



Centre National de  
Pharmacovigilance  
et de Matérovigilance

Route petit staoueli,  
Dely Brahim

Tél/Fax : 213 (0) 23 36 75 02  
213 (0) 23 36 75 29

Email: [cnpm@cpm.org.dz](mailto:cnpm@cpm.org.dz)



[www.cnpm.org.dz](http://www.cnpm.org.dz)



# BULLETIN DE PHARMACOVIGILANCE

Mars 2022

N° 1, Mars 2022

## Sommaire :

- **Ranitidine et N-nitrodiméthylamine**
- **Vaccins anti Covid 19 et allergies**
- **Vaccin anti-covid 19 et troubles menstruels**
- **Rétinopathies d'origine médicamenteuses**
- **Comportements agressifs iatrogènes, une pharmacovigilance difficile**
- **Allaitement et antidépresseurs (Risperidone et Sertraline)**
- **Metformine et déficit en vitamine B12**
- **Méthotrexate et grossesse extra utérine**
- **Imputabilité d'un cas de choc anaphylactique après administration de sérum anti D**
- **Cas d'imputabilité d'un cas de Syndrome de Stevens-Johnson**



## Ranitidine et N-nitrodiméthylamine

La ranitidine est un médicament en vente libre et sur ordonnance. Il s'agit d'un anti-H2 (histamine-2) qui diminue la sécrétion gastrique d'acide. Elle a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans de multiples indications, notamment le traitement et la prévention des ulcères de l'estomac et des intestins, ainsi que le traitement du reflux gastro-œsophagien (1).

En Août 2019, des tests aléatoires effectués par des laboratoires officiels pour le contrôle des médicaments sur des lots de ranitidine sous forme de matière première, et des produits finis contenant de la ranitidine ont montré des niveaux élevés de N-nitrodiméthylamine (NDMA), concentration supérieure à 0.16 ppm, calculée d'une dose admissible de 96 ng/jour (2).

Le NDMA a été classé par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme probablement cancérigène pour l'homme (2). Par mesure de précaution, l'ANSM avait pris la décision de rappeler les médicaments disponibles dans les pharmacies. Des rappels de lots ont été également effectués dans d'autres pays européens commercialisant ce médicament (3).

En 2018, depuis l'identification d'impuretés (NDMA puis NDEA : N-nitrosodiéthylamine) dans des lots de médicaments de la classe des «sartans» (médicaments antihypertenseurs), des investigations conduites au niveau mondial ont été menées sur d'autres médicaments (4).

Le 17 septembre 2020, le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) avait conclu que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant de la ranitidine était négatif compte tenu des incertitudes sur les causes de la présence de NDMA, ce dernier avait recommandé de suspendre toutes les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la ranitidine (2).

Le 24 novembre 2020, la commission européenne avait demandé aux états membres de suspendre les AMM des spécialités contenant de la ranitidine, et un rappel de lots a été effectué (5).

En Algérie, le 15 Septembre 2021, la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) a procédé à un retrait du produit auprès des établissements de santé.

## **Recommandations pour l'utilisation des alternatives de la ranitidine par l'ANSM :**

- **Voie orale (comprimé pelliculé, comprimé effervescent et génériques) :** la prescription de la ranitidine par voie orale doit être remplacée par les autres médicaments de la classe des anti-H2 ou par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) (6).
  
- **Voie injectable :** lorsque la prescription d'un anti sécrétoire gastrique par voie injectable est préconisée, la prescription de ranitidine peut être remplacée par les formes injectables des inhibiteurs de la pompe à protons (6).

## **Bibliographie**

- 1-FDA "Statement alerting patients and health care professionals of NDMA found in samples of ranitidine". 13 Septembre 2019.
- 2-EMA "Résumé général de l'évaluation scientifique".  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ranitidine-article-31-referral-annex-ii\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ranitidine-article-31-referral-annex-ii_fr.pdf)  
:08pages
- 3-ANSM "Rappel des médicaments à base de ranitidine en comprimé (Azantac et génériques) : informations pour les patients et les professionnels de santé ". Mis à jour le 16 Mars 2021 :02 Pages
- 4-EMA "Angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group: European Commission final decision". <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-containing-tetrazole-group> : 02pages
- 5-ANSM. "Suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments : Ranitidine EG 150 mg, comprimé pelliculé sécable - Ranitidine EG 300 mg, comprimé pelliculé sécable " Décision du 17 Février 2021 :02 pages
- 6-ANSM "Recommandations pour l'utilisation des alternatives de la ranitidine " Mis à jour le 30 Mars 2021 : 02 pages.

## Vaccins anti Covid-19 et allergies

À ce jour, les vaccins contre la COVID-19, autorisés et en cours d'utilisation en Algérie sont : vaccin Sputnik et Astrazeneca (vaccins à vecteurs viraux), les vaccins chinois Sinovac et Sinopharm (vaccins inactivés), ainsi que le vaccin Janssen (vecteur viral).

Les constituants de ces vaccins pouvant être allergisants sont le **PolyÉthylène Glycol (PEG)**, administrés par voie injectable pour les vaccins à ARNm et le **Polysorbate** pour les vaccins à vecteur non répliatif. Il existe aussi un risque d'allergie croisée avec le PEG en cas d'antécédent d'allergie au Polysorbate (1).

Les vaccins Sputnik, AstraZeneca et Janssen contiennent du Polysorbate 80, alors que les vaccins Sinovac et Sinopharm (vaccins inactivés) -en dehors de l'Hydroxyde d'Aluminium- n'en contiennent pas (4,5,6,7).

Le polysorbate 80 aussi connu sous le nom de Tween 80 ou E-433, fait partie des excipients des vaccins à vecteurs viraux non répliatifs. Ce sont des esters d'acides gras et de polyxyéthylène sorbitate. Etant des molécules amphiphiles, elles sont utilisées comme agents tensioactifs pour leurs propriétés émulsifiantes, fréquemment utilisées dans l'industrie agro-alimentaire ou comme excipients de médicaments (1).

Des réactions allergiques au polysorbate sont décrites, mais restent exceptionnelles.

Selon les données actuelles, aucun cas d'anaphylaxie alimentaire en lien avec le polysorbate 80 n'a été rapporté dans la littérature, ceci est expliqué par l'absence de biodisponibilité mesurable par voie orale du polysorbate 80. La prise en charge consiste en l'éviction du polysorbate 80 par voie parentérale et l'autorisation des traitements et aliments contenant du polysorbate 80 par voie orale (2).

Des recommandations ont été établies devant la survenue de rares cas d'anaphylaxie avec notamment une suspicion d'allergie aux excipients (polyéthylène glycol PEG et polysorbate 80).

### **Recommandations et modalités pratiques de la vaccination :**

- 1- **En cas d'anaphylaxie prouvée au PEG ou au Polysorbate :** pas de vaccination et avis en allergologie.
- 2- **En cas d'antécédent de réaction immédiate sans signe de gravité à un médicament ou une autre substance dont l'enrobage contient du polysorbate :** vaccination puis surveillance prolongée (pendant au moins 30 minutes).

- 3- **S'il existe des antécédents de réaction d'allure allergique tardive** (survenant au-delà de deux heures) **au PEG, au Polysorbate, ou à une autre substance** : vaccination et surveillance "standard" de 15 minutes.
- 4- **Chez un patient présentant des antécédents de réaction immédiate ou allergie prouvée aux curares** : vaccination autorisée avec une surveillance de 30 minutes.
- 5- **Chez un patient présentant des antécédents familiaux d'allergie** : vaccination autorisée.
- 6- **Chez un patient présentant des antécédents de : rhinite, asthme, conjonctivite, dermatite atopique/eczéma, allergie alimentaire, allergie au venin d'hyménoptère, allergie au latex, eczéma de contact ou anaphylaxie** : vaccination autorisée avec une surveillance de 30 minutes.
- 7- **Chez un patient présentant des antécédents de réaction d'hypersensibilité retardée médicamenteuse, même toxidermies graves** : vaccination autorisée (1,3).

### **En pratique :**

Compte tenu du risque de survenue de réactions anaphylactiques, même si la probabilité reste très faible, l'administration des vaccins doit avoir lieu dans un milieu où la prise en charge rapide peut se faire.

Une surveillance post-vaccination de 15 à 30 minutes, en fonction des antécédents identifiés, doit être effectuée (1).

Des conseils doivent être prodigués aux personnes qui quittent le centre de vaccination afin qu'elles consultent sans délai à un médecin si elles présentent des signes d'allergie retardées.

