certaines analyses statistiques ne sont pas prévues lors de la conception du protocole de l'essai, mais décidées a posteriori, au vu de certains résultats. Par exemple, des analyses qui concernent des sous-groupes de patients. Ces analyses, dites exploratoires, sont utiles pour générer des hypothèses. Elles n'apportent pas à elles seules des informations de fort niveau de preuves.

En effet, vu le grand nombre de données collectées sur les participants à un essai clinique, il n'est pas étonnant qu'une coïncidence fortuite donne l'impression qu'un résultat soit associé à une caractéristique particulière. Ainsi, par exemple, dans un essai chez des

patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, être du signe zodiacal du scorpion a été associé à une plus grande efficacité de la thrombolyse...

Quand d'autres arguments rendent l'association observée vraisemblable, le résultat de l'analyse a posteriori n'est pas une preuve de ce lien, mais il contribue à générer une hypothèse plausible à étudier de plus près et parfois à prendre en compte, malgré le doute.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (400) : 113.

Sources. Prescrire Rédaction "Remue-Ménages. Sans a priori" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (328) : 84. • Prescrire Rédaction "Gare aux analyses en sous-groupes a posteriori" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (263) : 487.

Effets indésirables mal rapportés dans les essais

Une équipe française a recensé les essais cliniques comparatifs randomisés ayant évalué des traitements médicamenteux ou non dans la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrose de la hanche ou du genou, et publiés entre janvier 1999 et janvier 2005, à partir de la base de données bibliographiques Medline et du registre des essais cliniques Cochrane (1).

193 publications ont été analysées, dont 61,7 % concernaient des traitements médicamenteux et 38,3 % des traitements non médicamenteux. 55 publications, soit 28,5 % des comptes rendus, ne rapportaient pas les effets indésirables : 13,5 % des essais cliniques de médicaments, versus 52,7 % des essais cliniques d'autres traitements ($p < 0,001$).

La méthode de recueil des effets indésirables n'a pas été rapportée dans 51,3 % des comptes rendus, les arrêts de traitements liés à un événement indésirable

n'ont pas été rapportés dans 32,6 % des comptes rendus, la gravité dans 57 %.

En rhumatologie comme ailleurs, l'évaluation de la balance bénéfices-risques est faussée quand les auteurs de comptes rendus des essais cliniques favorisent l'exposé de bénéfices statistiquement significatifs, et tronquent l'exposé du recueil et de l'analyse des effets indésirables (2).

Les patients et les soignants méritent pourtant mieux.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267) : 829.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Ethgen M et coll. "Reporting of harm in randomized, controlled trials of nonpharmacologic treatment for rheumatic disease" *Ann Intern Med* 2005 ; **143** (1) : 20-25.

2- Prescrire Rédaction "Effets indésirables mal rapportés dans les essais" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (218) : 439.

Études cas/témoins : exploration du lien entre un trouble et un facteur d'exposition

Une étude cas/témoins compare un groupe de personnes atteintes d'un trouble (les "cas") à un groupe de personnes non atteintes de ce même trouble (les "témoins"). À partir de ces deux groupes, un lien statistique est recherché entre le trouble et un facteur d'exposition (par exemple, un médicament ou un polluant) ou une caractéristique (par exemple, naissance prématurée ou calvitie).

La "force" du lien entre le trouble qui définit les cas et le facteur d'exposition est quantifiée grâce au rapport de cotes (alias odds ratio en anglais). Il existe un lien statistiquement significatif entre le trouble qui définit les cas et le facteur d'exposition lorsque l'intervalle de confiance du rapport de cotes ne comprend pas la

valeur 1. Un intervalle de confiance large indique une faible puissance de l'étude.

L'interprétation du lien statistique mis en évidence entre le trouble et le facteur d'exposition est difficile. D'une part, ce lien est parfois la conséquence d'un défaut méthodologique de l'étude cas/témoins, tel que : un défaut dans la définition des cas ou dans le choix des témoins ; ou la non-prise en compte des facteurs de confusion. D'autre part, ce lien statistique n'est pas une preuve de lien causal.

Pour être valablement interprétés, les résultats d'une étude cas/témoins sont à mettre en perspective avec le contexte de l'étude et l'état des connaissances.

©Prescrire

Résumé tiré de : *Rev Prescrire* 2013 ; 33 (361) : 863-866.

