

## Les urgences médicamenteuses et iatrogènes

N. Attard, V. Ciais, S. Nouvellet, M.F. Miranda, V. Quenee, M. Alazia

Service d'accueil des urgences, Hôpitaux Sud, 270,  
boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

### Consensus d'actualisation SFAR - Médecine d'urgence 1999

#### POINTS ESSENTIELS

- Les effets indésirables des médicaments doivent toujours être évoqués lorsqu'une pathologie ne fait pas sa preuve.
- Le sujet âgé est prédisposé aux effets indésirables des médicaments en raison de la prise d'un grand nombre de médicaments.
- En l'absence de certitude, le ou les médicaments supposés en cause doivent être interrompus et un traitement symptomatique actif doit être débuté dès la prise en charge.
- L'amélioration clinique qui suit dans les 48 heures l'arrêt du traitement est en faveur de l'origine médicamenteuse.
- Toutes les urgences iatrogènes médicamenteuses ne peuvent être connues et, au moindre doute, le Centre de Pharmacovigilance doit être consulté pour infirmer ou confirmer l'imputabilité du médicament supposé en cause. Les nouveaux cas doivent être déclarés.

Les effets indésirables des médicaments sont responsables de pathologies qui posent des problèmes diagnostiques en service d'urgence. En effet, des symptômes liés à ces effets peuvent être pris à tort pour les signes d'une maladie sous-jacente. Les tableaux cliniques ne font pas toujours penser à une origine médicamenteuse sauf dans quelques cas de tableaux bien spécifiques comme, par exemple, les hémorragies rencontrées chez les patients traités par des anticoagulants.

Aux urgences, le diagnostic est plutôt établi après que l'origine d'une pathologie organique a été éliminée. L'interrogatoire soigneux du patient et/ou de sa famille, les ordonnances du médecin traitant, le constat au domicile des boîtes de médicaments doivent constituer autant de pistes pour le médecin des urgences en présence de symptômes apparemment inexplicables [1].

La plupart des urgences médicamenteuses iatrogènes évoluent favorablement après l'interruption du traitement. Seules quelques urgences apparaissent d'emblée vitales (choc anaphylactique, bronchospasme...) et nécessitent un traitement actif et symptomatique.

Ce chapitre n'a pas l'ambition de traiter l'ensemble des effets indésirables des médicaments ; un choix arbitraire a été fait en présentant les tableaux cliniques qui sont habituellement rencontrés dans un service d'urgence, soit en raison d'une fréquence élevée d'apparition soit en raison d'une gravité particulière.

Cependant, de nouveaux médicaments sont capables de provoquer des réactions jusqu'alors inconnues. Dans ces cas-là, le devoir des médecins est d'interrompre le traitement en cours et de signaler au Centre de Pharmacovigilance les effets rencontrés afin d'identifier le ou les médicaments supposés responsables. Cette démarche systématique et obligatoire permet d'établir une liste des effets indésirables des médicaments disponibles. Celle-ci peut être consultée à tout moment.

## **ÉPIDÉMIOLOGIE**

Le nombre de patients traités par plusieurs médicaments se multiplie en raison de la multiplicité des consultations médicales et d'un certain degré d'automédication, surtout chez les personnes âgées. De plus, les patients ne suivent pas toujours les précautions d'emploi des médicaments et l'observance des traitements n'est pas toujours garantie. Le risque d'effets indésirables augmente avec le nombre de médicaments. Il a été évalué aux environs de 5 % lorsque le patient prend moins de six médicaments ; il est de l'ordre de 40 % lorsque le nombre de médicaments dépasse 15 [2]. Le nombre de personnes hospitalisées à cause de l'effet indésirable d'un médicament varie selon les séries de 2 à 5 %. La proportion de décès en rapport avec une pathologie induite par un médicament varie entre 2 et 12 % des patients hospitalisés [3].

Le nombre de médicaments différents est proportionnel à la sévérité de la maladie et le risque d'effets indésirables augmente parallèlement. Un petit nombre de médicaments sont responsables de la plupart des réactions (plus de 90 %) et sont successivement : l'aspirine, la digoxine, les anticoagulants, les diurétiques, les antibiotiques, les stéroïdes, les hypoglycémiantes, les neuroleptiques, les anticancéreux...

Le sujet âgé est prédisposé aux effets indésirables des médicaments en raison du grand nombre de traitements prescrits. Cependant, s'il est plus sensible aux médicaments, notamment ceux qui agissent sur les récepteurs bêta-adrénergiques, cela n'a pas été démontré pour tous les produits. Dans certains cas, il est difficile d'établir une relation directe entre le motif d'admission aux urgences et la cause de la pathologie. Par exemple, l'emploi de benzodiazépines au long cours chez un sujet âgé peut être associé à la survenue d'une fracture du fémur, laquelle est liée à la fois au risque de chute induite par ce médicament et à l'augmentation de l'incidence de l'ostéoporose.

