

SOMMAIRE

Editorial	1
Les dérives avec les analogues GLP-1	
Courrier de nos lecteurs	2
Cranberry et antivitamines K	
Actualités en addictovigilance	2
VENTIZOLVE®, une nouvelle spécialité à base de naloxone disponible sur le marché	
Littérature	3
IRNA pendant la grossesse et troubles hypertensifs	
A suivre	3
Des pipettes non-adaptées = un risque d'erreur avéré	
Vos observations	4
Sugammadex et contraception	

Ont participé à la réalisation

de ce numéro : J. Béné, S. Bergeron, R.
Bordet, A-S. Caous, L. Carton, S. Deheul,
J. Dekemp, L. Gaboriau, S. Gautier, C.
Potey, J. Pamart



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Numéro 80 : Janvier – Mars 2024

EDITORIAL : Depuis plusieurs mois, nos structures de Pharmacovigilance et l'ANSM ont lancé l'alerte sur la problématique de l'utilisation des analogues GLP-1, prescrits dans le diabète de type II (sémaglutide (OZEMPIC®) et dulaglutide (TRULICITY®)), et détournés comme médicaments amaigrissants. Cette utilisation, très relayée au niveau du réseau social TikTok, n'est pas dénuée de risques d'effets indésirables graves (troubles gastro-intestinaux, pancréatites ou hypoglycémies) (1). Depuis peu, en Europe, le sémaglutide a l'AMM dans l'obésité chez des patients dont l'IMC est supérieur à 30 ou IMC supérieur à 27 et associé à un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'un prédiabète ou diabète de type 2, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire (2). Il est disponible en France sous condition d'accès précoce.

On se retrouve actuellement dans une situation totalement ubuesque. Outre le mésusage qui pousse certaines personnes non concernées par l'AMM à utiliser ces médicaments pour perdre quelques kilos avant l'été, l'utilisation, notamment aux USA, dans l'obésité est si importante qu'elle amène à des tensions d'approvisionnement sur le marché international : ainsi, en France, on ne peut plus initier de traitement par analogues de GLP-1 chez un patient diabétique qui le requiert afin de préserver les stocks pour les patients diabétiques déjà traités par analogues GLP-1 et leur permettre de pouvoir continuer leur traitement. Enfin, on voit apparaître des conséquences à cette utilisation massive, puisque les personnes utilisant de façon indue le sémaglutide ou le dulaglutide comme produit amaigrissant, perdent du volume, notamment au niveau des joues et des fesses ! Ainsi, fleurissent sur les réseaux sociaux, les astuces et recettes pour pallier à ces modifications jugées inesthétiques. La chirurgie plastique s'est saisie du sujet, avec la proposition de l'utilisation de produits de comblement, pour corriger les défauts de ce corps « Ozempic » (3). On tombe vraiment sur la tête !

On ne peut qu'encourager à être attentif à ces dérives qui, non seulement, peuvent être délétères pour le patient directement, mais le sont également par l'utilisation non justifiée de médicaments, en conséquence plus disponibles, pour les patients diabétiques ou obèses, qui en ont vraiment besoin.

1. ANSM nov 2023 [Actualité - Ozempic \(sémaglutide\) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2 - ANSM \(sante.fr\)](#)

2. RCP Européen [Wegovy, INN-semaglutide \(europa.eu\)](#)

3. Le monde, fev 2024 [Des médicaments amaigrissants aux effets paradoxaux \(lemonde.fr\)](#)

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@chu-lille.fr

ADDICTOVIGILANCE

VENTIZOLVE® , une nouvelle spécialité à base de naloxone disponible sur le marché

Depuis ces dernières décennies, une augmentation de la consommation d'analgésiques opioïdes et l'émergence de nouveaux opioïdes de synthèse est observée. En France, d'après le dispositif de surveillance et de veille sanitaire du réseau français d'addictovigilance (enquêtes DRAMES « Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances » (DRAMES) et DTA (Décès Toxiques par Antalgiques »), les opiacés/opioïdes sont les principales molécules impliquées dans les décès en lien avec l'usage de substances psychoactives (1,2). Dans de nombreux cas, les surdoses d'opioïdes ont lieu en présence d'un témoin. En cas d'intoxication, la naloxone, antagoniste des récepteurs aux opioïdes, est l'antidote à utiliser, puissant et de courte durée d'action. Dans l'enquête OPPIDUM 2022 (« Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse »), seuls 30 % des usagers avaient un kit de naloxone à disposition (3).