Des techniques efficaces pour augmenter le recueil de données d'effets indésirables

● **Plusieurs expériences probantes en France pour l'amélioration du recueil des effets indésirables en pharmacovigilance et de la connaissance des médicaments.**

Les effets indésirables des médicaments altèrent la qualité de vie des patients, multiplient ou prolongent les séjours à l'hôpital, et augmentent la mortalité (1). La surveillance des effets indésirables des médicaments après autorisation de mise sur le marché et commercialisation, repose beaucoup sur la notification spontanée par les professionnels de santé. La sous-notification est en général très importante (1).

4 initiatives visant à augmenter le recueil de données d'effets indésirables menées par 2 centres régionaux de pharmacovigilance ont été présentées aux Journées de pharmacovigilance : repérer systématiquement tous les effets indésirables des patients consultant aux urgences ; utiliser le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) ; mobiliser un assistant de recherche clinique (ARC) (2à5).

15 % des patients d'un service d'urgences. Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse a étudié tous les dossiers médicaux de patients admis dans un service d'urgences du 1^{er} novembre 2008 au 30 avril 2009 (2). 103 patients sur 653 (15,8 %) ont subi 183 effets indésirables, impliquant 179 médicaments. L'effet indésirable était présent avant l'hospitalisation dans 88 % des cas (2).

Les troubles d'origine médicamenteuse les plus fréquents avant hospitalisation ont été des confusions, des désorientations (7 %), des hypotensions artérielles (7 %), des chutes (6 %), des nausées, des vomissements (5,5 %).

Les médicaments les plus souvent impliqués ont été des antibiotiques (11 %), des antidépresseurs (10 %), des antalgiques (10 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (9,3 %). Dans 14 % des dossiers, une surdose a été mise en évidence, le plus souvent avec des anti-vitamine K ; dans 17 % des dossiers une interaction médicamenteuse a été à l'origine de l'effet indésirable.

Une quarantaine de morts en un an dans un autre service d'urgences. Le Centre régional de pharmacovigilance de Rouen a sensibilisé les médecins urgentistes à la pharmacovigilance. Ensuite, l'équipe de pharmacovigilance a recueilli les notifications d'effets indésirables identifiés par les soignants des urgences du Centre hospitalo-universitaire (CHU) du 1^{er} juillet 2008 au 30 juin 2009 (3).

174 cas d'effets indésirables graves ont été repérés, chez 77 femmes et 97 hommes âgés de 21 ans à 92 ans. Dans 87 % des cas, il s'agissait d'hémorragies (59 intracrâniennes, 44 digestives ; 17 hématomes profonds ; 13 saignements périphériques, avec anémie dans 6 cas).

44 patients sont morts, avec une relation possible ou probable avec l'effet indésirable (3).

35 % de cas en plus grâce à l'exploitation du PMSI. Le PMSI a été utilisé pour identifier des effets indési-

rables chez des enfants en 2008 au CHU de Toulouse (4). 135 codes de la classification internationale des maladies relatifs à des effets indésirables médicamenteux ont été sélectionnés, en excluant les codes "fièvre" et "agranulocytose après traitement par chimiothérapie" sans admission en soins intensifs. Les données ont été comparées à celles de la base nationale de pharmacovigilance.

Le PMSI a permis d'identifier 13 autres dossiers d'enfants ayant subi un effet indésirable (dont 85 % d'effets graves) en plus des 38 dossiers existant dans la base de pharmacovigilance pour la même population et la même période : soit 35 % de dossiers supplémentaires (4).

Deux fois plus de notifications grâce à un assistant de recherche clinique. Un assistant de recherche clinique (ARC) a été recruté pour solliciter la notification des effets indésirables, d'abord dans des hôpitaux généraux dans 2 départements de Midi-Pyrénées, puis dans 3 autres départements de Midi-Pyrénées (5). Le taux de notifications spontanées de base et après intervention de l'assistant rapporté au nombre de lits d'hospitalisation a été comparé entre 2 périodes (1 an avant le début de l'étude et de 2006 à fin 2009).

Au total, l'assistant de recherche clinique a recueilli 688 notifications dont 2 décès. Le nombre brut des signalements a été multiplié par 2, de façon statistiquement significative, entre 2007 et 2008. L'augmentation a persisté après la fin de l'étude (5).

En pratique : une pharmacovigilance active pour une meilleure connaissance des effets indésirables. Ces 4 initiatives montrent que diverses techniques simples augmentent efficacement le recueil de données et la connaissance des effets indésirables des médicaments. De quoi améliorer la qualité des soins.