## **MÉCANISMES EN CAUSE [2]**

Classiquement, les effets indésirables des médicaments peuvent être séparés en deux groupes : ceux qui sont liés à l'exagération de l'effet pharmacologique recherché et ceux qui sont liés à une toxicité non liée à l'activité pharmacologique principale.

## **Exagération de l'effet pharmacologique recherché**

Certains facteurs sont susceptibles de modifier l'action du médicament et peuvent être pris en compte au moment de la prescription :

- une concentration anormalement élevée au niveau du récepteur est fréquemment en relation avec une modification de la pharmacocinétique. La diminution du volume de distribution, du métabolisme ou de l'élimination d'un médicament a pour effet un accroissement de l'effet pharmacologique. La variabilité inter-individuelle de l'élimination d'un médicament peut être en rapport avec un polymorphisme génétique pour l'activité de certaines enzymes et des cytochromes P 450 ;
- une sensibilité accrue des récepteurs peut avoir pour conséquence une augmentation de l'effet d'un médicament, à égale concentration ;
- les médicaments, dont la courbe dose-réponse a une forte pente, sont plus généralement à l'origine d'une toxicité dose-dépendante, car une faible augmentation de la dose peut provoquer une importante modification de l'effet pharmacologique ;
- les traitements associés modifient la pharmacocinétique et dynamique d'un médicament, soit par compétition au niveau des récepteurs, soit par antagonisme.

## **Toxicité non liée à l'activité pharmacologique principale**

### **Les réactions cytotoxiques**

Elles sont dues à la fixation irréversible du médicament ou de ses métabolites par des lésions covalentes aux macromolécules des tissus. L'exemple de l'intoxication au paracétamol illustre le fait que les métabolites réactifs peuvent être à l'origine d'une nécrose hépatique. Ce risque de nécrose peut être majoré par la prise de co-médication comme le phénobarbital.

### **Mécanismes immunologiques**

La production d'anticorps induite par un médicament peut provoquer une lésion tissulaire par différents mécanismes. L'anticorps peut attaquer le médicament lié à une cellule et détruire ainsi la cellule. Il en est ainsi de l'anémie hémolytique induite par la pénicilline. Des complexes anticorps/médicaments/antigènes peuvent être absorbés par une cellule de passage qui sera détruite par l'activation du complément comme la thrombopénie induite par la quinine. Certains médicaments peuvent stimuler la réponse immune à médiation cellulaire, soit par voie locale, soit par l'interaction de leurs facteurs sériques et des lymphocytes sensibilisés.

## **Toxicité liée à un déficit enzymatique d'origine génétique**

C'est le cas de la porphyrie ou des patients présentant un déficit en G6 PD.

### **DIAGNOSTIC**

Les signes de la maladie induite par le médicament ne sont pas spécifiques et peuvent être causés par plusieurs médicaments de nature différente. Il est possible de reconnaître l'effet indésirable d'un médicament en étudiant la chronologie qui sépare son administration de la survenue de la maladie. Bien que la plupart des réactions aient été déjà décrites avec certains produits, il est toujours possible d'observer un premier cas clinique et, dans ce cas, le médicament suspect doit être déclaré au Centre de Pharmacovigilance. Certains symptômes peuvent être facilement attribués à l'action pharmacologique d'un médicament comme les arythmies cardiaques provoquées par les digitaliques, les hypoglycémies sous insuline, alors que l'apparition d'une fièvre ou d'une éruption cutanée peut être causée par de nombreux médicaments pour lesquels il est difficile de trouver l'agent responsable. Lorsqu'un médicament est suspect, la disparition des troubles lors de l'interruption du traitement penche en faveur de sa responsabilité. Lorsqu'il s'agit d'effets indésirables liés à la concentration du médicament, la diminution de la dose peut entraîner la disparition de la réaction. Cependant, si le mécanisme allergique est supposé, la réadministration du médicament peut être dangereuse. L'association de plusieurs médicaments supposés responsables rend la démarche plus délicate. En effet, il est impossible d'interrompre en même temps tous les médicaments ; il faut procéder par élimination des plus suspects en surveillant parallèlement le bénéfice apporté. Dans certains cas, l'effet indésirable met du temps à disparaître, en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments à demi-vie longue ou lorsque la concentration élevée du médicament est liée à des vitesses d'élimination et à un ralentissement du métabolisme. Si l'allergie médicamenteuse portant sur les éléments figurés du sang est supposée, des anticorps sériques peuvent être mis en évidence. Les antécédents médicamenteux d'un patient doivent être recherchés de façon très soigneuse par le praticien des urgences afin d'éviter une prescription de médicaments en double, antagoniste ou synergique. Par exemple, un patient souffrant d'un bronchospasme, qui aurait omis de signaler spontanément à son médecin l'utilisation de bétabloquants sous la forme d'un collyre ophtalmique.