### **Bibliographie**

- 1-Blanchard E et coll "vaccination COVID en pneumologie". *Rev Mal Respir*2021: 780-783.
- 2-Stone CA et coll "Immediate Hypersensitivity to Polyéthylène Glycols and Polysorbates: more common than we have recognized". *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019: 5 pages.
- 3-Benedict.F et coll "Vaccins contre le Covid-19 : cibles vaccinales, immunogénicité et réactions allergiques ". *Rev Med Suisse*2021 ; 17 : 690-6 : 07pages.
- 4-ANSM "RCP-SPUTNIK V Gam-COVID-Vac". Consulté le 30 Aout 2021 :09pages
- 5-ANSM "RCP-COVID-19 Vaccine AstraZeneca". Consulté le 30 Aout 2021 :35 pages
- 6-"RCP-Coronavac" Laboratoire : Sinovac Research and Development Co.Consulté le 30 Aout 2021 :10 pages
- 7-"Polysorbate 80". Dossier technique et réglementaire. Consulté le 30 Aout2021 :02 pages

## Vaccin anti covid-19 et troubles menstruels

Selon l'OMS, la santé est "un état de bien être physique, mental et social complet" et pas seulement l'absence de maladie ou infirmité. Pour les femmes, la santé menstruelle fait partie intégrante de la santé globale car, entre la ménarchie et la ménopause, la menstruation peut avoir un impact significatif sur le bien être physique, mental et social (1).



Le cycle menstruel est défini comme étant un saignement cyclique qui se produit à partir du corps utérin entre la ménarchie et la ménopause. La durée d'un cycle varie d'une femme à une autre, et varie physiologiquement au cours de la vie d'une même femme, elle est en moyenne de  $28 \pm 3$  jours. Il est dû à une chute du taux d'œstrogène et de progestérone en absence de fécondation.

Le premier jour du saignement menstruel, correspond au premier jour du cycle (2).

Le cycle peut être physiologiquement irrégulier notamment au cours de la puberté ou de la péri ménopause. Il existe plusieurs types de trouble des menstruations notamment :

- L'aménorrhée : absence totale des règles.
- La dysménorrhée : règles anormalement douloureuses.
- Des cycles irréguliers : cycles ayant une durée irrégulière, variable à chaque cycle, anormalement courte ou anormalement longue.
- La spanioménorrhée : règles trop espacées.
- L'hyperménorrhée : règles d'abondance augmentée.
- L'oligoménorrhée : règles de faible quantité.
- Les ménorragies : règles abondantes et de longue durée.
- Les métrorragies : saignement d'origine génitale survenant en dehors de la période des règles.
- Les ménométrorragies : règles abondantes, de longues durées, associées à des saignements survenant en dehors de la période des règles.

Des pathologies peuvent être associées à des perturbations du cycle menstruels telles que:

- **Des états physiologiques** : le stress, les premiers cycles anovulatoires, l'effort physique, etc.
- **Des pathologies génitales** : endométriose, maladies sexuellement transmissibles, cervicite, salpingite, endométrite, cancer du col et de l'endomètre, fibromyomes, Syndrome des Oaires Polymicrokystiques (SOPK).
- **Des causes générales** : pathologies rénales, hépatiques et thyroïdiennes, déficit en facteur de coagulation Willebrandt, thrombopénie.
- **Des médicaments** : les anticoagulants, les contraceptifs...etc.
- Des vaccins peuvent être impliqués dans l'apparition de perturbation du cycle.

Des cas de perturbation du cycle menstruel ont été signalés suite à la vaccination anti covid-19. Y-a-t-il réellement un lien de causalité entre le vaccin anti covid-19 et les troubles menstruels?

L'inflammation systémique résultant de la vaccination pourrait dérégler transitoirement l'axe hypothalamo-hypophysaire, pouvant entraîner une modification de la date d'ovulation, et donc une perturbation du cycle menstruel (3).

Selon une étude de l'Agence Française de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) sur plus de 300 femmes, ayant eu des règles plus abondantes, décalées par rapport au cycle habituel ou absence des règles ont été rapportés entre le 23 et le 29 Juillet 2021. Il n'est pas établi à ce jour de lien entre la vaccination et les troubles menstruels. Les causes de ces troubles pouvant être multiples (4).

Selon le laboratoire Pfizer, parmi les 2188 cas d'effets indésirables (graves et non graves) enregistrés suite au vaccin Comirnaty entre le 23 et le 29 juillet 2021, 261 cas de troubles menstruels, dont 30 cas graves ont été signalés.

Le type d'effet remonté a été divers tel que : spanioménorrhée, métrorragie inhabituels et inattendus, hyperménorrhée. Ces effets sont survenus chez des femmes d'âge médian de 36,5 ans (18 à 76 ans), majoritairement après la première dose (D1) (177

cas à D1 vs 58 cas à D2, et 11 cas récidivants à la D2). L'évolution a été spontanément favorable ou en cours de rétablissement chez la majorité des femmes (62,8%). Pour les autres cas, l'évolution était inconnue ou non résolue au moment de la déclaration (4).

Les troubles menstruels font partie des "signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance" en France avec le tozinaméran COMIRNATY<sup>o</sup> (Pfizer) (5).

Le laboratoire Moderna a enregistré 570 cas d'effets indésirables (graves et non graves) entre le 23 et le 29 juillet 2021: 49 cas de troubles menstruels, le type d'effets notifié est divers : spanioménorrhée, métrorragie inhabituels et inattendus, hyperménorrhée. Parmi ces cas, 6 étaient graves, apparus chez des femmes d'âge médian de 38 ans (20 à 83 ans), majoritairement après la D1 (31 cas à D1 vs 11 cas à D2, et 6 cas récidivants à la D2). L'évolution a été favorable pour la majorité des femmes (78%) avec un arrêt des saignements après quelques jours. Pour les autres cas, l'évolution a été inconnue ou non réversible au moment de la déclaration (4).

En France, le suivi de pharmacovigilance au 29 juillet 2021 a rapporté 36 cas de troubles menstruels ou de saignement génitaux depuis le début de la vaccination, après injection de plus de 6 millions de dose d'élasoméran SPIKEVAX<sup>o</sup> (Moderna) (5).

Il n'y a pas eu de nouveaux signaux identifiés avec les vaccins Astrazeneca (Vaxzevria<sup>o</sup>) et Janssen (4). Il n'existe pas d'anciens signaux selon leurs Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

En Algérie, le Centre Nationale Pharmacovigilance et Matériovigilance (CNPM) a recensé entre le 14 Septembre et le 20 Octobre 2021, trois cas de troubles menstruels post-vaccins anti-covid-19, à type de cycles avancés : 1 cas apparu avec le vaccin d'Astrazeneca (Vaxzevria<sup>o</sup>) et 2 cas avec le vaccin Sinovac.

### **Conclusion :**

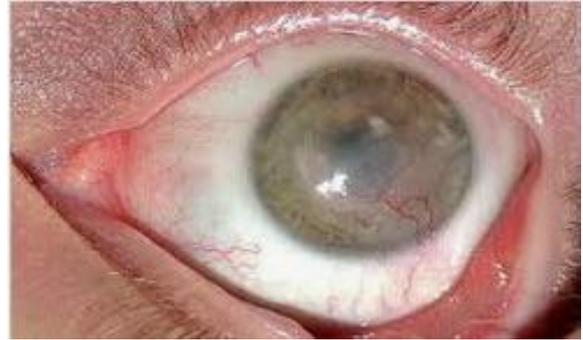
Il est difficile de déterminer précisément le rôle du vaccin dans les troubles de la menstruation et il n'est pas établi à ce jour de lien entre la vaccination et ces troubles menstruels. Les causes de ces troubles pouvant être multiples. Les personnes vaccinées doivent consulter leurs médecins gynécologues si ces troubles menstruels persistent (4).

### **Bibliographie**

- 1-Hilary O et coll." Menstruation: science and society". *Am J Obstet Gynecol.* . [www.ajog.org](http://www.ajog.org). Page : 624-654.
- 2-Vannuccini S et coll. "Menstrual Distress Questionnaire (MEDI-Q): a new tool to assess menstruation-related distress". Elsevier Ltd on behalf of Reproductive Healthcare Ltd. 2021. Consulté le 27 Octobre 2021: 33 Pages.
- 3-Marine C. "Troubles menstruels et vaccin COVID: une association plausible mais non démontrée". [www.francais.medscape.com](http://www.francais.medscape.com). Consulté le : 4 Septembre 2021.
- 4-ANSM "Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la covid-19, période du 23-07-2021 au 29-07-2021". Mise à jour le : 05 Aout 2021.
- 5-"élasoméran (SPIKEVAX<sup>o</sup>) et covid-19 chez les adolescents" *Rev Prescrire.* 2021 ; **41**(457) :806-807.

## Rétinopathies d'origine médicamenteuses

La rétine est une fine membrane tapissant la surface interne du globe oculaire. Ce tissu neurosensoriel est capable de transformer les rayons lumineux en un signal nerveux et de le transmettre au système nerveux central. La rétine se compose de photorécepteurs : les cônes pour la vision de jour et des couleurs, et les bâtonnets pour la vision nocturne et en noir et blanc. Grâce aux fonctions de la rétine, l'œil humain est capable de distinguer deux millions de nuances de couleur et 750 niveaux de luminosité (1).