Et cela sans financement par les firmes pharmaceutiques.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (325) : 826.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Écouter les patients enrichit la pharmacovigilance" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (297) : 506-507.
- 2- Castel M et coll. "Incidence of adverse drug reactions in a post emergency department of an university hospital" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; 24 (suppl. 1) : 73 (abstract 351) : version complète 1 page.
- 3- Gaillon G et coll. "One year surveillance of drugs adverse effects in the adult emergency department (ed) of an university hospital" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; 24 (suppl. 1) : 77 (abstract 368).
- 4- Ramjaun Z et coll. "Use of the hospital medical information system database (PMSI) to identify adverse drug reactions in a pediatric university hospital" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; 24 (suppl. 1) : 78 (abstract 375) : version complète 1 page.
- 5- Gony M et coll. "How to improve reporting of adverse drug reactions from hospitals : the results of the pilot study of the French Pharmacovigilance over a three-year period" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; 24 (suppl. 1) : 81 (abstract 391) : version complète 1 page.

Intérêt de la notification par les patients

● **Deux études ont montré qu'en France aussi la notification des effets indésirables par les patients apporte des données complémentaires à celles des professionnels de santé.**

En Europe, en 2010, seulement quelques pays prevoient la possibilité pour les patients de notifier directement les effets indésirables, alors que plusieurs études menées aux Pays-Bas et au Royaume-Uni ont montré une complémentarité de la notification par les patients et les professionnels de santé (1,2,3).

Des effets indésirables non recensés par les médecins. Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse a comparé des déclarations de patients aux dossiers médicaux (4). L'étude a été menée chez 100 patients, dont 79 % de femmes, âgés en moyenne de 55 ans, ayant consulté en médecine interne entre le 1^{er} février 2009 et le 30 juillet 2009. Un questionnaire complété par le patient a été comparé au dossier médical.

75 % des patients ont signalé au moins un effet indésirable. 38 % des effets indésirables avaient été

notés dans le dossier médical. Selon les médecins du service, dans 2 % des cas ces effets indésirables auraient dû être signalés aux centres régionaux de pharmacovigilance.

Les effets indésirables rapportés par les patients et les médecins ont été différents. Les médecins ont tendu à rapporter davantage les effets indésirables graves (4).

Un interrogatoire dirigé pour aider les patients à signaler les effets indésirables. Le service de pharmacologie de Toulouse a mené une étude chez des malades traités pour une maladie de Parkinson. 98 patients dont 60 hommes, de 67 ans d'âge moyen, ont été recrutés dans les services de neurologie des centres hospitalo-universitaires de Toulouse et de Bordeaux (5). Chaque malade a d'abord été invité à décrire les effets indésirables qu'il a ressentis. Puis un interrogatoire dirigé a utilisé une liste prédéfinie d'effets indésirables connus des médicaments antiparkinsoniens.

64 % des effets indésirables identifiés par l'interrogatoire dirigé n'avaient pas été rapportés spontanément lors de l'entretien libre. Les patients atteints récemment de la maladie de Parkinson ont davantage rapporté

spontanément des effets indésirables, de façon statistiquement significative, que les patients atteints depuis longtemps. La sévérité de l'effet indésirable n'a pas entraîné davantage de déclarations spontanées (5).

En pratique. Ces études montrent la complémentarité de la notification par les patients et les médecins.

D'une part, une faible partie seulement des effets indésirables signalés par les patients sont pris en compte par les médecins ; d'autre part, les médecins tendent à rapporter davantage les effets graves et identifient des effets indésirables que les patients ne signalent pas spontanément.

Ces études confirment aussi que des moyens simples permettent de mieux recueillir le point de vue des patients.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (325) : 825.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Écouter les patients enrichit la pharmacovigilance" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (297) : 506-507.
- 2- Prescrire Rédaction "Écouter les patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 578.
- 3- Prescrire Rédaction "Effets indésirables : la notification directe par les patients est utile" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (253) : 621-622.
- 4- Debordeaux F et coll. "Characteristics of adverse drug reactions reported by patients : which differences with doctor's reports" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; **24** (suppl 1) : **90** (abstract 433).
- 5- Perez-Lloret S et coll. "Do Parkinson's disease patients disclose adverse drug reactions spontaneously" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; **24** (suppl. 1) : **5** (abstract 24) : version complète 12 pages.

