

EFFETS INDESIRABLES DES ANTIHYPERTENSEURS : À PROPOS DE 38 CAS

SIDE EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS : ABOUT 38 CASES

R. ATHEYMEN^{1,2,*}; K. KSOUDA^{1,2}; R. SAHNOUN^{1,2}; I BOUAZIZ^{1,2};
S. HAMMAMI^{1,2}; K. ZEGHAL^{1,2} ET H. AFFES^{1,2}

1 : Service Régional de Pharmacovigilance de Sfax- Tunisie

2 : Faculté de Médecine de Sfax – Université de Sfax -Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : rimatheymen16@gmail.com

Résumé

Introduction : Les antihypertenseurs sont largement prescrits. Cependant, leur utilisation peut entraîner divers effets indésirables. L'objectif de notre travail est d'évaluer tous les effets indésirables suspects d'être liés aux antihypertenseurs, notifiés au service de pharmacovigilance de Sfax durant une période allant du mois de Janvier 2011 au mois de Décembre 2014.

Méthodes : L'enquête d'imputabilité a été réalisée selon la Méthode Française de Bégaud.

Résultats : Trente huit effets indésirables suspects d'être liés aux antihypertenseurs ont été notés chez 37 patients. Six classes d'antihypertenseurs ont été incriminées : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les antihypertenseurs centraux et l'association (hydrochlorothiazide-losartan). Les mécanismes de survenue de ces effets étaient variés.

Conclusion : Une collaboration avec le Centre de Pharmacovigilance paraît nécessaire pour compléter la prise en charge

Mots - clés : Antihypertenseur ; Effets indésirables ; Mécanismes de survenue ; Imputabilité.

Abstract

Introduction : Antihypertensive drugs are widely prescribed. However, their use can cause various unwanted effects. The purpose of our work is to evaluate all the side effects suspected of being related to antihypertensive drugs, notified to the Regional Pharmacovigilance center of Sfax during a period of four years from January 2011 to December 2014.

Methods : The imputability study was carried out according to the French Method of Bégaud.

Results : In our study, 38 side effects suspected to be related to antihypertensive drugs were notified in 37 patients. Six classes of antihypertensive drugs were incriminated : angiotensin conversion enzyme inhibitors, diuretics, beta-blockers, calcium channel blockers, the angiotensin II receptor antagonists, central antihypertensive drugs and the combination (hydrochlorothiazide-losartan). The mechanisms of occurrence of these adverse effects were varied.

Conclusion : Collaboration with the Pharmacovigilance Center is necessary to complete the care of patients who have experienced side effects suspected of being related to antihypertensive drugs.

Key - words: Antihypertensive drugs; Side effects ; Mechanisms of occurrence; Imputability.

ملخص

مقدمة: توصف الأدوية الخافضة للضغط الدموي على نطاق واسع. ومع ذلك، يمكن أن يتسبب استخدامها في العديد من الآثار السلبية. الهدف من عملنا هو تقييم جميع الآثار الضارة المشتبه في علاقتها بالأدوية الخافضة للضغط، والتي تم التبليغ عنها بقسم التيقظ الدوائي في صفاقس خلال الفترة المتراوحة من جانفي 2011 إلى ديسمبر 2014.

الأساليب: تم إجراء مسح المساءلة وفق منهج بيجود الفرنسي.

النتائج: لاحظنا ظهور 38 من الآثار الجانبية المشتبه في علاقتها بالأدوية الخافضة للضغط لدى 37 مريضاً. تم تحديد ست فئات من الأدوية الخافضة للضغط: مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ومدرات البول، وحاصرات بيتا، وحاصرات قنوات الكالسيوم، ومناهضات مستقبلات الأنجيوتنسين 2، والأدوية المركزية الخافضة للضغط، والمزيج (هيدروكلوروثيازيد - لوسارتان). اختلفت آليات حدوث هذه التأثيرات.

الخلاصة: يبدو أن التعاون مع مركز التيقظ الدوائي ضروري لاستكمال معالجة هؤلاء المرضى.

الكلمات المفتاحية : مخفضات الضغط الدموي ; أعراض جانبية ; آليات الحدوث ; العلاقة السببية.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) constitue un facteur de risque majeur de morbidité et de mortalité cardiovasculaire et pose un véritable problème de santé publique dans le monde [1] et en Tunisie [2]. La prise en charge de l'HTA comprend des mesures hygiéno-diététiques et un traitement médicamenteux par des antihypertenseurs [3]. Il existe 7 grandes classes d'agents antihypertenseurs comprenant les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), les inhibiteurs calciques (IC), les vasodilatateurs et les antihypertenseurs centraux [3]. L'efficacité des 5 premières classes dans la prévention du risque cardiovasculaire a été prouvée par plusieurs études [3, 4]. Ils sont de ce fait proposées en 1^{ère} intention dans la prise en charge des patients ayant une HTA essentielle non compliquée. Les antihypertenseurs sont également indiqués dans d'autres pathologies non cardiovasculaires et cardiovasculaires tels que l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies et les troubles de rythme. Néanmoins, ces médicaments peuvent entraîner divers EI dont les mécanismes sont différents [5-7]. L'objectif de notre travail a été de colliger tous les cas d'EI suspects d'être liés aux antihypertenseurs notifiés au service régional de pharmacovigilance de Sfax durant une période de quatre ans et d'expliquer les différents mécanismes physiopathologiques incriminés dans leur genèse en se référant à la littérature.

PATIENTS ET METHODES

Notre étude est de type rétrospectif. Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée au service régional de pharmacovigilance de Sfax pour tous les cas d'EI suspects d'être liés aux antihypertenseurs, notifiés durant la période allant du mois de Janvier 2011 au mois de Décembre 2014 (4 ans). L'étude d'imputabilité a été faite par la méthode française d'imputabilité actualisée par Bégaud et al. en 1985 [8, 9]. Cette méthode repose sur l'analyse, pour chaque cas, de l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque de chaque médicament pris par le patient avant l'apparition de l'événement.

