

Principales urgences iatrogènes médicamenteuses

S. Gautier, R. Bordet, J. Caron

Les effets indésirables médicamenteux responsables d'une urgence restent une éventualité rare qui ne nécessite pas toujours une hospitalisation. Les tableaux cliniques rencontrés ne posent pas de problème diagnostique, mais leur caractère habituellement peu spécifique fait que dans certains cas une origine médicamenteuse n'est pas immédiatement évoquée, exposant ainsi à une récurrence, parfois plus grave, en cas de réintroduction du médicament. L'ambition n'est pas de traiter dans cet article l'ensemble des effets indésirables pouvant nécessiter une intervention en urgence. Il a donc été nécessaire d'effectuer des choix, guidés par l'objectif de limiter le sujet aux effets indésirables des médicaments pouvant nécessiter la mise en route de mesures thérapeutiques rapides, intervenant notamment dès la prise en charge préhospitalière du patient.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Effet indésirable ; Médicament ; Iatrogénie ; Traitement

Plan

■ Généralités	1
■ Urgences hémorragiques iatrogènes	1
Anticoagulants	1
Antiagrégants plaquettaires	2
Conduite à tenir	2
■ Urgences iatrogènes cardiovasculaires	2
Urgences iatrogènes rythmologiques	2
Urgences hémodynamiques	3
Urgences tensionnelles	4
■ Urgences allergiques	4
Choc anaphylactique	4
Œdème de Quincke	5
■ Urgences respiratoires	5
■ Urgences métaboliques iatrogènes	5
■ Urgences neuropsychiatriques	6
Crises épileptiques et états de mal épileptiques	6
Syndromes extrapyramidaux aigus	6
Syndrome sérotoninergique	7
États d'agitation	7
■ Conclusion	7

■ Généralités

Les enquêtes menées en France par les centres régionaux de pharmacovigilance ont montré que 3 % des admissions dans les hôpitaux publics étaient en rapport avec un effet indésirable médicamenteux, permettant d'estimer à 130 000/an le nombre de patients concernés [1]. On sait par ailleurs que le risque de survenue d'un effet indésirable médicamenteux est de 5 % lorsque le malade prend au moins cinq médicaments et de 40 % lorsque le nombre de médicaments dépasse 15 [2].

En pratique, en dehors de la connaissance des effets indésirables que peut entraîner un médicament, c'est la chronologie

d'apparition de l'événement indésirable par rapport à la prise médicamenteuse qui doit attirer l'attention et amener, quand c'est possible, à une enquête minutieuse sur les prises médicamenteuses du patient, notamment les plus récentes. La régression spontanée de l'événement à l'arrêt du ou des médicaments, rarement constatée dans la cadre de l'urgence en raison de la nécessité fréquente d'un traitement correcteur, peut confirmer l'origine médicamenteuse, tout comme la réapparition des symptômes au moment de la réintroduction accidentelle du médicament.

■ Urgences hémorragiques iatrogènes

Anticoagulants

Les médicaments anticoagulants peuvent induire des syndromes hémorragiques variés soulignant la nécessité d'une surveillance stricte et régulière des paramètres de la coagulation. Les accidents hémorragiques des anticoagulants, potentiellement graves et/ou mortels, sont particulièrement impliqués dans le coût de l'iatrogénie médicamenteuse en France [3].

Héparines

L'héparine non fractionnée, habituellement bien tolérée à dose préventive, a un risque hémorragique global de 9 % quand elle est utilisée à dose curative, avec un pic de fréquence des complications hémorragiques survenant au troisième jour après la mise en route du traitement. Les complications hémorragiques mortelles surviennent avec une incidence de 1 pour 1 000 traitements [4]. Les manifestations hémorragiques les plus fréquentes sont le méléna, les hématomes, les hématuries macroscopiques. Les plus graves sont les hémorragies cérébrales et rétropéritonéales. Les hémorragies cérébrales, principalement à craindre chez le sujet hypertendu et/ou âgé, ont un pronostic

particulièrement péjoratif. Les hémorragies rétropéritonéales peuvent être responsables d'un tableau de choc hypovolémique [4]. Les héparines de bas poids moléculaire, vraisemblablement en raison de leur action ciblée sur le facteur Xa, exposeraient, à doses curatives, à un risque hémorragique moindre que les héparines non fractionnées [5, 6].

Antivitamines K (AVK)

Les accidents hémorragiques des AVK, préférentiellement rencontrés lors de la phase d'équilibration du traitement, peuvent parfois survenir tardivement lors d'utilisations prolongées d'AVK. En présence d'une anticoagulation orale par AVK, le risque hémorragique est parallèle au degré d'anticoagulation estimé par l'*international normalized ratio* (INR). Ce risque, faible pour un INR compris entre 1,5 et 3, se situe entre 5 et 10 pour 1 000 jours de traitement pour un INR compris entre 3 et 5, et devient supérieur à 50 lorsque l'INR excède 5 [7]. Le risque hémorragique lié à une anticoagulation orale est favorisé par l'âge, le sexe féminin, l'existence d'une insuffisance rénale et la stabilité de l'INR, mais ne semble pas influencé par la durée de l'anticoagulation [8]. La possibilité d'une interaction médicamenteuse ayant pu majorer les effets d'un AVK doit par ailleurs être systématiquement envisagée en face d'une complication hémorragique. Sont particulièrement à redouter les interactions liées à un déplacement des AVK de leur site de fixation aux protéines plasmatiques, décrites principalement avec la phénylbutazone, l'aspirine à fortes doses et le miconazole.

Autres anticoagulants

Les complications hémorragiques associées à ces nouveaux anticoagulants (danaparoiide et hirudines) ne semblent pas quantitativement et qualitativement différentes de celles rencontrées avec les héparines de bas poids moléculaire [9, 10].

Antiagrégants plaquettaires

Le risque hémorragique des antiagrégants plaquettaires est moins bien connu mais réel, notamment si une intervention chirurgicale urgente, ne permettant pas d'arrêter l'antiagrégant dans les jours qui précèdent, s'avère nécessaire. Les modifications prolongées de l'agrégation plaquettaire entraînées par la ticlopidine (et possiblement le clopidogrel) expliquent vraisemblablement que le risque hémorragique per- et postopératoire est plus important qu'en présence d'aspirine seule. Ceci a été suggéré par une étude ayant comparé rétrospectivement l'importance des hémorragies postopératoires et des réinterventions chez des patients ayant reçu aspirine ou ticlopidine et ayant bénéficié d'une revascularisation coronaire [11].

Conduite à tenir

La survenue d'un accident hémorragique induit par un traitement anticoagulant peut imposer des mesures immédiates de compensation des pertes sanguines en cas de collapsus cardiovasculaire. L'administration d'antidotes peut s'avérer parfois nécessaire en cas d'hémorragies graves : sulfate de protamine pour neutraliser l'héparine ; vitamine K₁, facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique [PPSB]) ou plasma frais congelé en cas d'hémorragies dues aux AVK.