Les urgences ont donc besoin d'un minimum de temps d'observation (par exemple 36 h à l'unité d'hospitalisation de courte durée) pour vérifier si l'arrêt du traitement médicamenteux suspect s'accompagne d'une amélioration clinique sensible.

## PRINCIPAUX TABLEAUX RENCONTRÉS

### Urgences hémorragiques iatrogènes dues aux anticoagulants

Le risque hémorragique d'un traitement anticoagulant existe précocement ou tardivement quel que soit le produit utilisé (héparine, AVK, antiagrégants plaquettaires, fibrinolytiques) et le mode d'administration intraveineux, sous-cutané ou oral [4]. Il est estimé à 9 % pour l'héparine non fractionnée utilisée à dose curative ; les complications hémorragiques mortelles surviennent avec une incidence de 1 pour 1 000 traitements [5].

La fréquence de ces accidents est variable. L'existence de nombreux facteurs de risque ont été rapportés : âge, HTA, athérome, troubles congénitaux ou acquis de l'hémostase, insuffisance hépatique et rénale, alcoolisme, interaction médicamenteuse (AINS, Cordarone@...)

Une surveillance biologique régulière s'impose que ce soient l'INR (international normalized ratio) pour le traitement par les AVK, le TCA pour le traitement par l'héparine, l'activité anti-Xa pour le traitement par les HPBM. Le risque devient supérieur à 50 lorsque l'INR excède 5 si l'on choisit par exemple d'utiliser comme anticoagulants les AVK [5]. Le respect des contre-indications évite aussi les accidents hémorragiques comme l'AVC hémorragique datant de moins de 3 mois, la rétinopathie diabétique ou hypertensive, l'HTA sévère mal tolérée, la dissection de l'aorte... [6].

### La durée d'anticoagulation ne semble pas influencer le risque hémorragique.

Il faut cependant distinguer les hémorragies bénignes (gingivorragies, épistaxis) des hémorragies menaçant le pronostic vital comme les hématomes rétro-péritonéaux responsables de chocs hypovolémiques et surtout les hématomes intracérébraux favorisés par l'existence d'une HTA et responsables d'accidents mortels. À un moindre degré de fréquence ont été rapportés des cas d'hématomes laryngés provoquant une obstruction aiguë des voies aériennes chez des patients traités par des AVK, et des hématomes spinaux apparus sous fibrinolytiques.

Les hémorragies les plus fréquemment rencontrées aux urgences sont l'épistaxis, les méléna, les hématomes et l'hématurie macroscopique. Leurs survenues imposent un contrôle du TP ou de l'INR et de la NFS au moindre doute d'anémie.

Dans les cas les plus graves, le traitement consiste à rétablir rapidement l'hémostase, à transfuser des culots globulaires, à administrer des antidotes. Parmi ceux-ci, la protamine doit être utilisée pour antagoniser l'héparine, en sachant que 1 mg de protamine neutralise 100 UI d'héparine, et que pour neutraliser une HBPM, il faut une posologie 1,5 à 2 fois plus importante.

Lorsqu'il s'agit de neutraliser une hémorragie due aux AVK, l'utilisation de 2 à 3 flacons de plasma frais congelé (PFC) et/ou de prothrombine-proconvertine-

facteur Stuart-facteur antihémophilique B (PPSB) à la posologie de 0,5 mL/kg, en association avec la vitamine K1, permet d'obtenir un TP voisin de 40 %, suffisant pour intervenir chirurgicalement en urgence et en sécurité [7].

Le risque hémorragique des antiagrégants plaquettaires (la ticlopidine plus que l'aspirine) est réel lorsqu'une intervention chirurgicale s'avère nécessaire. Dans ce cas, la desmopressine compenserait le risque hémorragique de la ticlopidine et l'aprotinine compenserait le risque hémorragique des fibrinolytiques.

## **Urgences iatrogènes cardiovasculaires**

### **Les urgences iatrogènes rythmologiques**

Le motif d'admission aux urgences n'est pas particulièrement évocateur ; il peut s'agir de malaise, de lipothymie, de syncope, voire de crises convulsives. L'électrocardiogramme permet de différencier plusieurs anomalies.

### **Les bradycardies**

Les dysfonctions sinusales et les BAV iatrogènes sont observés le plus souvent avec des médicaments cardiotropes dont les taux sont soit thérapeutiques, soit toxiques.

### **Les dysfonctions sinusales**

Les cardiotropes qui sont les plus souvent en cause sont les bêtabloquants seuls ou associés à d'autres chronotropes négatifs en particulier les inhibiteurs calciques. Utilisés seuls, les bêtabloquants peuvent être responsables d'un effet thérapeutique « excessif » observé soit lors d'une voie d'administration per os, en intraveineuse, soit en instillation locale, en particulier en gouttes ophtalmiques [8].