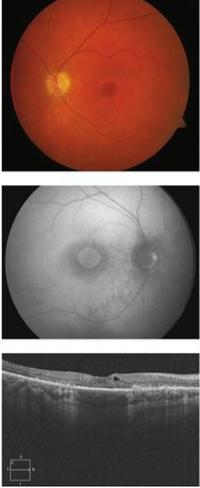
Les rétinopathies constituent une cause majeure de malvoyance et leurs origines sont variées : vieillissement (la dégénérescence maculaire liée à l'âge : DMLA), héréditaires (rétinite pigmentaire) ou une complication d'une pathologie générale telle que le diabète (2) (l'hyperglycémie est à l'origine de l'inflammation, de la destruction de la barrière hémato-rétinienne (BHR), de la neurotoxicité et des anomalies microvasculaires caractérisant la pathologie (3). Elles peuvent être aussi d'origine médicamenteuse.

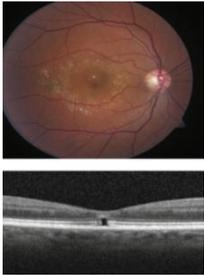
Les atteintes de la rétine d'origine médicamenteuse sont nombreuses et variées. Le retentissement concerne essentiellement la vision centrale, et est souvent absent au début de l'atteinte ou difficile à diagnostiquer.

**De manière générale, ces atteintes rétinienne se manifestent par (4) :**

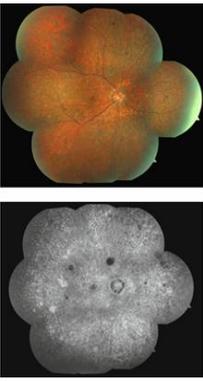
- 1) Des anomalies au niveau du complexe épithélium pigmentaire rétinien (EPR)/photorécepteur,
- 2) Des rétinopathies occlusives ou des microvasculopathies,
- 3) Des atteintes toxiques des cellules ganglionnaires ou du nerf optique,
- 4) D'autres types d'atteintes dont des œdèmes maculaires, des rétinopathies cristallines et des altérations de la vision des couleurs.

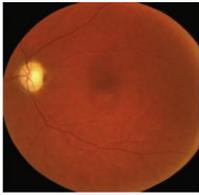
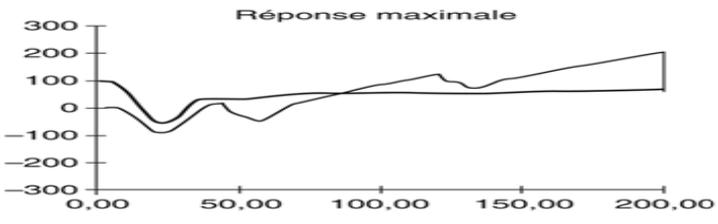
L'apparition assez lente des troubles visuels n'est pas rassurante, car souvent l'altération continue après l'arrêt du traitement, l'irréversibilité potentielle des rétinopathies toxiques médicamenteuses et l'absence habituelle de symptômes initiaux en font un enjeu capital de dépistage (5).

Classes thérapeutiques	Médicaments	Mécanismes/Hypothèses	Incidence
<b>Les Antipaludéen de Synthèse (APS)</b>	<p>Hydroxy Chloroquine Phosphate De Chloroquine</p> 	<p>La chloroquine se fixe et s'accumule sur tous les tissus, essentiellement les tissus pigmentés rétiens (5). À la suite d'une exposition prolongée à la chloroquine, des changements pigmentaires progressifs peuvent se développer, et peut alors s'ensuivre une maculopathie en "œil de bœuf bilatérale" de type atrophique (4).</p> <p>Les APS ont des propriétés anti-inflammatoires pouvant avoir des conséquences rétiennes sévères. La toxicité rétinienne est focalisée dans la région maculaire et reste longtemps asymptomatique. Elle est responsable d'une baisse significative et irréversible de l'acuité visuelle (6) et peut causer une perte de la vision, l'atteinte évolue même après l'arrêt du médicament (4).</p> <p>La prédisposition à développer cette maculopathie toxique serait liée à une mutation du gène ABCR.</p> <p>Les facteurs de risque sont :</p> <p>La prise au long court (&gt; 5ans), l'âge (&gt; 60 ans), une rétinopathie préexistante liée à l'obésité, la petite taille, les maladies du rein ou du foie, ainsi que les pathologies concomitantes de la rétine telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA); une dose cumulée &gt; 1000 g, ou une dose journalière &gt; 6,5 mg/kg.</p>	<p>La toxicité des APS demeure rare mais reste un enjeu de surveillance au long cours (6).</p>
<b>Antinéoplasique (anticancéreux)</b>	<p>Le Cisplatine</p> <p>Nitroso-urée (Carmustine) (8)</p> <p>Le Paclitaxel</p> <p>La Docétaxel.</p>	<p>Des troubles visuels ont été rapportés avec des doses élevées de Cisplatine. Toutes les voies d'administration peuvent être en cause, la voie intra carotidienne entraîne des déficits visuels sévères et permanents, elle doit être évitée (5).</p> <p>Toxicité retardée (14 sem.) : métabolites actifs peuvent Traverser la barrière hémato-rétinienne: et induire une toxicité neuro-rétinienne (6).</p> <p>Ces médicaments entraînent un œdème maculaire cystoïde (OMC) (4).</p> <p>La vision centrale peut être affectée initialement, Elle est réversible à l'arrêt du médicament et de la résorption de l'OMC (4).</p>	<p>De rares cas (4).</p>

<b>Les Hormones</b>	Les Corticoïdes	 <p>La voie intra-carotidienne peut provoquer des occlusions des vaisseaux choroïdiens ou rétiniens (6). Les corticoïdes sont responsables de Chorioretinites Séreuses Centrales (CRSC). Touchant souvent les hommes jeunes, il s'agit d'un décollement séreux maculaire se manifestant par l'apparition d'une opacification modérée du champ visuel central appelé scotome central relatif (5) L'évolution est réversible en quelques semaines à quelques mois(5).</p>	
	Le Tamoxifène	 <p>Il agit par des changements ultrastructuraux de la rétine et l'EPR, le caractère amphiphilique de ces molécules leur donne une affinité envers les lipides polaires et permet leur liaison. Cette association ne peut être catabolisée complètement et elle s'accumule dans les lysosomes en menant à une phospholipidose dans la région paramaculaire (6). -La maculopathie se caractérise par des dépôts cristallins réfringents intrarétiniens périfovéolaires (4). -La maculopathie peut être corrélée à un OMC ainsi qu'à une perte de vision significative dans les cas sévères ; celle-ci est potentiellement irréversible (4). -L'atteinte est dose- et temps-dépendants (5), la Rétinopathie survient rarement à doses habituelles (20 mg/jour), mais des cas de rétinopathies cristallines ont été recensés chez des patients traités par de fortes doses de tamoxifène (doses journalières supérieures à 200 mg ou bien doses cumulatives de plus de 100 g) (4). -Réversibles à l'arrêt du traitement. Elle ne nécessite pas d'arrêt du médicament, sauf en cas de baisse de l'acuité visuelle (5).</p>	De rares cas (5)
	Les Contraceptifs oraux	Les atteintes oculaires sont d'origine vasculaire et sont représentées par une occlusion de l'artère centrale de la rétine, des spasmes des artères rétiniennes et des périphlébites (6).	
<b>Chélateurs du Fer</b>	La Déféroxamine	<p>La déféroxamine est un agent chélateur du fer qui peut causer des modifications réticulaires ou vitelliformes de l'EPR et maculaire ; cette substance peut être corrélée à un œdème maculaire dû à une défaillance de la pompe de l'EPR (4): à l'origine de troubles variables visuels : flou, baisse d'acuité visuelle, altérations du champ visuel, voire dyschromatopsie. La rétinopathie à la déféroxamine semble être dose dépendante, nécessitant d'ajuster les doses selon la ferritinémie (5). Les rétinopathies induites par la Déféroxamine sont souvent d'évolution méconnues des ophtalmologues : neuropathie optique aiguë, réversible, rétinopathie irréversible (5).</p>	

<b>Antiviraux, anti-infectieux et antiangiogéniques</b>	Interférons $\beta 2b$ , $\alpha 2a$ , $\alpha$	<p>Les interférons peuvent causer des occlusions des capillaires rétiniens. Le mécanisme serait un dépôt de complexes immuns dans les vaisseaux et d'une agrégation leucocytaire par activation du complément (6).</p> <p>Ces lésions oculaires apparaissant dès les premières semaines jusqu'à plusieurs mois (5).</p> <p>Les patients peuvent présenter des altérations du champ de vision péricentral, mais la perte de vision est rarement significative ou permanente (4).</p> <p>Les atteintes rétiniennes sont réversibles après arrêt du traitement (5).</p>	Des nodules cotonneux multiples et l'hémorragie rétinienne peut compliquer le traitement chez 2 % à 3 % des enfants et 20 % à 29 % des adultes (4).
	Didésoxyinosine	<p>C'est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) : peut être à l'origine d'une toxicité mitochondriale et endommager les tissus à forts besoins en oxygène, tels que le nerf optique et l'épithélium pigmentaire de la rétine (4).</p> <p>Les patients peuvent souffrir d'une perte de la vision périphérique due à des marbrures concentriques bilatérales, symétriques et mi-périphériques ainsi qu'à une atrophie de l'EPR et de la choriocapillaire (4).</p>	
<b>Immuno suppresseur</b>	Fingolimod	<p>Il peut entraîner des œdèmes maculaires (5).</p> <p>Ce risque d'atteinte maculaire, est à craindre principalement dans les quatre premiers mois (5).</p> <p>il est augmenté chez le diabétique ou en cas d'antécédents d'uvéite (5).</p> <p>Cette atteinte est résolutive après arrêt du traitement (5).</p>	
<b>Anti coagulants</b>	Héparine	Elle peut aggraver une pathologie choriocapillaire hémorragique préexistante (néovaisseaux choroïdiens dans les dégénérescences maculaires liées à l'âge, les néovaisseaux rétiniens des rétinopathies diabétiques proliférantes) (5).	