RESULTATS

Trente-sept patients ont été inclus dans notre étude. Parmi eux, 36 ont développé un seul effet indésirable médicamenteux (EIM) susceptible

d'être lié aux antihypertenseurs et 1 seul patient a présenté 2 EIM (angi œdème et œdème des membres inférieurs associé à un flush du visage apparus à 3 mois d'intervalle suite à la prise de deux antihypertenseurs différents).

L'âge moyen de nos patients a été de 60.75 ± 13.32 ans avec un sexe ratio égal à 1.46. L'atopie personnelle a été signalée chez 24,32% des patients avec une atopie familiale chez 16,21% des cas. Les antihypertenseurs ont été prescrits chez nos patients pour le traitement d'une hypertension artérielle (70,27%), de cardiopathies (coronaropathies, insuffisance cardiaque) (27,02%) et de varices œsophagiennes (2,70%).

Dans notre étude, 30 cas d'EI notifiés étaient cutanéomuqueux avec un pourcentage de 78,94%. Sept cas de psoriasis (18,42%), 4 cas de photosensibilité (10,52%), 4 cas d'œdème (10,52%), 3 cas d'urticaire (7,89%), 3 cas d'éruption cutanée lichénoïde (7,89%), 3 cas d'éruption maculopapuleuse (EMP) (7,89%), 2 cas de prurit (5,26%), 2 cas d'érythrodermie (5,26%), 1 cas d'eczéma chronique (2,63%) et un cas d'aphtose buccale (2,63%).

Par ailleurs, nous avons rapporté des EI hépatiques dans 3 cas avec un pourcentage de 7,89%. Il s'agissait d'une atteinte hépatique mixte dans 2 cas et cytolytique dans 1 cas. Une vascularite leucocytoclasique (VLC) a été signalée dans 2 cas (5,26%). L'atteinte hématologique a été notée dans 2 cas (5,26%) avec un cas de pancytopénie et un cas de leuconéutropénie. La survenue d'une toux sèche a été rapportée dans un cas (2,63%).

Les médicaments incriminés dans la genèse de ces EI sont représentés dans le tableau I. Les délais d'apparition et de disparition de ces effets indésirables sont résumés dans le tableau II. Le traitement antihypertenseur a été arrêté dans 27 cas. L'évolution a été cotée suggestive dans 25 cas et non concluante dans 13 cas avec des médicaments incriminés non arrêtés dans 10 cas (5 cas de psoriasis, 1 cas de photosensibilité, 1 cas d'urticaire, 1 cas d'aphtose buccale, 1 cas de VLC et 1 cas de leuconéutropénie) et des patients perdus de vue dans 3 cas (1 cas de photosensibilité, 1 cas d'érythrodermie et 1 cas de pancytopénie). La ré-administration du même médicament responsable de l'événement a été faite chez un seul patient. Elle s'est révélée positive R (+): réapparition de l'angiœdème chez ce patient après la réintroduction de la nicardipine.

Le score d'imputabilité a été coté alors « Vraisemblable » (I3B3) dans 4 cas (1 cas d'angiœdème, 2 cas de prurit et 1 cas de toux

sèche), « Plausible » dans 21 cas (C1S2 : I2 et B2 dans 1 cas, C2S2 : I2 et B2 dans 3 cas et C2S2 : I2 et B3 dans 17 cas) et « Douteux » dans 13 cas (C1S1 : I1 et B3 dans un cas, C1S2 : I1 et B2 dans 1 cas et C1S2 : I1 et B3 dans 12 cas).

DISCUSSION

Les médicaments antihypertenseurs entraînent divers EI pouvant diminuer l'observance du traitement par le patient et même conduire à son arrêt. Le nombre d'EI suspects d'être liés aux antihypertenseurs notés dans notre étude paraît sous-estimé et ne reflète pas la fréquence exacte d'EI des antihypertenseurs qui sont largement utilisés en Tunisie. Cela peut être expliqué par le fait que ce nombre n'a pas été déterminé par un recueil systématique des EI mais à partir d'une notification spontanée par certains cliniciens. Dans la littérature, les EI liés aux antihypertenseurs sont fréquents. Leur fréquence varie de 20% à 62% selon les études [10-13].

1- Psoriasis

Dans notre série, le psoriasis a été l'EI cutanéomuqueux le plus fréquent. Il a été noté dans 7 cas (18,42%). Les médicaments incriminés ont appartenu à 3 classes médicamenteuses : les bêtabloquants, les IEC et les ARA II.

Les bêtabloquants ont été incriminés dans la genèse ou l'aggravation du psoriasis dans 5 cas. Dans la littérature, les bêtabloquants sont considérés parmi les médicaments les plus pourvoyeurs de ces réactions conformément aux données de notre études [14, 15].

Dans notre série, l'évolution à l'arrêt des bêtabloquants a été suggestive dans 2 cas avec une disparition de l'éruption. Pour les autres cas, l'évolution a été non concluante (le médicament n'a pas été arrêté). Dans la littérature, les lésions psoriasiformes et les lésions de novo ont disparu dans un délai de 4 à 14 semaines après l'arrêt des bêtabloquants et les lésions de psoriasis aggravé n'ont régressé que partiellement [14, 15].

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le psoriasis induit par les bêtabloquants ne sont pas totalement connus. Plusieurs hypothèses ont été proposées. L'hypothèse la plus probable est l'altération de la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMP cyclique). En effet, l'AMP cyclique est un messager intracellulaire responsable de l'inhibition de la prolifération kératinocytaire.

Le blocage des récepteurs β_2 épidermiques entraîne une diminution de l'AMP cyclique et donc une prolifération excessive des kératinocytes [16-18].

Dans notre étude, un cas d'aggravation d'un psoriasis en plaques préexistant suite à la prise de Ramipril a été noté. Dans la littérature, les IEC sont considérées comme des agents susceptibles de déclencher ou d'aggraver un psoriasis cependant quelques cas uniquement ont été rapportés [19-23]. Deux mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer le déclenchement ou l'aggravation du psoriasis sous IEC : un mécanisme immunoallergique et un mécanisme pharmacodynamique dose-dépendant par inhibition de l'inactivation de la bradykinine, ce qui modifie le système kinine-kallicréine /acide arachidonique et aboutit à une augmentation des métabolites inflammatoires[18].

