



## SOMMAIRE

<b>Editorial</b>	<b>1</b>
Le protoxyde d'azote : une substance addictogène?	
<b>A suivre...</b>	
Risque de problèmes dentaires avec les formes buccales (sublinguale ou perlinguale) de buprénorphine	<b>2</b>
<b>Littérature</b>	
Paracétamol et apport de sodium	<b>2</b>
Antibiothérapie orale : risque augmenté de cancer colorectal précoce ?	<b>3</b>
<b>Vos questions</b>	<b>4</b>
Gadolinium pendant la grossesse : un risque pour le fœtus?	

Ont participé à la réalisation de ce numéro : R. Barus, J. Béné, S. Bergeron, R. Bordet, A-S. Caous, L. Carton, S. Deheul, J. Dekemp, L. Gaboriau, S. Gautier, A-L. Lefebvre, C. Potey, J. Pamart, G. Wabont



# Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

## Numéro 73 : mars 2022 - avril 2022

### EDITORIAL - Le protoxyde d'azote : une substance addictogène ?

Vous connaissez les complications neurologiques liées au mésusage récréatif du protoxyde d'azote, largement évoquées dans nos brèves n°62, nos publications (1,2) et au cours de nos journées de pharmacovigilance. Connaissez-vous cependant la problématique d'addiction qui lui est associée ?

Un patient de 21 ans se présente aux urgences dans le cadre de troubles de la marche et de troubles sensitifs. Il consomme du protoxyde d'azote. Dans ses antécédents, on note une hospitalisation il y a 3 mois, pour les mêmes symptômes neurologiques ayant conduit au diagnostic de myélonuropathie. L'interrogatoire du patient révèle qu'après la prise en charge thérapeutique initiale (kinésithérapie, vitaminothérapie, arrêt des consommations), la symptomatologie s'était améliorée, sans retour néanmoins à l'état normal. Et surtout, qu'après une abstinence initiale, le sujet a reconsommé du protoxyde d'azote de façon occasionnelle puis rapidement de façon quotidienne, en quantité croissante jusqu'à plusieurs centaines de cartouches par jour, sans possibilité de réduire ses consommations devenues obsédantes. L'évaluation addictologique réalisée alors retrouve une addiction sévère à ce produit. Par ailleurs, le patient présente une douleur dans le mollet gauche, identifiée à l'échographie comme une phlébite surale gauche.

Ce cas est emblématique de la situation actuelle. D'une part, malgré des complications parfois graves, les consommations se poursuivent, réalisées en plus, grâce à des bonbonnes commerciales de plus en plus volumineuses (un tank, ressemblant à une bouteille d'oxygène de plongée, pouvant contenir l'équivalent de 500 cartouches/recharges de siphon à chantilly). D'autre part, plusieurs dizaines de cas d'abus, de pharmacodépendance et de troubles de l'usage, parfois très sévères, sont désormais identifiés dans le suivi français sur le protoxyde d'azote (2), suggérant que celui-ci serait bien une substance addictogène. Enfin, ce cas soutient les données de la littérature sur des cas de thromboses (embolie pulmonaire, phlébite, AVC ischémique, infarctus myocardique, thrombose veineuse cérébrale...) rapportés chez des sujets mésusant le protoxyde d'azote (2). Même si les patients présentent généralement un ou plusieurs facteurs de risque (tabac, obésité, immobilité, atteinte neurologique...), le protoxyde d'azote, via l'hyperhomocystéinémie qu'il engendre, pourrait représenter à lui seul un réel facteur de risque supplémentaire de thrombose.

Ainsi, le dépistage (et la prise en charge) de l'addiction au protoxyde d'azote est extrêmement important afin d'en limiter les conséquences en termes de complications neurologiques, mais également d'autres complications possibles, plus rares comme les complications thromboemboliques. Restons vigilants.

- (1) Largeau et al, 2022. Myeloneuropathy induced by recreational nitrous oxide use with variable exposure levels. *European Journal of Neurology* doi: 10.1111/ene.15370.
- (2) <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/16/20211116-rapport-anonymise-protoxyde-dazote-sans-annexe-donnees-2020.pdf>
- (3) Deheul et al, 2021. Usage récréatif du protoxyde d'azote: méfaits et mise en garde. *La Presse Médicale Formation*, 2(6), 567-573.

## Littérature : Paracétamol et apport de sodium

Nous avons déjà évoqué (brèves 44, juin 2014), le problème de l'apport de quantités parfois importantes de bicarbonate de sodium par certaines formulations pharmaceutiques. Ainsi, l'exemple du paracétamol, avec la forme effervescente 1000 mg qui contient, selon les spécialités, entre 280 mg et 490 mg de sodium par unité, les comprimés orodispersibles 500 mg qui contiennent 39 mg de sodium par unité et les sachets (poudre ou granulé) à 500 mg qui en contiennent 23 mg.