La digoxine, même à des taux thérapeutiques raisonnables, peut être responsable de dysfonctions sinusales, mais la plupart du temps, de nombreux facteurs favorisants sont associés (hypokaliémie, hypomagnésémie) et dans certains cas une interaction médicamenteuse avec la Cordarone® peut être mise en évidence [9].

D'autres substances cardiotropes sont en cause, comme la méthyl dopa qui induit dans certains cas une bradycardie, des pauses sinusales et une hyperreflexie du sinus carotidien. La clonidine et la Cordarone® peuvent avoir des effets comparables.

D'autres substances non cardiotropes comme les anti-H2 utilisées par voie IV ont été également incriminées [10]. L'arrêt du traitement est en général suffisant pour corriger l'anomalie, mais lorsque la prise médicamenteuse révèle une dysfonction sinusale latente, un entraînement électro-systolique devient nécessaire.

## Blocs auriculo-ventriculaires (BAV)

Les mêmes substances cardiotropes qui entraînent une dysfonction sinusale peuvent aussi être responsables d'un BAV, soit suprahissien régressant alors spontanément, soit intra- ou infrahissien nécessitant alors un entraînement électrosystolique.

Par exemple, la digoxine augmente le degré d'un BAV préexistant à des taux thérapeutiques, et devient responsable d'un BAV à des taux toxiques.

Les antiarythmiques Ia et Ic, de la classification de Vaughan et Williams ([tableau I](#)), favorisent l'apparition d'un BAV sur cœur pathologique, et sont révélateurs d'une maladie sinusale préexistante. La L méthyl-dopa est également en cause dans l'apparition de BAV, y compris du 3e degré.

*Tableau I. Classification des antiarythmiques selon Vaughan et Williams.*

Classe I :	
Ia :	sels de quinidine et hydroquinidine, disopyramide
Ib :	lidocaïne, mexilétine
Ic :	cibenzoline, flécaïnide, propafénone, aprindine
Classe II :	bêtabloqueurs
Classe III :	amiodarone, sotalol, brétylium tosilate
Classe IV :	vérapamil, diltiazem

Parmi les substances non cardiotropes, les antidépresseurs tricycliques sont mis en cause dans l'apparition de troubles de la conduction lors d'une prise excessive pour intoxication médicamenteuse volontaire [11]. L'effet est également observé à des taux thérapeutiques. De même, la carbamazépine à des taux thérapeutiques révèle des troubles latents de la conduction.

## Les tachycardies

Chez un patient traité avec un nouveau médicament, la survenue d'une tachycardie doit évoquer un effet proarythmique parfois très mal toléré.

## Effets proarythmiques auriculaires

Le plus souvent, un trouble du rythme préexiste. Les antiarythmiques de la classe Ia et Ic sont capables d'accélérer la fréquence ventriculaire d'une tachysystolie ou d'un flutter au point d'aboutir à une tachycardie mal tolérée. De même, en cas de syndrome Wolff-Parkinson-White, l'utilisation d'un digitalique ou d'un inhibiteur calcique comme le vérapamil peut provoquer une tachycardie par réentrée. Cette tachyarythmie est très mal tolérée et peut générer une fibrillation ventriculaire ou une torsade de pointes nécessitant une réduction par stimulation endocavitaire.

## **Effets proarythmiques ventriculaires**

Ces effets concernent essentiellement les tachycardies ventriculaires et les torsades de pointes.

Ils sont observés avec tous les antiarythmiques de classe I [\[12\]](#) ; les troubles du rythme ventriculaires sont majorés par les antécédents de cardiopathie que ce soit avec l'utilisation de tonicardiaques comme les inhibiteurs des phosphodiastérasas et/ou les bêta-stimulants (isoprénaline, dobutamine). Les torsades de pointes sont en général spontanément résolutive, mais elles peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire. Certains facteurs favorisant la survenue d'une torsade de pointes sont bien connus : une bradycardie, une hypokaliémie ou hypomagnésémie, un QT long congénital ou acquis iatrogène ou des interactions médicamenteuses avec des médicaments allongeant le QT comme les cardiotropes (Ia, III, bépridil), des psychotropes (halopéridol, dropéridol, phénothiazine, amitriptyline, chlorpromazine) ou des agents anti-infectieux (érythromycine, amphotéricine B, pentamidine, quinine, chloroquine...).

Récemment, plusieurs cas de fibrillation ventriculaire ont été décrits lors d'injection de prostaglandines synthétiques pour contrôler une hémorragie de la délivrance, et lors d'observations en rapport avec un surdosage en antidépresseur tricyclique [\[13\]](#).

## **Les urgences hémodynamiques**

L'œdème aigu du poumon cardiogénique apparaît chez un patient présentant une altération pré-existante de la fonction ventriculaire gauche due peut-être à l'administration ou à l'arrêt brutal de certains médicaments. Parmi ceux-ci, les bêtabloquants, même utilisés en collyre comme le métipranolol, peuvent avoir des effets inotropes et chronotropes négatifs, certains inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem, bépridil) ou des antiarythmiques de classe I.