Nous avons rapporté aussi un cas d'aggravation de psoriasis en plaques suite à la prise de Valsartan. Dans la littérature, les cas de psoriasis imputables aux ARA II ont été peu rapportés [24-26]. Le mécanisme de survenue est encore discuté. Il a été avancé que l'angiotensine II augmente la prolifération des kératinocytes. Les ARA II en augmentant le taux de l'angiotensine II sérique peuvent ainsi induire le psoriasis par prolifération accrue et désordonnée de kératinocytes [26, 27].

2- Photosensibilité

Dans notre étude, nous avons noté une réaction de photosensibilité chez 4 patients. Les diurétiques ont été incriminés dans la genèse d'une réaction de photosensibilité dans 2 cas. Ces réactions sont apparues suite à la prise d'Hydrochlorothiazide dans le 1^{er} cas et d'Altizide dans le 2^{ème} cas. Il s'agit dans le 1^{er} cas d'un érythème limité aux zones photo-exposées, qui a rapidement disparu à l'arrêt du médicament responsable, évoquant une réaction photo-toxique. Dans l'autre cas, il s'agissait d'un eczéma des régions photo-exposées étendu aux zones non photo-exposées évoquant une photo-allergie.

Dans la littérature, les diurétiques thiazidiques sont parmi les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les réactions de photosensibilité [28, 29]. L'Hydrochlorothiazide est le médicament le plus photosensibilisant parmi cette classe médicamenteuse. La réaction photo-toxique liée à ce médicament est probablement due à un groupement chloré qui se dissocie sous l'effet des UV et engendre des radicaux libres réagissant avec

les constituants lipidiques, protéiques et l'ADN induisant une réaction inflammatoire [30].

Les données bibliographiques avec l'Altizide sont pauvres et uniquement un seul cas de photo-allergie confirmée par un photopatch positif a été publié [31].

Dans notre étude, nous avons noté chez un patient une photosensibilité à type d'eczéma évoquant une photo-allergie suite à la prise d'Enalapril. Dans la littérature, des cas de photo-allergie ont été rapportés avec l'Enalapril ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion [32].

Le 4^{ème} cas de photosensibilité, dans notre série, a été de type eczéma. Il a été rapporté, chez un patient, 1 an après le début d'un traitement par le Carvédilol. Cette réaction a disparu 5 jours après son arrêt. La responsabilité médicamenteuse a été retenue dans ce cas avec un score d'imputabilité plausible. A notre connaissance, aucun cas de photosensibilité lié au Carvédilol n'a été publié à ce jour. L'équipe de Myauchi.H [33] a décrit chez un seul patient une réaction de photosensibilité induite par le Tilisolol avec confirmation par la réadministration du médicament et un photo-patch test positif.

3- Œdèmes

Dans notre étude, 4 cas d'œdèmes ont été notifiés : 1 cas d'angioœdème suite à la prise de Captopril, 1 cas d'angioœdème lié à la Nicardipine, 1 cas d'OMI suite à la prise d'Amlodipine et 1 cas d'OMI associé à un flush du visage suite à la prise de la Nifédipine.

L'Angioœdème associé aux IEC est un effet secondaire bien décrit dans la littérature. Il survient chez 0.1% à 0.7% des patients traités par ces médicaments. La survenue de l'angioœdème sous IEC est surtout expliquée par l'augmentation de la concentration de la bradykinine dont la dégradation est inhibée par les IEC [34, 35]. L'alternative thérapeutique est de mettre le patient sous ARA II. Mais ces médicaments doivent être introduits avec précaution car, bien qu'ils n'interfèrent pas avec la dégradation de la bradykinine, ils peuvent être aussi à l'origine d'angioœdème mais avec une moindre fréquence [36, 37].

Le 2^{ème} cas d'angioœdème est apparu un jour après l'introduction de la Nicardipine. Dans ce cas, le score d'imputabilité a été coté vraisemblable devant le délai d'apparition suggestif, l'évolution favorable à l'arrêt de la Nicardipine et la réapparition de l'angioœdème à la réintroduction de ce médicament. Un mécanisme d'hypersensibilité

immédiate a été suspecté avec contre-indication de la prise ultérieure de la Nicardipine. Dans la littérature, cet EI est rare et seulement quelques cas d'angioœdème induit par les dihydropyridines (DHP) ont été rapportés [38-40].

Concernant l'OMI, il est considéré comme l'un des EI les plus fréquents qui accompagnent l'utilisation des IC. Il survient chez 5% à 70 % des patients traités par ces médicaments. L'incidence de l'OMI diffère selon les classes d'IC : cet effet est plus fréquent avec les DHP en comparaison avec les non dihydropyridines (non DHP). Il est moins fréquent avec les DHP de troisième génération (Lecarnidipine, Lacidipine, Manidipine) comparés au reste des DHP [41-44].

L'OMI associé aux IC survient indépendamment de toute rétention hydro-sodée. Il est causé principalement par la dilatation prédominante au niveau pré-capillaire (artériolaire) sans dilatation proportionnelle au niveau post capillaire (veinulaire) [45]. Plusieurs options ont été proposées pour pallier à cet EI comme la diminution de la dose de l'IC, le changement du médicament incriminé par une autre DHP de nouvelle génération ou préférentiellement par un IC non DHP et/ou l'association d'un veinodilatateur tel qu'un IEC ou un ARA II pour diminuer la pression veineuse qui caractérise cet EI [41, 44].

Dans notre étude, l'OMI suite à la prise de Nifédipine a été accompagné par un flush du visage. Dans la littérature, le flush est l'un des EI les plus rapportés avec les IC notamment avec les DHP. Comme l'OMI, le flush est causé par la vasodilatation périphérique. La fréquence de cet effet avec la nifédipine a varié de 10,5% à 25% selon les études [46].