Cette question vient d'être remise à l'ordre du jour avec une étude récemment publiée (1). Cette étude avait pour objectif de comparer l'incidence des maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et insuffisance cardiaque) sur 4 groupes de patients, 2 groupes avec hypertension artérielle préexistante et 2 groupes sans hypertension artérielle et au sein de chaque groupe, 1 groupe de patients ayant initié un traitement par une formulation de paracétamol contenant du sodium à un groupe ayant initié un traitement par une formulation de paracétamol ne contenant pas de sodium. Il a été montré que le risque d'atteinte cardiovasculaire et la mortalité étaient significativement plus élevés dans les groupes traités par des formulations contenant du sodium, que les patients soient hypertendus ou non, et le risque augmentait avec la durée du traitement. Ces dernières données renforcent les conclusions émises en 2014, à savoir :

- La nécessité de clairement mentionner sur les conditionnements la quantité de sodium absorbée par comprimé ou sachet. Or, à ce jour, selon les laboratoires, ceci n'est pas le cas.
- L'information par les professionnels de santé auprès des patients, hypertendus ou pas, d'éviter ou de limiter la prise des formes effervescentes mais aussi orodispersibles et solubles.

(1) Zeng, C., Rosenberg, L., Li, X., Djousse, L., Wei, J., Lei, G., & Zhang, Y. (2022). Sodium-containing acetaminophen and cardiovascular outcomes in individuals with and without hypertension. *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac059>

## A SUIVRE ... : Risque de problèmes dentaires avec les formes buccales (sublinguale ou perlinguale) de buprénorphine

La Food and Drug Administration (FDA) a récemment émis une alerte suite à l'identification de 305 cas de problèmes dentaires (caries, infections buccales et perte de dents) dont 131 classés comme graves avec les spécialités de buprénorphine administrées par voie buccale. L'âge moyen des patients était de 42 ans (quelques cas de personnes âgées de 18 ans). La majorité des patients utilisait la buprénorphine dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés. Dans 26 cas, les patients n'avaient pas d'antécédents de problèmes dentaires. Le délai médian de diagnostic était d'environ 2 ans après l'initiation du traitement (bien que certains cas soient survenus 2 semaines après l'initiation). Sur les 305 cas, 113 ont mentionné que deux dents ou plus étaient touchées et une ablation dentaire a été nécessaire pour 71 cas. Au vu de ces données, la FDA encourage à réaliser un suivi dentaire régulier, conseille aux patients de boire une grande gorgée d'eau une fois la buprénorphine complètement dissoute et d'attendre au moins une heure avant de se brosser les dents.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-dental-problems-buprenorphine-medicines-dissolved-mouth-treat-opioid-use-disorder>

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament**,  
**n'hésitez pas à nous contacter :**

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

✉ : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

🐦 @crpv\_lille

## Littérature - Antibiothérapie orale : risque augmenté de cancer colorectal précoce ?

Une étude récente a comparé l'exposition et la consommation d'antibiotiques oraux entre les patients diagnostiqués d'un cancer colorectal et les patients non atteints de cancer. Il s'agit d'une étude cas-témoins rétrospective à partir des données de la base nationale écossaise PCCIUR sur la période 1999 – 2011, qui contient les informations démographiques, cliniques et diagnostiques de plus de 2 millions de patients.

Les cas atteints de cancer colorectal étaient exclus s'ils présentaient un antécédent de cancer, si un autre cancer primitif était diagnostiqué ou si la localisation du cancer était anale (du fait de l'association à l'infection par HPV).

Les témoins, non atteints de cancer, ont été appariés selon l'âge, le sexe et l'année d'enregistrement dans la base PCCIUR.

Pour les cas et les témoins, les patients avec des conditions prédisposant aux cancers colorectaux (ex : MICI) ou immunodéprimés étaient exclus.

Les cas et les témoins ont été catégorisés en 2 groupes selon l'âge (plus ou moins de 50 ans), pour s'intéresser spécifiquement au risque de cancer colorectal précoce.

L'exposition aux antibiotiques oraux (identifiée par les prescriptions et les dispensations) a été catégorisée par famille thérapeutique et par durée de traitement.

43036 patients ont été inclus dans l'étude, dont 445 cas versus 7458 témoins appariés chez les patients de moins de 50 ans et 1890 cas versus 28528 témoins appariés chez les patients de 50 ans ou plus.

Les auteurs retrouvaient un sur risque d'exposition aux antibiotiques chez les patients avec un cancer du côlon, que ce soit pour les moins de 50 ans (OR = 1,49 [1,07-2,07], p = 0,018) ou pour les plus de 50 ans (OR = 1,09 [1,01-1,18], p = 0,029). Ce sur-risque ne variait pas en fonction de l'antibiotique (classe et mécanisme). Le trop faible nombre de cas ne permettait pas de déterminer si la durée totale de l'antibiothérapie était associée à un risque de cancer du côlon. Les auteurs ne retrouvaient pas de sur-risque d'exposition aux antibiotiques dans le cadre des cancers rectaux, quel que soit le groupe d'âge.