■ Urgences iatrogènes cardiovasculaires

Urgences iatrogènes rythmologiques

Elles peuvent être évoquées devant des tableaux variés incluant : malaise lipothymique, épisode syncopal et/ou convulsif, arrêt circulatoire ou mort subite ressuscitée. L'examen clinique, complété d'un enregistrement électrocardiographique, permet d'opposer de façon schématique bradycardies et tachycardies.

Tableau 1.

Classification des antiarythmiques selon Vaughan Williams.

Classe I	Ia : sels de quinidine, hydroquinidine, disopyramide ; Ib : lidocaïne, méxilétine ; Ic : cibenzoline, flécaïnide, propafénone, aprindine
Classe II	bêtabloqueurs
Classe III	amiodarone, sotalol, ibutilide
Classe IV	vérapamil, diltiazem

Bradycardies

Dysfonction sinusale

De nombreux médicaments peuvent être à l'origine, seuls ou en association, d'une bradycardie sinusale symptomatique ou d'une dysfonction sinusale. Les produits concernés sont principalement des cardiotropes, représentés par les digitaliques, les bêtabloqueurs, certains antagonistes du calcium (vérapamil, diltiazem, bépridil), la clonidine, la méthyldopa, l'amiodarone. Plus rarement, la responsabilité de substances non cardiotropes est envisagée : antihistaminiques H₂ ou fluoxétine. Souvent, le seul arrêt du ou des médicaments impliqués est suffisant pour corriger l'anomalie. Néanmoins, un entraînement électrosystolique définitif peut s'avérer nécessaire dans le cas où la prise médicamenteuse a révélé une dysfonction sinusale latente.

Bloc auriculoventriculaire

Les mêmes substances cardiotropes, capables d'induire une bradycardie sinusale ou une dysfonction sinusale, peuvent entraîner un bloc auriculoventriculaire de siège nodal (suprahissien), lui aussi souvent spontanément régressif au seul arrêt du traitement médicamenteux. D'autres produits, tels les antiarythmiques de classe Ia et Ic (Tableau 1), la carbamazépine, les antidépresseurs imipraminiques (à fortes doses) peuvent par ailleurs entraîner un trouble de conduction infranodal et dans certains cas un bloc auriculoventriculaire (intra- ou infrahissien), témoignant le plus souvent de troubles de conduction organiques préexistants, révélés cliniquement par la prise médicamenteuse, et qui nécessitent fréquemment la mise en place d'un entraînement électrosystolique définitif.

Tachycardies

Dans certaines circonstances, la survenue d'une tachycardie chez un patient recevant un médicament doit faire évoquer un effet proarythmique (ou arythmogène) qui se définit comme toute aggravation d'un trouble du rythme cardiaque préexistant ou toute apparition d'un nouveau trouble du rythme [12]. Certains effets proarythmiques peuvent mettre en jeu le pronostic vital et sont particulièrement à redouter.

Effets proarythmiques auriculaires

Les antiarythmiques de classe Ia et Ic peuvent parfois accélérer la fréquence ventriculaire d'un flutter auriculaire ou d'une tachysystolie auriculaire conduisant à une tachycardie rapide et mal tolérée.

Cet effet proarythmique trouve son explication dans deux phénomènes [13] :

- d'une part ces antiarythmiques, en ralentissant la fréquence auriculaire de ces troubles du rythme supraventriculaires, peuvent laisser le temps au nœud auriculoventriculaire de sortir de sa période réfractaire, majorant ainsi la transmission des influx d'origine auriculaire vers les ventricules. Par exemple, une tachysystolie auriculaire à 250 battements/min transmise en 2/1 aux ventricules (fréquence ventriculaire à 125 battements/min) peut être ralentie à 200 battements/min et transmise alors en 1/1 aux ventricules (fréquence ventriculaire à 200 battements/min) ;
- d'autre part, certains antiarythmiques (disopyramide, flécaïnide) ont un effet anticholinergique ou sympathomimétique qui peut à lui seul augmenter la perméabilité du nœud auriculoventriculaire et ainsi majorer la conduction des influx d'origine auriculaire vers les ventricules.

Un deuxième effet proarythmique potentiellement grave peut se rencontrer à l'étage supraventriculaire en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White compliqué de fibrillation auriculaire.

Le syndrome de Wolff-Parkinson-White est lié à l'existence, au niveau cardiaque, d'une voie accessoire à vitesse de conduction rapide court-circuitant le nœud auriculoventriculaire. En cas de fibrillation auriculaire, l'utilisation de digitaliques, de vérapamil ou de diltiazem, ralentit la conduction dans le nœud auriculoventriculaire, orientant ainsi préférentiellement les influx auriculaires vers la voie accessoire. Les digitaliques, par leurs effets électrophysiologiques directs, diminuent la période réfractaire de la voie accessoire. Le vérapamil et le diltiazem, notamment par voie injectable, peuvent entraîner une vasodilatation périphérique à l'origine d'une réaction sympathique réflexe responsable d'un raccourcissement de la période réfractaire de la voie accessoire [14]. Ces actions conjuguées sur le nœud auriculoventriculaire et sur la période réfractaire de la voie accessoire vont avoir pour conséquence un passage massif des influx d'origine auriculaire par la voie accessoire, exposant ainsi à un risque de tachyarythmie extrêmement rapide et mal tolérée pouvant « dégénérer » en fibrillation ventriculaire.

Effets proarythmiques ventriculaires

Ils sont principalement représentés par la survenue d'une tachycardie ventriculaire, trouble du rythme ventriculaire grave qui peut parfois traduire un effet proarythmique ventriculaire. Deux classes médicamenteuses sont principalement à l'origine d'effets proarythmiques ventriculaires graves : les tonicardiaques et les antiarythmiques [12].

Les effets proarythmiques ventriculaires graves des tonicardiaques, en dehors du cas particulier de l'intoxication digitale, sont principalement rencontrés avec les bêta-stimulants (isoprénaline, dobutamine) et les inhibiteurs des phosphodiésterases (amrinone, milrinone, énoximone).

Tous les antiarythmiques, notamment les antiarythmiques de classe I, peuvent conduire à des effets proarythmiques ventriculaires graves [15]. Une mention particulière mérite d'être faite pour le sous-groupe Ic, particulièrement impliqué dans la survenue de tachycardies ventriculaires. Un tel effet indésirable est principalement à craindre chez des patients porteurs d'un trouble du rythme ventriculaire associé à une cardiopathie [16], notamment ischémique, où un effet proarythmique ventriculaire grave peut apparaître rapidement après l'instauration du traitement (dans les heures ou jours qui suivent) ou lors d'une augmentation de la posologie.