Savoir trouver des informations à jour sur les effets indésirables

Les informations sur les effets indésirables des médicaments sont éparpillées et rarement mises en valeur. Pourtant, de nouvelles données sont disponibles au fur et à mesure que les médicaments sont utilisés. Les sources sont extrêmement nombreuses : comptes rendus publiés d'essais cliniques, d'études spécifiques d'un effet indésirable, de séries de cas, d'observations détaillées ; signalements divers, dont les notifications spontanées aux services de pharmacovigilance ; publications et rapports des services de pharmacovigilance dans le monde ; etc.

La surveillance de toutes ces sources est lourde et complexe. Mieux vaut s'appuyer en pratique sur quelques sources synthétiques régulièrement actualisées sur les effets indésirables des médicaments. De notre point de vue, les plus fiables sont : *Prescrire* (par l'Application Prescrire ou www.prescrire.org sur abonnement), l'ouvrage de pharmacologie clinique Martinale The complete drug reference (www.medicinescomplete.com sur abonnement), et le British National Formulary (BNF) (www.medicinescomplete.com sur abonnement).

Les résumés des caractéristiques (RCP) des médicaments sont des sources d'information complémentaires. Ils sont rédigés en vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais leur rédaction est parfois ancienne. L'information sur les effets indésirables et les précautions d'emploi est éventuellement modifiée, ensuite, sur décision des autorités de santé. La procédure qui conduit à modifier les RCP prend souvent plusieurs années. Ces RCP sont accessibles, pour un certain nombre seulement, dans le Répertoire des spécialités pharmaceutiques du site de l'Agence fran-

çaise des produits de santé (ANSM) (www.ansm.fr, en français, gratuit (a)), et pour d'autres sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA) (www.ema.europa.eu, site en anglais, document en français, gratuit (b)).

Le dictionnaire Vidal rassemble les RCP de la majorité des médicaments commercialisés en France, à condition d'un accord entre les firmes les commercialisant et l'éditeur.

Les informations concernant les médicaments autorisés en Suisse sont accessibles sur le site du Compendium suisse des médicaments (www.kompendium.ch). Celles concernant les médicaments autorisés en Belgique le sont sur le site de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.fagg-afmps.be).

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 587.

a- En mai 2017, sur le site de l'ANSM, pour obtenir un RCP ou une notice d'un médicament, cliquer sur "Services" puis sur "Répertoire des médicaments". Après avoir saisi le nom commercial du médicament (spécialité) ou de la substance, choisir le type de document souhaité.

b- En mai 2017, sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA), cliquer sur "Find medicine", puis sur "Human medicines", puis chercher le médicament par ordre alphabétique en cliquant sur la première lettre ou par la saisie du nom commercial du médicament ou du nom de la substance ("Keyword search"). Cliquer sur le nom du médicament, puis sur l'onglet "Product information", et choisir la langue pour obtenir un document qui regroupe diverses annexes, dont le RCP et la notice.

Réorganisation de la pharmacovigilance européenne

Une nouvelle réglementation réorganisant la pharmacovigilance au niveau européen a été adoptée fin 2010, puis modifiée en 2012 suite au désastre Mediator.

Les propositions initiales de la Commission européenne, rendues publiques en 2008, préparaient une régression majeure de la protection de la population européenne, notamment en facilitant des autorisations de mise sur le marché plus précoces de médicaments.

La mobilisation de la société civile a permis des améliorations apportées par les députés européens et soutenues par les ministres de la santé des États membres.

Le rôle du nouveau Comité européen de pharmacovigilance (en anglais Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) a été renforcé.

Dans tous les États membres, les patients ont le droit de notifier des événements indésirables directement aux autorités sanitaires.

Les obligations de transparence des agences et l'information du public sur les effets indésirables ont été renforcées.

Cependant, une régression majeure persiste : la place centrale donnée aux firmes dans le recueil et l'interprétation des notifications d'effets indésirables, malgré leur conflit d'intérêts.

Il est demandé aux firmes d'enregistrer elles-mêmes les notifications d'effets indésirables, dont elles ont connaissance, dans une méga-base européenne de données (Eudravigilance), sans passer par les agences.

Les firmes restent chargées de produire « *une évaluation scientifique du rapport bénéfices/risques* » de leur médicament dans le cadre des rapports périodiques d'évaluation bénéfices-risques qu'elles doivent remettre aux agences du médicament. Ces rapports sont analysés par deux États membres pour l'ensemble de l'Union européenne (un rapporteur et un co-rapporteur) en vue d'une prise de décisions harmonisées. Mais ces décisions se prennent sur la base de données préanalysées par les firmes.

De plus, le paiement de redevances à l'Agence européenne du médicament par les firmes en échange de ces évaluations crée une relation de dépendance financière.