4- Urticaire

Dans notre étude, l'urticaire a été notée chez 3 patients. Cet effet est apparu suite à la prise de Furosémide chez deux patients et du Captopril chez l'autre.

Dans la littérature, des cas d'urticaires associées à un angioœdème et à une hypotension dans le cadre d'une réaction anaphylactique ont été décrits avec le furosémide [47]. Des cas d'urticaire aiguë induite par les IEC ont été aussi rapportés [48, 49]. Il a été rapporté que le Captopril, à cause de son groupe sulfhydryle, semble provoquer l'urticaire plus fréquemment que les autres médicaments de cette classe [50].

5- Eruption lichénoïde

Les éruptions lichénoïde médicamenteuses imitent le lichen plan par leurs éruptions papuleuses violacées [51]. Dans notre étude, elles ont été notées suite à la prise de furosémide chez 2 patients et suite à la prise de l'association hydrochlorothiazide-losartan chez un patient. L'évolution à l'arrêt de ces médicaments a été suggestive avec une disparition de l'éruption et la responsabilité de ces médicaments a été retenue.

Dans la littérature, quelques études ont rapporté l'apparition d'éruptions lichénoïde suite à l'utilisation de diurétiques ou d'ARA II [51-56].

6- Eruption maculopapuleuse

Dans notre étude, nous avons noté une EMP chez 3 patients. Le Captopril a été responsable de cet effet chez deux patients et le Diltiazem chez l'autre.

Dans la littérature, cet EI a bien décrit été avec le Captopril. Il a été rapporté que le risque de réactivité croisée entre le Captopril et les autres IEC était négligeable. Ceci a été expliqué par certains auteurs, par le fait que l'immunogénicité du Captopril est liée à son groupe sulfhydrile qui n'est pas présent dans la structure chimique des autres IEC [57, 58].

L'EMP est aussi un EI bien décrit avec le Diltiazem. Il a été rapporté que les patchs tests sont utiles dans le diagnostic des EI cutanés induits par le Diltiazem. Les réactions croisées entre le Diltiazem avec la Nifédipine, le Vérapamil, l'Amlodipine ont été rapportées et confirmées dans certains cas par des patchs tests [59-60].

7- Prurit

Dans notre étude, 2 cas de prurit ont été notés. Le Bisoprolol a été incriminé dans un cas avec un score d'imputabilité vraisemblable et le Furosémide dans un autre cas avec un score d'imputabilité plausible.

Dans la littérature, le prurit a été rapporté avec le Bisoprolol ainsi qu'avec d'autres bêtabloquants [5]. Le prurit a été, aussi, bien rapporté avec le Furosémide et l'Hydrochlorothiazide [6].

8- Erythrodermie

Dans notre étude, l'érythrodermie a été notée chez deux patients suite à la prise de Captopril et d'Enalapril. Dans la littérature, elle a été rarement rapportée avec les IEC. En effet, quelques cas seulement ont été décrits avec le Captopril [61, 62] et le Lisinopril [63].

9- Eczéma chronique

Dans notre étude, nous avons noté une poussée d'eczéma chronique secondaire à la prise d'amlodipine.

Bibliographiquement, il a été rapporté que les IC peuvent déclencher des poussées d'eczéma chronique. En effet, Joly P [64] a montré que 26% des patients recevant un IC ont développé un eczéma chronique et Summers EM [65] a souligné cette association avec une fréquence de 34%. Le mécanisme de l'éruption eczémateuse induite par les IC n'est pas très connu. Il a été démontré que la Nifédipine stimule l'absorption et la rétention du fer dans les kératinocytes humains. Ceci peut induire une apoptose et une spongiose des kératinocytes qui caractérisent les lésions histologiques d'un eczéma chronique [65-67].

10- Aphotose buccale

Dans notre étude, nous avons noté un cas d'aphtose buccale apparue 4 mois après le début du traitement par le Captopril.

Dans la littérature, quelques cas d'aphtoses buccales ont été rapportés avec le Captopril [68 - 69]. Le mécanisme précis de cette lésion n'est pas très connu jusqu'à présent. Certains auteurs ont rapporté qu'elle serait liée à la présence d'un groupement sulfhydrile dans la structure du Captopril [69]. Néanmoins, cet effet a été décrit avec l'Enalapril [68]. D'autres auteurs ont suggéré que cet effet serait lié à l'inhibition de la dégradation de la bradykinine [69]. Mais l'aphtose buccale a été décrite aussi avec les ARA II tels que le losartan et l'Irbésartan qui n'interagissent pas avec le système kinine-kallicréine [70, 71]. Le rôle de l'augmentation de la rénine plasmatique observée aussi bien avec le Captopril et le Losartan a été aussi proposé [69, 70].

11- Effets indésirables hépatiques

Dans notre étude, nous avons noté 2 cas d'atteinte hépatique mixte suite à la prise de Losartan et de la Méthylodopa et un cas de cytolysse hépatique suite à la prise de l'Amlodipine. Dans la littérature, l'atteinte hépatique a été rarement décrite avec le Losartan. Elle peut être cytolytique, cholestatique ou mixte [72, 73]. L'atteinte hépatique a été aussi rapportée avec d'autres ARA II [75, 76]. Le mécanisme à l'origine de l'hépatotoxicité n'est pas encore clair. Il est probablement lié à une réaction idiosyncrasique [72]. L'hépatotoxicité a été bien décrite avec la Méthylodopa.

Le mécanisme de sa survenue n'est pas totalement clair. Il est probablement lié à la production de métabolites réactifs engendrant un état de stress oxydatif. Toutefois un mécanisme immunoallergique est aussi possible [77-79]. Quelques cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés avec les DHP [80-82]. L'Amlodipine peut engendrer une cytolysé hépatique isolée ou associée à une cholestase et pouvant récidiver en cas d'utilisation d'autres IC [80, 83, 84].