Torsades de pointes

Le cas particulier des torsades de pointes représente un effet proarythmique ventriculaire classique pour lequel la responsabilité de très nombreux médicaments, à la fois cardiotropes mais aussi non cardiotropes, est bien établie. Ce trouble du rythme ventriculaire particulier (avec rotation des ventriculogrammes autour de la ligne isoélectrique entraînant l'aspect de « torsade ») est habituellement spontanément résolutif mais récidivant, et peut dans certains cas se transformer en fibrillation ventriculaire mortelle [17]. En dehors des accès de torsades, le diagnostic doit être suspecté quand une prolongation de l'intervalle QT est retrouvée sur l'électrocardiogramme. De nombreux médicaments sont susceptibles d'augmenter l'intervalle QT, notamment les antiarythmiques de classe Ia et de classe III, auxquels viennent s'ajouter certains psychotropes, mais aussi d'autres classes médicamenteuses (Tableau 2).

Les facteurs favorisant la survenue des torsades de pointes méritent d'être gardés en mémoire et sont souvent retrouvés associés aux médicaments responsables [18]. Ainsi, la présence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie, majeure incontestablement le risque de survenue des torsades de pointes médicamenteuses. L'existence d'un syndrome du QT long congénital préexistant méconnu (car le plus souvent dans sa forme fruste) représente également un facteur favorisant bien validé. Certaines interactions médicamenteuses, à l'origine de torsades de pointes, méritent d'être soulignées. Ainsi, il est contre-indiqué ou déconseillé d'associer entre eux

Tableau 2.

Médicaments pouvant entraîner une torsade de pointes.

Antiarythmiques de classe Ia, III et bépridil

Psychotropes :

- neuroleptiques :

phénothiazines : chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine

benzamides : amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride

butyrophénones : halopéridol

pimozide

- antidépresseurs : amitriptyline, maprotiline

Anti-infectieux : érythromycine (i.v.), amphotéricine B, pentamidine, halofantrine, sparfloxacin

Antihistaminiques H₁ : mizolastine

Divers : diphémanil, cisapride, vincamine (i.v.)

des produits capables de prolonger l'intervalle QT. Des inhibiteurs enzymatiques hépatiques en diminuant la biotransformation de certains médicaments, peuvent dévoiler leur potentialité « torsadogène » : c'est le cas des antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole), de certaines antiprotéases du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), macrolides (érythromycine, josamycine, clarithromycine) en association avec le cisapride.

Urgences hémodynamiques

Œdème aigu du poumon

L'action inotrope négative des bêtabloqueurs, de certains antagonistes du calcium (vérapamil, diltiazem, bépridil) ou des antiarythmiques de classe I peut favoriser, en cas d'altération préexistante de la fonction ventriculaire gauche, une décompensation cardiaque pouvant s'exprimer sous forme d'œdème aigu du poumon (ou de décompensation cardiaque globale). L'atteinte myocardique, principalement occasionnée par certains anticancéreux (anthracyclines), peut également être en cause. Cependant, devant un tableau d'œdème aigu du poumon, c'est avant tout un arrêt de la thérapeutique chez un insuffisant cardiaque ou chez un hypertendu qu'il faut savoir rechercher comme facteur déclenchant.

En dehors des œdèmes aigus pulmonaires cardiogéniques, de rares cas d'œdèmes pulmonaires lésionnels sont décrits, pouvant conduire à un tableau de détresse respiratoire aiguë de l'adulte. Ces œdèmes lésionnels ont été décrits lors de l'utilisation prolongée de bêta-2 stimulants à visée tocolytique, lors de chimiothérapies anticancéreuses (cytarabine, bléomycine, mitomycine), lors de traitements par nitrofurantoïne, sels d'or, D-pénicillamine, mais aussi avec des médicaments aussi banals que les salicylés ou les thiazidiques.

Enfin, les œdèmes pulmonaires compliquant une injection de produit de contraste iodé, préférentiellement vus avec les produits à haute osmolalité, reconnaissent des mécanismes variés pouvant faire intervenir surcharge volémique, action inotrope négative de ces produits et modification de la perméabilité alvéolocapillaire [19].

États de choc

Choc hypovolémique

Un choc hypovolémique vrai est rencontré en cas de choc hémorragique iatrogène. Le choc anaphylactique, souvent d'origine médicamenteuse, est la conséquence d'une hypovolémie relative et est envisagé dans le cadre des urgences allergiques.

Choc cardiogénique

Il est essentiellement rencontré dans le cadre d'intoxications médicamenteuses (antidépresseurs imipraminiques, méprobamate, colchicine, antiarythmiques de classe I, bêtabloqueurs,

antagonistes du calcium, quinine et chloroquine). Cependant, il faut garder en mémoire qu'un choc cardiogénique peut traduire dans certains cas un effet proarythmique grave.

Urgences tensionnelles

Hypotension artérielle orthostatique

Il faut savoir systématiquement la rechercher devant toute lipothymie ou syncope posturales. L'hypotension artérielle orthostatique est à l'origine de près de 15 % des lipothymies et pertes de connaissance brèves survenant après 65 ans et reconnaît souvent une origine médicamenteuse [20, 21]. Fréquemment asymptomatique, l'hypotension artérielle orthostatique peut prendre cliniquement le caractère d'une urgence médicale en cas de « collapsus orthostatique » apparaissant, soit immédiatement après la verticalisation, soit après un délai de quelques minutes. Si pratiquement tous les antihypertenseurs peuvent entraîner une hypotension artérielle orthostatique, les produits principalement en cause sont les alphabloquants, les diurétiques et les antihypertenseurs centraux. Les psychotropes sont, par ordre de fréquence, la deuxième cause d'hypotension artérielle orthostatique iatrogène, et les produits impliqués sont les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques, et même les benzodiazépines. Enfin, il faut également savoir évoquer la responsabilité des dérivés nitrés, des antiarythmiques, des antiparkinsoniens agonistes dopaminergiques ou anticholinergiques dans la survenue de cet effet indésirable [22].

Poussées hypertensives

Il convient d'opposer la poussée hypertensive qui ne s'accompagne d'aucun signe de souffrance viscérale à l'urgence hypertensive, caractérisée par une souffrance viscérale grave, cardiaque, rénale ou cérébrale [23]. Si l'urgence hypertensive nécessite une prise en charge hospitalière immédiate destinée à prévenir ou limiter les dommages viscéraux, la poussée hypertensive, fréquemment asymptomatique, relève souvent d'une prise en charge non hospitalière. Ces situations cliniques, notamment en cas de poussées hypertensives, doivent amener à évoquer systématiquement une origine iatrogène. Deux circonstances peuvent être distinguées selon que le patient est ou non antérieurement hypertendu. Chez l'hypertendu traité efficacement, toute poussée hypertensive doit faire éliminer un arrêt intempestif du traitement antihypertenseur, ou l'introduction récente d'un médicament susceptible de diminuer l'efficacité du traitement antihypertenseur (notamment la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien). Chez le sujet habituellement normotendu, une poussée hypertensive peut être provoquée par certains médicaments ou certaines interactions médicamenteuses résumées dans le **Tableau 3**. La prise en charge des poussées hypertensives, qui vise à diminuer progressivement le niveau de pression artérielle, peut donc relever dans certaines circonstances d'une reprise d'un traitement antihypertenseur, ou au contraire de l'arrêt d'un médicament ou d'une association médicamenteuse à risque hypertenseur.