Certaines chimiothérapies anticancéreuses peuvent être cardiotoxiques (principalement les anthracyclines), ainsi que d'autres médicaments comme la nitrofurantoïne, les sels d'or, la D. pénicillamine, les salicylés, les thiazidiques.

Un choc cardiogénique peut être observé avec les carbamates, les bêtabloquants, les tricycliques, les inhibiteurs calciques, la colchicine, la Nivaquine®...

## **Les urgences tensionnelles**

Elles sont dominées par l'hypotension artérielle orthostatique qu'il faut savoir systématiquement rechercher devant un malaise lipothymique ou une syncope posturale survenant après 65 ans. Tous les antihypertenseurs peuvent être en cause, principalement les alphabloquants, les diurétiques, les antihypertenseurs centraux mais également les psychotropes en particulier les neuroleptiques, les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques.



## LES URGENCES ALLERGIQUES

### Le choc anaphylactoïde

Son pronostic est sévère lorsque les mesures thérapeutiques ne sont pas immédiatement prises (3 à 7 % de décès). Le mécanisme immunologique n'est démontré que dans un peu plus de la moitié des cas [\[14\]](#).

Bien que les agents anesthésiques soient les principaux responsables (un incident pour 3 500 anesthésies en France), d'autres médicaments peuvent être responsables comme les antalgiques (noramidopyrine, floctafénine), les antibiotiques (bêta-lactamines, sulfamides), les produits de contraste iodés, la vitamine B12, les produits de remplissage vasculaire...

Le mécanisme physio-pathologique lié à la libération massive de substances vasodilatatrices provoquant une hypovolémie relative est responsable d'un collapsus cardiovasculaire. Le début est brutal, quelques signes d'alarme sont retrouvés comme des vomissements, des douleurs abdominales, une diarrhée, un prurit palmoplantaire, un urticaire, une angoisse, une oppression thoracique, des frissons.

L'administration du ou des produits suspects doit être immédiatement interrompue et tout nouveau produit histaminolibérateur doit être évité. L'adrénaline peut être administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire (0,3 à 0,5 mg). Par voie intraveineuse, il est nécessaire de diluer 1 mg d'adrénaline dans 10 mL et d'injecter 0,2 à 0,5 mg puis secondairement 0,1 à 0,2 mg toutes les 5 minutes selon la gravité du tableau. Une dose totale de 5 à 10 mg peut être nécessaire pour corriger les troubles hémodynamiques, surtout chez les patients préalablement traités par des bêtabloquants. En cas d'échec ou d'intolérance à ces doses élevées d'adrénaline, l'association atropine (1 à 2 mg en intraveineuse) - glucagon (1 à 5 mg en intraveineuse) peut être proposée surtout en cas de traitement préalable par bêtabloquants. Chez la femme enceinte, l'éphédrine peut être utilisée. Les solutés de remplissage choisis sont plutôt des cristalloïdes isotoniques et des amidons. Au niveau des voies respiratoires, l'inhalation de salbutamol peut être remplacée en cas d'échec par une injection sous-cutanée (0,5 mg) ou une perfusion intraveineuse (1 g/kg/min pendant 5 min, puis 0,5 g/kg/min).

Les corticoïdes ne modifient pas le pronostic vital, mais limitent la libération des médiateurs inflammatoires et atténuent la réaction œdémateuse. L'hémisuccinate d'hydrocortisone (500 mg à 1 g puis réinjection de 100 mg toutes les 2 heures) ou la méthylprednisolone sont préférées en raison de l'absence de conservateur. Dans les cas les plus graves, le patient est transféré en réanimation, parfois intubé et ventilé en oxygène pur.

## **Œdème de Quincke**

Les mêmes médicaments peuvent être responsables d'un œdème aigu sous-cutané qui atteint le visage (paupières, lèvres) mais qui peut s'étendre au niveau de la langue, du voile et de la glotte. L'atteinte laryngée se traduit par une dyspnée inspiratoire, une modification de la voix et peut se compliquer d'un état d'asphyxie aiguë. L'absence de réponses au traitement médical initial (adrénaline/corticoïdes) peut conduire à une intubation, voire à une trachéotomie.

## **LES URGENCES RESPIRATOIRES**

### **Le bronchospasme**

Son origine médicamenteuse doit être évoquée :

- lorsqu'il s'intègre dans un tableau de réactions anaphylactoïdes et les étiologies sont les mêmes que lors de l'état de choc. Cependant, certains médicaments peuvent, de façon exceptionnelle, déclencher un bronchospasme comme la N-acétyl-cystéine, la vincristine et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Le tableau débute 15 jours après le début du traitement associant toux, rhinite, réactions cutanées, œdème laryngé, bronchospasme. Ces symptômes ne s'expriment que chez des patients prédisposés et disparaissent à l'arrêt du traitement [\[15\]](#) ;

- lorsqu'il est déclenché par des substances :

· ayant une activité parasymphaticomimétique. Rares, avec la néostigmine, l'adénosine, la triphosadénide ; en revanche, la survenue d'un bronchospasme avec les bêtabloquants est un phénomène plus fréquent. Il survient chez les sujets asthmatiques et porteurs d'une BPCO La voie d'administration peut être oculaire et peut survenir rapidement dès le premier contact. Les bêtabloqueurs bêta 1 sélectifs auraient moins d'effets indésirables chez l'asthmatique sauf à fortes doses ;

· comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens : l'indométacine, les dérivés pyrazolés, l'aspirine. Leur mécanisme d'action est lié à une interférence avec la production des médiateurs de la bronchomotricité [\[16\]](#).

Chez la femme adulte, la classique triade de Fernand Widal associe polyposé nasale, asthme et intolérance à l'aspirine. Le tableau présente un asthme aigu grave associé à des manifestations cutanées et à une rhinite, aboutissant à une obstruction nasale. Des complications infectieuses peuvent émailler l'évolution. Une intolérance croisée peut exister avec plusieurs AINS ; par prudence, il est préférable de ne pas les utiliser et d'avoir recours à des antalgiques de substitution comme le paracétamol qu'il faut alors introduire prudemment pour vérifier sa tolérance.

## **Les pneumopathies induites par les médicaments**

Elles sont révélées par une insuffisance respiratoire aiguë [17]. Leur manifestation est rare, mais mérite d'être mentionnée car leur survenue peut être un motif d'admission aux urgences, même si les causes infectieuses sont, de très loin, les plus fréquentes.

Quatre syndromes peuvent apparaître :

- l'insuffisance respiratoire aiguë qui apparaît quelques minutes, quelques heures, soit après une anesthésie locale à la lidocaïne, soit après une angiographie chez un patient traité par Cordarone® ou après la réintroduction d'un médicament comme le Bactrim®, l'halopéridol, l'hydrochlorothiazide... Le tableau associe, fièvre, collapsus et œdème pulmonaire lésionnel ;

- la pneumopathie alvéolaire aiguë qui se constitue 12 à 72 heures après l'introduction de médicaments comme le méthotrexate, le buprofène, les tocolytiques. Dans certains cas une hémorragie alvéolaire peut être mise en évidence avec les anticoagulants, les fibrinolytiques, le Moxalactam®, l'amiodarone... ;

- les pneumopathies interstitielles aiguës, évoluant dans un contexte d'hyperéosinophilie et de fièvre. Elles peuvent apparaître au décours de la prise d'ampicilline, de céphalosporines, de cyclines, de nitrofurantoïne... ;

- les pneumopathies interstitielles subaiguës, de survenue tardive (entre 10 et 60 jours) après l'introduction de nombreux médicaments, méthotrexate, salazopyrine, amiodarone, diclofénac et paracétamol... Le diagnostic est rarement fait en urgence. Le lavage broncho-alvéolaire et la biopsie pulmonaire apportent un diagnostic de certitude.

Devant le nombre sans cesse croissant de nouvelles maladies pulmonaires iatrogènes, un groupe d'études de la pathologie pulmonaire iatrogène (GEPPi) a créé une base de données interactive qui peut être consultée sur Internet et qui regrouperait 42 tableaux cliniques et 219 molécules. Cette base de données est accessible à chacun et tous les nouveaux cas cliniques peuvent y être répertoriés [18].

## **LES URGENCES MÉTABOLIQUES IATROGÈNES**

Elles sont dominées par les hypoglycémies qui doivent être évoquées lors de manifestations neuropsychiatriques et neurovégétatives évoluant dans un contexte particulier et dont la confirmation est faite par le dosage systématique de la glycémie capillaire.

Il peut s'agir d'un non-diabétique comme d'un diabétique. Chez le non-diabétique, certains médicaments peuvent être en cause, qui traduisent un effet indésirable totalement imprévisible. Il peut s'agir de salicylés, de paracétamol,

de bêta 2 stimulant, d'antidépresseurs tricycliques, voire de certains antithyroïdiens de synthèse... [\[19\]](#).

Dans certains cas, l'utilisation d'insuline ou d'antidiabétiques oraux peut être accidentelle ou volontaire chez un non-diabétique occasionnant une hypoglycémie facilement réversible après injection de sérum glucosé à 30 %. L'interrogatoire vient habituellement confirmer la prise médicamenteuse.

Chez le diabétique, une hypoglycémie peut être induite soit par un excès de posologie au cours d'un traitement habituel, soit par la prise de médicaments potentialisateurs : salicylés à fortes doses, AVK, clofibrate, phénylbutazone...