12- Vascularites leucocytolasiques

Dans notre étude, nous avons noté 2 cas de VLC : suite à la prise de Furosémide dans un cas et de l'Indapamide dans un autre cas.

Bibliographiquement, cet effet a été rapporté avec le Furosémide et les thiazidiques et leurs apparentés [85, 88]. Il semble être lié à une réaction d'hypersensibilité type III médiée par les complexes immuns [85, 87].

13- Effets indésirables hématologiques

Dans notre série, un cas de pancytopénie probablement lié au Furosémide et un cas de leuconéutropénie probablement lié au Captopril ont été étudiés. Dans la littérature, le Furosémide induit rarement une toxicité hématologique [89-91]. La neutropénie et l'agranulocytose sont rarement associées au Captopril [92, 93]. Ils surviennent généralement 3 à 12 semaines après le début du traitement. Les facteurs de risque particuliers sont l'insuffisance rénale, les collagénoses et l'utilisation de très fortes doses de Captopril [92]. Il est supposé que le groupe sulfhydryle du Captopril comme de la Pénicillamine contribue au développement de cet EI. Il s'agit donc d'un effet spécifique du Captopril et non partagé avec les autres IEC [94].

a. Toux sèche

Dans notre étude, nous avons noté une toux sèche suite à la prise de Captopril chez un patient. Dans la littérature, la toux sèche a été bien décrite avec le Captopril ainsi qu'avec les autres IEC. Elle survient chez 5 à 35 % des patients traités par cette classe médicamenteuse [95].

Les ARA II représentent une bonne alternative thérapeutique avec laquelle l'incidence de la toux est moindre [96]. Le mécanisme précis à l'origine de cette toux reste incertain. Les mécanismes proposés comprennent une sensibilisation accrue du réflexe de la toux due à une accumulation de la bradykinine dans les poumons [95, 96].

CONCLUSION

Dans notre étude, le traitement par des antihypertenseurs a été couplé à l'apparition de nombreux EI. Les manifestations cutanées étaient les plus représentées. Les mécanismes de leur survenue étaient variés : pharmacodynamiques, immunoallergiques et toxiques. L'apparition d'un événement indésirable, chez un patient sous antihypertenseurs, doit donc faire rechercher initialement la responsabilité de ces médicaments dans sa genèse. D'autre part, le choix de l'alternative thérapeutique repose, dans certains cas, sur la connaissance du mécanisme de survenue afin d'éviter les réactions croisées. Une collaboration avec le Centre de Pharmacovigilance paraît alors nécessaire pour compléter la prise en charge de ces patients.

Tableau I : Liste des effets indésirables notifiés dans notre étude en fonction du type du médicament antihypertenseur incriminé.

Type de l'atteinte	Effets indésirables	DCI des médicaments (nombre de cas)	Classe d'antihypertenseurs
Cutanée	Psoriasis de novo	Aténolol (1)	Bétabloquants
		Nadolol (1)	
	Aggravation d'un psoriasis préexistant	Aténolol (1)	Bétabloquants
		Ramipril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
		Valsartan (1)	Bétabloquants
Eruption psoriasiforme	Céliprolol (1)		
	Propranolol (1)	Bétabloquants	
Cutanée	Photosensibilité (eczéma)	Altizide (1)	Diurétiques
		Enalapril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
		Carvédilol (1)	Bétabloquants
	Photosensibilité (érythème)	Hydrochlorothiazide (1)	Diurétiques
Cutanée	Angioedème	Nicardipine (1)	Inhibiteur calcique
		Captopril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
	OMI	Amlodipine (1)	Inhibiteur calcique
	OMI avec flush du visage	Nifédipine (1)	
Cutanée	Urticaire	Furosémide (2)	Diurétiques
		Captopril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Cutanée	Eruption cutanée lichénoïde	Furosémide (2)	Diurétiques
		Hydrochlorothiazide-Losartan (1)	Diurétiques + antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
Cutanée	EMP	Captopril (2)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
		Diltiazem (1)	Inhibiteur calcique
Cutanée	Prurit	Bisoprolol (1)	Bétabloquants
		Furosémide (1)	Diurétiques
Cutanée	Erythrodermie	Captopril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
		Enalapril (1)	
Cutanée	Eczéma chronique	Amlodipine (1)	Inhibiteur calcique
Muqueuse	Aphthose buccale	Captopril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Hépatique	Atteinte hépatique mixte	Méthildopa (1)	Antihypertenseur central
		Losartan (1)	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
	Cytolyse hépatique	Amlodipine (1)	Inhibiteur calcique
Vasculaire	VLC	Indapamide (1)	Diurétiques
		Furosémide (1)	
Hématologique	Pancytopenie	Furosémide (1)	
	Leuconeutropénie	Captopril (1)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Respiratoire	Toux sèche	Captopril (1)	

Tableau II. Délais d'apparition des EI après le début du traitement par les antihypertenseurs et leurs délais de disparition complète après leur arrêt (moyenne [écart-type]).

Type de l'effet indésirable	Délai d'apparition (jours)	Délai de disparition à l'arrêt (jours)
Psoriasis(n=7)	232,85 [116]	16 [1,4]
Photosensibilité (n=4)	159,75 [150]	4,5 [0,7]
Œdème(n=4)	45,25 [29,5]	9,5 [13]
Urticaire(n=3)	5,33 [2]	4 [0]
Eruption lichénoïde (n=3)	511,66 [821]	27,33 [28]
Eruption maculopapuleuse(n=3)	125 [178]	4,33 [2]
Prurit(n=2)	120 [0]	11 [14]
Erythrodermie(n=2)	366,5 [514]	7
Eczéma chronique (n=1)	2	45
Aptose buccale(n=1)	120	Evolution non concluante
Atteinte hépatique (n=3)	190 [17]	33,33 [5]
Vascularite leucocytoclasique(n=2)	11.5 [12]	20
Atteinte hématologique (n=2)	317,5 [67]	Evolution non concluante
Toux sèche(n=1)	9	6