■ Urgences allergiques

Choc anaphylactique

Effet indésirable grave, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital si une prise en charge rapide n'est pas assurée, le choc anaphylactique est fréquemment d'origine médicamenteuse (**Tableau 4**) [24]. Le mécanisme physiopathologique du choc anaphylactique correspond à une réaction d'hypersensibilité immédiate déclenchée, après immunisation, par une réexposition à un antigène précédemment bien toléré. L'hypovolémie relative du choc anaphylactique est liée à la production anormale et brutale d'immunoglobulines E spécifiques d'un allergène médicamenteux, entraînant la libération de médiateurs vasodilatateurs, vasoperméants et chimiotactiques, notamment d'histamine [25].

Le délai de survenue par rapport à la prise médicamenteuse est rapide, intervenant dans les secondes ou minutes qui suivent

Tableau 3.

Principales causes iatrogènes à l'origine de poussées hypertensives.

1. Arrêt d'un traitement antihypertenseur
2. Médicaments ou substances hypertenseurs
 - Sympathomimétiques directs et indirects
 - Érythropoïétine
 - Ciclosporine
 - Cocaïne
3. Interactions médicamenteuses
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens et antihypertenseurs
 - Alcaloïdes de l'ergot de seigle et :
 - agonistes dopaminergiques
 - triptans
 - Sympathomimétiques directs et :
 - antidépresseurs imipraminiques noradrénergiques
 - antidépresseurs sérotoninergiques-noradrénergiques (venlafaxine, milnacipran)
 - Sympathomimétiques indirects et :
 - MAO non sélectifs
 - MAO-A
 - IMAO non sélectifs, IMAO-A, IMAO-B et triptans

MAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Tableau 4.

Principaux médicaments responsables de chocs anaphylactiques.

- Antalgiques** : floctafénine, métamizole (noramidopyrine)
- Anti-infectieux** :
 - bêta-lactamines
 - sulfamides
- Anesthésiques généraux et locaux
- Produits de contraste iodés
- Vitamines B₁₂**
- Produits de remplissage vasculaire**

une injection médicamenteuse parentérale ou dans l'heure ou les heures qui suivent une administration orale du médicament. La notion d'une sensibilisation antérieure n'est pas toujours retrouvée. Le tableau clinique est celui d'une urgence hémodynamique où les signes de collapsus cardiovasculaire sont au premier plan, s'associant très rapidement à des signes de choc puis des troubles de conscience devant faire craindre l'apparition d'un arrêt cardiorespiratoire. S'associe de façon inconstante à ce tableau clinique des signes cutanés (urticaire géante, prurit, éventuellement angioedème) et des signes respiratoires à type de bronchospasme, mais aussi parfois d'œdème laryngé (associé ou non à un angioedème) exposant au risque d'asphyxie.

En l'absence de traitement, le pronostic vital est engagé et le décès peut intervenir dans un tableau d'arrêt cardiocirculatoire et/ou respiratoire. Les signes d'alarme pouvant précéder l'apparition du choc sont représentés par des troubles digestifs à type de vomissements, de douleurs abdominales, de diarrhées, par des signes cutanés, notamment à type de prurit palmoplantaire accompagné ou non d'urticaire, par des signes respiratoires à type d'angoisse, d'oppression thoracique ou de gêne laryngée et par des signes généraux à type de frissons.

La prise en charge immédiate d'un choc anaphylactique est représentée par l'injection par voie intraveineuse lente d'adrénaline. Si la situation est moins sévère, l'administration peut être réalisée par voie intramusculaire. Ce traitement est complété dans un second temps par la mise en place d'une voie d'abord veineuse permettant de débiter un remplissage par des solutés macromoléculaires et par une oxygénothérapie instaurée dès que possible. En fonction des circonstances, des corticoïdes peuvent être associés, notamment en cas d'angioedème et de la théophylline en cas de bronchospasme. De façon un peu artificielle, ont été distingués avec certains médicaments (notamment les produits de contraste utilisés en radiologie) des

chocs « anaphylactoïdes » ne relevant probablement pas d'un mécanisme immunologique mais dont la traduction clinique et la prise en charge thérapeutique sont identiques. La gravité et la difficulté du traitement des chocs anaphylactiques survenant chez des patients traités par bêtabloqueurs ont été soulignées à plusieurs reprises : l'utilisation du glucagon dans de telles circonstances peut être une mesure associée intéressante pour augmenter la contractilité myocardique [26].

Œdème de Quincke

L'angioœdème se caractérise par un œdème aigu sous-cutané qui correspond à la forme profonde (hypodermique) de l'urticaire. L'angioœdème reconnaît schématiquement la même étiologie médicamenteuse que le choc anaphylactique (auquel il peut être associé) et intéresse surtout les régions dotées d'un tissu sous-cutané lâche ou les muqueuses. L'œdème est plus douloureux que prurigineux et, au niveau du visage, touche principalement les paupières ou les lèvres (œdème de Quincke). L'épiderme sus-jacent est le plus souvent normal et il convient de rechercher systématiquement un œdème de la langue, du voile ou de la glotte, qui traduit une atteinte muqueuse associée. L'atteinte laryngée se traduit par une dyspnée inspiratoire à type de bradypnée, une modification de la voix et, en cas d'asphyxie, mise en jeu des muscles respiratoires accessoires. La gravité du tableau clinique peut conduire à la réalisation d'une intubation, voire d'une trachéotomie, exceptionnellement réalisée d'emblée, et le plus souvent secondaire à l'absence de réponse au traitement médical associant adrénaline et corticoïdes injectables.

■ Urgences respiratoires

Un bronchospasme peut représenter une urgence respiratoire et doit faire évoquer dans certaines circonstances une origine médicamenteuse. Un bronchospasme iatrogène peut s'intégrer dans un tableau de réaction anaphylactique et reconnaît alors la même étiologie médicamenteuse que celle du choc anaphylactique.