En 2012, suite au désastre Mediator^o en France, quelques mesures modestes ont complété la réglementation européenne adoptée fin 2010. Il s'agissait surtout d'harmoniser les décisions prises en urgence par les États pour des motifs de pharmacovigilance.

La nouvelle législation européenne a été transposée en droit français notamment par la loi dite de "Sécurité

du médicament" adoptée fin 2011 et par ses décrets d'application.

Dans chacun des États membres, les autorités sanitaires régionales et nationales ont un rôle important à jouer pour faire remonter les signaux de pharmacovigilance vers les instances décisionnelles européennes. Et pour une pharmacovigilance forte, mobiliser les soignants, les patients et leur entourage pour notifier est crucial.

Enfin, il ne faudrait pas que le développement d'une approche quantitative et centralisée conduise à exclure l'analyse clinique et pharmacologique des notifications spontanées par des équipes indépendantes, notamment dans les centres de pharmacovigilance.

Malgré une sous-notification importante, les notifications spontanées restent le fondement de la pharmacovigilance. Quand leur spécificité est grande, une petite série de cas correctement documentés peut suffire à alerter.

En France, notifier aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) permet une analyse qualitative des signaux de pharmacovigilance, afin de les faire passer du terrain à l'instance décisionnelle nationale, l'Agence française des produits de santé (ANSM). Avec ces éléments, l'Agence française peut alors protéger les patients en prenant des mesures de son ressort ou en déclenchant une procédure européenne.

Quand une décision nationale concerne un médicament commercialisé dans plusieurs États membres de l'Union européenne, une procédure d'"harmonisation" aboutit à une décision prise au niveau communautaire, valable pour l'ensemble des États membres. Ainsi, certaines décisions permettant de protéger la population de l'ensemble des États membres résultent d'une alerte donnée par un État membre. Inversement, d'autres décisions européennes peuvent contraindre des agences nationales à accepter le retour sur le marché de médicaments dont elles avaient demandé le retrait pour protéger la population.

Les négociations avec les autres États membres, l'Agence européenne du médicament (EMA) et la Commission européenne nécessitent d'apporter des données solides : raison de plus pour disposer d'une base de données de pharmacovigilance nationale performante, dont le contenu soit publiquement accessible, ce qui n'est pas encore le cas en France en 2014. Raison de plus aussi pour les soignants et les patients de notifier les effets indésirables pour alimenter les bases de données nationale et européenne.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2014 ; 34 (369) : 536-544 et *Rev Prescrire* 2014 ; 34 (371) : 692-697.

« Œuvrer, en toute indépendance, pour des soins de qualité, dans l'intérêt premier des patients (...) » (article 1 des statuts de l'Association Mieux Prescrire).

Cette édition 2017 du "Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique" a été réalisée avec l'ensemble des moyens de l'équipe Prescrire.

Responsable de cette édition 2017 : Anne Aubert

La revue **Prescrire** est un mensuel publié par l'Association Mieux Prescrire, organisme de formation (n° 11 751 711 075), association indépendante à but non lucratif (loi 1901) dont le bureau est composé de : Pierre Chirac (président) ; Séverine Carré-Pétraud (vice-présidente) ; Dörte Gunthert (trésorière) ; Antoine Grandvuillemin (trésorier adjoint) ; Bernard Topuz (secrétaire général) ; Maryline Dufils-Gelgon (secrétaire générale adjointe).

Directeur de la publication Pierre Chirac

Directeur éditorial Bruno Toussaint • **Conseil éditorial** José Aguilar, Séverine Carré-Pétraud, Pierre Chirac, Valentine de Belleruche, Hélène Merlin, Jérôme Robert, Jérôme Schlafer • **Secrétariat de direction** Martine Divet, Jade Pépin • **Développement** Shirley Decupère avec Lucie Alexandre, Candice Cugnot, Élise Dezothez, Bernardin Dilou, Sarah Humbert et Vanessa Sumyuen • **Ressources humaines** Valentine de Belleruche avec Laetitia Luyeye Kinioko et Huynh Dieu Nguyen • **Comptabilité** Tanguy Goblet avec Fabrice Chane-Yock • **Services généraux, accueil, expédition** Astou Badji, Séverine Bégnes, Ibrahima Daffé, "Il est cinq heures" • **Diffusion et Relations Abonnés** Christine Barraud avec Aleksandra Debon, Cécile Gai, Corinne Kramer, Patricia Médioni, Cécile Monteil et Stéphanie Traca ; plateforme technologique B&C Technologies • **Infomatique** Xavier Martin-Legeay avec Amaury Guern et Frédéric Jouzel ; Apogea, DevPartner, Dokeos, les Artisans numériques, PFL consulting, Samu-Informatique, Tirème, Ze Team • **Direction artistique** Martine Talent • **Atelier de PAO** Nathalie Cappelletti avec Nolwenn Benmeziane, Sandrine Guillaume, Geneviève Lamagdelaine, Sandrine Praud, Jennifer Ribeiro-Marta • **Mise en pages multimédia** Sandrine Praud