REFERENCES

- [1] Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003423.
- [2] Elasmî M, Feki M, Sanhaji H, Jemaa R, Haj Taeib S, Omar S, et al. Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels dans la population du Grand Tunis. *Rev Epidémiol Santé Publique*. avr 2009;57(2):87-92.
- [3] Batide-Alanore AL, Julien J. Traitement médical de l'hypertension artérielle. 2015;21.
- [4] Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994;50(2):272-298.
- [5] Frishman WH, Brosnan BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun ADK. Adverse dermatologic effects of cardiovascular drug therapy: part I. *Cardiol Rev*. 7 août 2002;10(4):230-246.
- [6] Frishman WH, Brosnan BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun DK. Adverse Dermatologic Effects of Cardiovascular Drug Therapy: Part II: *Cardiol Rev* Sept 2002;10(5):285-300.
- [7] Frishman WH, Brosnan BD, Grossman M, Dasgupta D, Sun DK. Adverse Dermatologic Effects of Cardiovascular Drug Therapy: Part III: *Cardiol Rev*. nov 2002;10(6):337-348.
- [8] Bégau B, Evreux J-C, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*. 1985;40(2):111-118.
- [9] Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*. 1978;33(373):175.
- [10] Harald Olsen, Trine Klemetsrud, Han. Adverse Drug Reactions in Current Antihypertensive Therapy: a General Practice Survey of 2586 Patients in Norway. *Blood Press*. janv 1999;8(2):94-101.
- [11] Cheung BM, Wong YL, Lau CP. Queen Mary Utilization of Antihypertensive Drugs Study: side-effects of antihypertensive drugs. *J Clin Pharm Ther*. août 2005;30(4):391-399.
- [12] Gawali P U, Gawand S K. A study of adverse effects profile of various antihypertensive drugs among hypertensive patients in a tertiary care centre. *J Evol Med Dent Sci*. 29 déc 2016;5(104):7633-7637.
- [13] Millogo GRC, Zongo RFE, Benao A, et al. Prévalence et

caractéristiques des effets indésirables des antihypertenseurs chez les patients suivis en ambulatoire au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo Pan Afr Med J. 2018;29:84.

[14] Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis : Role of drugs - psoriasis. *Int J Dermatol.* déc 2010;49(12):1351-1361.

[15] Heng MCY, Henc MK. Beta-Adrenoceptor Antagonist-Induced Psoriasiform Eruption: Clinical and Pathogenetic Aspects. *Int J Dermatol.* nov 1988;27(9):619-627.

[16] Voorhees JJ, Duell EA. Psoriasis as a possible defect of the adenylyl cyclase-cyclic AMP cascade: A defective chalone mechanism? *Arch Dermatol.* 1971 ;104(4):352-358.

[17] Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2010;3(1):32.

[18] Mutevelić-Arslanagić N. [Pathologic mechanisms in the development of psoriatic lesions]. *Lijec Vjesn.* 1992;114(9-12):296-300.

[19] Hauschild TT, Bauer R, Kreysel HW. [Initial manifestation of eruptive exanthematous psoriasis vulgaris caused by captopril medication]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* mai 1986;37(5):274-277.

[20] Wolf R, Dorfman B, Krakowski A. Psoriasiform eruption induced by captopril and chlorthalidone. *Cutis.* 1987;40(2):162-164.

[21] Gilleaudeau P, Vallat VP, Carter DM, Gottlieb AB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as possible exacerbating drugs in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(3):490.

[22] Wolf R, Tamir A, Brenner S. Psoriasis related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Dermatology.* 1990;181(1):51-53.

[23] Eriksen JG, Christiansen JJ, Asmussen I. Postulosis palmoplantaris caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ugeskr Laeger.* 1995;157(23):3335-3336.

[24] Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Alt M, Lipsker D. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br J Dermatol.* sept 2002;147(3):617-8.

[25] Kawamura AI, OCHIAI T. Candesartan cilexetil induced pustular psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2003;13(4):406-407.

[26] Lamba G, Palaniswamy C, Singh T, Shah D, Lal S, Vinnakota R, et al. Psoriasis Induced by Losartan Therapy: A Case Report and Review of the Literature: *Am J Ther.* mai 2011;18(3):e78-80.

[27] Steckelings UM, Artuc M, Paul M, Stoll M, Henz BM. Angiotensin II Stimulates Proliferation of Primary Human Keratinocytes via a Non-AT1, Non-AT2 Angiotensin Receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 4 déc 1996;229(1):329-33.

[28] Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* oct 2016;34(5):571-581.

[29] Selvaag E, Thune P. Phototoxicity to sulphonamide-derived oral antidiabetics and diuretics: investigations in hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997;13(1-2):4-8.

[30] Gómez-Bernal S, Alvarez-Pérez A, Rodríguez-Pazos L, Gutiérrez-González E, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. Photosensitivity due to thiazides. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* 2014 ;105(4):359-366.

[31] Schwarze HP, Albes B, Marguery MC, Loche F, Bazex J. Evaluation of drug-induced photosensitivity by UVB photopatch testing. *Contact Dermatitis.* 1998 ;39(4) : 200-200.

[32] Sánchez-Borges M, González-Aveledo L. Photoallergic reactions to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(5):621-622.

[33] Miyauchi H, Horiki S, Horio T. Clinical and experimental photosensitivity reaction to tilisolol hydrochloride. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* déc 1994;10(6):255-258.

[34] Sánchez-Borges M, González-Aveledo LA. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res.* juill 2010;2(3):195-198.

[35] Cupido C, Rayner B. Life-threatening angio-oedema and death associated with the ACE inhibitor enalapril. *S Afr Med J.* 2007;97(4):244.

[36] Grossman E, Messerli FH, Neutel JM. Angiotensin II receptor blockers: equal or preferred substitutes for ACE inhibitors? *Arch Intern Med.* 10 juill 2000;160(13):1905-1911.

[37] Schuster C, Reinhart WH, Hartmann K, Kuhn M. [Angioedema induced by ACE inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists: analysis of 98 cases]. *Schweiz Med Wochenschr.* mars 1999;129(9):362-369.