<p style="text-align: center;"><b>Dérivés de la vitamine A</b></p>	<p>Canthaxanthine</p> <p>Rétinoïdes</p>	<p>Canthaxanthine peut causer une rétinopathie en «paillettes d'or» constituée d'une multitude de fines particules réfringentes, brillantes, de tailles variables, de couleur jaune, qui se répartit progressivement en un large anneau autour de la macula dans les couches internes de la rétine (7). Une maculopathie cristalline peut aussi apparaître suite à l'ingestion de fortes doses de canthaxanthine, un caroténoïde très accessible utilisé pour simuler le bronzage (4).</p> <p>Rétinoïdes : la sévérité des atteintes oculaires est variable notamment : syndrome sec bien connu des porteurs de lentilles de contact, baisse de l'acuité visuelle, rétinopathie, diplopie (5).</p> <p>Toutefois, les dérivés de la vitamine A ne provoquent typiquement pas de perte de vision et peuvent disparaître après cessation de la prise (4).</p>	
<p style="text-align: center;"><b>Neuroleptique Phénothiazines</b></p>	<p>Thioridazine</p> <p>Chlorpromazine</p> 	<p>Ces produits se concentrent dans les tissus uvéaux et dans l'EPR en se combinant avec des granules de mélanine causant la rétinopathie pigmentaire (4) ; ou par dépôt de lipofuscine dans les cellules ganglionnaires de la rétine (6). Un traitement à forte dose de thioridazine peut induire une rétinopathie pigmentaire sévère dès les premières semaines ou les premiers mois de la prise médicamenteuse (4). Ils induisent une rétinopathie pigmentaire dose-dépendante. Pour une dose quotidienne de 800 à 1 000mg, la toxicité se manifeste après un délai de 2 mois environ par une sensation de coloration brunâtre des objets, une héméralopie (diminution anormale de la vision de nuit), une baisse de l'acuité visuelle et le développement d'une pigmentation noire au pôle postérieur, d'aspect granulaire puis nummulaire(7) .</p> <p>La vision peut s'améliorer dans un premier temps après l'arrêt du traitement, mais peut se détériorer des années plus tard si l'atrophie chorioretinienne progresse lentement, sous l'effet de l'émission continue de la substance médicamenteuse par les mélanocytes (4).</p>	<p>La survenue d'une rétinopathie pigmentaire suite à un traitement à la chlorpromazine est peu fréquente (4).</p>
	<p>L'acide nicotinique (4)</p>	<p>Peut entraîner un OMC non visible à l'angiographie.</p> <p>La vision centrale peut être affectée initialement, mais se rétablit de manière totale lors de l'arrêt de la prise et de la résorption de l'OMC.</p>	
	<p>Méthanol (4)</p>	<p>L'intoxication au méthanol induit une cécité grave.</p> <p>Les atteintes du segment postérieur se caractérisent par des œdèmes papillaires et maculaires transitoires.</p> <p>Les études histologiques de toxicité aggravée au méthanol montrent que la rétine, l'EP et le nerf optique présentent une vacuolisation, signe de mort cellulaire.</p> <p>Une atrophie optique et parfois une atténuation vasculaire rétinienne causée par la perte diffuse de cellules ganglionnaires peuvent se développer.</p> <p>Une des séquelles la plus fréquent au méthanol est l'atrophie optique.</p>	

<b>Les antibiotiques</b>	Aminosides (4)	L'administration intraoculaire présente une toxicité médicamenteuse mais non de façon systémique. L'amikacine et surtout la gentamicine peuvent causer des infarctus maculaires ainsi que de graves ischémies maculaires qui mènent à des pertes irréversibles de la vision centrale. Le recours à ces agents décroît à cause de leur marge thérapeutique étroite.
	Clofazimine (4)	La toxicité causée par la clofazimine se manifeste par une maculopathie en œil de bœuf.
<b>Les anti paludiques</b>	Quinine (4)	À dose toxique (supérieur à 4gr), elle peut causer une toxicité des cellules ganglionnaires de la rétine, Cette atteinte est semblable à une occlusion de l'artère centrale de la rétine, et peut évoluer vers une perte grave et sévère de la vision. La cécité provoquée par une toxicité due à la quinine est permanente.
		

Une rétinopathie cristalline de cause toxique peut aussi avoir lieu dans les situations suivantes (8) :

- Embolie au talc (chez le toxicomane par voie intraveineuse avec le méthylphénidate, utilisé comme excipient).
- Toxicité à la nitrofurantoïne.
- Anesthésie avec du méthoxyflurane (oxalose secondaire).
- Injection d'acétonide de triamcinolone (injection intravitréenne de triamcinolone).

### **Conclusion :**

Face à un patient qui consulte pour un trouble de la vision, il convient de rechercher systématiquement une étiologie médicamenteuse (5).

La toxicité rétinienne ou les atteintes du nerf optique dues à des médicaments souvent bien connus doivent amener le prescripteur à adapter au mieux la posologie nécessaire avec un suivi ophtalmologique.

Les effets indésirables oculaires pouvant être causés par des médicaments ne doivent pas être ignorés, pour le suivi des patients (5).

La sévérité et la possible irréversibilité des atteintes rétiniennes et du nerf optique, évoluant le plus souvent de manière asymptomatique, doivent conduire le prescripteur à informer le patient de ces toxicités potentielles comme de la nécessité d'un suivi ophtalmologique spécialisé, et l'arrêt de prise du médicament en cause en cas de nécessité.

## **Bibliographie**

- 1-"Qu'est-ce que la rétine ?"<http://www.institut-laser-vision.paris/glossaire/retine> Consulté le 24 juillet 2020.
- 2-"Comprendre les maladies de la rétine "<https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/maladies-de-la-retine>;consulté le 24 juillet 2020.
- 3-Yan G et coll. "Ophtalmologie: Rétinopathie diabétique : nouvelles possibilités thérapeutiques" *Rev Med Suisse* 2015; 11. 101-107.
- 4-"Pathologies de la rétine et du vitrée: Toxicité rétinienne systémique d'origine médicamenteuse" Société française d'ophtalmologie <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/>consulté le 24juin 2020.
- 5-Souteyrand G et coll. " Toxicité médicamenteuse et ophtalmologie"*Rev Med Suisse* 2015;11 : 2374-2380.
- 6- Raspiller A et coll "Intoxication et pathologie iatrogène. " *CEIL et pathologie générale*" Masson 1997 :215-227.
- 7-"Atteintes ophtalmologiques d'origine médicamenteuse" [http : //www.medix.free.fr/sim/attient-ophtalmologique.php](http://www.medix.free.fr/sim/attient-ophtalmologique.php). Consulté le 14 juillet 2020.
- 8-Verriere B. " Toxicités oculaires des traitements cytotoxiques anticancéreux et des thérapies ciblées" Académie nationale de pharmacie Séance du 16 mai 2018.

## Comportements agressifs d'origine médicamenteuse, une pharmacovigilance difficile

Les troubles émotionnels peuvent conduire à des comportements violents verbaux ou physiques envers autrui et ont des conséquences graves allant parfois jusqu'à l'homicide associés ou non à des suicides, aussi bien chez les adultes que chez les enfants (1).

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

Un retard mental, une démence, un syndrome autistique, des troubles psychiques tels que : anxiété généralisée, hyperactivité avec déficit de l'attention, schizophrénie, trouble dépressif majeur, trouble bipolaire, s'accompagnent parfois de comportements violents (1).

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

Sont aussi impliqués : la consommation de substances (comme l'alcool, des amphétamines, la cocaïne, le LSD), le sevrage de certaines substances, les douleurs, les hypoglycémies (2).

Ces troubles peuvent être aussi d'origine médicamenteuse (1,2), et ont souvent des mécanismes complexes et parfois mal connus. On évoque le rôle de nombreux neuromédiateurs : la sérotonine, l'adrénaline, la dopamine, la noradrénaline, l'acétylcholine ou l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Un médicament contribue d'autant plus au déclenchement d'un comportement violent que d'autres causes sont déjà présentes (2).

De très nombreux médicaments sont impliqués : des psychotropes utilisés dans le sevrage tabagique tels la varénicline, la buopropione, les substitus nicotiques ; les antidépresseurs ; des antiépileptiques ; le topiramate ; la gabapentine ; le lévétiracétam ; l'acide valproïque ; la prégabaline ; la lamotrigine ; la vigabatrine ; le felbamate et le stiripentol ; des neuroleptiques ; la quétiapine ; l'aripiprazole ; la ziprasidone ; la rispéridone ; des benzodiazépines ; le triazolam ; l'alprazolam ; le clonazépam ; les anticholinestérasiques le donépézil ; les médicaments de la maladie d'Alzheimer la galantamine ; la rivastigmine ; les médicaments de l'asthme. L'isotrétinoïne, médicament de l'acné montélukast un antileucotriène utilisé dans l'asthme.

D'autres substances sont impliquées aussi notamment : des anti infectieux, la méfloquine, l'éfavirenz, l'atazanavir, la ribavirine, l'interféron alfa ; les corticoïdes y compris en inhalation ; la testostérone et ses dérivés ; l'insuline en cas d'hypoglycémies et les atropiniques.

La plupart des antihistaminiques H1 sédatifs ont des effets atropiniques, ou lors de sevrage de certaines substances tels que : les opioïde, IRS, varénicline etc. (4, 5).

### **En pratique :**

Les praticiens de la santé doivent connaître les médicaments pouvant être en cause, il est important d'informer le patient et son entourage, et le conseiller à rester attentif à tout changement de comportement pour une prise en charge rapide.

Il est nécessaire de déclarer au Centre Nationale de Pharmacovigilance et de Matérovigilance (CNPM) tout comportement violent remarqué après une prise médicamenteuse.

### **Bibliographie**

- 1-"Comportement violent : parfois du au médicament" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (313) :828.
- 2-Prescrire Rédaction "Neurologie". *Interactions médicamenteuses*. 2018.
- 3-Coccaro E. "Intermittent explosive disorder in adults :epidemiology, clinical features, assesment,and diagnosis" (mise a jour novembre 2013) UpToDate 2013 ;version 21.10 :13 pages.
- 4-Prescrire rédaction "Antidépresseurs IRS et violence" *Rev Prescrire* 2008 ; (296) :431-432.
- 5-Rouve N et Coll. "Prescribed drugs and violence: a case/noncase study in the pharmacovigilance database" *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(11):1189-1198.

**1<sup>er</sup> séminaire de formation « Pharmacovigilance en industrie pharmaceutique »,  
organisé par le Centre National de Pharmacovigilance et de Matéριοvigilance  
(CNPM), et le Centre de Recherche en Sciences Pharmaceutique (CRSP) :  
Constantine, 13 novembre 2021**



## Allaitement et Antidépresseurs (Risperidone et Sertraline).

Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance (CNPM) a été sollicité pour statuer sur la compatibilité de l'allaitement avec la prise d'un traitement antipsychotique chez la mère d'un nourrisson de 06 mois, traitée depuis deux ans pour dépression par la rispéridone et la sertraline (posologies non précisées) répondant bien à son traitement.

La poursuite de l'allaitement lors de la prise d'un traitement à usage psychiatrique est à considérer. En effet, tous les médicaments antipsychotiques sont excrétés dans le lait maternel (1). Les données scientifiques suggèrent qu'il n'y a pas de contre-indications claires dans l'utilisation des antipsychotiques pendant l'allaitement (2).

### **Concernant la rispéridone :**

Les données sur l'utilisation de la rispéridone pendant la période d'allaitement sont très limitées (2) et l'absence de moyens de dosage de la concentration du médicament dans le lait maternel ou le plasma du nourrisson est une limitation majeure (1).

La concentration maximale de la rispéridone administrée par voie orale est atteinte aux environs de 1 à 2 h, elle est liée à 90 % aux protéines plasmatiques et à 77 % pour son métabolite (9-hydroxy-rispéridone) (3). Son métabolisme est exclusivement hépatique et son excrétion ainsi que celle de son métabolite est principalement urinaire (3), et en faibles quantités dans le lait maternel (2). La dose infantile relative (RID) globale moyenne pour la rispéridone à la limite acceptable est de moins de 10 % (1).

Au vue de ces éléments, l'utilisation de la rispéridone chez la femme qui allaite peut éventuellement s'envisager, si la posologie est inférieure ou égale à 06 mg/jour (4).

### **Concernant la sertraline:**

La sertraline est liée à 98 % aux protéines plasmatiques, ce qui réduit la probabilité de passage dans le lait maternel. De ce fait, il est considéré comme l'un des antidépresseurs les plus sûrs pendant l'allaitement (5).

La sertraline a une demi-vie courte, elle est principalement métabolisée par le CYP2B6 avec une implication moindre du CYP2C19, du CYP2C9, du CYP3A4 et du CYP2D6. La multitude de ces voies métaboliques augmente les chances de la sertraline d'être efficacement métabolisée par la mère et le nourrisson (5).

Les données de la littérature concernant les concentrations de sertraline dans le lait maternel montrent que de faibles quantités de sertraline et de son métabolite sont excrétées dans le lait maternel (7). Les nourrissons ont généralement présenté des taux sériques négligeables ou indétectables (5,6,7,8).

A ce jour, aucun effet indésirable sur la santé des nourrissons allaités par des mères utilisant la sertraline n'a été rapporté (7), mais un risque ne peut être exclu en raison des taux de sertraline et de son métabolite qui sont maximaux de 07h à 10h après la prise maternelle. Par conséquent, l'option d'allaiter le nourrisson dans d'autres fenêtres de temps devrait être prise en considération afin de réduire significativement l'exposition du nourrisson à la sertraline (5,6).

### **Recommandations du CNPM :**

Le prescripteur n'est pas dans l'obligation de changer l'antipsychotique habituellement pris par la patiente surtout si elle répond bien à ce dernier (1). Néanmoins, il est nécessaire de suivre les recommandations suivantes :

- Ne pas dépasser une dose de 06mg/jour de Risperidone.
- Eviter d'allaiter entre 7h et 10h après la prise de Sertraline.

### **Bibliographie**

- 1-Uguz F et coll. "Adverse Events in a Breastfed Infant Exposed to Risperidone and Haloperidol". *Breast feeding medicine* 2019 (20): 2.
- 2-ANSM "RCP-Risperdal 1 mg/ml, solution buvable" Mis à jour le 11 Octobre 2013: 12 Pages.
- 3-"Anxiolytic Sedatives Hypnotics and Antipsychotics""Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Ed : 38. Volume : A. page: 1106.
- 4-Centre de référence sur les agents tératogènes "Risperidone – Grossesse et allaitement". Mise à jour le 10 Mars 2021 : 02 pages.
- 5-Cuomo A et coll. "Using sertraline in postpartum and breastfeeding: balancing risks and benefits". *Expert Opinion on Drug Safety*, 2018: 719-725.
- 6-"Antidépresseurs" Martindale The complete drug reference The Pharmaceutical "Press, London. Ed 38. Volume : A. Page : 422.
- 7-ANSM "RCP-Sertraline Mylan 50mg gélule". Mise à jour le 29 Mars 2021 : 13 pages.
- 8- CRAT "Antidépresseurs et allaitement". Mise à jour 26 Juin 2020 : 01 page.

## Metformine et déficit en vitamine B12

La metformine est l'antidiabétique oral de première ligne le plus largement utilisé dans le traitement du diabète de type II, avec des effets bénéfiques démontrés (diminution de la morbi-mortalité) (1).

Le traitement par metformine a été associé à un déficit en vitamine B12 et une augmentation de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique qui peuvent être neurotoxiques. Ces altérations sont expliquées par une diminution de l'absorption digestive de vitamine B12 (1).

En 1969, les auteurs d'une étude ont rapporté des preuves de malabsorption de la vitamine B12 chez des patients qui avaient été traités avec de la metformine pendant seulement 3 mois. Dès 1971, on a recommandé que tous les patients suivant un traitement à long terme à la metformine subissent un test annuel de dépistage de la vitamine B12 sérique, sur la base d'une évaluation transversale (2).

D'autres études observationnelles transversales, rétrospectives et longitudinales, ainsi que des rapports de cas, ont suggéré une association clinique entre l'utilisation à long terme de la metformine et la carence en vitamine B12. Cependant, peu d'études prospectives contrôlées versus placebo ont été menées pour définir le risque de carence en vitamine B12 chez les personnes traitées par metformine (2).

Les auteurs d'une étude hollandaise ont mesuré l'évolution des taux sériques de vitamine B12 associée au traitement par metformine versus placebo chez 390 diabétiques de type II. Après un suivi moyen de 4,3 ans, une diminution du taux sérique de vitamine B12 de l'ordre de 19% a été mise en évidence, corrélée à une augmentation de l'homocystéine de 5%, qui s'accumule pendant cette carence. Sur ces bases, les auteurs proposent une surveillance régulière des taux sériques lors de traitement au long cours par metformine, dans le but d'en détecter un déficit (1).