Les membres de la Rédaction signent chaque année une déclaration personnelle d'absence de conflit d'intérêts, en cohérence avec la Charte "Non merci..." ; ils sont libres de tout intérêt contraire aux objectifs de l'Association Mieux Prescrire (déclaration et charte sont en libre accès sur le site internet www.prescrire.org). Publier des synthèses fiables, adaptées aux besoins, faciles à utiliser, nécessite des procédures d'élaboration complexes dont les membres de la Rédaction sont les initiateurs et les maîtres d'œuvre. Ils définissent les objectifs, coordonnent les travaux de documentation, d'écriture et d'expertise, organisent les contrôles de qualité internes et externes, et mettent au point la mise en forme finale des textes. Chaque projet est soumis, avant publication, à la critique de nombreux relecteurs.

Responsables de la Rédaction Jérôme Schlafer (généraliste) et Séverine Carré-Pétraud (pharmacien) • **Conseil rédactionnel** José Aguilar, Marie Babin, Pierre Chirac, Antoine Grandvuillemin, Philippe Mura • **Secrétariat de la Rédaction** Christelle Sissokho avec Hélène Declercq • **Rédacteurs responsables de rubrique** : Rayon des nouveautés Éric Cerqueira (pharmacien) ; Florence Chapelle (pharmacien) ; Nathalie Deleau (pharmacien) ; Antoine Grandvuillemin (pharmacien) • **Vigilances** Élisabeth Veyriac (pharmacologue) avec Sophie Ginolhac (pharmacien) et Céline Roussel (pharmacien) • **Stratégies** Marie Babin (médecin biologiste) ; Juliette Barthe (généraliste) ; Aurélie Delépine (médecin) ; Marc Legrelle (diabétologue) • **Premiers Choix Prescrire** Céline Martin (pharmacien) ; Philippe Mura (médecin) • **Signes à la loupe** José Aguilar (médecin) • **Fiches Infos-Patients** Christine Guilbaud (pharmacien) • **Ouvertures** Clarisse Briand (santé publique) ; Pierre Chirac (pharmacien) ; Bénédicte Connault (médecin) • **Lu pour vous** Pierre Frouard (généraliste) • **Au crible** Marine Barillot (pharmacien) • **Histoire(s)** Hélène Frouard (historienne) • **Prescrire en Questions** Cécile Poilpré (pharmacien) • **Forum** Odile Burrus (infirmière) avec Jérôme Robert • **Cogitations** José Aguilar (médecin) • **Test de lecture** Christian Bouret (généraliste) • **Take it easy** Christophe Kopp (généraliste) • **Utiliser Prescrire** Hélène Merlin (pharmacien) • **Rédaction** Nadine Aidan (chirurgien dentiste) ; Laurence Aimard (ingénieur agronome) ; Anne Americh (pharmacien) ; Anne Aubert (pharmacien) ; Karine