[38] Tordjman K, Rosenthal T, Bursztyn M. Nifedipine-induced periorbital edema. *Am J Cardiol.* 1985;55(11):1445.

[39] Southward J, Irvine E, Rabinovich M. Probable amlodipine-induced angioedema. *Ann Pharmacother.* 2009;43(4):772-776.

[40] Kuruvilla ME, Sanan N. Amlodipine-induced angioedema: An unusual complication of a common medication. *Allergy Rhinol.* 2018;9:2152656718764139.

[41] Sica DA. Calcium Channel Blocker-Related Peripheral Edema: Can It Be Resolved? *J Clin Hypertens.* juill 2003;5(4):291-295.

[42] Makani H, Bangalore S, Romero J, Htyle N, Berrios R, Makwana H, et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate – a meta-

[43] Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens.* 2002;15(11):932-940.

[44] Handler J. Managing Calcium Channel Blocker-Related Peripheral Edema. *J Clin Hypertens.* 2004;6(7):400-402.

[45] Pedrinelli R, Dell’Omo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2001;15(7):455.

[46] Ioulios P, Charalampos M, Efrrossini T. The spectrum of cutaneous reactions associated with calcium antagonists: A review of the literature and the possible etiopathogenic mechanisms. *Dermatol Online J* 2003;9(5).

[47] Domínguez-Ortega J, Martínez-Alonso JC, Domínguez-Ortega C, Fuentes MJ, Frades A, Fernández-Colino T. Anaphylaxis to oral furosemide. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1 janv 2003;31(6):345-347.

[48] Wood SM, Mann RD, Rawlins MD. Angio-oedema and urticaria associated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J Clin Res Ed.* 1987;294(6564):91.

[49] Pillans PI, Coulter DM, Black P. Angioedema and urticaria with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 oct 1996;51(2):123-126.

[50] Steckelings UM, Artuc M, Wollschläger T, Wiehstutz S, Henz BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as inducers of adverse cutaneous reactions. *Acta Derm Venereol.* nov 2001;81(5):321-325.

[51] Akbas A, Kilinc F. Analysis of The Patients with Lichenoid Drug Reactions: A Retrospective Study. *Med Sci Discov.* 31 mars 2018;153-160.

