



Centre National de  
Pharmacovigilance  
et de Matérovigilance

Route petit staoueli,  
Dely Brahim

Tel / Fax :

023 36 75 02

023 36 75 29

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

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

# BULLETIN DE PHARMACOVIGILANCE, Mars 2021

N° 1, Mars 2021

## Sommaire :

- Carences vitaminiques causées par les médicaments
- Progestatifs et allaitement
- Hyperkaliémie d'origine médicamenteuse
- Les myopathies nécrosantes immuno-médiée post-statines
- Alerte de sécurité : Dispositif Intra-Utérin, libérant du lévonorgestrel (DIU-LNG), et attaques de panique
- Interactions entre plantes médicinales et médicaments
- Liraglutide et risque de pancréatite aigue
- Erythème généralisé sous temozolomide : cas clinique
- Brutinib (Imbruvica®) : risque d'insuffisance cardiaque
- Le vaccin est-il une affaire lucrative pour l'industrie pharmaceutique?
- Cas clinique de suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la carbamazépine
- Enquête de cosmétovigilance réalisée à travers un sondage en ligne
- La PPD (Paraphénylènediamine) :  
Cas cliniques et état des lieux de certains produits présents en Algérie
- Oxygénothérapie



N° 1, Mars 2021



## CARENES VITAMINIQUES CAUSEES PAR LES MEDICAMENTS

Les vitamines sont des substances organiques indispensables à l'organisme, sans valeur énergétique propre. L'homme ne pouvant les synthétiser en quantité suffisante, elles doivent être fournies par l'alimentation (3). Elles interviennent dans de nombreuses réactions biochimiques et biologiques, aident à lutter contre des infections en renforçant l'organisme, interviennent dans la maturation de certaines cellules et certains tissus et participent au métabolisme de nombreux nutriments etc. (1).

La prévalence des anomalies induites par un déficit en vitamines est élevée dans la population générale. Des causes alimentaires sont à incriminer, mais d'autres facteurs sont en cause dont des médicaments (2).

Les vitamines sont classées en deux groupes selon leur solubilité. On oppose les vitamines liposolubles (A, D, E et K) et les vitamines hydrosolubles (B et C). Cette différence de solubilité a des conséquences sur le métabolisme, l'absorption et le stockage de ces vitamines (3).

### La carence vitaminique, des manifestations progressives

Une carence vitaminique passe par plusieurs étapes :

- Diminution progressive des réserves (il n'existe pas de signes cliniques ou biologiques à ce stade) ;
- Apparition de signes biologiques (par exemple diminution d'une activité enzymatique) ;
- Apparition de manifestations cliniques ;
- Apparition de lésions anatomo-cliniques irréversibles (4).

La durée de la phase infraclinique est variable et dépend largement des possibilités de stockage par rapport aux besoins quotidiens, ex : la vitamine B12 et la vitamine A peuvent être stockées abondamment dans le foie, il faudra une carence d'apport prolongée pour épuiser ces réserves. Dans d'autres cas (Exemple: vitamine C), quelques semaines seront suffisantes (4).

### Apport insuffisant, diminution de l'absorption

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la constitution d'une carence vitaminique, on peut citer (3) :

- Un apport vitaminique insuffisant (3).
- Une diminution de la capacité d'absorption des vitamines. Elle peut se produire à plusieurs niveaux :

**Au niveau de l'estomac** : en cas de gastrectomie (3).

**Au niveau intestinal** : maladie cœliaque ou intolérance au gluten, maladie de Crohn, résection intestinale, parasitose digestive (surtout dans les pays en développement) (3).

**Au niveau pancréatique** : mucoviscidose, pancréatite chronique (3).

**Au niveau hépatique** : cholestase ou obstruction des voies biliaires intra ou extra hépatique (3).

-D'autres troubles du métabolisme vitaminique :

- Les défauts d'activation d'une vitamine : vitamine D chez l'insuffisant rénal ; vitamine A, vitamine K et vitamines du groupe B au cours des pathologies du parenchyme hépatique (insuffisance hépatique, cirrhose) ;

- Les problèmes de stockage des vitamines lors de pathologies hépatiques ;

- L'augmentation de l'élimination vitaminique par augmentation de l'excrétion urinaire chez l'insuffisant rénal ;

- Les maladies héréditaires qui entravent le déroulement correct du métabolisme ;

- Les interactions médicamenteuses avec le métabolisme des vitamines ;

- Enfin, la carence peut survenir lorsque les besoins du corps sont augmentés (3).

## Carences vitaminiques causées par les médicaments

Vitamines	Médicaments	Mécanismes
Vitamine C	Acide Acétylsalicylique (ASS) (1,2)	L'ASS induit une carence en vitamine C, dont le mécanisme est mal élucidé. Deux mécanismes pourraient être incriminés : un défaut d'absorption, avec augmentation de la concentration fécale de la vitamine C lors de sa coadministration avec l'ASS, et un antagonisme entre l'ASS et la vitamine C pour les mêmes récepteurs leucocytaires (1). La répercussion clinique de cette interaction reste actuellement incertaine (2).
	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (2)	L'acide ascorbique est la forme active et antioxydante de la vitamine C. Dans l'estomac, il se transforme en partie en acide déhydroascorbique qui peut être retransformé en acide ascorbique par le glutathion. La vitamine C a besoin d'un milieu acide afin de rester stable. Toute augmentation du pH gastrique (notamment s'il est supérieur à 4) limite l'absorption de la vitamine C en précipitant l'hydrolyse de l'acide déhydroascorbique en acide 2,3-dikétogulonique, «piégeant» ainsi la vitamine C sous une forme non absorbable (2).
Vitamine K	Les antibiotiques à large spectre (3)	Les antibiotiques à large spectre appauvrissent la flore intestinale et réduisent ainsi l'apport en vitamine K (absence de synthèse par les bactéries du grêle). Les antibiotiques du groupe des céphalosporines interfèrent avec le métabolisme de la vitamine K (3).
	Les anti-vitamines K, ex : les dérivés coumariniques (warfarine et acénocoumarol); les dérivés de l'indandione (fluindione) (3).	Les anti-vitamines K empêchent sa régénération (3).
Vitamine B12	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (2, 9)	L'acidité gastrique et la pepsine sont indispensables pour l'absorption de la vitamine B12 alimentaire. L'augmentation du pH gastrique limite la scission de la vitamine B12 des protéines alimentaires et diminue son absorption (2). Les polymorphismes génétiques causent une inhibition du CYP450 2C19, voie métabolique principale des IPP, augmentent davantage le risque de déficit en vitamine B12 (2).
	Metformine (2,5)	La diminution de la vitamine B12 plasmatique induite par la metformine est modérée mais bien établie dans la littérature. L'incidence a été estimée à environ 20%. La carence en vitamine B12 persiste, voire s'aggrave tant que le traitement par metformine continue avec un effet dose- et durée-dépendant. Les régimes végétarien et végétalien augmentent davantage le risque de carences en cobalamine chez les patients sous metformine (2). Une hypothèse étiologique voudrait que l'endocytose, calcium-dépendante, du complexe vit B12-FI par la cellule iléale soit gênée par la charge positive que confère la metformine à la membrane cellulaire luminale(5).
	Biguanides (3)	La non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines intestinales de transport, qui peut survenir lors de prise au long cours (3).
	Antagonistes des récepteurs histaminiques 2 (9).	Ils peuvent diminuer l'absorption de la vitamine B12. Bien que cela soit cliniquement insignifiant en cas d'utilisation à court terme ou occasionnelle, les patients qui les utilisent à long terme (>2 ans) doivent être évalués pour déplétion (9).

Vitamines	Médicaments	Mécanismes
<b>Vitamine B9</b>	Metformine (2)	L'impact de la metformine sur le métabolisme de l'acide folique est moins connu. Une diminution significative du taux sérique a été démontrée lors d'une administration de courte durée de metformine. Une tendance similaire a été observée pour des administrations de longues durées (2).
	Antimétabolites : méthotrexate (3, 8, 9)	Il inhibe le dihydrofolate réductase, qui aide à convertir le folate des aliments (8).
	Phénytoïne (3, 8, 9)	Rend l'absorption du folate plus difficile (8).
	Carbamazépine (9)	Réduit l'absorption de l'acide folique tout en augmentant l'excrétion (9).
	Le triméthoprim (3, 8)	Il interfère avec une enzyme importante dans la conversion du folate (8).
	les contraceptifs oraux: œstrogène (3, 9)	Il réduit l'absorption de l'acide folique et augmente l'excrétion (9).
<b>Vitamine D</b>	Isoniazide (6)	Diminution de l'hydroxylation (6).
	Kétoconazole (6)	
	Anti-épileptiques (6)	Augmentation du catabolisme (6).
	Phénobarbital (6)	
	Glucocorticoïdes (6)	
	Rifampicine (6)	
	Anti-rétroviraux (6)	
	Millepertuis (6)	
Ezétimibe (6)	Diminution de la biodisponibilité (6).	
<b>Vitamine B3</b>	Isoniazide (3)	Interfère avec la vitamine B6 et donc avec le métabolisme du tryptophane, entraînant une augmentation des besoins en vitamine B3 (3).
<b>Vitamine B6</b>	Isoniazide (3, 7)	L'isoniazide se combine avec le phosphate de pyridoxal pour former une hydrazone dépourvue d'activité vitaminique. Un traitement prolongé par l'isoniazide conduit donc à une vitamino-déficience (7).
	Pénicillamine (7)	Atténuent l'effet de la vitamine B6 par interaction pharmacologique entre le métabolisme de vitamine B6 et celui de la pénicillamine et la cyclosérine (7).
	D-cyclosérine (7)	
	Contraceptifs oraux (7)	Par surconsommation de vitamines B6 (7).

## Conclusion

Il est difficile de faire le lien entre une carence vitaminique et le médicament. L'intérêt d'un dosage sérique des vitamines lors de ces traitements reste discuté. Une démarche basée sur l'évaluation individuelle du risque considérant les comorbidités, les habitudes alimentaires et de vie du patient, ainsi que sur la connaissance des signes des carences en micronutriments, est la plus logique (2).

## Bibliographie

- 1-Saadi- Ouslim "Les Vitamines" faculté de médecine, université d'Oran, consulté le 25 août 2020 : 12 pages
- 2-D. Samaras et coll "Statut en vitamines et en oligo-éléments : impact des médicaments" Revue Médicale Suisse, 2012; 8 : 1229-1236
- 3-Spertheim "Vitamines Et Oligoéléments : Manifestations Buccales Des Déficits Et Implications Thérapeutiques En Chirurgie Dentaire" thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, 2016 : 101 pages
- 4-"Les vitamines" Collège des Enseignants de Nutrition, Université Médicale Virtuelle Francophone, 2010-2011 : 28 pages
- 5-Rufenacht Pet coll "Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique" Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 2212-2217
- 6-Dubost C et coll "L'hypovitaminose D" Service de médecine de premier recours – DMCPRU – HUG, 2017: 09 pages
- 7-Lemmet A "la vitamine B6 intérêt et mise au point d'une méthode de dosage dans le plasma humain par chromatographie liquide haute performance" thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie, 1995 : 195 pages
- 8-Orrange "Common Medications That Can Mess With Your Vitamin Levels" goodpx, 2020 : consulter le 20 September 2020
- 9-Mospan C.M "Drug-induced nutrient depletions : What Pharmacists Need to Know" US Pharm. 2019 ;44(12):18-24.

## Progestatifs et allaitement

Après l'accouchement, une contraception sûre est nécessaire afin d'éviter une autre grossesse et tous les risques qui l'entourent.

### Laquelle choisir ?

C'est la question fondamentale que l'on se pose afin qu'un allaitement puisse se dérouler dans de bonnes conditions.

Les progestatifs sont les produits de premiers choix durant l'allaitement. Le moment pour les débiter en post-partum est une source de controverse dans la documentation scientifique, en raison d'inquiétudes concernant la diminution possible de la production de lait et de l'exposition du nourrisson aux hormones (1).

Selon les données de la littérature, les progestatifs n'ont pas de répercussions notables sur la lactation lorsqu'ils sont pris entre le 7<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jours après l'accouchement. L'effet paraît être nul sur la lactation et probablement négligeable sur l'enfant d'où l'intérêt de l'utiliser pendant la période de l'allaitement maternel (4). L'administration de la progestérone dans les 72 heures après un accouchement pourrait théoriquement empêcher la chute de la progestérone endogène nécessaire à l'initiation de la lactogénèse, car le démarrage de la lactation est stimulé par la chute brutale du taux de la progestérone en post-partum précoce, qui pourra être contre-carré par une pilule progestative (1, 3,4).

Selon les données de la Société des obstétriciens et gynécologues Canadiens (SOGC), l'administration de progestatifs est possible immédiatement après l'accouchement. Cette recommandation s'appuie entre autres sur une étude prospective comparant 319 femmes dont un groupe sous progestatifs pris dans les 72 heures qui suivent l'accouchement et un groupe utilisant des méthodes non hormonales.

Cette étude a montré que l'administration de progestatifs dans les 72 heures post-partum n'entraînait pas une diminution de l'allaitement (4).

Les recommandations concernant le début de prise des progestatifs varient en fonction des organismes.

Selon l'OMS elles sont les suivantes :

- Si le nourrisson est allaité exclusivement au sein, l'utilisation de progestatifs avant six semaines du post-partum n'est généralement pas recommandée (2) ;

- Si le progestatif est débuté entre six semaines et six mois après l'accouchement et que la mère est toujours en aménorrhée et qu'elle allaite, il peut être débuté à n'importe quel moment et une méthode de contraception supplémentaire n'est pas nécessaire (2) ;

- Si la femme n'allait pas, l'utilisation d'un progestatif seul peut être débutée immédiatement après l'accouchement ou être retardée à trois semaines après l'accouchement étant donné qu'une ovulation survient rarement avant ce stade (2).

### En pratique :

Les femmes qui allaitent exclusivement au sein n'ont pas besoin d'une contraception durant les six premières semaines après l'accouchement.

Chez celles, chez qui on craint, une non observance ou celle ayant une histoire de plusieurs échecs de contraception, il peut être nécessaire de débiter les progestatifs précocement avant même les 72 heures après l'accouchement.

Lors de l'allaitement au sein exclusivement, si la maman observe que son enfant tète très fréquemment, pleure, reste affamé, cela peut être dû à une baisse de la lactation liée probablement à sa contraception qui peut éventuellement être arrêtée et/ou réorganisée en fonction du désir de la femme. Il est important de souligner que la stimulation permanente du mamelon par le nouveau né augmente la sécrétion lactée (4).

### Bibliographie

1-Black A et coll. SOGC clinical practice guidelines: "Canadian contraception consensus." *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26(3) : 219-254.

2-Organisation mondiale de la santé. "Une sélection de recommandations pratiques relatives à l'utilisation de méthodes contraceptives". 2017. [http://www.who.int/reproductive-health/publications/fr/spr/spr\\_fr.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/publications/fr/spr/spr_fr.pdf) (Consulté le 29 septembre 2020 :75 pages).

3- Queenan JT. "Contraception and breastfeeding" *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47(3): 734-739

4- Halderman LD et coll. "Impact of early postpartum administration of progestin-only hormonal contraceptives compared with nonhormonal contraceptives on short-term breastfeeding patterns". *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(6): 1250-1258





## Hyperkaliémie d'origine médicamenteuses



Le potassium est le cation intracellulaire le plus abondant dans l'organisme. Il joue un rôle majeur dans l'excitabilité neuromusculaire et en particulier dans le maintien du potentiel de membrane de repos et le potentiel d'action (1).

L'hyperkaliémie est un trouble électrolytique fréquent, c'est une urgence médicale pouvant évoluer vers un trouble du rythme ventriculaire (2). Globalement, l'incidence de l'hyperkaliémie se situe entre 1 et 10 % des patients hospitalisés (2). Certaines pathologies peuvent être associées à une hyperkaliémie notamment l'insuffisance rénale, l'acidose métabolique hyperchlorémique, etc. Des médicaments sont identifiés comme contribuant à une hyperkaliémie chez 4 à 20 % des patients hospitalisés (1).

On parle d'hyperkaliémie lorsque la valeur de la kaliémie est supérieure à 5 mmol/l (1). Elle est considérée comme légère entre 5 et 5,9 mmol/L, modérée entre 6 et 6,4 mmol/L, et sévère si elle est  $\geq 6,5$  mmol/L (1).

### Mécanismes divers

Les mécanismes qui induisent une hyperkaliémie sont divers, qui sont :

- Excès d'apport : L'hyperkaliémie par excès d'apport est rare en dehors du contexte d'insuffisance rénale. Une hyperkaliémie peut survenir après administration de doses massives de potassium par voie orale ou intraveineuse, d'autant plus que le rythme de perfusion est rapide et que l'excrétion du potassium est limitée ;
- Transfert exagéré du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire, ex : exercice physique intense, rhabdomyolyse etc. ; Diminution de la capacité d'excrétion rénale (3).

### Signes cliniques, cardiaque, neuromusculaire

Les hyperkaliémies peu sévères et modérées sont le plus souvent asymptomatiques (1). La majorité des signes cliniques des hyperkaliémies touche les tissus excitables (la jonction neuromusculaires et le muscle cardiaque) (1).

L'électrocardiogramme (ECG) est un paramètre clé pour le diagnostic et la surveillance des hyperkaliémies. Les symptômes cardiaques se manifestent par des modifications électrocardiographiques diffuses d'apparition progressive notamment des :

- Troubles de la repolarisation (ondes T amples et pointues et symétriques) ;
- Troubles de la conduction auriculaire et ventriculaire (disparition de l'onde P, élargissement du QRS) ;
- Onde sinusoïdale et asystolie (formes sévères) (3, 4).

Dans la forme sévère les signes hémodynamiques se manifestent par une hypotension artérielle liée à l'hypoexcitabilité et l'hypocontractilité cardiaque (3).

Les manifestations neuromusculaires sont en générale des :

- Paresthésies, faiblesse musculaire, paralysie des membres inférieurs (3).

### Des pathologies diverses y sont associées

Plusieurs pathologies peuvent être associées à une hyperkaliémie notamment :

- Insuffisance rénale aiguë ou chronique (3).
  - Acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal (3).
  - Catabolisme cellulaire accru: une destruction tissulaire aiguë et massive conduit à la libération de potassium intracellulaire.
- Toutes les causes de lyse cellulaire peuvent être responsables d'une hyperkaliémie :
- Rhabdomyolyse et écrasement musculaire ;
  - Brûlures étendues ;
  - Hémolyse intravasculaire massive ;
  - Lyse tumorale spontanée ou au cours d'une chimiothérapie ;
  - Syndrome de revascularisation post-opératoire ;
  - Hémorragie digestive sévère ;
  - Hyperthermie (3)
  - Hyperosmolarité (3).
  - Déficits en minéralocorticoïdes :
  - Insuffisance surrénalienne au cours de la maladie d'Addison ou rarement des déficits enzymatiques;

- Syndrome d'hyporéninisme-hypoaldostéronisme ;
- Syndrome mimant un déficit congénital en aldostérone (exceptionnel) : pseudohypo-aldostéronisme de type I ou II (syndrome de Gordon) ;
- Les causes iatrogènes sont de loin les plus fréquentes (3).

Il convient de noter que l'insuffisance rénale et les médicaments sont les principaux responsables d'hyperkaliémies d'origine rénale (5).

### •Causes médicamenteuses

Des cas d'hyperkaliémie surviennent plus fréquemment ces dernières années, et ceci est attribué entre autres à l'utilisation croissante de médicaments tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans et la spironolactone (9). De nombreux médicaments peuvent être responsables d'une hyperkaliémie, parmi ces médicaments :

**Tableau 1** :Médicaments pouvant entrainer une hyperkaliémie et leurs mécanismes (liste non exhaustive) (1, 3, 4, 6, 7, 8,9).

### En pratique

Chez les patients à risque, les médicaments mentionnés doivent être instaurés à faible dose, et un contrôle du taux sérique de potassium doit être envisagé après une semaine et à chaque augmentation de la dose. Il n'existe cependant pas de directives précises concernant la fréquence du dosage du potassium; celle-ci dépend de la gravité de l'insuffisance rénale, de la présence d'un diabète et de la prise de plusieurs médicaments pouvant provoquer une hyperkaliémie (9).

### Bibliographie

- 1-Lena D et coll " Désordres métaboliques et réanimation : Dyskaliémies" *Springer-Verlag France* 2011 : 55-69
- 2-Lemoine L et coll "Prise en charge de l'hyperkaliémie aux urgences" *SFMU et Lavoisier SAS, Ann. Fr Med. Urgence* (2019) 9: 102-111
- 3-"Anomalies du bilan du potassium" *Néphrologie* 8eme édition, chapitre 3 ; 2018 : 43-60
- 4-" Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydro-électrolytiques : dyskaliémie" <http://www.cnerca.fr/UsrFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/metabo/dyskaliemie.pdf> (consulté le 02 Aout 2020 : 16 pages)
- 5-Fumeaux Z et coll "Hyperkaliémie" *Rev Med Suisse* 2007 (3, 32093)
- 6-Liste (non exhaustive) de médicaments susceptibles d'induire une hyperkaliémie" <http://crpv.chu-nancy.fr/actualites/liste-non-exhaustive-de-medicaments-susceptibles-d-induire-une-hyperkaliemie> : consulté le 02 Aout 2020 :02 pages
- 7-Lachance C-H et coll "Comment venir à bout de l'hyperkaliémie ? considérations spéciales chez le patient traité en ambulatoire et en situation urgente" *Le Médecin du Québec*, 2005, 40 (12) :73-78
- 8-Léauté F "Hyperkaliémie en médecine ambulatoire : état des lieux des modes de prélèvement et d'acheminement des échantillons pour le dosage de la kaliémie dans le sud du Loir-et-Cher" Thèse pour le doctorat en médecine Diplôme d'État 2016
- 9-Christiaens T et coll "Hyperkaliémie" *Folia Pharmacotherapeutica* ; 2010, (37) : 28-30

Médicaments	Mécanismes
- <b>β bloquants non sélectifs</b> (1, 3, 7, 8, 9)	Les bêtabloquants non sélectifs sont associés à une hyperkaliémie chez 4 à 17 % des patients hospitalisés (1). En bloquant leurs récepteurs, ils inhibent la pompe à Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPase membranaire favorisant l'extrusion cellulaire de potassium. Néanmoins, cette hyperkaliémie reste modérée (élévation de 0,3 à 0,5 mmol/L) et transitoire car le potassium plasmatique en excès sera rapidement éliminé dans les urines (1). Ils peuvent aussi agir par l'induction d'un état d'hyporéninisme-hypoaldostéronisme (3).
- <b>Digoxine (en cas de surdosage)</b> (1, 8, 9).	L'intoxication digitalique (digoxine) : La digoxine, en se fixant sur son récepteur membranaire, bloque aussi la pompe à Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPase membranaire. Les mouvements transmembranaires de potassium qui en résultent sont dose dépendants, de sorte qu'une hyperkaliémie ne peut apparaître que pour des intoxications (ou surdosage) (1, 3, 7).
- <b>Solutions hyperosmolaires (mannitol, glucose)</b> (9) - <b>Suxaméthonium</b> (6, 9)	Médicaments influençant le flux de potassium du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire(9).
- <b>Suppléments de potassium</b> (9) - <b>Pénicilline G potassique</b> (9)	Substances contenant du potassium(9).
- <b>IEC</b> (6, 7, 8)	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) inhibent l'aldostérone et diminuent l'excrétion du potassium (8).
- <b>Sartans et inhibiteurs de la rénine</b> (9) - <b>AINS</b> (6, 7, 8, 9) - <b>Héparines</b> (7, 9) - <b>Cyclosporine</b> (6, 7, 9) - <b>Tacrolimus</b> (6, 9)	Médicaments diminuant la sécrétion d'aldostérone (9).
- <b>Spirolactone</b> (7, 8, 9)	Elle agit par antagonisme du récepteur des minéralocorticoïdes (8).
- <b>Drospirénone</b> (9) - <b>Canrénoate</b> (9)	Médicaments inhibant la liaison de l'aldostérone à son récepteur (9).
- <b>Diurétique d'épargne potassique(amiloride, triamterène)</b> (4, 6, 7, 8, 9) - <b>Triméthoprime</b> (8, 9) - <b>Pentamidine</b> (7, 8, 9)	Médicaments inhibant les canaux sodiques épithéliaux rénaux (9).
- <b>Les agonistes adrénergiques</b> (3, 7, 8)	Ils limitent le passage intracellulaire de potassium (3).
- <b>La succinylcholine</b> (1, 3, 7, 8)	Elle peut augmenter de façon brutale la perméabilité membranaire au potassium et être responsable d'hyperkaliémies sévères dans différentes situations cliniques : brûlures, traumatismes musculaires, alitements prolongés etc. (3). La succinylcholine peut provoquer une hyperkaliémie en dépolarisant la membrane entrainant une entrée de sodium dans la cellule et une sortie de potassium (1). Malgré son caractère transitoire, cette hyperkaliémie peut avoir des conséquences graves et aller jusqu'à l'arrêt cardiaque, en particulier sur des terrains favorables (1).
- <b>ARAII</b> (6, 8)	Par inhibition de l'aldostérone, et diminuent donc l'excrétion du potassium (8).
- <b>Chimiothérapie</b> (8)	Par lyse cellulaire (8).

**Autres** : Aliskirène, Amphotéricine B (IV perfusion rapide), Mannitol, Nicorandil, Propofol, etc. (6, 7, 9).

#### Causes médicamenteuses

**Tableau 1** :Médicaments pouvant entrainer une hyperkaliémie et leurs mécanismes (liste non exhaustive) (1, 3, 4, 6, 7, 8,9).



**Bibliographie**

- 1-Lena D et coll " Désordres métaboliques et réanimation : Dyskaliémies" *Springer-Verlag France* 2011 : 55-69
- 2-Lemoine L et coll "Prise en charge de l'hyperkaliémie aux urgences" *SFMU et Lavoisier SAS, Ann. Fr Med. Urgence* (2019) 9: 102-111
- 3-"Anomalies du bilan du potassium" *Néphrologie* 8eme édition, chapitre 3 ; 2018 : 43-60
- 4-" Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydro-électrolytiques : dyskaliémie" <http://www.cnera.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/metabo/dyskaliemie.pdf> (consulté le 02 Aout 2020 : 16 pages)
- 5-Fumeaux Z et coll "Hyperkaliémie" *Rev Med Suisse* 2007 (3, 32093)
- 6-Liste (non exhaustive) de médicaments susceptibles d'induire une hyperkaliémie" <http://crpv.chu-nancy.fr/actualites/liste-non-exhaustive-de-medicaments-susceptibles-d-induire-une-hyperkaliemie> : consulté le 02 Aout 2020 : 02 pages
- 7-Lachance C-H et coll "Comment venir à bout de l'hyperkaliémie ? considérations spéciales chez le patient traité en ambulatoire et en situation urgente" *Le Médecin du Québec*, 2005, 40 (12) :73-78
- 8-Léauté F "Hyperkaliémie en médecine ambulatoire : état des lieux des modes de prélèvement et d'acheminement des échantillons pour le dosage de la kaliémie dans le sud du Loir-et-Cher" Thèse pour le doctorat en médecine Diplôme d'État 2016
- 9-Christiaens T et coll "Hyperkaliémie" *Folia Pharmacotherapeutica* ; 2010, (37) : 28-30

## Les myopathies nécrosantes immuno-médiées post-statines

**Les statines** sont des médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang (1). L'effet hypolipémiant des statines repose sur l'inhibition de la HMG-CoA réductase (HMGCR) (2). L'effet indésirable le plus connu des statines est l'atteinte musculaire, clinique et/ou biologique, transitoire et rapidement résolutive à l'arrêt du traitement. Dans de rares cas, elles peuvent entraîner une véritable myopathie nécrosante à médiation auto-immune (3).

**La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM)** est une forme rare de myopathie inflammatoire idiopathique, elle peut être déclenchée par des maladies du tissu conjonctif, un cancer ou une thérapie médicamenteuse (4).

Les IMNM post-statine ont été identifiées en 2007 à partir d'une première série de 8 patients exposés aux statines (5). En 2012, une revue de la littérature rapportait 63 cas décrivant une association entre un traitement par statine et la survenue de myopathies nécrosantes (1). Depuis, plusieurs cas cliniques et séries de patients ont été publiés. Cela a conduit l'ANSM à rajouter cet effet indésirable dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (3).

Les facteurs de risque les plus notables sont l'âge >50 ans et l'origine afro-américaine. Des études d'association génétique ont démontré une forte corrélation entre l'IMNM post-statine et le HLA-DR11 chez les patients blancs et afro-américains et ont constaté une diminution des taux d'allèles HLA-DQA1 et HLA-DQB6 chez les patients blancs ayant des anticorps anti-HMGCR. Il est à noter que les patients afro-américains présentent un taux sérique de CPK plus élevé et répondent moins bien au traitement (6).



**Le mécanisme physiopathologique** de l'IMNM post-statine est mal compris. L'hypothèse est que les statines déclenchent une surexpression de l'antigène HMGCR dans les fibres musculaires chez les patients génétiquement prédisposés, ce qui déclencherait chez les patients porteurs d'anticorps anti-HMGCR une réponse immuno-inflammatoire auto-entretenue malgré l'arrêt du traitement, l'expression de HMGCR se poursuivant dans le tissu musculaire en cours de régénération (3, 6). Une surveillance étroite est donc indispensable après l'arrêt de la statine (2).

L'incidence de l'IMNM post-statine est heureusement rare, estimée entre 2 et 3 cas pour 100 000 patients traités.

Elle se caractérise par :

- Une atteinte musculaire proximale,
- Une élévation marquée du taux de créatine phosphokinase (CPK),
- Une aggravation lente et progressive de la symptomatologie malgré l'arrêt du traitement par statine,
- Des signes de myopathie nécrosante à la biopsie musculaire sans autre étiologie retrouvée,
- La présence d'un taux significatif d'anticorps anti-HMGCR,
- Une amélioration sous traitement immunosuppresseur après l'arrêt du traitement par statine (1,8).

Il est souvent difficile de poser un diagnostic en temps, car l'IMNM post-statine a une durée d'évolution variable, les symptômes se manifestant souvent des années après l'exposition initiale aux statines (6).

Les armes thérapeutiques sont les suivantes:

- Corticoïdes ;
- Immunosuppresseurs ;
- Biothérapies (ex : rituximab) ;
- Immunoglobulines humaines issues de sujets sains (IgIV) (6, 7, 9).

L'approche médicamenteuse est associée à la kinésithérapie, une mesure très importante pour faciliter la reconstitution du capital musculaire (7).

La baisse des niveaux d'anticorps est en corrélation avec l'amélioration clinique, ce qui permet de surveiller l'efficacité du traitement. Un traitement plus précoce et plus intense est associé à de meilleurs résultats, car l'augmentation prolongée de la CPK (créatine phospho-kinase) prédispose un individu à un dysfonctionnement rénal (6).

Le pronostic est variable avec notamment des résolutions complètes mais aussi des patients qui gardent des taux de CK (créatine kinase) élevés malgré une rémission des symptômes, et d'autres qui retrouvent des taux normaux d'enzymes musculaires malgré la persistance de myalgies(8).

### Au total

La promptre reconnaissance de la myopathie nécrosante à médiation auto-immune post-statine est d'autant plus importante que l'arrêt rapide de la statine, et souvent l'instauration d'un traitement adapté, sont nécessaires pour prévenir une faiblesse musculaire souvent en partie irréversible (8).

### Bibliographie

- 1-ANSM "Statines et myopathie nécrosante immuno-médiée : renforcement des informations de sécurité - Point d'information" 2015. consulté le 03 septembre 2020 : 02 pages
- 2-"HPC - Myopathie nécrosante immuno-médiée associée aux statines" *swissmedic*, 2015. consulté le 03 septembre 2020 : 02 pages
- 3-Gallard C et coll "Un nouveau cas de myopathie nécrosante immuno-médiée par les statines" *la Revmedint, Elsevier Masson SAS*, 36 ; 2015 : A168-A169
- 4-Benveniste O "Myopathie nécrosante à médiation auto-immune" 2014. consulté le 03 septembre 2020 : 03 pages
- 5-Cabon M "Myopathies nécrosantes auto-immunes à anti-SRP : enquête nationale descriptive endemyos" *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2016. f1hal-01932136f ; thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine : 227
- 6-Gawey B et coll "Statin-Induced Necrotizing Autoimmune Myopathy" *JACC: Case Reports*, Vol 2, 2020 : 440-443
- 7-Allenbach Y "Généralités : Myosites Nécrosantes Auto-Immunes" Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpital Pitié Salpêtrière ; 2018 : consulté le 05 septembre 2020 : 04 pages
- 8-Guemara R et coll "Myopathies médicamenteuses" *Rev Med Suisse*, 2017 ; 13 : 1013-7
- Salah Y et coll "Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy: An uncommon complication of a commonly used medication" *Journal of the Saudi Heart Association*, Vol 31, 2019 : 269-272

## Alerte de sécurité: Dispositif intra-utérin, libérant du lévonorgestrel (DIU-LNG), et attaques de panique



En Novembre 2018, 602 cas d'attaque de panique ont été rapportés sur la base de données de l'OMS vigibase décrivant la relation entre cet effet indésirable et l'utilisation d'un dispositif utérin libérant du lévonorgestrel.

62% des cas ont été considérés comme graves, 2 cas ont été fatales par suicide, et un cas de décès après un arrêt cardiaque.

Au total, 69% des rapports représentaient des indications spécifiques du traitement par DIU-LNG. Parmi ceux-ci, l'indication était la contraception dans 89% des cas, dans 7% des cas, il a été utilisé pour réduire les saignements et dans 4% des cas, il a été utilisé pour diverses indications telles que l'endométriose, la thérapie de remplacement des œstrogènes, etc. Dans certains cas il a été noté que les femmes ayant des antécédents de crises de panique et des troubles psychiatriques ont présenté des récurrences ou des exacerbations après l'insertion du DIU-LNG.

Dans un cas, la patiente elle-même décrit qu'elle avait eu une crise de panique 7 ans auparavant lors de l'utilisation d'un contraceptif oral, Cera-zette (désogestrel), 12 jours après l'insertion du DIU-LNG elle a eu de graves crises de panique, avec difficultés à respirer. Les symptômes ont pris fin après le retrait du dispositif.

Plusieurs rapports décrivent un déchallenge positif, où les attaques de panique se sont arrêtées après le retrait du DIU-LNG.

Une femme de 29 ans, avec humeur dépressive, anxiété et crises de panique consécutives à l'insertion d'un DIU-LNG avec une latence de deux semaines. Le DIU-LNG était retiré après deux ans et la patiente a récupéré dans les deux semaines. La patiente a mentionné que les symptômes avaient été diagnostiqués comme «burn-out».

En raison de son état, la patiente n'a pas pu travailler pendant deux ans, mais après le retrait du DIU-LNG, elle a récupéré et a pu travailler de nouveau.

L'attaque de panique n'est pas répertoriée comme un effet indésirable dans la notice d'information patient de l'Union Européenne et des États-Unis pour le DIU-LNG, tandis que d'autres événements psychiatriques sont listés, tels que l'humeur dépressive, la dépression et la nervosité. Même si le DIU-LNG a principalement des effets progestatifs locaux dans la cavité utérine, cela suggère que la substance pourrait traverser la barrière hémato-encéphalique à de faibles concentrations et peut provoquer des crises de panique.

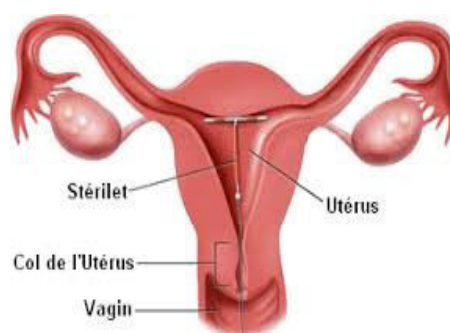
Les DIU-LNG libèrent une dose hormonale faible et constante directement dans l'utérus et son endomètre. Les DIU-LNG sont commercialisés dans le monde et disponibles sous plusieurs dosages (52 mg, 19,5 mg et 13,5 mg de lévonorgestrel).

### Conclusion :

Aucune étude clinique, pré- et post-commercialisation n'a établi une relation causale entre les DIU-LNG et les crises de panique, ce qui n'exclut pas la possibilité que des femmes soient plus sensibles ou prédisposées à la réaction. Les informations recueillies dans ces rapports spontanés soutiennent une relation entre les DIU-LNG et les crises de panique et que les patients et les prescripteurs peuvent avoir besoin d'être informés de ce risque. (1).

### Bibliographies:

1- "Levonorgestrel-releasing intrauterine device and panic attacks: a signal raised in patient reporting". *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No.6, 2019.



## Interactions entre Plantes Médicinales et Médicaments



Les produits à base de plantes, souvent considérés à tort comme "médecine douce", sont parfois à l'origine d'effets indésirables graves et peuvent interférer avec de nombreux médicaments (1). Contrairement aux médicaments de synthèse, les plantes médicinales et les produits de phytothérapie contiennent de nombreux principes actifs.

Ainsi, le risque d'interactions entre les plantes et les médicaments est, en théorie, supérieur au risque d'interactions entre les médicaments. Des rapports de cas et des études cliniques ont souligné l'existence de nombreuses interactions, bien que les relations de cause à effet n'aient pas toujours été établies (2).

### Mécanismes d'interactions

Le mécanisme de ces interactions peut être d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique (2).

#### Interactions pharmacocinétiques

##### Modification de l'absorption

Dans ce cas, nous allons obtenir soit une diminution, soit une augmentation du passage du médicament dans le sang, prenons l'exemple des laxatifs de lest, constitués par des classes de produits appartenant aux gommes, mucilages, pectines et fibres végétales (**lin, guimauve, psyllium, ispaghul**), ils forment des solutions colloïdales qui «piègent» les médicaments et ralentissent leur absorption comme les antidépresseurs tricycliques, le lithium, les hypocholestérolémiantes, les antalgiques, les antibiotiques.

Il est donc conseillé de prendre ces laxatifs à distance des autres médicaments (plus de deux heures) (3).

##### Modification de la distribution

Ce mécanisme apparaît d'une grande importance pour les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, avec un risque accru d'apparition d'effets indésirables (EI).

Jusqu'à présent aucune interaction plante/médicament impliquant ce mécanisme

n'a été rapportée dans la littérature, mais d'un point de vue théorique les substances phytochimiques peuvent interagir sur certains transporteurs (Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), glycoprotéine P (P-gp), Multidrug Resistance Protein 1(MRP1)...) et altèrent la distribution des médicaments vers certains tissus. **Le curcumin** par exemple, inhibe la BCRP et favorise ainsi la pénétration de la sulfasalazine à travers la barrière hémato-encéphalique (4).

### Modification du métabolisme

#### Effets sur le cytochrome P450

Un grand nombre de plantes et de composants naturels isolés de plantes ont été identifiés comme étant des substrats inhibiteurs ou inducteurs de différentes isoenzymes du CYP (2).

En présence d'un inhibiteur enzymatique, la demi-vie d'élimination plasmatique des médicaments métabolisés est augmentée, ce qui va entraîner une élévation des taux plasmatiques et une augmentation de l'effet médicamenteux et de la toxicité. En présence d'un inducteur enzymatique, les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 sont dégradés plus rapidement et voient leur concentration plasmatique baisser, leur effet thérapeutique peut donc diminuer (5).

L'exemple le plus cité dans la littérature concerne l'usage du **Millepertuis** dans les manifestations dépressives légères et transitoires, le Millepertuis est un puissant inducteur du cytochrome **P450 3A4**, responsable du métabolisme d'environ la moitié des médicaments couramment utilisés en thérapeutique, les médicaments métabolisés par cette voie seront donc plus rapidement éliminés de l'organisme.

Ainsi, une perte d'efficacité de la ciclosporine a été observée chez des patients greffés du rein et des cas de rejet de greffe de cœur et de foie ont également été décrits. Le millepertuis peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux, à l'instar de la carbamazépine, un autre inducteur du cytochrome P450 3A4.



Les taux d'antiviraux tels que l'indinavir peuvent être fortement abaissés (jusqu'à 60%) ce qui expose le patient à un risque d'échec thérapeutique (6).

### Effets sur la glycoprotéine P (gpP)

Comme le CYP, la gpP est sensible à l'induction ou l'inhibition par les plantes ou les constituants de plantes. L'induction de l'expression de la gpP entraîne une diminution des concentrations des médicaments associés, qui sont des substrats de cette protéine ; à l'inverse, son inhibition entraîne une augmentation des concentrations de ces médicaments (2).

Dans une étude clinique sur volontaires sains il a été démontré qu'une co-administration du saquinavir (substrat de la p-gP) et de l'**ail** provoque une diminution des concentrations plasmatiques du médicament (7).

### Modification de l'élimination

Les extraits de plantes ayant des propriétés diurétiques (ex: **genévrier, prêle, queue de cerise, pissenlit** etc.) peuvent augmenter l'excrétion des médicaments, la possibilité d'une interaction plante/médicament de ce genre est rare. La revue de la littérature scientifique ne rapporte qu'une seule étude clinique démontrant que l'association du lithium à une substance diurétique entraîne un risque de diminution de son excrétion rénale et donc une augmentation de la lithémie avec des signes de surdosage (nausées, vomissements, confusion, agitation, tremblements et dysarthrie). Cette association est donc déconseillée (8).

## 2. Interactions pharmacodynamiques

En ce qui concerne les interactions pharmacodynamiques, il peut s'agir soit d'une **synergie** d'action lorsqu'une plante médicinale potentialise l'action d'un médicament, soit d'un **antagonisme** lorsqu'une plante médicinale diminue l'efficacité d'un médicament (2).

### Synergie

Des plantes ayant des propriétés sédatives, anticoagulantes, antihypertensives, etc... peuvent s'influencer mutuellement avec des médicaments qui seraient pris pour le même but.

Le cas le plus fréquent concerne les accidents de saignement survenus chez les patients qui combinent des médicaments anticoagulants avec des plantes riches en composés coumariniques, salicylates ou ayant des propriétés antiagrégantes (9). Dans une étude clinique sur des patients traités par warfarine (anticoagulant) et consommant différents types de suppléments naturels notamment le **gingembre**, il a été observé une augmentation statistiquement significative du nombre de saignements (10).

### Antagonisme

**La Réglisse**, dont les racines sont très utilisées pour stimuler le sevrage tabagique et en tant que laxatif, provoque une augmentation de la pression artérielle accompagnée d'une rétention hydrosodée et d'une perte excessive du potassium. L'action pharmacodynamique de la Réglisse peut antagoniser l'effet d'un traitement antihypertenseur tel que l'Enalapril (11).

### Conclusion

L'association entre préparations phytothérapeutiques et médicaments peut être responsable d'interactions médicamenteuses parfois sévères. La popularité de produit «naturels» ne devrait pas faire oublier que l'activité de leurs composants repose sur les mêmes principes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques que les autres principes actifs (6).

Pensez à poser la question au patient pour voir s'il recourt régulièrement à la phytothérapie afin d'éviter ce type d'interactions.

#### Bibliographie :

- 1-"Phytothérapie en France : utilisation fréquente" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (297) : 508.
- 2-Hussain S « Patient Counseling about Herbal-Drug Interactions" *Afr J Tradit, Complement and Alternat Med* 2011; 8 (5): 152-163.
- 3-Wichtl M et coll. "La phytovigilance et la sécurité du médicament" *Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique* 2003 ; 2ème édition : LXXIX-LXXX.
- 4-Yan L et coll. "Interactions of Dietary Phytochemicals with ABC Transporters: Possible Implication for Drug Disposition and Multidrug Resistance in Cancer" *Drug Metab Rev* 2010; 42 (4) : 590-611
- 5-Rodet J et coll. "Structures impliquées dans les interactions pharmacocinétiques" *Les interactions médicamenteuses : Guide d'information* 2016 ; 2ème édition : 281-282.
- 6-Schaad N " Interactions entre les plantes médicinales et les médicaments" *Rev Med Suisse* 2003; 1 : 1011
- 7-Pyevich D et coll. "Herbal Diuretics and Lithium Toxicity" *Am J Psychiat* 2001;158 (8) : 1329
- 8-Piscitelli Sc et Coll. "The Effect of Garlic Supplements on the Pharmacokinetics of Saquinavir" *Clin Infect Dis* 2002; 34 (2) : 234-238.
- 9-Meisel C et coll. "Fatal Intracerebral Masse Bleeding Associated with Ginkgo biloba and Ibuprofen" *Pub Med* 2003; 167 (2) : 367.
- 10-Shalansky S et coll. "Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis" *Pharmacother.* 2007; 27: 1237-47.
- 11-Sigurjonsdottir HA et coll. "Subjects with essential hypertension are more sensitive to the inhibition of 11 beta-HSD by liquorice" *Pub Med* 2003; 17(2): 125-31.



## Liraglutide et risque de pancréatite aiguë



Le Liraglutide est un agoniste du Glucagon Like Peptide (GLP1), c'est un analogue des incrétines injectables autorisé dans le traitement du diabète type 2 (DT2) de l'adulte, il présente un effet sur le contrôle glycémique, diminuent le poids d'environ 2-3 kg/an et peut stabiliser et améliorer la fonction des cellules  $\beta$  (1).

Le Liraglutide a une demi-vie d'élimination de plusieurs heures chez l'homme, il agit avec des récepteurs spécifiques des cellules  $\beta$  du pancréas, le tractus digestif, le système nerveux central et périphérique, le foie, les muscles, les tissus adipeux, et le cœur (1).



Le liraglutide est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 10 ans et plus pour le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire

et d'une activité physique (4).

Parmi les effets indésirables rares mais graves pouvant être mortelle nous retrouvons l'inflammation du pancréas (pancréatite), pouvant aller jusqu'à la pancréatite hémorragique ou nécrosante (4).

L'apparition de la pancréatite peut varier de quelques semaines à quelques mois après le début du traitement (3).

Le lien entre la pancréatite et le liraglutide est difficile à établir (5).

Lors de cinq études multicentriques de randomisé, en double aveugle, totalisant près de 6 000 patients adultes avec un BMI > 27 kg/m<sup>2</sup> ont testé l'administration de liraglutide 3 mg versus placebo, pour une durée maximale de 2 ans; Ces études dite "SCALE" ont évalué l'efficacité du Liraglutide 3 mg en association avec un traitement hygiéno-diététique comportant un déficit calorique (500 kcal/jour) et une augmentation d'activité physique (plus de 150minutes/semaine). Ces études "SCALE" ont mis en évidence que la pancréatite a été secondaire à une lithiase biliaire dans 50% des cas et probablement à cause de l'accumulation de métabolites toxiques (L'enzyme DPP-4 convertit l'agoniste de GLP-1 en leur métabolite inactif le GLP-1 (9-36) et GLP-1 (9-37) (3,5).

Un cas de pancréatite aiguë nécrosante de survenue tardive (11mois) sous liraglutide

a été déclaré au département de pharmacovigilance du CHU Saint Jacques de Besançon, l'arrêt du liraglutide a engendré une diminution des enzymes pancréatiques, coïncidant avec le temps nécessaire à l'épuration biologique totale de la molécule.

Selon les auteurs, l'aggravation de la pancréatite était sans doute secondaire à une augmentation de la dose en liraglutide (passage de 1,2 mg à 1,8 mg) (3).

Le mécanisme des pancréatites lié aux analogues du GLP-1 est peu clair (3).

Dans une étude publiée par JAMA, il a été démontré que le risque initial pour un DT2 de développer une pancréatite est de 0,3%, et le traitement par l'analogue du GLP-1 double ce risque pour l'amener à 0,6%, et il note que la population diabétique de sa cohorte semble deux fois plus sujette aux hospitalisations pour pancréatites aiguës et ce dans les 60 jours suivant la première prise du liraglutide (3).

En 2009, une analyse publiée par la FDA a montré que sur 1000 patients exposés par an 2,2% de pancréatites chez les patients traités par liraglutide versus 0,6% chez les patients non-traités par liraglutide (3).

La FDA a rapporté une étude allant du 1<sup>er</sup> juillet 2011 au 30 juin 2012 et a concerné cinq thérapeutiques basées sur l'effet incrétines : exénatide, liraglutide, sitagliptine, saxagliptine et linagliptine. Ces traitements ont été comparés avec un groupe contrôle recevant d'autres thérapeutiques: sulfonyles et la metformine etc. les résultats ont montrés que les médicaments injectables aboutiraient à 28,5 fois plus de risque de risque de pancréatite par rapport au groupe contrôle (95% intervalle de confiance entre 17,4 et 46,4 fois) (3).

**En conclusion**, chez les patients diabétiques de type 2 en cas d'échec d'un traitement oral, il n'y a pas assez d'argument pour changer le choix préférentiel de l'insuline. Un analogue des incrétines se discute seulement pour certains patients pour lesquels le poids est une préoccupation majeure. Dans ce cas, par prudence, il semble préférable d'en rester à l'exénatide, sous réserve de surveiller de près ses effets indésirables (7).

En cas de suspicion de pancréatite, le liraglutide devra être arrêté, et ne plus être administré (4).

### Bibliographie:

- 1-Philippe J et coll. "Rôle et place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2" *Rev Med Suisse*. 2009; (5) : 1260-1265.
- 2-"Pharmacodynamie Victoza". [www.vida.fr](http://www.vida.fr). Mise à jour : 30 Juillet 2020. Consulté le : 27 septembre 2020.
- 3-Riffault MP et coll. "Pratique de prescription du liraglutide (Victoza®)" Etude de cohorte au sein du service d'endocrinologie et de maladies métaboliques au CHU de Rouen.2015.
- 4-EMA "RCP Victoza". Consulté le 27 septembre 2020.
- 5-Thissen JP et coll. "Le liraglutide 3 mg (saxenda®): un nouveau médicament de l'obésité". *Louvain med* 2016; 135 (6): 359-363.
- 6-Haute autorité de santé "Commission de la transparence : Liraglutide". 21 novembre 2018".
- 7-"Liraglutide (Victoza®). Diabète type 2 : en rester à l'exénatide semble plus prudent" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (317) :168-171.

## Erythème généralisé sous temozolomide

Le CNPM a reçu une notification concernant une patiente âgée de 36 ans, ayant été traitée pour glioblastome Grade IV, par **temozolomide** « **TMZ** » (TEMOSIDE-20®), à une posologie de 320 mg/jour, du 01/10/2020 au 05/10/2020.

Trois jours après le début du traitement, la patiente a présenté un érythème généralisé (Y compris le cuir chevelu). Elle arrête le traitement 2 jours après (J5).

On lui a prescrit une corticothérapie locale, de la vaseline et une crème hydratante.

La patiente a présenté aussi une cytolyse hépatique, qui a persisté un mois après l'arrêt du traitement. Le bilan hépatique c'est normalisé au fur et à mesure [Le 28/10/2020, ASAT=73, ALAT=89 / Le 07/11/2020, ASAT=45, ALAT=41].

### Une imputabilité de l'effet indésirable et le TMZ a été réalisée qui retrouve

-Imputabilité intrinsèque : I2

-Imputabilité extrinsèque : B4

B4 : L'effet indésirable est décrit sur le résumé des caractéristiques du produit (1,3)

### Discussion :

#### 1-L'érythème généralisé :

- Est un effet indésirable fréquent des médicaments (2).
- L'identification des médicaments suspects ainsi que l'interruption du traitement constituent la première étape de prise en charge du patient (2).
- Un suivi rapproché ou une hospitalisation sont indispensables afin d'assurer une prise en charge adéquat (2).
- La réintroduction de médicaments pouvant induire un effet de type allergique est contre indiquée, envisager un autre protocole thérapeutique, serait plus prudent.

**2-Cytolyse hépatique :** Avant l'initiation du traitement, des examens de la fonction hépatique doivent être réalisés pour évaluer la fonction hépatique.

En cas d'anomalies, le médecin doit réévaluer la balance bénéfices/risques incluant le risque de perturbations hépatiques, avant d'initier le traitement par le TMZ. Chez les patients qui ont un cycle de traitement de 42 jours, les examens de la fonction hépatique doivent être répétés au milieu du cycle, et après chaque cycle de traitement.

Chez les patients ayant des perturbations significatives de la fonction hépatique, le médecin doit évaluer la balance bénéfices/risques pour la poursuite du traitement. Une toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines, voire plus, après la dernière prise de TMZ (1).

### Conclusion :

Afin d'améliorer la prise en charge des patients sous **temozolomide**, un suivi clinique et biologique (Bilan hépatique) régulier est recommandé.

### Bibliographie :

- 1-EMA "RCP Temozolomide"Consulté le 24 Décembre 2020: 183 pages
- 2- Thielen AM et coll « Les toxidermies médicamenteuses » Rev Med Suisse 2008 ; volume 4. 1671-1675
- 3- "Temozolomide; antineoplastics , adverse effects" Martindale the complete drug reference 38<sup>ième</sup> édition 2014 : 865-866.



## Ibrutinib (Imbruvica®) : risque d'insuffisance cardiaque

L'ibrutinib (Imbruvica®) un inhibiteur de la tyrosine kinase, est impliqué dans la régulation des lymphocytes B. Il est utilisé dans le traitement de certaines hémopathies malignes à cellules B (1). Il est autorisé en Algérie depuis le 07 septembre 2018 sous une seule forme, capsules à 140 mg.

Des événements cardiaques graves et parfois mortels surviennent chez les patients exposés à l'ibrutinib. Les premières données, issues des essais cliniques, suggèrent que l'ibrutinib était associé à une fibrillation auriculaire et à des hémorragies. Plus récemment, des arythmies supraventriculaires (AVS) et arythmies ventriculaires (AV) potentiellement mortelles ont été rapportés (2), notamment chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaques, d'hypertension artérielle, d'infections aiguës ou des antécédents d'arythmie cardiaque (3).

L'insuffisance cardiaque est un nouveau risque grave qui a été fréquemment rapporté chez les patients traités par Ibrutinib (4).

Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe et symptôme d'insuffisance cardiaque pendant le traitement par Ibrutinib. Dans certains cas, une résolution ou une amélioration de l'insuffisance cardiaque a été observée après arrêt ou réduction de la dose du médicament (1).

### En pratique

Un suivi du patient par son médecin par des examens cliniques et un ECG doit être réalisé afin de détecter précocement un signe cardiaque.

Les patients doivent être informés de ce risque et avertis de la nécessité de consulter en urgence en cas d'apparition de symptômes cardiaques : essoufflement, faiblesse, sensation vertigineuse, étourdissement, évanouissement, douleur dans la poitrine ou gonflement des jambes.

### Bibliographie:

- 1-EMA "RCP européen d'imbrivica®" consulté le 23 décembre 2020 : 124 pages
- 2-Salem et coll. "Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib". J. Am. college of cardiol. 2019; 74 (13);: 1667 – 78.
- 3-Santé Canada "RCP Canadien Imbruvica® ibrutinib, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)". 19 mars 2019 : 78pages.
- 4-"Lettre Janssen Algérie au CNPM : Ibrutinib -Safety Signal Issues / Janssen / Algérie" 16 Décembre 2020.



## Le vaccin est-il une affaire lucrative pour l'industrie pharmaceutique?

La pandémie Covid 19 a été encore une fois une occasion pour les militants anti vaccins d'alimenter le doute à l'égard de la vaccination, en ressortant l'argument selon lequel il s'agit d'une affaire lucrative pour l'industrie pharmaceutique (1).

La fabrication des vaccins ne fait pas partie du plus gros chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique, à cause des coûts élevés et des résultats incertains, à tel point que plusieurs vaccins prometteurs ont été abandonnés ou retardés. On compterait même de moins en moins de fabricants de vaccins dans le monde (1).

Néanmoins certaines compagnies multinationales ont généré des revenus records ces dernières années avec la fabrication de vaccins comme celui contre le zona et la pneumonie, ainsi qu'avec le vaccin antigrippal qui reste plus avantageux et rentable de vacciner la population chaque année que d'en créer une nouvelle génération de vaccins efficaces à long terme (1).

### Combien coûte un vaccin ?

En 2018 une étude parue dans *The Lancet* a estimé le coût du développement d'un vaccin qui englobe la recherche, les essais cliniques, et aussi l'obtention des brevets et la fabrication proprement dite, à 31 millions jusqu'à 68 millions de dollars (fourchette allant de 14 à 159 millions de dollars, sans risque d'échec (2).

Un processus coûteux et relativement long qui peut durer tellement longtemps que l'épidémie a le temps de s'essouffler, comme dans le cas du SRAS en 2003 (1).

Pendant ce temps la compagnie peut écouler des milliards de dollars avec un risque d'échecs de 94% (2).

La fabrication d'un vaccin est plus compliquée que celle d'un médicament lequel peut se faire dans des usines automatisées et demande souvent une seule molécule.

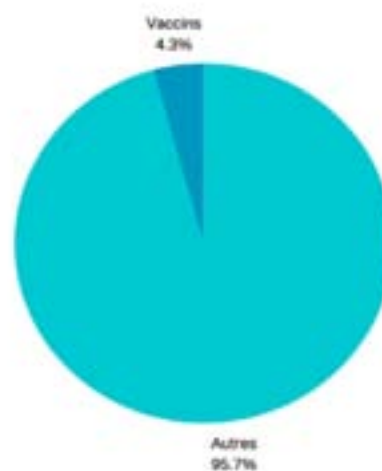
Il faut savoir que le coût des essais cliniques pour un vaccin est plus élevée que pour un médicament car il est administré à des personnes en bonne santé à titre préventif par conséquent, les protocoles de ces essais sont beaucoup plus prudents afin d'éviter que les effets indésirables du vaccin ne soient plus grands que la maladie elle-même (1).

### Combien rapporte un vaccin pour l'industrie pharmaceutique ?

En 2010, La Banque mondiale et l'Alliance GAVI ont estimés que le marché mondial des vaccins allait augmenter de 100 % et passer de 24 à 56 milliards de dollars américains en 2016 (3). Selon l'Institut IQVIA, une compagnie qui offre des services de soutien aux entreprises et aux particuliers en santé, le marché global des vaccins s'est élevé à environ 54 milliards de dollars américains en 2019 (1).

Ça semble beaucoup, mais ce marché a représenté moins de 5 % de l'ensemble des revenus de l'industrie pharmaceutique dans le monde qui étaient de 1200 milliards de dollars en 2018 (1). Pour l'industrie pharmaceutique, d'autres catégories de médicaments sont beaucoup plus lucratifs.

Revenus de l'industrie pharmaceutique, 2018



### Conclusion :

La fabrication des vaccins, avec ses coûts élevés, sa longue procédure et ses résultats incertains, n'est pas des plus profitables pour l'industrie pharmaceutique la comparant avec celle des médicaments.

#### Bibliographie:

- 1-"Covid-19 : le vaccin sera lucratif pour les compagnies? Plutôt faux" <https://www.sciencpresse> 29 juin 2020 : 3 pages
- 2-"Estimation du coût du développement de vaccins contre les maladies infectieuses épidémiques : une étude de minimisation des coûts." *The Lancet* 2018, 6 (12) : 10 pages
- 3-"Guide de financement de la vaccination". [https://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/financing/tools/Guide\\_Financement\\_Vaccination.pdf](https://www.who.int/immunization/programmes_systems/financing/tools/Guide_Financement_Vaccination.pdf) Décembre 2010 : 88 pages



## CAS CLINIQUE DE SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP) DE LA CARBAMAZEPINE

La carbamazépine est un dérivé de la dibenzazépine dotée de propriétés antiépileptiques, neurotropes et psychotropes. Ses propriétés antimaniaques, justifiant son usage en psychiatrie, semblent être dues à l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline (1).

### Description du cas clinique

Le CNPM a reçu en date du 19 octobre 2020 le patient M.M âgé de 30 ans de sexe masculin suivi en psychiatrie pour un trouble schizo-affectif ayant débuté en 2008.

Le patient était cliniquement en rechute depuis le mois de juillet 2020 avec des symptômes psychotiques et thymiques, hospitalisé dans un service de psychiatrie et traité par une polythérapie à base de carbamazépine 800mg/j depuis le 18 août 2020, olanzapine 20mg/j, chlorpromazine 250mg/j, clorazébate dipotassique 30mg/j, halopéridol 10mg/j, acide valproïque 1500mg/j. Ses bilans hépatique, hématologique, rénal et thyroïdien étaient corrects.

Un dosage de son taux plasmatique de carbamazépine a été réalisé par le laboratoire de STP du CNPM à partir d'un prélèvement sanguin du patient fait à 8h00 du matin juste avant la prochaine prise du médicament.

Le taux plasmatique de carbamazépine retrouvé était de **11,2 µg/ml**, il était dans l'intervalle thérapeutique préconisé : 4 - 12 µg/ml (2,3).

### Discussion

Le prélèvement sanguin pour surveillance thérapeutique est conforme, il a été réalisé selon les recommandations de STP de la carbamazépine, à savoir : en taux résiduel (avant la prochaine prise) et 9 semaines après le début du traitement par carbamazépine, soit à l'équilibre des concentrations (2 à 4 semaines après le début de traitement par carbamazépine) (4).

Même si le dosage plasmatique a révélé un taux de carbamazépine compris dans l'intervalle thérapeutique (2,3), l'évolution de sa pathologie était en rechute avec un risque majeur d'interactions médicamenteuses vu son traitement constitué d'une polythérapie à base de 6 médicaments : des neuroleptiques (olanzapine, chlorpromazine, halopéridol), des antiépileptiques (carbamazépine et acide valproïque) et un anxiolytique (clorazébate dipotassique).

La recherche bibliographique réalisée a montré l'existence d'un risque important d'interactions médicamenteuses :

-L'halopéridol inhibe le métabolisme de la carbamazépine et risque d'augmenter sa concentration plasmatique (5) d'où l'intérêt d'une surveillance régulière du taux plasmatique de la carbamazépine chez ce patient.

-La carbamazépine, est un inducteur enzymatique, elle augmente le métabolisme hépatique de l'olanzapine et de l'halopéridol, leurs concentrations plasmatiques et leur efficacité diminuent sous l'effet de la carbamazépine (6) ce qui pourrait justifier la non réponse au traitement chez ce patient.

L'association de la carbamazépine à l'acide valproïque entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine, et une diminution des taux plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine (6).



-L'association de la carbamazépine à l'olanzapine expose à un risque important d'effets indésirables hématologiques (atteinte des lignées sanguines) (7), en plus d'un risque de neutropénie lors de l'association de l'acide valproïque à l'olanzapine (8).

### **Conclusion**

L'intérêt d'un STP régulier de la carbamazépine chez ce patient est primordial vu le risque de surdosage par interaction médicamenteuse, le STP de l'acide valproïque est également recommandé.

Il aurait été judicieux de compléter le dosage réalisé par un dosage plasmatique de l'olanzapine et de l'halopéridol, non disponibles pour le moment au niveau de notre laboratoire.

Enfin la surveillance clinique constante de ce patient ainsi qu'une surveillance de son bilan hématologique sont nécessaires vu le risque majeur d'effets indésirables sur les lignées sanguines.

### **Bibliographie:**

- 1-Vidal "Carbamazépine". Mis à jour le : 16 janvier 2013. 02 pages. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/carbamazepine-793.html>
- 2-SIEMENS Syva®. Emit® 2000 Carbamazepine Assay. Fiche technique du test carbamazépine. Siemens healthcare diagnostics USA ; 2011.
- 3-Millet. B et Coll "Surveillance des traitements thymorégulateurs dans le trouble bipolaire". L'Encéphale; 2006. Consulté le 3 juin 2019 : 06 pages. <https://www.encephale.com>
- 4-Marquet P. "Suivi thérapeutique de la carbamazépine". Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation des posologies des médicaments; 2004 : 398.
- 5-"Haloperidol". Meyler's side effects of drugs The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 16th Ed. JK Aronson ; 2016. (3) : 653.
- 6-ANSM. "RCP-Tégréto1 LP 200mg". Consulté le : 01/02/2021 : 13 pages.
- 7-"Carbamazépine" Rev Prescrire. Interactions Médicamenteuses. Juin 2018 : 705-708.
- 8-"Neuroleptiques" Rev Prescrire. Interactions Médicamenteuses. Juin 2018 : 579.

## Enquête de cosmétovigilance réalisée à travers un sondage en ligne



La demande en produit cosmétiques ne cesse de croître dans notre société, ainsi l'offre des produits s'est développée à son tour dans le but de répondre aux attentes et exigences des clients.

Parallèlement aux avancés techniques et technologiques, une exposition crois-

sante aux divers substances dangereuses menace le grand public, qui commence à prendre conscience du risques qu'il encourt.

Un questionnaire a été réalisé par le CNPM pour avoir l'avis du grand public dans le domaine de la cosmétologie

### Objectif du questionnaire :

Apporter une approche approximative sur les différents effets indésirables auxquels le consommateur est exposé, inciter le personnel médical à déclarer au Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance les effets indésirables pouvant être causés par ces produits

### Détails du questionnaire :

Le questionnaire comportait 11 questions, inspirées de la fiche de déclaration de cosmétovigilance, partagées entre des questions à choix multiples, ouvertes et fermées, réparties en trois parties :

1) Une série de questions, concernant les données personnelles, nom et prénom, professions, et adresse mail afin de pouvoir les recontacter en cas de nécessité.

2) Une partie comportant des questions concernant le type d'effets indésirables,

3) Et une dernière série de questions en rapport avec le produit cosmétique, notamment le lieu d'achat du produit, marque, numéro de lot.

### Analyse des données :

Après la collecte des données, les réponses obtenues ont été présentées par Google forms.

Le nombre de participant a été modeste (24 personnes) cela peut être lié à la préoccupation des praticiens de santé par la pandémie covid 19.

79,2 % des praticiens de santé étaient pharmaciens. 12,5% étaient médecins.

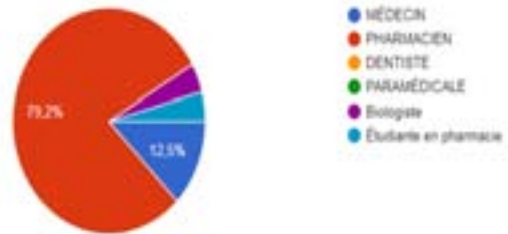


Figure 1- Répartition des participants par profession 75% des participants affirment avoir reçu des cas d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques

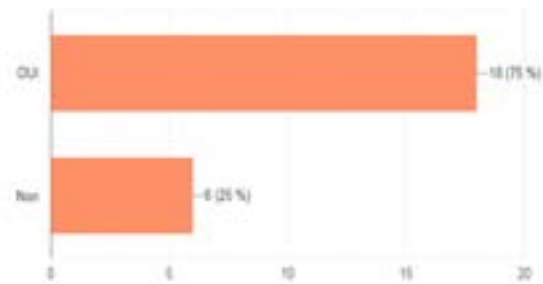
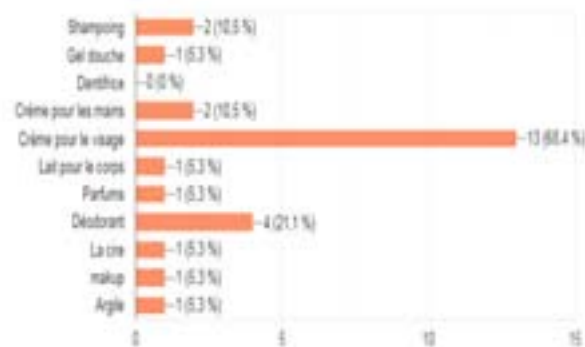


Figure 2- Nombre de praticien ayant déjà reçu des cas d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques

Parmi les produits à l'origine d'effets indésirables, les crèmes de visage sont de loin les plus incriminés suivis par les déodorants et les shampoings

Figure 3- Les produits à l'origine d'effets indésirables



89.5% d'effets indésirables sont liés à un usage normal, comparé à 10,5% de cas liés aux mésusages des produits cosmétiques

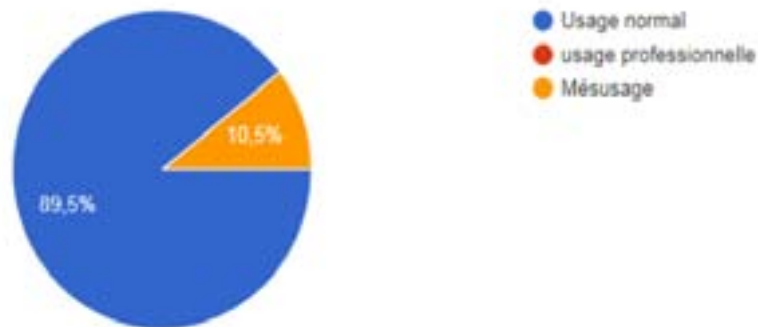


Figure 4- Exposition aux produits

Les effets indésirables variaient entre irritation, rougeur et acné.

Ces données nous ont permis d'avoir une idée même petite des effets les plus couramment rencontrés.

Ce questionnaire va être poursuivi pour couvrir une population plus large et avoir une idée plus concise sur les problèmes rencontrés avec les produits cosmétiques vendus en Algérie.

#### Conclusion :

Une sensibilisation du personnel médical et de la population algérienne en général est nécessaire quant aux risques liés à l'utilisation des produits cosmétiques.

## LA PPD (Paraphénylènediamine) : Cas cliniques et état des lieux de certains produits présents en ALGERIE

La paraphénylènediamine (PPD) est un produit chimique, de la famille des benzènes. On la trouve dans 90% des colorations de type foncé disponibles dans le commerce comme le henné noir (TBHT) et les colorations capillaires (1).

Redoutable allergène, la PPD a eu le triste privilège d'avoir été nommée « Allergène of the Year » en 2006 par l'American Contact Dermatitis Society. Malgré son interdiction dans les cosmétiques, la PPD reste autorisée dans les colorations pour cheveux (1).

Le présent rapport de cosmétovigilance fait par le CNPM décrit deux cas de sensibilisation PPD après l'exposition à une teinture capillaire et au TBHT :

Le premier cas cliniques a concerné une jeune femme de 21 ans, sans antécédent, qui a présenté, quelques heures après sa première coloration capillaire chez le coiffeur, un prurit avec des lésions très suintantes du scalp. En 24 heures s'est installé un très volumineux œdème du haut du visage et des paupières, avec une majoration du périmètre crânien de 6 cm (figures 1). L'importance de la réaction l'a conduite à consulter aux urgences, où son cas a été, à tort, diagnostiqué et traité comme un œdème de Quincke. Un avis dermatologique demandé en raison de l'absence de réponse au traitement a conduit au diagnostic d'eczéma allergique du scalp (figure 2).



**Figure 1** : Volumineux œdèmes des paupières des paupières ainsi que du front et des temps satellite d'un eczéma aigu du scalp

Les lésions ont régressé sous dermocorticoïdes en 7 jours environ. Les tests épicutanés, réalisés à distance avec la batterie standard européenne et la batterie coiffure ont objectivé des positivités très importantes pour la PPD, mais aussi pour différents autres allergènes des teintures capillaires (figure 3). La patiente rapportait la survenue d'une réaction inflammatoire en regard d'un tatouage au henné noir réalisé l'été précédent. Cette réaction, qui concernait le site du tatouage et le doigt l'ayant touché avant séchage, avait duré 3 semaines (2).



**Figure 2** : Eczéma aigu suintant visible en lisière du cuir chevelu



**Figure 3** : Patch test à la PPD à 96h

Le deuxième cas était un enfant de 9 ans, qui avait consulté dans une clinique pédiatrique pour l'apparition de lésions cutanées érythémateuses et œdémateuses avec des démangeaisons associées dans la zone moyenne-distale du bras gauche, avec des marges bien définies qui étaient en forme d'aigle.



La présentation clinique cutanée était apparue deux jours après l'application du tatouage au henné, qui a été réalisé par un tatoueur local pendant des vacances d'été.

L'enfant n'avait jamais présenté de réactions cutanées similaires auparavant, malgré d'autres tatouages au henné appliqués. Compte tenu de l'apparition des symptômes, le tatouage avait été retiré et un traitement par un corticostéroïde topique ayant conduit à une amélioration partielle (Figure 4).

Au bout de deux semaines, les lésions cutanées semblaient s'améliorer, bien qu'elles n'aient pas totalement disparu. Quatre semaines après la fin de la thérapie topique une lésion décolorée persistait au site du tatouage (3).



Figure 4 Une lésion en forme d'aigle dans la zone médio-distale du bras gauche environ 7 jours après le dé-tatouage

En Algérie :

Selon une étude réalisée par des étudiantes en pharmacie dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude ; la PPD (p-Phénylène Diamine) est présente dans 42% (n = 5) des échantillons étudiés dont 3 colorants capillaires et 2 hennés noirs. En ce qui concerne la teneur de la PPD dans ces échantillons : Le taux retrouvé était entre 0,51% et 27,34%.

Le taux le plus élevé de PPD a été retrouvé dans un échantillon de henné noire dit « Royal » à 27,34%, le taux le plus bas de 0,51% a été retrouvé dans l'échantillon de la teinture capillaire « l'Oréal Casting ».

La teneur moyenne en PPD dans les échantillons positifs est de 11,03% (4).

Selon le SCCP (The Scientific Committee of Cosmetic Safety), la concentration maximale de la PPD dans les teintures capillaires à appliquer sur les cheveux, ne doit en aucun cas, dépasser les 2% (4).

Quant à la CIR (Cosmetic Ingredients Review), elle exige que la teneur maximale de PPD soit fixée à 5% (4).

#### Conclusion :

L'utilisation de produits contenant la PPD pourrait nuire à la santé des patients, la déclaration au centre national de Pharmacovigilance et de Materiovigilance permettra de faire connaître les produits à grand potentiel de risque et de prendre les mesures nécessaires pour la protection des consommateurs .

#### Bibliographie:

- 1-"Les dangers du PPD " <https://haiborist.fr> consulté le 10 Décembre 2020
- 2- Amsler E." Allergie à la paraphénylènediamine (PPD)" : différents tableaux cliniques. 2015;(1):3.
- 3- Panfili E. " Temporary Black Henna Tattoos and Sensitization to para-Phenylenediamine (PPD)" Two Paediatric Case Reports and a Review of the Literature. Int J Environ Res Public Health. 2017; (4)14 -421.
4. Mamouli et coll "Réglementation et dermatotoxicité des produits cosmétiques Dosage de la ParaPhénylène Diamine par HPLC UV-DAD « Mémoire de fin d'études présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

## Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie consiste en un apport d'oxygène dans un but thérapeutique, l'objectif est de corriger l'hypoxémie artérielle. Elle est utilisée sur prescription médicale, par masque ou lunettes connectés à une prise murale ou à une bouteille d'O<sub>2</sub> (1).

L'oxygène (O<sub>2</sub>) est un gaz incolore, inodore qui constitue 21% de l'air atmosphérique ou « air ambiant » en plus de 78% d'azote et 1% de gaz rares. Dans les établissements de soins l'O<sub>2</sub> est légalement considéré comme un médicament et son utilisation nécessite une prescription médicale sur laquelle est mentionné : le débit (litre/min), et le dispositif d'administration (lunettes, masque à haut concentration (1)).

La prescription concernant le débit doit être positionnée sur la bouteille lors des déplacements.

L'oxygène est administré au patient par voie nasale par le biais de différents types de dispositifs :

**1-Lunettes à O<sub>2</sub>** : Permettant une fraction de l'air inspiré en O<sub>2</sub> (fiO<sub>2</sub>) élevée et une humidification de l'air inspiré.

Lunettes à oxygène (2)

Débit L/min	FiO <sub>2</sub>
1	24%
2	28%
3	32%
4	36%
5	40%
6	44%

**2-Sonde nasale** : Elle est utilisée sur indications particulières en cas de besoin de débit très élevés en concentration prédéterminée et fixe d'oxygène.

### Masque simple à oxygène (2)

Débit d'O<sub>2</sub> > 4 l/min FiO<sub>2</sub> de 30 à 60 % facile à mettre en place, sans latex, sans trous latéraux FiO<sub>2</sub> variable



Débit L/min	FiO <sub>2</sub>
4-5	40%
6-7	50%
7-8	60%

### Masques faciaux :

Masque type Venturi

« Ventimask » : il permet plus de précision dans l'administration de l'O<sub>2</sub>, où chaque bague de couleur correspond à un pourcentage d'O<sub>2</sub> avec un débit inscrit en L/min.



Les **masques Venturi** ou les **masques** à débit élevé d'enrichissement à oxygène (High Air Flow with Oxygen Enrichment « HAFOE ») intègre un Corps de **Venturi** pour fournir une concentration prédéterminée et fixe d'oxygène(1).

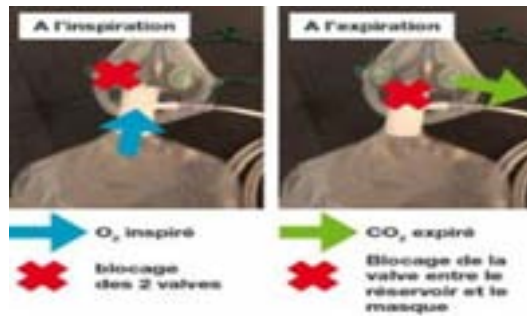


### Indication de l'oxygénothérapie

**Hypoxémie** : il s'agit de la baisse du contenu en O<sub>2</sub> dans le sang, l'objectif de l'oxygénothérapie est de maintenir une saturation pulsée de l'hémoglobine en Oxygène (SpO<sub>2</sub>) supérieure ou égale à 92% chez tous les patients ; sous réserve d'une prescription médicale différente, l'O<sub>2</sub> doit être titré en vue de maintenir une saturation cible avec le plus petit débit possible, bien sûr les modalités de titration doivent être prescrites (1).

### Précautions de l'oxygénothérapie

Tout patient **hypercapnique** est à risque d'hypoventilation alvéolaire en cas d'oxygénation intempestive ; la titration du débit d'O<sub>2</sub> doit se faire au cas par cas sur prescription médicale et par « oxygénothérapie contrôlée » ; gazométrie sériées à des débits croissants d'O<sub>2</sub> avec un monitoring continu du CO<sub>2</sub>.



### Matériel utilisé (2) :

Pour mettre un patient sous oxygène plusieurs paramètres doivent être disponibles dans les conditions d'hygiène et de stérilité stricte qui sont :

- Source d'oxygène : prise murale d'oxygène ou bouteille à oxygène ;
- Débit-litre gradué de 0 à 15 l/min ;
- Humidificateur ;
- Tuyau souple ;
- Raccord biconique ;
- Manodétendeur : permet de mesurer la pression, exprimée en bars, régnant dans la bouteille (manomètre) ;
- Mouchoir en papier ;
- Réniforme (haricot) ;
- Compresses, eau stériles.

### Risques et complications d'une oxygénothérapie (2)

Le personnel soignant doit être capable de prévenir les **complications** de l'oxygénothérapie, que celle-ci soit fréquente (survenue ou aggravation d'une hypercapnie), ou plus rare (contamination bactérienne des dispositifs d'humidification).

Parmi ces complications :

- Effets nocifs de l'oxygène pur ;
- Lunettes : irritation muqueuse, nécrose ailes du nez, irritation de la face postérieure des oreilles et du cou ;
- Sonde nasale : irritation de la muqueuse, nécrose du nez ;
- Masque : gêne si trop serré, impression d'étouffement ou d'oppression.

### Surveillance générale (2) :

**La Surveillance** du patient sous **oxygène**, **il faut** observer et signaler tout changement en lien avec les données suivantes :

- Coloration des téguments : recherche d'une cyanose, sueurs.
  - Etat de conscience : agitation, somnolence, céphalées.
  - Fonction respiratoire : fréquence, rythme, amplitude, bruit, saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>)
  - Fonction cardio-circulatoire : fréquence (tachycardie), pression artérielle (hypotension).
- Il faut toutefois faire attention à l'oxygénothérapie continue à des doses élevées : > 4L /min par lunettes qui peut avoir un effet desséchant important sur les muqueuses nasales, les lunettes à oxygène ne doivent pas être utilisées pour des débits supérieurs à 4L /min (1).

### La manipulation de l'oxygène peut être dangereuse, il est impératif de (1) :

- Ne pas allumer de feu ou fumer à proximité.
- Ne pas graisser le matériel.
- Vérifier régulièrement le niveau d'eau à l'intérieur de l'humidificateur.
- Vérifier régulièrement le débit.

### Conclusion :

L'oxygène est un médicament, il faut respecter ses indications et son mode d'administration et de surveillance. L'objectif de l'oxygénothérapie est de maintenir une PaO<sub>2</sub>>60mmHg et/ou une SpO<sub>2</sub>>90%.

### Bibliographie :

- 1-GRESI - GT M. Maréchal  
"Oxygénothérapie adulte à Genève aux HUG-Hôpitaux Universitaires de Genève"  
<http://www.hug.ch/procedures-de-soins/oxygénothérapie> ( Consulté le : 26 nov. 2020 : pages7)
- 2-REVAUX C et COLL " L'oxygénothérapie Thérapeutiques et contribution au Diagnostic médical " Thèse : Promotion 2014- 2017





Centre National de  
Pharmacovigilance  
et de Matérovigilance

Route petit staoueli,  
Dely Brahim

Tel / Fax:

023 36 75 02

023 36 75 29

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

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



وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات  
MINISTRE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

المركز الوطني لليقظة بخصوص الأدوية والعتاد الطبي  
Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance

## En cas d'Effets Indésirables



### Protégez-vous, soyez vigilants

CNPM, Petit Staouali (Nouvel Institut Pasteur) Dely Ibrahim, Alger



**Signaler un événement indésirable,  
c'est 10 minutes utiles à tous**