L'anaphylaxie est également vraisemblablement à l'origine de certains bronchospasmes déclenchés de façon exceptionnelle par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, la N-acétylcystéine, certains antimétaboliques (vincristine). Cependant, d'autres médicaments peuvent déclencher de façon isolée une crise d'asthme, les mécanismes impliqués étant alors soit d'ordre pharmacodynamique (blocage des récepteurs bêta-adrénergiques pour les bêtabloqueurs ou médicaments parasympathomimétiques), soit liés à une interférence avec la production des médiateurs de la bronchomotricité (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens) [27].

Les cas de bronchospasme déclenchés par des substances à activité parasympathomimétique restent rares et principalement décrits avec la néostigmine, la triphosadénine (ou acide adénosine triphosphate [ATP]) et l'adénosine. En revanche, le déclenchement d'un bronchospasme avec les bêtabloqueurs est un effet indésirable abondamment décrit intervenant essentiellement chez des sujets prédisposés (antécédents d'asthme ou bronchopneumopathie chronique obstructive). Le déclenchement d'une crise d'asthme par les bêtabloqueurs ne se limite pas aux administrations par voie générale, mais peut également intervenir lors de l'administration oculaire (par collyre) de ces produits. Le bronchospasme survient le plus souvent rapidement après l'instauration du traitement, parfois même dès la première prise médicamenteuse et beaucoup d'auteurs insistent sur la difficulté fréquemment rencontrée du traitement de cet effet indésirable pouvant parfois s'intégrer dans un tableau d'asthme aigu grave. Les bêtabloqueurs bêta-1 sélectifs et/ou avec activité sympathomimétique intrinsèque sont considérés comme moins susceptibles de produire ce type d'effet indésirable chez l'asthmatique. Cependant, cette bêta-1 sélectivité est relative et donc susceptible de disparaître aux posologies élevées expliquant que des bronchospasmes soient également possibles avec ce type de produits. Les rares cas de bronchospasme décrits avec la propafénone sont vraisemblablement également liés à

un blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, compte tenu des similitudes de formule de ce produit avec les bêtabloqueurs.

En ce qui concerne les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et bien qu'il soit décrit d'authentiques asthmes avec l'indométacine et les dérivés pyrazolés, le cas particulier de l'aspirine mérite d'être isolé. L'asthme avec intolérance à l'aspirine débute généralement tardivement, à l'âge adulte et une prédominance féminine est retrouvée [28].

La forme typique associe une triade décrite par Fernand Widal comprenant polyposse nasale, asthme et intolérance à l'aspirine. La polyposse nasale ouvre le plus souvent la scène clinique et débute par une rhinite vasomotrice perannuelle, résistante aux traitements et se transformant en obstruction nasale permanente. Les manifestations asthmatiques sont plus tardives et ont une évolution souvent grave. L'intolérance à l'aspirine va survenir de façon inopinée sur ce tableau clinique et l'aspirine, jusqu'alors bien tolérée, va déclencher dans les minutes qui vont suivre sa prise un bronchospasme parfois grave s'intégrant dans certains cas dans un tableau clinique d'asthme aigu grave. Les manifestations cutanées à type d'urticaire ou d'angioœdème sont rarement associées et l'évolution du tableau clinique, une fois la triade constituée, est souvent particulièrement grave, associée à de fréquentes complications infectieuses liées à la porte d'entrée sinusienne. Les crises d'asthme peuvent par ailleurs s'accompagner de rhinorrhée, de conjonctivite. Une intolérance croisée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens est souvent constatée, interdisant ainsi la prise de ces produits. Le choix des antalgiques de substitution (paracétamol, dextropropoxyphène...) chez ce type de patients doit être guidé par des tests de provocation permettant de s'assurer de la bonne tolérance de ces produits. Par ailleurs, la polypectomie est inefficace (car la polyposse est récidivante de façon quasi constante) et peut même être dangereuse, car susceptible de faire apparaître les crises d'asthme, ou l'intolérance à l'aspirine.

■ Urgences métaboliques iatrogènes

Elles se résument essentiellement, dans un contexte préhospitalier, au problème des hypoglycémies iatrogènes. Si le diagnostic de certitude de l'hypoglycémie repose sur le dosage plasmatique de la glycémie, l'hypothèse clinique, vraisemblable en raison des manifestations neuropsychiatriques et neurovégétatives évocatrices, peut être confortée dans un contexte d'urgence par le dosage de la glycémie capillaire à l'aide d'une bandelette réactive [29]. Une origine médicamenteuse mérite toujours d'être évoquée face à une hypoglycémie.

Deux contextes peuvent être distingués : celui du sujet non traité pour un diabète et celui du patient diabétique.

- Dans le premier cas, le principal argument de présomption est d'ordre chronologique. Divers médicaments ont pu être incriminés : salicylés, paracétamol, dextropropoxyphène, quinine, chloroquine, disopyramide, quinidine, cibenzoline, perhexiline, bêta-2 stimulants, pentamidine, inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), antidépresseurs tricycliques, certains antithyroïdiens de synthèse, octréotide et enfin, les dérivés sulfhydrylés utilisés dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (D-pénicillamine, pyritinol et tiopronine) [30-32]. Il s'agit pour tous ces médicaments d'un effet indésirable imprévisible. Très particulière est l'hypoglycémie induite par un médicament antidiabétique (insuline ou antidiabétique oral) chez un sujet non diabétique : il peut certes s'agir d'une hypoglycémie accidentelle liée à la prise par inadvertance du traitement d'un patient diabétique par une personne de son entourage, mais le plus souvent il s'agit d'une intoxication volontaire s'intégrant dans une pathologie psychiatrique, pathomimie ou syndrome de Münchhausen [33].
- La deuxième cadre de survenue d'une hypoglycémie iatrogène est celui du patient diabétique [29]. Il faut alors évoquer un surdosage ou une erreur de posologie du traitement habituel,

mais aussi rechercher l'adjonction récente au schéma thérapeutique d'un traitement pouvant potentialiser les médicaments antidiabétiques : phénylbutazone et autres pyrazolés, salicylés à fortes doses, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloqueurs, certains sulfamides antibactériens, AVK, miconazole, clofibrate, pour ne citer que les plus classiques [34].

Sur le plan thérapeutique, lorsque le diagnostic est évoqué sur des arguments cliniques ou anamnestiques, une injection de sérum glucosé 30 % doit être réalisée immédiatement, même en l'absence de confirmation biologique [29]. La régression des symptômes après recharge glucidique constitue de fait un excellent argument diagnostique. L'autre possibilité thérapeutique en urgence est l'administration de glucagon par voie intramusculaire.

■ Urgences neuropsychiatriques

Crises épileptiques et états de mal épileptiques

S'il est habituel de ne pas mettre en route de traitement spécifique devant une crise convulsive isolée, la répétition des crises, surtout sans reprise de conscience entre les crises, représentative d'un état de mal convulsif, doit amener à une prise en charge thérapeutique rapide. En dehors des classiques mesures de réanimation, l'état de mal convulsif impose un traitement anticonvulsivant par voie parentérale : benzodiazépines en première intention, diphénylhydantoïne ou valproate de sodium en deuxième intention, barbituriques en troisième intention [35].