Begnaud (pharmacien) ; Éric Bel (pharmacien) ; Delphine Bourneau-Martin (pharmacien) ; Sophie Chalons (pharmacien) ; Nolwenn Clec'h (communication) ; Michel Coletti (généraliste) ; Thomas Declercq (pharmacien) ; Nina Degrell (pharmacien) ; Claude Demange (pharmacien) ; Frédérique Digonnet (pharmacien) ; Jean Doubovetzky (généraliste) ; Houria Farhi (médecin) ; Philippe Gabrié (médecin) ; Ghyslaine Galhaud-Costes (pharmacien) ; Julien Gelly (généraliste) ; Marie-France Gonzalvez (pharmacien) ; Jean-Pierre Gribreauval (droit médical) ; Dörte Gunthert (gériatre) ; Béatrice Guyard-Boileau (gynéco-obstétricien) ; Ayah Hakim (pharmacien) ; Mélanie Hardy (pharmacien) ; Sébastien Hardy (pharmacien) ; Ghislaine Henry (généraliste) ; Olivier Huyghe (pharmacien) ; Aurélie Jamet (pharmacovigilance) ; Jérôme Jean (infirmier) ; Fabienne Jourdan (urgentiste) ; Jacques Juillard (médecin) ; Philippe Lecocq (interniste) ; Laurence Le Quang Trieu (pharmacien) ; Sophie Legerot (pharmacien) ; Cécile Loubeyre-Unique (pharmacien) ; Nadjat Loumi (pharmacologue) ; Odile Martinet (gériatre) ; Marie-Anne Mengeot (journaliste) ; Gilles Mignot (pharmacologue) ; Denis Millières-Lacroix (généraliste) ; Laure Misrahi-Guillaume (pharmacien) ; Agnès Monchovet-Godard (généraliste) ; Didier Morère (pharmacien) ; Évelyne Mouret (pharmacien) ; Clotaire Nanga (pharmacien) ; Angelina Nguyen-Tramond (médecin) ; Jean-Pierre Noiry (généraliste) ; Ann Pariente (médecin) ; Sandrine Parmentier (sociologue) ; Eve Parry (pharmacien) ; Sophie Pilon (pharmacien) ; Pauline Quillet (pharmacien) ; Jean-Yves Rolland (chirurgien dentiste) ; Bernard Rueff (médecin) ; Paul Scheffer (sciences de l'éducation) ; Philippe Schilliger (médecin) ; Étienne Schmitt (pharmacien) ; Bernard Topuz (médecin) ; Florence Vandeveld (pharmacien) ; Maryse Véron (infirmière) ; Cyril Vidal (chirurgien dentiste) ; Caroline Vincent (pharmacien) • **Finitions** Christine Badiane avec Sophie Bel ; Philippe Adrien ; Angèle Bouquet ; Alain Burtcher ; Mélanie Hardy ; Natacha Marpillat ; Annie Péresse ; Olivier Rozand • **Documentation firmes et agences** Olivier Huyghe avec Karine Begnaud, Thomas Declercq, Sophie Ginolhac, Ayah Hakim, Cécile Loubeyre-Unique, Samia Nabi • **Documentation générale** Marine Barillot, Cécile Loubeyre-Unique, Minata Traoré, avec Astou Badji, Nathalie Hayes, et Hortense Sanon • **Illustration** Olivier Huyghe • **Illustrateurs** José David ; Léa Lord ; Alain Savino • **Indexation** Mélanie Hardy, Hélène Merlin avec Sandrine Parmentier, Laurence Le Quang Trieu • **Application** Hélène Merlin • **Adaptation Belgique et Suisse** Sophie Chalons avec Marie-Louise Bouffloux, Catherine Smolders (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé), et Catherine Delafontaine (pharmaSuisse) • **Prescrire International** Christophe Kopp ; Christine Badiane ; Karen Albrecht ; traduction : David Young ; Helen Genevier ; Ros Schwartz ; David Wynford-Thomas • **Traduction** Marie-Andrée Bernard ; Annick Pijnenburg ; Karin Raton ; Eva Stille • **Sites internet** Karen Albrecht • **Actions publiques** Florence Vandeveld avec Teresa Alves, Pierre Chirac, Olivier Huyghe, Rita Kessler, Christophe Kopp • **Groupes de relecteurs** Nadine Aidan et Christine Guilbaud • **Correspondance avec les Abonnés** Anne Americh, Nolwenn Clec'h, Annie Péresse, Jérôme Robert avec Cécile Monteil • **Autres contributions** Catherine Alexandre ; Aldo Fari ; Martine Lalande ; Karelle Le Gleut ; Chantal Oliéric ; Christine Piette ; Didier Rod ; Agnès Sommet • **Formations et Amélioration des pratiques professionnelles** Conseillers pédagogiques : Frédérique Digonnet avec Philippe Schilliger • **Responsables pédagogiques** Anne Aubert ; Christian Bouret ; Maryse Véron • **Organisation** Hélène Merlin • **Ateliers Médicaments en Questions et Question de Pratiques** Éric Bel • **Évaluation** Sandrine Parmentier • **Agréments** Ghyslaine Galhaud-Costes • **Programme Éviter l'Évitable** Marie-France Gonzalvez et Étienne Schmitt avec Thomas Declercq, Éric Galam, Josette Vallée



Prescrire participe activement à l'ISDB, réseau international de revues de formation en thérapeutique indépendantes des firmes. Site internet : isdbweb.org

La revue Prescrire

Copyright : (ISSN 0247-7750) Dépôt légal à parution Commission paritaire CPPAP n° 0322 G 81662