Divers mécanismes, conséquences de l'altération du microbiote intestinal induite par la prise d'antibiotiques oraux, sont évoqués par les auteurs : modification de la réponse immunitaire digestive, colonisation par des bactéries pathogènes, inflammation de l'épithélium, ...

D'autres études seront bien sûr nécessaires pour confirmer la réalité clinique de ce potentiel sur-risque iatrogène pour le cancer du côlon précoce, mais justifie d'emblée l'importance de la limitation raisonnée des prescriptions d'antibiotiques, dans un contexte où l'incidence des cancers colorectaux chez les jeunes de 20 à 30 ans augmente d'environ 8 % chaque année en Europe<sup>2</sup>.

(1) Boeckel TP Van et al. Lancet Infect Dis. 2014;14:742–50.

(2) Vuik FER et al. Gut. 2019;68:1820–6.

(3) Hofseth LJ et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020.

**Nous vous informons que le CRPV s'est doté d'un site internet :**

<http://www.pharmacovigilance-npdc.fr>

**Vous y trouverez, entre autres, un accès direct pour la déclaration en ligne de vos effets indésirables ou pour nous poser vos questions concernant les médicaments.**

**Ce site est destiné à favoriser et simplifier votre travail de pharmacovigilant :**

**n'hésitez pas à vous en servir !**

## **Vos questions : Gadolinium pendant la grossesse : un risque pour le fœtus?**

Une interrogation à propos du risque d'un examen IRM avec injection de gadolinium pendant la grossesse (exposition accidentelle) nous a amenés à nous replonger dans la littérature à ce propos. Les études chez l'animal (singes macaques rhesus) ont montré que le gadotéridol, sel de gadolinium macrocyclique, traversait le placenta et pouvait être responsable, après exposition *in utero*, d'une rétention dose-dépendante dans différents tissus de l'organisme du fœtus à la naissance et encore 7 mois après (1). Ainsi, les taux de gadotéridol étaient détectés en très faibles quantités au niveau du cerveau (du cervelet), de la rate, de la circulation sanguine, des reins et des poumons pour la majorité des petits. Le fémur et le foie révélaient des quantités plus importantes de gadotéridol, mais bien en deçà cependant de la dose administrée aux mamans. Les auteurs précisait que les conséquences cliniques de cette rétention étaient inconnues à ce jour.

Dans l'espèce humaine, la toxicité fœtale des sels de gadolinium n'a pas été étudiée et les données dont on dispose sont extrapolées à partir d'études observationnelles, de cohortes et de séries de cas. La plus grande étude est une étude épidémiologique effectuée à partir d'une base de santé canadienne (2) dans laquelle 397 femmes ayant subi une IRM injectée ont été comparées à un groupe contrôle n'ayant pas subi d'IRM. Cette étude rapporte une faible, mais significative au plan statistique, augmentation du risque d'atteintes dites « NSF (fibrose néphrogénique systémique) -like condition » chez les enfants nés et exposés *in utero* à une IRM avec injection de gadolinium : atteinte rhumatologique, inflammatoire ou infiltration cutanée (HR = 1,36 [1,09 - 1,69]) alors qu'aucun cas de fibrose néphrogénique systémique constituée n'ait été mis en évidence, ainsi qu'un risque de mort-nés ou de décès néonataux sans autre précision (HR = 3,70 [1,55 - 8,85]). Les autres rares études de la littérature ne rapportent pas d'effets sur le fœtus.

Par ailleurs, une revue de la littérature publiée en 2019 (3) à propos de la rétention des sels de gadolinium à la fois chez les patients adultes et chez les enfants (âgés de moins de 8 ans) précise que les sels de gadolinium, qu'ils soient linéaires ou macrocycliques, se déposent dans le cerveau, les os, la peau et le foie et probablement dans d'autres tissus. C'est dans le tissu osseux que l'on retrouve les concentrations les plus importantes, ce que les auteurs expliquent par la similitude entre les ions gadolinium et le calcium ionisé. Des autopsies ont montré que la concentration dans le cerveau était indépendante de la fonction rénale et de l'intégrité de la barrière hémato encéphalique des patients. La rétention de gadolinium se fait de manière cumulative, est dose dépendante et peut persister plusieurs années. Les conséquences cliniques à long terme ne sont pas connues mais les auteurs soulèvent la nécessité d'études complémentaires, notamment chez l'enfant dont le cerveau est en développement et dont la croissance osseuse est importante.

Au vu de l'ensemble de ces éléments et en l'attente de données complémentaires, un risque de rétention fœtale ne peut pas être exclu après exposition *in utero* aux sels de gadolinium, plus particulièrement en cas d'exposition itérative. Dans ces conditions, il nous semble utile de rappeler que l'indication d'une IRM avec injection pendant la grossesse nécessite une évaluation rigoureuse de son rapport bénéfice/risque.

(1) Radiology 2018 : 286(1), 122-128.

(2) Jama 2016 : 316(9), 952-961.

(3) Pediatric radiology 2019 : 49(4), 448-457.