L'origine iatrogène des crises est relativement rare par rapport aux crises survenant dans le cadre d'une épilepsie primaire ou secondaire. Elle est cependant importante à reconnaître dans une perspective pronostique, puisque ces crises n'ont pas lieu de récidiver à l'arrêt du traitement en cause et ne nécessitent donc pas un traitement antiépileptique chronique. Deux aspects des crises convulsives iatrogènes doivent être distingués.

- Le premier est celui des crises convulsives provoquées directement par la prise du médicament. Différents éléments favorisent la survenue d'un tel effet indésirable : antécédents personnels ou familiaux d'épilepsie, épilepsie active, affection cérébrale intercurrente, prise d'alcool, association de plusieurs médicaments proconvulsivants [36]. Les médicaments passant facilement la barrière hématoencéphalique ou administrés par voie intrathécale, les modifications rapides des taux plasmatiques sont également des facteurs favorisants [36, 37]. Une liste des principaux médicaments directement épileptogènes est présentée dans le [Tableau 5](#) [36, 38].
- L'autre aspect des crises et états de mal épileptiques est celui des épilepsies survenant lors du sevrage de certains médicaments. Les benzodiazépines, les barbituriques, le méprobamate et le baclofène sont tout particulièrement

impliqués. La symptomatologie convulsivante survient habituellement dans les 24 ou 48 heures suivant l'arrêt du médicament, parfois plus tardivement si la demi-vie d'élimination du produit est longue [39]. Pour les benzodiazépines, les produits à demi-vie d'élimination courte sont plus souvent en cause. Les facteurs favorisants sont les mêmes que ceux précédemment décrits.

Syndromes extrapyramidaux aigus

Troubles moteurs aigus

Si ces complications iatrogènes n'ont habituellement aucun caractère de gravité, leur aspect spectaculaire provoque souvent l'affolement du patient et de son entourage, conduisant à consulter en urgence [40]. Ces troubles moteurs regroupent dyskinésies et dystonies, qui sont souvent intimement liées [41]. Ils affectent, de façon plus ou moins associée la sphère bucco-linguo-oculo-faciale (protraction linguale, trismus ou ouverture irréductible de la bouche, crise oculogyre, blépharospasme), la région cervicale (torticolis, rétrocolis), le tronc et les membres (opisthotonos, rotation du tronc, torsion de membres) [41, 42]. Le syndrome de Pise correspond à une rotation et une flexion de la tête, du cou et de la partie supérieure du tronc [40]. Les neuroleptiques sont le plus souvent en cause dans la survenue de ces complications motrices extrapyramidales. Les manifestations indésirables s'installent dans les 48 premières heures suivant l'instauration du traitement ou une augmentation posologique. Les sujets jeunes et de sexe masculin sont les plus touchés. Si tous les neuroleptiques peuvent être concernés, les neuroleptiques incisifs sont plus fréquemment en cause. En dehors des neuroleptiques utilisés à visée psychiatrique, les neuroleptiques dits « cachés », en particulier les antiémétiques (notamment le métoclopramide), sont également responsables de complications motrices extrapyramidales aiguës [43]. Le traitement des dyskinésies aiguës aux neuroleptiques repose sur l'administration parentérale d'anticholinergiques ou à défaut d'une benzodiazépine en cas de contre-indication aux anticholinergiques [40].

Syndrome malin des neuroleptiques

Ce syndrome, assez rare, est néanmoins important à reconnaître en raison du pronostic vital qu'il engage. L'installation d'un syndrome malin est rapidement progressive aboutissant à une phase d'état associant une rigidité musculaire diffuse, une altération de l'état de conscience, des désordres neurovégétatifs (hyperthermie, sueurs profuses, tachycardie, labilité tensionnelle) [40]. Sur le plan biologique, l'élévation du taux des enzymes musculaires est le fait le plus marquant. En l'absence de prise en charge, l'évolution peut être mortelle dans 20 à 30 % des cas si survient une pneumopathie ou une déshydratation. Dans les autres cas, la guérison survient en 5 à 10 jours, le plus souvent sans séquelle [44]. En dehors des mesures de réanimation visant à corriger les désordres hydroélectrolytiques et cardiorespiratoires, le dantrolène, les agonistes dopaminergiques et les benzodiazépines peuvent avoir un effet bénéfique [40, 44]. Les neuroleptiques incisifs de type butyrophénone et les neuroleptiques à action prolongée sont le plus fréquemment associés à la survenue d'un syndrome malin [44]. La durée du traitement ne semble pas représenter un facteur favorisante, un syndrome malin pouvant apparaître après les premières prises comme après un traitement prolongé. L'association de plusieurs neuroleptiques, comme la prise concomitante de sels de lithium, favorise le risque de survenue du syndrome malin. Le rôle de l'âge, du sexe ou de la pathologie psychiatrique sous-jacente dans la survenue d'un syndrome malin est en revanche plus discuté [40, 44]. Le risque de récurrence est augmenté par une remise en route trop précoce d'un traitement neuroleptique, en particulier incisif, par l'existence d'un trouble de l'humeur bipolaire ou la prise d'un sel de lithium [40]. En dehors des neuroleptiques, un sevrage brutal en lévodopa peut entraîner, chez le malade parkinsonien, un syndrome clinique similaire à celui du syndrome malin des neuroleptiques [45].

Tableau 5.

Principaux médicaments responsables de crises d'épilepsie.

Psychotropes :

- amphétamines
- anorexigènes amphétaminiques
- lithium
- neuroleptiques
- antidépresseurs

Anesthésiques généraux

Lidocaïne (i.v.)

Théophylline

Sevrage des barbituriques, benzodiazépines, méprobamate, baclofène

Anti-infectieux : amphotéricine B, foscarnet, chloroquine, méfloquine, quinolones, bêtalactamines (fortes posologies), aminosides, antituberculeux (isoniazide)

Anticancéreux : vincristine

Tableau 6.

Principaux médicaments pouvant être à l'origine, utilisés seuls ou en association, d'un syndrome sérotoninergique.

Antidépresseurs sérotoninergiques purs (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)
Antidépresseurs mixtes (clomipramine, imipramine, amitriptyline)
Antidépresseurs noradrénergiques-sérotoninergiques (milnacipran, venlafaxine)
IMAO* non sélectifs, A (toloxatone, moclobémide) et B (sélégiline)
Agonistes sérotoninergiques (triptans, buspirone, dérivés de l'ergot,...)
Autres (lithium, cocaïne, ecstasy et dérivés, opiacés, ginseng, millepertuis, lévodopa,...)

IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Syndrome sérotoninergique

Les médicaments modifiant la transmission sérotoninergique sont susceptibles de donner lieu à un syndrome sérotoninergique, d'incidence mal connue et qui justifie l'arrêt immédiat du traitement [46].

Ce syndrome se manifeste le plus souvent brutalement par l'apparition, simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes qui entraîne habituellement l'hospitalisation et peut mettre en jeu le pronostic vital. Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- psychique : agitation, confusion, hypomimie, éventuellement coma ;
- végétatifs : hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs ;
- moteurs : myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité ;
- digestifs : diarrhée.

Si les médicaments qui modifient la transmission sérotoninergique (Tableau 6) peuvent, utilisés seuls, conduire, en particulier en cas de surdosage, à l'apparition d'un syndrome sérotoninergique, celui-ci est favorisé par l'association de deux médicaments augmentant la biodisponibilité de la sérotonine au niveau du système nerveux central par deux mécanismes différents [47]. Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention et l'apparition de ce syndrome.

La prise en charge est difficile car peu codifiée et elle reste symptomatique. Dans les formes bénignes, la régression des symptômes se fait habituellement en 1 à 2 jours avec l'arrêt du traitement. Dernièrement, plusieurs cas de syndromes sérotoninergiques ont été traités avec succès par chlorpromazine (antagoniste dopaminergique) en association avec la cyproheptadine (antagoniste sérotoninergique) [48].

Si le diagnostic différentiel avec le syndrome malin des neuroleptiques peut être difficile, certains arguments plaident en faveur de l'un ou l'autre de ces diagnostics. Une agitation, des myoclonies, une hyperréflexie, une diarrhée, une incoordination motrice d'installation rapide sont en faveur d'un syndrome sérotoninergique. La rigidité musculaire, la dysphagie, l'incontinence, le mutisme, la bradykinésie, la leucocytose et les anomalies musculaires biologiques doivent faire évoquer un syndrome malin. Le mécanisme d'action dopaminergique ou sérotoninergique du médicament suspecté est également un signe d'orientation fort.

États d'agitation

Un état d'agitation est une excitation psychomotrice [49].

Ce trouble du comportement est un des plus faciles à reconnaître du fait de son caractère spectaculaire. En raison du risque de passage à l'acte auto- ou hétéroagressif, il nécessite une prise en charge immédiate alliant une sédation médicamenteuse à d'éventuelles mesures d'hospitalisation sous contrainte. Les états d'agitation reconnaissent différentes étiologies s'intégrant soit dans le cadre d'une origine somatique (confusion mentale ou détérioration intellectuelle) soit dans celui d'une origine

psychiatrique (attaque de panique, trouble de l'humeur, psychose, névrose ou trouble du caractère). La plupart des états d'agitation s'associant à un accès maniaque ou à un état psychotique sont d'origine endogène, et rares sont les cas où la responsabilité de dérivés amphétaminiques, d'antiparkinsoniens, de médicaments contenant de l'éphédrine, des antidépresseurs, des corticoïdes ou de l'isoniazide (pour ne citer que les produits le plus fréquemment impliqués) puisse être retenue. En revanche, en face d'un état d'agitation confusionnel, il convient d'évoquer systématiquement une origine médicamenteuse. À l'agitation s'associent dans ce cas une désorientation temporo-spatiale, une amnésie antérograde, une obnubilation, une perplexité anxieuse et un délire onirique. Ce syndrome confusionnel peut être global ou dissocié avec prédominance des troubles mnésiques ou oniriques. Les médicaments pouvant provoquer un syndrome confusionnel sont nombreux. Les plus fréquemment en cause sont les psychotropes (barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques, lithium), les médicaments antiparkinsoniens (lévodopa et agonistes dopaminergiques), les anticholinergiques, les anticonvulsivants, les digitaliques, la méthylodopa, les opiacés, les antihistaminiques H₂, la théophylline, certains agents antifongiques (griséofulvine, imidazolés), le baclofène et, en anesthésiologie, la kétamine [50].

Un cas particulier est représenté par les réactions dites « paradoxales » après prise d'une benzodiazépine ou d'une molécule apparentée (zolpidem, zopiclone). Ces troubles comportementaux correspondent à une amnésie de fixation, à des phénomènes d'automatisme, à un comportement inhabituel, parfois d'euphorie, le plus souvent fait d'irritabilité, voire d'agressivité, à une désinhibition et une impulsivité anormale. Bien que rares, ces troubles psychocomportementaux peuvent être dangereux pour le patient lui-même ou pour autrui.

Plusieurs facteurs favorisent ces réactions paradoxales : les premières administrations ou les traitements discontinus, même si elles peuvent apparaître à n'importe quel moment du traitement ; les molécules à demi-vie brève, bien que toutes les molécules aient été impliquées ; l'association à une prise d'alcool, les antécédents de troubles du comportement sous benzodiazépines ou d'ivresse pathologique, l'existence d'un trouble de personnalité avec risque impulsif [21].

Conclusion

Dans le cadre d'une urgence, la reconnaissance d'une cause iatrogène n'apparaît pas initialement indispensable pour assurer la prise en charge thérapeutique du patient. Néanmoins, savoir précocement évoquer une cause médicamenteuse dans ces circonstances apparaît essentiel car :

- c'est au domicile du patient qu'un constat précis des prises médicamenteuses peut être le plus facilement réalisé et une chronologie précise des événements établie avec le patient et/ou l'entourage ;
- dans certains cas, l'arrêt immédiat du médicament (associé ou non à un traitement simple) peut suffire à assurer une évolution favorable, évitant ainsi l'hospitalisation et une récurrence, parfois plus grave, en cas de réintroduction du produit.



Références

- [1] Pouyane P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000;**320**:1036.
- [2] Alastair J, Wood J. Adverse reaction to drugs. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. Libri: McGraw Hill; 1995. p. 405-12.
- [3] Bordet R, Gautier S, LeLouet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;**56**:935-41.
- [4] Caron J, Libersa C. Drugs affecting blood clotting fibrinolysis and hemostasis. In: Dukes MN, editor. *Meyler's side effects of drugs*. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 878-927.