- [52] Arias-Santiago S, Aneiros-Fernandez J, Aceituno-Madera P, Burkhardt-Perez P, Naranjo-Sintes R. Hypertrophic lichenoid eruption due to furosemide. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):78-79.
- [53] Pfab F, Athanasiadis GI, Kollmar A, Ring J, Ollert M. Lichenoid drug eruption due to an antihypertonic drug containing irbesartan and hydrochlorothiazide. *Allergy.* juin 2006;61(6):786-787.
- [54] Sin B, Miller M, Chew E. Hydrochlorothiazide Induced Lichen Planus in the Emergency Department: A Case Report. *J Pharm Pract.* 2017;30(2):266-269.
- [55] Aouam K, Ali HBH, Youssef M, Chaabane A, Hamdi MH, Boughattas NA, et al. Lichenoid eruption associated with hydrochlorothiazide and possible cross reactivity to furosemide. *Therapie.* 2009;64(5):344-347.
- [56] Gencoglan G, Ceylan C, Kazandi AC. Linear lichenoid drug eruption induced by valsartan. *Clin Exp Dermatol.* oct 2009;34(7):e334-335.
- [57] Cnudde F, Leynadier F, Dry J. Cutaneous reaction to captopril: value of patch tests. *Contact Dermatitis.* 1 nov 1990;23(5):375-376.
- [58] Martínez JC, Fuentes MJ, Armentia A, Vega JM, Fernández A. Dermatitis to captopril. *Allergol Immunopathol (Madr).* janv 2001;29(6):279-280.
- [59] Cholez C, Trechot P, Schmutz J-L, Faure G, Bene M-C, Barbaud A. Maculopapular rash induced by diltiazem: allergological investigations in four patients and cross reactions between calcium channel blockers. *Allergy.* 2003;58(11):1207-1209.
- [60] Gonzalo Garijo MA, Pérez Calderón R, de Argila Fernández-Durán D, Rangel Mayoral JF. Cutaneous reactions due to diltiazem and cross reactivity with other calcium channel blockers. *Allergol Immunopathol (Madr).* janv 2005;33(4):238-240.
- [61] O'Neill PG, Rajan N, Charlat ML, Bolli R. Captopril-related exfoliative dermatitis. *Tex Med.* avr 1989;85(4):40-41.
- [62] Goodfield MJ, Millard LG. Severe cutaneous reactions to captopril. *Br Med J Clin Res Ed.* 1985;290(6475):1111.
- [63] Schmutz J-L, Barbaud A, Tréhot P. [Lisinopril-induced erythroderma]. *Ann Dermatol Venereol.* mai 2009;136(5):486.
- [64] Joly P, Benoit-Corven C, Baricault S, Lambert A, Hellot MF, Josset V, et al. Chronic Eczematous Eruptions of the Elderly Are Associated with Chronic Exposure to Calcium Channel Blockers: Results from a Case-Control Study. *J Invest Dermatol.* déc 2007;127(12):2766-2771.
- [65] Summers EM, Bingham CS, Dahle KW, Sweeney C, Ying J, Sontheimer RD. Chronic Eczematous Eruptions in the Aging: Further Support for an Association With Exposure to Calcium Channel Blockers. *JAMA Dermatol.* 1 juill 2013;149(7):814.
- [66] Gruen AB, Zhou J, Morton KA, Milstone LM. Photodegraded nifedipine stimulates uptake and retention of iron in human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2001;116(5):774-777.
- [67] Trautmann A, Altnauer F, Akdis M, Simon H-U, Blaser K, Akdis CA, et al. The differential fate of cadherins during T-cell-induced keratinocyte apoptosis leads to spongiosis in eczematous dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2001;117(4):927-934.
- [68] Abdollahi M, Radfar M. A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pr.* 2003;4(1):10-31.
- [69] Affes H, Ghozzi H, Hammami S, Sahnoun Z, Ayedi L, Ghouiaa R, et al. Captopril et aphtoses buccales : à propos d'un cas. *J. i. m. sfax*, n°11/12 ; juin 06 / dec 06 :51 - 52.
- [70] Goffin E, Pochet JM, Lejuste P, De Plaen JF. Aphthous ulcers of the mouth associated with losartan. *Clin Nephrol.* Sept 1998;50(3):197.
- [71] Manunza F, Atzori L, Pilloni L, Ferrel C. Letter to Editor *Global Dermatology* Irbesartan-induced aphthous stomatitis. *Glob Dermatol.* 1 janv 2015;2:62-63.
- [72] Andrade RJ, Lucena MI, Santalla F. Hepatic injury associated with losartan. *Ann Pharmacother.* déc 1998;32(12):1371.
- [73] Tabak F, Mert A, Ozaras R, Biyikli M, Ozturk R, Ozbay G, et al. Losartan-Induced Hepatic Injury. *J Clin Gastroenterol.* 1 mai 2002;34(5):585-586.
- [74] Al-Halawani MZ, Thawabi M, Asslo F, Shaaban H, Shamon F, Baddoura WJ. Losartan-induced ischemic hepatocellular hepatotoxicity: a case report and literature review. *J Fam Med Prim Care.* 2014;3(3):272.
- [75] Andrade R, Lucena M, Fernandez M, Vega J, Garcia-Cortes M, Casado M, et al. Cholestatic hepatitis related to use of irbesartan: a case report and a literature review of angiotensin II antagonist-associated hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* août 2002;14(8):887-890.
- [76] Dae Hwa Park, Gee Young Yun, Hyuk Soo Eun, Jong Seok Joo, Ju Seok Kim, Sun Hyung Kang, et al. Fimasartan-induced liver injury in a patient with no adverse reactions on other types of angiotensin II receptor blockers: A case report. *Medicine (Baltimore).* 27 nov 2017;96(47):1.
- [77] Sotaniemi EA, Hokkanen OT, Ahokas JT, Pelkonen RO, Ahlqvist J. Hepatic injury and drug metabolism in patients with alpha-methyl-dopa-induced liver damage. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977;12(6):429-435.
- [78] Toghiani PJ, Smith PG, Benton P, Brown RC, Matthews HL. Methyl-dopa Liver Damage. *Br Med J.* 31 août 1974;3(5930):545-548.
- [79] Seggie J, Saunders SJ, Kirsch RE, Campbell JA, Gitlin N, Clain D, et al. Patterns of hepatic injury induced by methyl-dopa. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 1979;55(3):75-83.
- [80] Lafuente NG, Egea AM. Calcium Channel Blockers and Hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol.* août 2000;95(8):2145.
- [81] Basile C, Mascia E. Dihydropyridine calcium channel blockers: a rare and reversible cause of hepatotoxicity with cholestasis in a CAPD patient. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(11):2776-2777.
- [82] Chaudhry M, Maqsood A, Diab-Agha S, Rosenberg J. Nifedipine-Induced Acute Hepatitis in an Intensive Care Unit Patient. *Am J Ther.* févr 2009;16(1):71.
- [83] Demirci H, Polat Z, Kantarcioglu M, Kekilli M, Uygun A, Bagci S. Short-term amlodipine induced liver injury: an extremely rare acute complication. *Acta Gastro-Enterol Belg.* déc 2013;76(4):441-441.
- [84] Hammerstrom AE. Possible Amlodipine-Induced Hepatotoxicity After Stem Cell Transplant. *Ann Pharmacother.* 1 janv 2015;49(1):135-139.
- [85] Ünübol M, Ceyhan C, Şentürk T, Tataroğlu C. Furosemide-induced cutaneous leucocytoclastic vasculitis: Case report. *Türkiye Klinikleri* 2011; 23: 79-82.
- [86] Hendricks WM, Ader RS. Furosemide-Induced Cutaneous Necrotizing Vasculitis. *Arch Dermatol.* 1 mars 1977;113(3):375-375.
- [87] Affes H, Hammami B, Ghozzi H, Hammami S, Ayedi L, Sahnoun Z, et al. Furosemide Induced Hypersensitivity Vasculitis: a Case Report: *Drug Saf.* 2006;29(10):911-1010.
- [88] Grunwald MH, Halevy S, Livni E. Allergic vasculitis induced by hydrochlorothiazide: confirmation by mast cell degranulation test. *Isr J Med Sci.* oct 1989;25(10):572-574.

- [89] Ochoa PS, Fisher T. A 7-Year Case of Furosemide-Induced Immune Thrombocytopenia. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2013;33(7):e162–e165.
- [90] Pages C, Schambach S, Noblet D, Andrée Thompson M, Sirvain S, Fraisse T. Agranulocytose fébrile induite par le furosémide chez un patient insuffisant cardiaque, quelle alternative ? *Presse Médicale.* 1 oct 2017;46.
- [91] Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;49(3):330–341.
- [92] Pillans PI, Koopowitz A. Captopril-associated agranulocytosis. A report of 3 cases. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 6 avr 1991;79(7):399-400.
- [93] Fernández Seara J, Domínguez Álvarez LM, Rodríguez Pérez R, Pereira Jorge JA, Rodríguez Canal A. [Agranulocytosis induced by captopril after 4 months of treatment]. *An Med Interna Madr Spain* 1984. août 1991;8(8):398-400.
- [94] Irvin JD, Viau JM. Safety profiles of the angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and enalapril. *Am J Med.* 31 oct 1986;81(4C):46-50.
- [95] Dicipinigaitis PV. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 1 janv 2006;129(1, Supplement):169S-173S.
- [96] Pylypchuk GB. ACE Inhibitor—Versus Angiotensin II Blocker—Induced Cough and Angioedema. *Ann Pharmacother.* 1 oct 1998;32(10):1060-1066.