Siège : 83, boulevard Voltaire 75011 Paris France
Tél. : (+33)(0)1 49 23 72 80 - Fax : (+33)(0)1 47 00 33 20

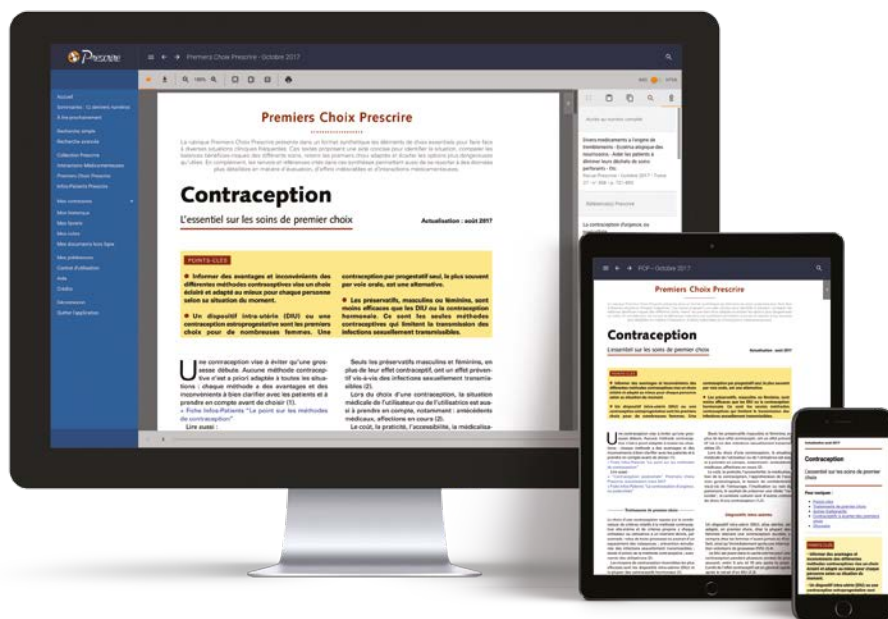
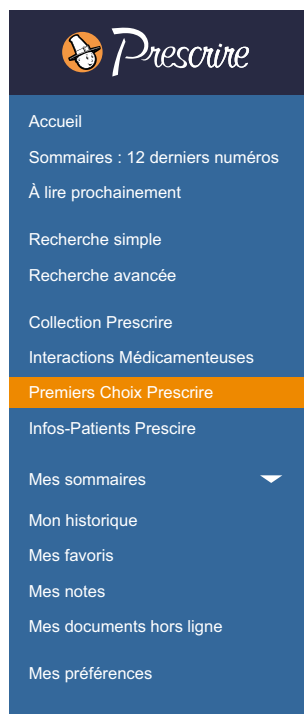
Courriel : contact@prescrire.org

Adresse postale : Prescrire, 83 boulevard Voltaire
75558 Paris Cedex 11 France

www.prescrire.org

Reproduction interdite, sauf pour les abonnés individuels dans le cas d'une diffusion limitée, en petit nombre, à but non commercial. Autres cas : solliciter l'accord écrit de la Direction.

Découvrez l'Application Prescrire



ou sur www.prescrire.org
pour ordinateur



Une application personnalisée

- Avec la fonction **Mes favoris**, regroupez, dans un seul et même endroit, une sélection de textes Prescrire, sur une thématique choisie, pertinente pour votre activité professionnelle ;
- Repérez facilement et rapidement, dans chaque nouveau numéro, les textes particulièrement susceptibles de vous intéresser dans **Mes sommaires** (soins aux personnes âgées ; à l'officine ; etc.) ;
- **Mon historique** retrace l'historique des recherches que vous avez effectuées sur l'Application et permet de retrouver instantanément les textes déjà consultés ;
- Attachez vos **notes personnelles** à un texte Prescrire ;
- Retrouvez votre Application personnalisée d'un poste à l'autre avec vos identifiants.

Des services digitaux au cœur de la pratique

- Un **dispositif de recherche performant** par mots-clés ou par chronologie au sein de la Collection ; ou par Mon Historique ; et aussi au sein d'un texte ;
- Une **navigation** fluide d'un texte Prescrire à ceux qui lui sont liés, depuis 2011 ;
- La fonction **copier-coller** par sélection au sein d'un texte Prescrire ;
- Et bien d'autres.

Rendez-vous sur www.prescrire.org/abonnement
pour plus d'informations