- [5] Rocha E, Martinez-Gonzalez MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? *Haematologica* 2000;**85**:935-42.
- [6] Salzman EW. Low-molecular-weight heparin and other new antithrombotic drugs. *N Engl J Med* 1992;**326**:1017-8.
- [7] Coon WW, Willis PW. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1974;**133**:386-92.
- [8] Levine MN, Raskob G, Hirsch J. Risk of haemorrhage associated with long-term anticoagulant therapy. *Drugs* 1985;**30**:444-60.
- [9] La Revue Prescrire. Refludan 50mg prep inj. IV. *Prescrire* 1999;**193**:184-7.
- [10] La Revue Prescrire. Orgaran sol inj SC. *Prescrire* 1999;**196**:419-22.
- [11] Criado A, Juffe A, Carmona J, Otero C, Avello F. Ticlopidine as a hemorrhagic risk factor in coronary surgery. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;**19**:673-6.
- [12] Kerin NZ, Somberg J. Proarrhythmia: Definition, risk factors, causes, treatment, and controversies. *Am Heart J* 1994;**128**:575-85.
- [13] Caron J. Arrhythmia in an antiarrhythmic drug-treated patient. In: Benichou C, editor. *Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management*. New York: John Wiley and Sons; 1994. p. 143-8.
- [14] Garatt C, Antoniol A, Ward D, Camm AJ. Misuse of verapamil in pre-excited atrial fibrillation. *Lancet* 1989;**1**:367-9.
- [15] Velebit V, Podrid P, Loxn B, Cohen BH, Graboy TB. Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1982;**65**:886-94.
- [16] Morganroth J. Risk factors for the development of proarrhythmic events. *Am J Cardiol* 1987;**59**(suppl):32E-37E.
- [17] Roden DM. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* 1994;**331**:785-91.
- [18] Caron J, Libersa C, Moreau-Guedon L, Lacroix D. Des effets antiarythmiques aux effets proarythmiques. *Therapie* 1992;**47**:359-61.
- [19] Maupetit PH, Pikon A. Accidents respiratoires liés aux produits de contraste. *Therapie* 1986;**41**:285-7.
- [20] Sereni D, Conri C, Morcamp D, Houdent C, Guillevin L, Galanaud P, et al. Diagnostic étiologique des lipothymies et pertes de connaissances brèves après 65 ans. Résultats d'une étude prospective multicentrique de 188 cas. *Presse Med* 1988;**17**:621-5.
- [21] Van der Bijl P, Roelofse JA. Disinhibitory reactions to benzodiazepines. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;**49**:519-23.
- [22] Schoenberger JA. Drug-induced orthostatic hypotension. *Drug Saf* 1991;**6**:402-7.
- [23] Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;**356**:411-7.
- [24] Mantz JM, Pauli G, Meyer P, Tempe JD, Jaeger A, Kopferschmitt J, et al. Le choc anaphylactique. Résultats d'une enquête nationale portant sur 1047 cas. *Rev Med Interne* 1982;**3**:331-8.
- [25] Labalette-Houache M, Dessaint JP. Choc anaphylactique. Physiopathologie, diagnostic, traitement avec la posologie. *Rev Prat* 1992;**42**:1843-7.
- [26] Lieber JJ. Risk for anaphylactoid reaction from contrast media. *Ann Intern Med* 1991;**115**:985.
- [27] Hugues FC, LeJeune C, Haas C. Expression bronchique des accidents médicamenteux. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;**140**:585-8.
- [28] Genero-Gygax M, Guerin JC. L'asthme à l'aspirine I. *Concours Med* 1989;**111**:1699-703.
- [29] Assan R, Girard J, Guillausseau PJ, Lesobre B. Hypoglycémies de l'adulte. In: Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P, editors. *Traité de diabétologie*. Paris: Pradel; 1990. p. 867-83.
- [30] Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993;**118**:529-39.
- [31] Passa P, Abadie E. Les hypoglycémies médicamenteuses. *Rev Prat* 1985;**35**:1893-9.
- [32] Seltzer HS. Drug induced hypoglycemia. A review based on 473 cases. *Diabetes* 1972;**21**:955-65.
- [33] Scarlett JA, Mako ME, Rubenstein AH, Blix PM, Goldman J, Horwitz DL, et al. Factitious hypoglycemia. *N Engl J Med* 1977;**297**:1029-32.
- [34] Tchobroutsky G. Abnormal blood glucose values. In: Benichou C, editor. *Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management*. New York: John Wiley and Sons; 1994. p. 97-101.
- [35] Working group on status epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendation of the Epilepsy Foundation of America's working group on status epilepticus. *JAMA* 1993;**270**:854-9.
- [36] Dordain G. Convulsions. In: Benichou C, editor. *Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management*. New York: John Wiley and Sons; 1994. p. 114-9.
- [37] Lane RJ, Routledge PA. Drug-induced neurological disorders. *Drugs* 1983;**26**:124-47.
- [38] Blain PG, Lane JM. Neurological disorders. In: Davis DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 524-66.
- [39] Fialip J, Aumaitre O, Eschalier A, Maradeix B, Dordain G, Lavarenne J. Benzodiazepine withdrawal seizures: analysis of 48 case reports. *Clin Neuropharmacol* 1987;**10**:538-44.
- [40] Wolf MA, Villeneuve A. Les effets indésirables des neuroleptiques. *Encephale* 1990;**16**:111-24.
- [41] Neau JP, Rivasseau-Jonveaux TH, Gil R, Lefevre JP. Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse. *Sem Hop Paris* 1989;**65**:825-8.
- [42] Destee A, Bordet R, Ben HadjAli J. Mouvements anormaux. In: Billé J, Billé-Turc F, editors. *Neurogériatrie. Marseille: Solal*. 1992. p. 201-8.
- [43] Andrejak M, Masmoudi K, Mizon JP. Dyskinésies aiguës après prise d'anti-émétiques à l'origine d'hospitalisations en urgence. *Therapie* 1990;**45**:33-5.
- [44] Mignot G. Le syndrome malin des neuroleptiques. *Therapie* 1986;**41**:63-7.
- [45] Rascol O, Salachas F, Montastruc JL. Syndrome malin analogue à celui des neuroleptiques après arrêt de la lévodopa. *Rev Neurol* 1990;**146**:215-8.
- [46] Lejoyeux M, Ades J, Rouillon F. Serotonin syndrome: incidence, symptoms and treatment. *CNS Drugs* 1994;**2**:132-43.
- [47] Montastruc JL, Bagheri H, Senard JM. Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses. *Lettre Pharmacol* 2000;**14**:164-9.
- [48] Gillman PK. Serotonin syndrome: history and risk. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;**12**:482-91.
- [49] Bourgeois M. États d'agitation. In: Koupernik C, Lôo H, Zarifian E, editors. *Précis de psychiatrie*. Paris: Flammarion; 1982. p. 89-96.
- [50] Peretti C. Psychiatric disorders. In: Benichou C, editor. *Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management*. New York: John Wiley and Sons; 1994. p. 151-67.

S. Gautier, Pharmacienne, assistante hospitalo-universitaire.

R. Bordet, Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier.

J. Caron, Médecin, maître de conférences des Universités, praticien hospitalier.

Centre régional de pharmacovigilance, Centre hospitalier universitaire de Lille, 1, place de Verdun, 59045 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Gautier S., Bordet R., Caron J. Principales urgences iatrogènes médicamenteuses. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-030-H-10, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations