



. Médicaments et conduite automobile

L'Agence des produits de santé a récemment diffusé une mise au point sur Médicaments et conduite automobile (disponible à l'adresse afssaps.sante.fr), à l'occasion de la mise en place des nouveaux pictogrammes. L'ancien pictogramme (triangle bordé de rouge avec une voiture noire au centre), mis en place en 1999, était apposé sur les boîtes de médicaments pouvant entraîner un risque lors de la conduite (médicaments pouvant entraîner des troubles de la vigilance et de l'attention, de la vision, du comportement, des troubles de l'équilibre, etc.). Environ un médicament sur 3 avait ce pictogramme, d'où un risque de banalisation, d'autant plus qu'aucune information n'avait accompagné la sortie de ce pictogramme. La nouvelle classification repose sur une gradation du risque en 3 niveaux.



Toutes les classes de médicaments n'ont pas été analysées dans un premier temps. Seules 13 classes figurent dans cette mise au point, mais représentent la plupart des médicaments à risque (neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs, médicaments du diabète, antihistaminiques systémiques, médicaments du rhume et de la toux, antiémétiques et antinauséux, médicaments ophtalmologiques, antidépresseurs, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, anesthésiques, regroupent plus de 330 principes actifs). En 2006, d'autres classes thérapeutiques devraient être analysées et la liste des médicaments à risque potentiel complétée par un autre arrêté.

Précisons que ces recommandations s'appliquent à la conduite au sens large (y compris le vélo, la trottinette, les rollers ou le tricycle) mais également à toutes les activités (professionnelles ou de loisir) qui nécessitent attention et précision.

En termes de responsabilité, il est recommandé de noter dans le dossier médical que le malade a été informé des risques (cf. Loi du 4 mars 2002 qui précise l'obligation d'informer sur les traitements et leurs risques). Cependant, le conducteur a une responsabilité directe qui l'engage à suivre l'avis médical reçu.

Françoise Haramburu

. Prémédication

La sortie des nouveaux pictogrammes et la modification de voie d'administration de l'hydroxyzine (voir *Infos* n° 80, septembre 2005) est l'occasion de réfléchir aux prémédications «antiallergiques» ou autres. Lorsqu'une prémédication est faite en consultation externe à l'hôpital ou dans un cabinet médical, penser à prévenir le malade qu'il ne doit pas conduire en sortant. Penser aussi que l'administration d'un antihistaminique H1 ne doit pas être systématique, mais fonction du terrain. Par ailleurs, la voie orale est souvent aussi efficace qu'une voie injectable, avec des risques moindres.

F.H.

. Carbamazépine / oxcarbazépine et atteintes cutanées réagir vite

Cinq à 20% des sujets qui débutent un traitement par carbamazépine présentent une éruption cutanée, le risque étant majoré par une posologie initiale trop élevée. Il s'agit le plus souvent d'une éruption bénigne, érythémateuse ou maculopapuleuse. Cependant, toute éruption survenant au cours d'un traitement par carbamazépine est à considérer avec prudence. En effet, l'évolution vers une atteinte cutanée

particulièrement grave (dermatite exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) est possible. Une éruption peut aussi constituer un des premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité. Ce syndrome d'hypersensibilité survient généralement au cours des huit premières semaines de traitement et comporte classiquement, outre une éruption cutanée, une fièvre, des adénopathies, une hépatite, une éosinophilie, des arthralgies □ il peut se compliquer d'une défaillance polyviscérale touchant reins, poumons, cœur, foie, moelle osseuse. Un diagnostic précoce est primordial, certainement favorisé par une bonne information du malade : toute éruption ou autre symptôme évocateur d'une réaction d'hypersensibilité (fièvre, hyperéosinophilie, adénopathies) doit amener à consulter le plus rapidement possible. L'arrêt de la carbamazépine est alors indispensable. L'oxcarbazépine, principalement métabolisée en dihydroxycarbamazépine, a les mêmes effets indésirables que la carbamazépine et de ce fait est à proscrire. Le remplacement de la carbamazépine par de la phénytoïne ou du phénobarbital (anticonvulsivants aromatiques) est à envisager avec prudence compte tenu du risque de réactions croisées.

Deux cas qui nous ont été signalés récemment viennent illustrer ces propos □ un homme de 48 ans, traité par carbamazépine et bromazépam pour troubles bipolaires a présenté 4 semaines après le début du traitement par carbamazépine des érosions buccales et une éruption érythémato-papuleuse prurigineuse sur les pieds. Malgré l'extension rapide de l'éruption aux membres et à l'abdomen, l'apparition d'une dyspnée et de frissons, le traitement a été poursuivi. La carbamazépine n'a été arrêtée que 10 jours après l'apparition des premiers signes, lors d'une hospitalisation pour syndrome de Stevens-Johnson. L'autre cas concernait un garçon de 13 ans ayant une épilepsie partielle complexe généralisée depuis l'âge de 4 ans et hospitalisé pour éruption érythémateuse diffuse, fièvre, vomissements, éosinophilie à 1170/mm³ et syndrome inflammatoire. Ce tableau, apparu dans les heures suivant la réintroduction d'un traitement par oxcarbazépine, évoquait un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Dans ses antécédents, il y avait une allergie connue à la carbamazépine (sans plus de précision) et une réaction identique sous oxcarbazépine cinq mois auparavant...

Anne Larivière

. Paracétamol, hépatite et foie alcoolique

L'hépatotoxicité du paracétamol est bien documentée dans le cadre d'un surdosage, volontaire ou accidentel, pour des doses généralement supérieures à 10-12 grammes. En revanche, la toxicité hépatique du paracétamol à posologie supra-thérapeutique, lors d'un traitement de quelques jours sur un foie fragilisé, est moins bien connue.

Nous avons récemment eu une notification d'une hépatite fulminante sous paracétamol chez une femme de 44 ans, consommant 2 litres de vin par jour. Pour des douleurs dentaires, elle avait pris, en automédication de la codéine (320 mg/j) et du paracétamol (6,4 g/j) pendant 3 semaines. Elle est alors hospitalisée pour douleurs abdominales diffuses. Le bilan biologique montrait une cytolysé hépatique majeure (ASAT à 31 000 UI/L) et une chute du facteur V à 10%. L'évolution s'est faite vers une encéphalopathie hépatique de stade III et une insuffisance rénale oligo-anurique. La malade est décédée trois jours après l'admission d'un œdème cérébral secondaire à l'hépatite.

Chez un sujet alcoolique, l'induction du cytochrome P450 aboutit à une formation accrue du métabolite toxique du paracétamol (la N-acétyl benzoquinone imine). Par ailleurs, la carence en glutathion, fréquente dans l'alcoolisme, ne permet plus la conjugaison au glutathion, voie de secours lorsque les autres voies métaboliques sont saturées.

A.L.

Les communiqués de presse ou lettres sur certains des sujets traités dans ce numéro sont disponibles sur le site de l'Agence des produits de santé (www.afssaps.sante.fr)

Infos est disponible sur le site web du département de pharmacologie: www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr. Si vous souhaitez le recevoir par e-mail, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à □ pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments □

Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances) □

Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Tél : 05 57 57 46 58

Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex - télécopie : 05 57 57 46 60