La metformine est associée à une diminution progressive des taux sériques de vitamine B12. Il faut noter que les taux sériques dans le groupe de patients traités (280 pmol/l) étaient au-dessus des seuils inférieurs de référence de valeurs normales usuelles dans la population étudiée (150 pmol/l). L'élévation de l'homocystéine chez les patients traités dans cette étude suggère effectivement un déficit en vitamine B12, mais des marqueurs plus spécifiques (acide méthylmalonique, ou holotranscobalamine) n'ont pas été dosés (1).

**En pratique**, l'administration de metformine peut s'accompagner d'une diminution des taux de vitamine B 12, induisant à des risques de déficit en cette vitamine chez les patients suite à son utilisation prolongée, avec des conséquences potentielles telles l'anémie, la neuropathie, et la démence.

Il semble raisonnable de considérer ce risque, avant ou au cours du traitement, surtout chez les patients âgés et partiellement dénutris. Dans le doute, un dosage est à proposer. La pertinence de mesures régulières ou d'une substitution systématique reste encore à prouver.

### **Bibliographie :**

1-Gabrieill. A et Coll, "Faut-il doser et substituer la vitamine B12 chez les patients sous métformine? " <https://www.revmed.ch> . Consulté le 28 Mai 2020 : 1 page.

2-Vanita. R et Coll, "Long-term Metformine use and vitamine B12 deficiency in the diabets prevention program outcomes study" <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> . Consulté le 28 Mai 2020 : 1 page.

## Méthotrexate et Grossesse Extra Utérine.

La Grossesse Extra-Utérine (GEU) est la nidation ectopique de l'œuf en dehors de la cavité utérine (1). La plupart des grossesses ectopiques sont des grossesses tubaires (90%) et très rarement, au niveau du col, de l'ovaire, interstitielle, sur une cicatrice de césarienne ou dans l'abdomen (1% à 4%) (2).

L'incidence des grossesses extra-utérines (GEU) a doublé ou triplé au cours des deux dernières décennies dans les pays industrialisés. Selon les pays, l'estimation de son incidence est de 12 à 14 pour 1000 grossesses (3).

La GEU reste la première cause de mortalité fœtale du premier trimestre de la grossesse malgré les progrès réalisés dans le domaine du diagnostic précoce (2).

Certains facteurs favorisent la survenue d'une grossesse extra utérine : antécédents de GEU, antécédents de chirurgies tubaires ou pelviennes, anomalies des trompes de Fallope (congénitales ou liées à des infections génitales répétées, à une chirurgie etc.), le tabac ; les stimulations de l'ovulation et en particulier par le Citrate de Clomifène, les dispositifs intra-utérins (DIU), les contraceptifs oraux microprogrstatifs, la prise de diéthylstilbestrol par la mère, l'âge maternel avancé etc. (1,2).

### **Le diagnostic de GEU est habituellement évoqué devant:**

- Des douleurs pelviennes, hémorragie génitale, retard de règles, douleur au toucher vaginale/toucher rectal, scapulalgie (1,2).

- L'échographie endovaginale va montrer un : sac gestationnel en dehors de la cavité utérine, un épanchement liquidien dans le cul-de-sac de Douglas, une formation latéro-utérine hétérogène : hématosalpinx (1), parfois la GEU n'est pas visible (2).

- Le dosage des  $\beta$ -HCG retrouve : une faible augmentation, une stagnation voire une diminution de la concentration plasmatique des  $\beta$ -HCG (2).

- Aussi un dosage de la progestérone qui lorsque son taux est supérieur à 25 ng/ml, permet d'exclure le diagnostic de GEU avec une sensibilité supérieure à 97 %. Lorsque son taux est inférieur à 05 ng/ml, elle permet d'exclure le diagnostic de grossesse intra-utérine évolutive (3).

### Une GEU peut évoluer soit :

- Par disparition spontanée et précoce (2). Il est estimé qu'environ 20 % des GEU régressent spontanément (3).

- Par avortement spontané s'accompagnant de douleurs abdominales et de saignements (2).

- Par complication notamment : rupture de la trompe avec une hémorragie interne massive rapidement mortelle en l'absence de traitement (2).

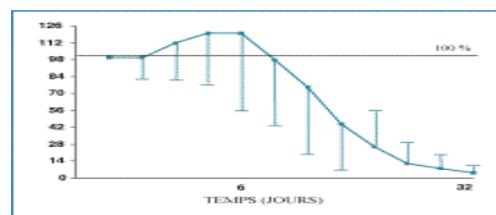


Figure 1 : Évolution des hCG après traitement médical d'une GEU par méthotrexate.

### Le traitement de la GEU dépendra de :

- L'importance des symptômes et de l'état hémodynamique de la patiente (2).

- La concentration plasmatique en  $\beta$ -HCG et des risques de complications (2).

Il existe actuellement 2 options thérapeutiques une fois le diagnostic de grossesse extra-utérine (GEU) tubaire posé :

- Une simple surveillance, quand la GEU est asymptomatique ou peu symptomatique, sans risque à court terme de rupture tubaire (2), avec des  $\beta$ HCG < 1500L (NP2) (5).

- La chirurgie, en cas de localisation tubaire, taux plasmatique élevé de  $\beta$ hCG, de risque de rupture tubaire ou d'urgence vitale (2).

### Méthotrexate :

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite, antagoniste de l'acide folique, inhibiteur de la synthèse de des bases puriques et pyrimidiques (ADN et ARN) et donc de la division cellulaire, cytotoxique et immunodépresseur. Il est mutagène et tératogène chez l'animal et chez l'homme (6).

Il est utilisé par voie intramusculaire (IM) ou locale en cas de GEU tubaires non rompues avec un diamètre < 3 cm, et aucune activité cardiaque fœtale visible à l'échographie chez des patientes pauci symptomatiques sans signes de gravité et sans risque de complications et dont la concentration plasmatique en  $\beta$ -HCG est à 5000m UI/ml voire à 10000m UI/ml, avec l'accord de la patiente (2,3,4).

Le MTX constitue aussi une alternative à la coelioscopie quand celle-ci présente un risque ou une difficulté non négligeable : patiente multi-opérée, contre-indications anesthésiques majeures, obésité ou certaines localisations rendant le traitement par coelioscopie difficile (3).

En cas d'injection IM double, le méthotrexate a presque la même efficacité que la chirurgie avec un taux de succès de 71% versus 88% pour la chirurgie (2).

Les doses de MTX utilisées sont habituellement de 1 à 1,5 mg/kg ou 50 mg/m<sup>2</sup> (3).

L'administration de MTX multidoses systématique (1mg/kg par jour à j1, j3 et j5) versus dose unique (50 mg/m<sup>2</sup>) ne semble pas montrer de différence significative en termes d'efficacité, mais au prix d'effets indésirables plus importants pour le schéma multidoses (nausées, vomissements, alopecie et autres) dans 41,2 % des cas versus 32,3 % dans le schéma dose unique. En revanche, en cas de schéma dose unique, il faut parfois renouveler les prises en cas de mauvaise évolution des  $\beta$ -hCG (3).

Le traitement médical par méthotrexate nécessite une surveillance par dosage des  $\beta$ -hCG plasmatiques à j2 ou j4, j7, j14 qui seront comparés à une courbe de référence, puis une fois par semaine jusqu'au retour à la normale du taux des  $\beta$ -hCG (tous les 7 à 10 jours) (3).

**Le méthotrexate est contre indiqué dans les situations suivantes :**

- ✓ Refus ou difficultés de compréhension ou mauvaise compliance de la patiente ;
- ✓ Etat hémodynamique instable ;
- ✓ Epanchement intra-abdominal de grande abondance ;
- ✓ Douleurs abdomino-pelviennes importantes ;
- ✓ Leucopénie  $< 2\ 000 / \text{mm}^3$ , thrombopénie  $< 50\ 000 / \text{mm}^3$  ; anémie avec taux d'Hb  $< 9 \text{ g/dl}$  ;
- ✓  $\beta$ -hCG plasmatique  $> 10\ 000 \text{ mUI/ml}$  ;
- ✓ Clairance de la créatinine  $< 30 \text{ ml/min}$  (insuffisance rénale sévère) ;
- ✓ Atteinte hépatique sévère ;
- ✓ Troubles de la coagulation ;
- ✓ Traitement anticoagulant en cours (contre-indication liée à l'administration par voie IM) (4).

D'autres contre-indications supplémentaires à prendre en compte en cas de localisation tubaire (interstitielle exclue) : sac gestationnel ou hématosalpinx  $\geq 4 \text{ cm}$  et activité cardiaque visible (4).

Lorsque le diagnostic de GEU est erroné et qu'il n'y-a pas eu perte du fœtus, le méthotrexate par son effet mutagène et tératogène peut induire des malformations notamment des atteintes du crane (craniosténoses, hypoplasie de certains os du crane), des anomalies faciales (anomalie de la mandibule, fentes labiales et fentes palatines, oreilles d'implantation basse, hypertélorisme), des malformations des membres, une absence d'ossification, des cardiopathies congénitales, auxquelles s'ajoute un retard de croissance intra-utérine. Cependant, la fréquence de survenue de malformation est probablement dose-dépendante (7).