## **LES URGENCES NEUROPSYCHIATRIQUES IATROGÈNES**

### **Les états d'agitation**

Ils sont fréquents chez les sujets âgés et peuvent relever de causes psychiatriques (délires, états maniaques ou mélancoliques...) ou liés à de nombreuses causes médicales qu'elles soient d'origine endocrinienne, métabolique, infectieuse, cardiovasculaire, traumatique, toxique...

Les effets de certains médicaments sur le système nerveux central expliquent dans certains cas l'origine d'une encéphalopathie par ailleurs inexplicée et dont le mécanisme est souvent lié à un surdosage volontaire ou accidentel sur un terrain fragilisé.

Certains médicaments doivent être connus des médecins urgentistes pour leurs effets indésirables à type d'accès maniaques ou d'état psychotique : les antiparkinsoniens, les antidépresseurs tricycliques, les dérivés amphétaminiques y compris les anorexigènes, les corticoïdes, l'isoniazide.

D'autres médicaments, au contraire, peuvent provoquer une agitation confusionnelle associant obnubilation, désorientation temporo-spatiale, amnésie, délires oniriques : les anticonvulsivants : phénytoïne (Di-hydan®), carbamazépine (Tégréto®), valproate de sodium (Dépakine®), les antiparkinsoniens, les anticholinergiques, les anti-H2, la méthyldopa, les opiacés, la théophylline, le baclofène, les imidazolés...

Certains médicaments sérotoninergiques utilisés en association entre ou avec des antidépresseurs tricycliques et des IMAO sont à l'origine de manifestations cliniques bruyantes associant agitation, confusion, tremblements, fièvre, diarrhée, sueurs. L'évolution est en général réversible à l'arrêt du traitement [\[20\]](#).

## **Les syndromes extrapyramidaux aigus**

Leur survenue conduit souvent le patient et son environnement à consulter en urgence. Même si les troubles sont suffisamment spectaculaires pour affoler la famille, leur caractère évolutif est bénin et cède sous l'effet d'un traitement symptomatique et à l'arrêt de la prise du médicament concerné.

## **Les troubles moteurs aigus**

Ils sont en rapport avec la prise de neuroleptiques de type incisif ou au contraire de neuroleptiques dits cachés et, en particulier, anti-émétique comme la métochlorpromide [21]. Les dyskinésies surviennent 48 heures après leur prise, de préférence chez un adulte jeune. Plusieurs parties du corps sont touchées : la face (protrusions linguales, trismus, crises oculogyres), le cou (torticolis), le tronc et les membres (opisthotonos, torsions des membres). Les anticholinergiques et/ou les benzodiazépines permettent de soulager ces patients.

## **Les syndromes malins des neuroleptiques**

Ils sont heureusement rares car le pronostic est catastrophique en l'absence de traitement (20 à 30 % de décès) [22]. Au tableau de rigidité musculaire, s'associent des désordres neurovégétatifs et un état de conscience très altéré. Le diagnostic est confirmé par l'élévation des enzymes musculaires qui peut conduire à une insuffisance rénale aiguë en l'absence de réhydratation. La butyrophénone a souvent été incriminée sans que la durée du traitement soit un facteur favorisante. L'association de plusieurs neuroleptiques, ou l'administration concomitante de sels de lithium favorise sa survenue. Le dantrolène, les agonistes dopaminergiques et les benzodiazépines font partie du traitement au même titre que la réanimation symptomatique [23]. D'autres symptômes voisins peuvent être observés, en particulier à l'arrêt brutal de la lévodopa [24].

## **La comitialité d'origine médicamenteuse**

Elle représente 1,7 % des épilepsies hospitalisées dans un service de neurologie et peut se manifester soit sous la forme d'une seule crise tonico-clonique généralisée, soit sous la forme d'un état de mal [25]. Bien que l'origine iatrogène soit rare, certains médicaments peuvent provoquer des crises convulsives sur des terrains particuliers (antécédents personnels ou familiaux, affection cérébrale, alcoolisme, épilepsie active). Les principaux médicaments proconvulsivants sont des psychotropes (amphétamines, anorexigènes, lithium), des anesthésiques locaux comme la lidocaïne intraveineuse, la théophylline, certains anti-infectieux (bétalactamines, aminosides, amphotéricine B, foscarnet, isoniazide, anticancéreux comme la vincristine). L'arrêt brutal de certains traitements comme les benzodiazépines, les barbituriques, le méprobamate... peuvent s'accompagner aussi de crises ou d'état de mal épileptique qui surviennent 1 à 2 jours après l'arrêt du traitement, parfois plus tardivement.

## CONCLUSION

Les urgences médicamenteuses iatrogènes nécessitent une prise en charge thérapeutique immédiate. En effet, le traitement symptomatique doit être entrepris sans retard, surtout en présence de signes de gravité. Devant le nombre croissant de médicaments pris par les patients reçus aux urgences, le médecin doit systématiquement faire le rapport entre les effets observés et un éventuel traitement en cours, surtout chez les sujets âgés.