Le méthotrexate fait partie de l'arsenal thérapeutique dans la gestion des grossesses extra-utérines tubaires. Il n'est cependant pas dénué d'effets indésirables et ses règles d'utilisation doivent être bien définies (5).

Il semble donc normal de rappeler que l'abstention associée à une surveillance des  $\beta$ -hCG dans la gestion des GEU tubaires avec taux de  $\beta$ -hCG <1500 UI/L est possible (5).

Le traitement médical par méthotrexate est moins efficace que la chirurgie conservatrice mais son faible coût et la qualité de vie des patientes rendent parfaitement légitime cette option thérapeutique dans le traitement des GEU tubaires (5).

**En pratique**, avant d'entreprendre le traitement d'une grossesse ectopique, il faut s'assurer du caractère extra-utérin de cette grossesse. Quand le méthotrexate est utilisé, mieux vaut bien informer la patiente sur les risques pour l'enfant à naître (6). Le rapport bénéfices/risques de l'utilisation du MTX doit toujours être évalué au regard des alternatives thérapeutiques disponibles, notamment chirurgicales, en particulier dans le traitement des GEU non tubaires (4).

### **Bibliographie**

1-"Grossesse Extra-Utérine (GEU)", Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. 2010-2011 : 03-11. (CNGOF).

2-"Méthotrexate injectable (Ledertrexate<sup>o</sup> ou autre) et grossesse extra-utérine". *Rev prescrire* 2017. **37**(409) : 805-809.

3-"Prise en charge diagnostique et thérapeutique des grossesses extra-utérines". <https://www.em-consulte.com> .39 (3S). Consulté le : 14 février 2020 : 17-24.

4-HAS "Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire du méthotrexate1, solution injectable dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation", mise à jour le 05 février 2020 : 13 pages.

5-"Utilisation du méthotrexate dans les GEU tubaires". <https://www.em-consulte.com> **44** (3) Consulté le 25 mars 2020 : 212-219

6-"Méthotrexate à forte dose et grossesse : gare aux malformations". *Rev prescrire*. 2010 ; **30** (319) : 354-355.

## Choc anaphylactique après administration de sérum anti-D.

Une patiente âgée de 35 ans, pesant 70 kg pour une taille de 1.60 m, aux antécédents d'appendicectomie en 2013. Le 10/04/2021 elle a été hospitalisée dans un service de gynécologie pour prise en charge d'une douleur aigue sur une grossesse de 03 mois en rapport avec un kyste de l'ovaire, son groupe sanguin est O RH négatif, son conjoint est RH positif. Le 12/04/2021 suite à l'injection d'un sérum Anti-D (Rophylac®), la patiente a présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate avec œdème généralisé, érythème, macroglossie, œdème de la glotte et dyspnée d'où son transfert vers l'unité de réanimation maternelle pour surveillance rapprochée. Elle a été traitée par des corticoïdes et des  $\beta$ -2 mimétiques.



L'évolution a été favorable avec régression des troubles sans séquelles.

La patiente avait déjà reçu le sérum Anti-D, un mois auparavant pour des métrorragies, et qui avait déclenché chez elle une réaction allergique légère.

La recherche du lien de causalité entre la prise du sérum anti-D et la survenue du choc anaphylactique par le Centre National de Pharmacovigilance et Matéiovigilance (CNPM) retrouve un score d'informativité : NI 2, un score I5 pour l'imputabilité intrinsèque, et un score B4 pour l'imputabilité extrinsèque selon la méthode d'imputabilité française réactualisée.

La recherche bibliographique retrouve que le choc anaphylactique est un effet indésirable rare avec une fréquence comprise entre 1/1000 et 1/10000 (1), les réactions d'hypersensibilités notamment les réactions anaphylactiques, sont moins fréquentes après l'utilisation d'un sérum d'origine animale (2).

**En pratique**, savoir que le sérum anti-D peut produire des réactions de type allergiques, sa réintroduction est contre indiquée. Il faut remettre une carte médicale à la patiente présente une allergie au sérum anti-D.

### Bibliographie

1-ANSM "RCP- Sérum anti D (rophy lac®)" Consulté le 27 juin 2021 : 08 pages.

2-"Vaccines immunoglobuline and antisera adverse effects" Martindale the complete drugs reference 38<sup>ième</sup> edition 2014 Vol A : 2373.

## Cas d'imputabilité d'un Syndrome de Stevens-Johnson

Il s'agit d'une patiente âgée de 23 ans, célibataire sans profession, sans antécédents médico-chirurgicaux particuliers, ni d'allergie médicamenteuse antérieure. Originaire et demeurant à Ouargla, chez qui on a diagnostiqué une spondylarthrite en mai 2019, avec atteinte articulaire périphérique. Traitée par Salazopyrine 500 mg à raison de 01 cp/j pendant 01 semaine puis 02 cp/j pendant 10 jours (du 12 au 29 mai 2019), plus Méthylprednisone 16 mg/j pendant 01 semaine puis 08 mg/j, Oméprazole 20 mg/j, acide folique 5mg/j, Fumarate ferreux 03 cp/j pour son anémie ferriprive.

Au 18<sup>ème</sup> jour de traitement par la salazopyrine elle a présenté une réaction allergique à type de lésions cutanée érythémateuse au visage, tronc, racine des cuisses et membres supérieures, des lésions muqueuses : génitale, conjonctivite, œdème labiale rentrant dans le cadre d'une forme légère de syndrome de Stevens-Johnson avec une atteinte <10 % de la surface corporelle.

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) est une réaction médicamenteuse avec atteinte sévère de la peau et des muqueuses, elle peut survenir à tout âge. Son incidence est estimée à un ou deux cas par un million/habitant/année, avec une discrète prédominance féminine. Environ 5% des patients ont des facteurs prédisposant discutés : la dysfonction immunitaire (16), une acétylation ralentie, des infections concomitantes, l'exposition à des médicaments à risque (antiviraux, avec un risque élevé pour les antibiotiques sulfamides). Une prédisposition génétique pour les patients : HLA-B\*1502, HLA-B\*5801, HLA-A\*3101 selon l'ethnie, d'où l'intérêt de faire un dépistage avant l'introduction des médicaments au risque élevé de SJS (10.11.12.13.14.15).

### I) Imputabilité de l'effet indésirable syndrome Stevens-Johnson avec les médicaments : Salazopyrine / Methylnprednisone / Oméprazole/ Acide folique / fumarate ferreux.

1/ L'imputabilité de l'effet indésirable Syndrome Stevens-Johnson/Salazopyrine

L'imputabilité selon la méthode française :

#### A) Niveau d'informativité(NI) :

Le niveau d'informativité se base sur la disponibilité des informations suivantes sur le cas clinique :

A : délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament : le délai de survenue du syndrome de Stevens Johnson est de 18 jours après l'administration de la salazopyrine.

B : notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie : arrêt de la prise du médicament le 29 mai 20219.

**Score du niveau d'informativité : NI2**

## **B) Imputabilité intrinsèque :**

### 1) Critère chronologique (C) :

Délai d'apparition de l'effet indésirable est de 18jours.

Pas de réadministration du médicament.

Evolution suggestive : régression de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament (salazopyrine) avec traitement symptomatique.

**Score chronologique : C3 vraisemblable**

### 2) Critère sémiologique (S) :

Sémiologie clinique évocatrice du rôle du médicament ;

Examen complémentaire spécifique fiable non fait ;

Autres causes non médicamenteuse de syndrome Stevens-Johnson non recherchées.

**Score sémiologique : S2 plausible**

### 3) Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I) :

**Score d'imputabilité intrinsèque : I5**

## **B) Imputabilité extrinsèque :**

### Recherche bibliographie :

L'imputabilité extrinsèque est **B4**: l'effet indésirable est décrit sur le résumé des caractéristiques du produit «RCP».

## **Conclusion :**

La recherche d'un lien de causalité (imputabilité) entre l'effet indésirable (syndrome de Stevens-Johnson) et la prise de médicament (Salazopyrine) est coté I5 (C3 S2), avec un score d'informativité NI2. Le score bibliographique est B4 pour la salazopyrine.

2/ L'imputabilité de l'effet indésirable Syndrome Stevens-Johnson/Méthylprednisone (Prednol®) :

A) Niveau d'informativité (NI) :

**Score du niveau d'informativité : NI2**

**B) Imputabilité intrinsèque :**

1) Critère chronologique (C) :

Délai d'apparition de l'effet indésirable est suggestif : 18jours.

Médicament non arrêté R(0).

Régression de l'effet malgré la poursuite du médicament.

**Score chronologique : C1 douteux**

2) Critère sémiologique (S) :

Ni sémiologie évocatrice du rôle du médicament ni facteur favorisant ;

Examen de laboratoire spécifique de syndrome de Stevens Johnson/méthylprednisolone non fait ;

Autres causes non médicamenteuses non recherchées.