La connaissance de quelques tableaux cliniques permet rapidement de faire le lien entre la pathologie observée et le médicament supposé en cause. L'interruption du ou des médicaments permet en général une amélioration en moins de 48 heures et évite l'hospitalisation dans la plupart des cas. La facilité des succès obtenus dans ces cas-là ne doit pas dispenser le médecin urgentiste de déclarer chaque cas clinique au Centre de Pharmacovigilance qui tient à la disposition des cliniciens la liste des effets indésirables des médicaments. Cette banque de données a l'ambition de conforter ceux qui ont un doute sur le motif d'une admission en urgence, éventuellement en rapport avec un ou plusieurs médicaments, et d'éviter à d'autres, d'introduire un médicament dont les effets indésirables sont déjà connus.

## RÉFÉRENCES

- 1 - Stoukides CA, D'Agostino PR, Kaufman MB. Adverse drug reaction surveillance in emergency room. *Am J Hosp Pharm* 1993 ; 50 : 712-4.
- 2 - Alastair J, Wood J. Adverse reaction to drugs. In: Issebalcher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 30th Edition. Libri, Italia : Mc Graw Hill ; 1995 : 405-12.
- 3 - Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Cocalio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 370-6.
- 4 - Caron J, Bordet R, Bachelet H. Principales urgences iatrogènes médicamenteuses. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) ; Urgences*. 24-107-A-10 ; 1996. 7p.
- 5 - Coon WW, Willis PW. Hemorrhagic complications of anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1974 ; 133 : 386-92.
- 6 - Babinet-Berthier A, Samama CM. Accidents hémorragiques des anticoagulants. *Urgences Médico-Chirurgicales*. Paris : Arnette 1991 ; p. 1013-9.
- 7 - Makris M, Greaves M, Philips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate of the coagulopathy. *Thromb Haemostasis* 1997 ; 77 : 477-80.
- 8 - Pringle SD, Mac Ewen CG. Severe bradycardia due to interaction of timolol eye drops and verapamil. *Br Med J* 1987 ; 294 : 155-8.
- 9 - Fenster PA, White NW, Hanson CD. Pharmacokinetic evaluation of the

- digoxin-amiodarone interaction. *J Am Coll Cardiol* 1985 ; 5 : 108-12.
- 10 Hart A. Cardiac arrest associated with ranitidine. *Br Med J* 1989 ; 299 : 519-21.
- 11 - Liebelt EL, Ulrich A, Francis PD, Woolf A. Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 1721-6.
- 12 - Kerin NZ, Somberg J. Proarrhythmia: Definition, risk factors, causes, treatment, and controversies. *Am Heart J* 1994 ; 128 : 575-85.
- 13 - Sandeman DJ, Alahakoon TI, Bentley SC. Tricyclic poisoning-successful management of ventricular fibrillation following massive overdose of imipramine. *Anaesth Intensive Care* 1997 ; 25 : 542-5.
- 14 - Pinaud M, Malinovsky JM, Blanloeil Y. Choc anaphylactoïde. In : Sfar, éd. Conférences d'actualisation, 37e Congrès national d'anesthésie-réanimation. Paris : Masson ; 1995. p. 565-78.
- 15 - Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, Lotvall J, Andren L, Lindholm L. Dyspnea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1994 ; 308 : 18-21.
- 16 - Hugues FC, Le Jeune CL, Haas CH. Expression bronchique des accidents médicamenteux. *Ann Med Interne* 1989 ; 7 : 585-8.
- 17 - Mayaud C, Mangiapan G, De Groote E, Parrot A, Cadranet J, Milleron B. Pneumopathies médicamenteuses s'accompagnant d'insuffisance respiratoire aiguë. *Rev Mal Respir* 1996 ; 13 : 559-74.
- 18 - Foucher R, Biour M, Blayac JP, Godard P, Sgro C, Kuhn M, et al. Drugs that may injure the respiratory system. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 265-79.
- 19 - Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 529-39.
- 20 - Lejoyeux M, Ades J, Rouillon F. Serotonine syndrome: incidence, symptoms and treatment. *CNS. Drugs* 1994 ; 2 : 132-43.
- 21 - Andrejak M, Masmoudi K, Mizon JP. Dyskinésies aiguës après prise d'anti-émétiques à l'origine d'hospitalisation en urgence. *Thérapie*, 1990 ; 45 : 33-5.
- 22 - Wolf MA, Villeneuve A. Les effets indésirables des neuroleptiques. *Encéphale* 1990 ; 16 : 111-24.
- 23 - Mignot G. Le syndrome malin des neuroleptiques. *Thérapie* 1986 ; 41 : 63-7.
- 24 - Rascol O, Salachas F, Montastruc JL. Syndrome malin analogue à celui des neuroleptiques après arrêt de la lévodopa. *Rev Neurol* 1990 ; 146 : 215-8.
- 25 - Garcia PA, Alldrege BK. Drug induced seizures. *Neurol Clin* 1994 ; 12 : 85-99.