**Score sémiologique : S1 douteux**

3) Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I) :

**Score d'imputabilité intrinsèque : I1**

C) Imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque est **B1** : le syndrome de Stevens Johnson n'est pas décrit ni dans RCP de la méthylprednisone ni sur les ouvrages de références.

**Conclusion :**

La recherche d'un lien de causalité (imputabilité) entre l'effet indésirable (syndrome de Stevens-Johnson) et la prise de médicament (Méthylprednisone) est **I1 (C1, S1)** avec un score d'informativité NI2.

Le score bibliographique est B1 pour le Méthylprednisone.

3/ L'imputabilité de l'effet indésirable Syndrome Stevens-Johnson/ oméprazole (Iomac®):

A) Niveau d'informativité (NI) :

**Score du niveau d'informativité : NI1**

B) Imputabilité intrinsèque :

1) Critère chronologiques :

Délai d'apparition de l'effet indésirable est de 18jours.

Pas de réadministration du médicament (Oméprazole).

Evolution de l'effet indésirable non concluante.

**Score chronologique : C2 plausible**

2) Critère sémiologique (S) :

Sémiologie clinique évocatrice du rôle du médicament ;

Examen complémentaire spécifique fiable non fait ;

Autres cause non médicamenteuse de syndrome Stevens-Johnson non recherchés.

**Score sémiologique : S2 plausible**

3) Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I) :

**Score d'imputabilité intrinsèque : I3**

C) Imputabilité extrinsèque :

Le score bibliographique est **B4** : l'effet indésirable est décrit sur le RCP de l'oméprazole.

**Conclusion :**

La recherche d'un lien de causalité (imputabilité) entre l'effet indésirable (syndrome de Stevens-Johnson) et la prise de médicament (l'omeprazole) est de I3(C2S2), avec un score d'informativité NI2.

Le score bibliographique est de B4 pour l'oméprazole.

4/ L'imputabilité de l'effet indésirable syndrome de Stevens-Johnson/ Acide Folique :

A) Niveau d'informativité (NI) :

**Score du niveau d'informativité : NI1**

B) Imputabilité intrinsèque :

1) Critère chronologique (C) :

Délai d'apparition de l'effet indésirable est de 18jours.

Pas de réadministration du médicament.

Evolution non concluante de l'effet indésirable.

**Score chronologique : C2 plausible**

2) Critère sémiologique (S) :

Sémiologie clinique évocatrice du rôle du médicament ;  
Examen complémentaire spécifique fiable non fait ;  
Autres cause non médicamenteuses de syndrome Stevens-Johnson non recherchées.

**Score sémiologique : S2 plausible.**

3) Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I)

**Score d'imputabilité intrinsèque : I3**

C) Imputabilité extrinsèque :

Le score bibliographique est **B4** : l'effet indésirable est décrit sur le résumé des caractéristiques du produit «RCP».

**Conclusion :**

La recherche d'un lien de causalité (imputabilité) entre l'effet indésirable (syndrome de Stevens-Johnson) et la prise de l'Acide folique, est de I3 (C2S2), avec un score d'informativité NI2. Le score bibliographique est de B4 pour l'Acide folique.

5/ L'imputabilité de l'effet indésirable Syndrome de Stevens Johnson avec le médicament fumafer (Fumacur<sup>®</sup>) :

A) Niveau d'informativité(NI) :

**Score du niveau d'informativité : NI1**

B) Imputabilité intrinsèque :

1) Critère chronologique (C) :

Délai d'apparition est de 18 jours.  
Pas de notion de réadministration du médicament.  
Evolution non concluante : pas de notion d'arrêt du médicament.

**Score chronologique : C2 plausible.**

2) Critère sémiologique (S) :

Sémiologie clinique ni évocatrice du rôle du médicament ni facteur favorisant.  
Examen complémentaire spécifique fiable non fait.  
Autres causes non médicamenteuses non recherchées

**Score sémiologique : S1 douteux**

### 3) Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I) :

**Score d'imputabilité intrinsèque : I2**

#### C) Imputabilité extrinsèque :

Le score bibliographique est **B2**: l'effet indésirable est décrit avec une sémiologie relativement différente.

#### **Conclusion :**

La recherche d'un lien de causalité (imputabilité) entre l'effet indésirable (syndrome de Stevens-Johnson) et la prise du médicament (fumafer/fumacur®) est de I2 (C2S1), avec un score d'informativité NI1. Le score bibliographique est B2.

#### II) Interactions médicamenteuses :

- Sulfasalazine :

La sulfasalazine peut réduire l'absorption de l'acide folique (8).

#### Les critères prédictifs para cliniques et cliniques de la survenue de cette réaction :

Facteurs favorisants :

Leur présence augmente la probabilité que l'éruption ait une cause médicamenteuse :

L'atopie n'est pas un facteur de risque de toxidermie.

Certaines infections virales sont les facteurs favorisants les mieux documentés :

- Au cours d'une mononucléose infectieuse,
- Un traitement par aminopénicilline entraîne presque toujours une éruption érythémateuse,
- Après guérison de la mononucléose, le risque d'éruption aux aminopénicillines redevient le même que dans la population générale,
- L'infection par le VIH augmente le risque de toxidermies. Les raisons de ce risque accru ne sont pas connues ;
- Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est associé à une réactivation de virus du groupe herpès (HHV6, HHV7, EBV et CMV).

#### Tests :

De nombreux tests in vitro ou in vivo ont été proposés pour confirmer un diagnostic de toxidermie.

Les situations où la valeur de ces tests a été validée sont rares (prick-tests pour les réactions immédiates à la pénicilline ou aux curarisants) (9).

## **Conclusion :**

Au total, l'imputabilité des médicaments : Méthylprednisone, Oméprazole, Acide Folique et Fumafer est douteuse alors que celle de la Salazopyrine (Sulfasalazine®) est vraisemblable, et vu que la patiente n'a pas d'antécédents pathologiques qui la rendent plus à risque d'avoir le syndrome de Stevens-Johnson dont le médecin ne peut pas prédire, on conclut que la Salazopyrine peut être à l'origine des manifestations indésirables type Syndrome de Stevens Johnson chez cette patiente.

## **Bibliographie**

- 1- "Salazopyrine". [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr). Consulté le : 08 Février 2021.
- 2- ANSM "RCP-Salazopyrine" ; mise à jour le: 13 Septembre 2019
- 3- ANSM "RCP-Méthylprednisone /Prédnol®" mise à jour le : 26 Juin 2015
- 4- ANSM "RCP-Oméprazole /Lomac®" mise à jour le : 20 Mai 2010
- 5- "Patients ayant un reflux gastro-oesophagien : patients sous inhibiteur de la pompe à proton"\_Rev prescrire**32**(350) (SUPPL.INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES).Page 188
- 6- ANSM "RCP- acide folique" mise à jour le : 25 Septembre 2017
- 7- ANSM "RCP-fumafer/fumacur®" mise à jour le : 30 Novembre 2015
- 8- Rev Prescrire 2012 Tome 32 N° 350 (supplément : interactions médicamenteuses) page 457 (20-1-9-9).
- 9- "Annales de Dermatologie et de Vénérologie" 2012. Iatrogénie.Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses (ELSEVIER MASSON).
- 10- <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-382/formes-severes-d-hypersensibilite-medicamenteuse-retardee>
- 11- Rzany B et coll. "Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992) : Structure and results of a population-based registry". J Clin Epidemiol 1996;49: 769-73.
- 12- Dietrich A et coll. "Low N-acetylation capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis" 1995. Exp Dermatol;4:313-6.
- 13- Slatore CG et coll. "Sulfonamide hypersensitivity" 2004. *Immunol Allergy Clin North Am* ;24:477-90.
- 14- Hung SI et coll. "HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol" 2005. *Proc Nat Acad Sci U S A*:102:4134-9.
- 15- Rzany B et coll. "Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992) : Structure and results of a population-based registry" 1996. J Clin Epidemiol;49: 769-73.
- 16- <https://www.pasteur.fr/journal-recherche/dossiers/>.



## VigimedZ

Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matéiovigilance a le plaisir de vous annoncer le déploiement de l'application mobile VigimedZ. C'est une application médicale créée pour la déclaration des effets indésirables des médicaments et des incidents et risque d'incident des dispositifs médicaux, elle est disponible sur téléphones portables, Smartphones et tablettes, avec Android, tous en accès gratuit. Le but de cette application est de permettre un accès privilégié aux professionnels de la santé ainsi qu'au grand public afin de pouvoir bénéficier d'une plateforme mobile pour une notification instantanée. Une application simple d'utilisation munie d'une sécurité maximale.

Les principales fonctionnalités sont les déclarations des effets indésirables des médicaments, des vaccins des réactifs, des produits cosmétiques et des plantes médicinales ainsi que les incidents liés à l'utilisation des dispositifs médicaux et des réactifs de laboratoire.

L'application dispose d'une fonction qui permet d'être informé des nouveautés et des alertes.

Concernant la version IOS, elle sera déployée dans les jours à venir.