Il existe deux formes de naloxone en kit prêt à l'emploi : la forme injectable en intramusculaire commercialisée sous le nom **Prenoxad®** et la forme nasale en spray, sous les noms commerciaux de **Nyxoid®** et **Ventizolve®**, apparue dernièrement sur le marché. Elles sont destinées à être utilisées par toute personne pour agir sans délai dans l'attente des secours. Ventizolve® et Prenoxad® peuvent être délivrés en pharmacie sans prescription médicale et sont remboursés à 65 % avec prescription. Nyxoid® est, quant à lui, soumis à prescription (liste 1) et est également remboursé à 65 %. La naloxone est disponible gratuitement en CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et CAARUD (Centre d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues). Elle peut également être délivrée à l'hôpital après une prise en charge aux urgences ou en service d'addictologie ainsi que par l'unité sanitaire au moment de la sortie d'incarcération (4).

La mise à disposition de la naloxone aux usagers est une mesure de réduction des risques nécessaire pour diminuer le nombre de surdoses et de décès liés aux opioïdes. Elle doit s'accompagner d'un plan d'information et de formation sur le traitement d'urgence des surdosages d'opioïdes et sur les modalités d'administration de la naloxone. À ce jour, le nombre d'usagers ayant eu une dispensation de naloxone reste trop faible au vu du nombre d'usagers à risque de surdosage en France.

1. DRAMES. Addictovigilance n.d. <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/drames> consulté le 15/12/23
2. DTA. Addictovigilance n.d. <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/dta/> consulté le 15/12/23
3. OPPIDUM. Addictovigilance n.d. <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/oppidum> consulté le 15/12/23
4. Naloxone.fr - FR. Naloxonefr - FR n.d. <http://www.naloxone.fr> consulté le 15/12/23

COURRIER DE NOS LECTEURS

Cranberry et anti vitamines K

A la lecture de l'article de nos dernières brèves (n°79) sur les interactions entre médicaments et phytothérapie, un gériatre de la région nous rappelait le risque d'interaction médicamenteuse entre la cranberry (canneberge) et les anti vitamines K (AVK). Il faisait notamment référence à un article que nous avons publié ensemble en 2018 dans *La revue de gériatrie* (1) qui discutait, entre autres, du bienfondé de la consommation de cranberries en prévention des infections urinaires récidivantes chez la femme âgée et en particulier devant le risque potentiel d'interactions avec certains anticoagulants. On retrouve, en effet, dans la littérature des cas cliniques décrivant la survenue d'événements hémorragiques/ surdosages chez des patients traités par warfarine et consommant de la cranberry (jus, sauces...). L'interaction pourrait être dose-dépendante.

Le mécanisme de cette interaction passerait par une inhibition du CYP 2C9 et de la BCRP (*breast cancer resistance protein*) (2) par la cranberry.

Il paraît ainsi raisonnable, par mesure de précaution, de recommander une consommation modérée de cranberry chez les patients traités par AVK et d'y associer une surveillance accrue de l'INR.

1. Huvent-Grelle et al. Rev Geriatr 2018;43:335-8.
2. Yu et al. Nutrients 2021;13:3219.

LITTERATURE

Pendant la grossesse, les IRSNA (venlafaxine, duloxétine, milnacipran) majorent le risque de « troubles hypertensifs »

A partir des Actualités en PharmacoSurveillance, n°124 – août/ décembre 2023, CRPV Centre Val de Loire

A la différence des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dits « sélectifs » (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), c'est-à-dire la venlafaxine, la duloxétine et le milnacipran, ont, comme leur nom l'indique, un effet noradrénergique. Cet effet explique que leur utilisation soit associée à une élévation dose-/concentration-dépendante de la pression artérielle (PA). Ainsi, pour ces médicaments, une surveillance de la PA est préconisée (en début de traitement et après toute augmentation de posologie), et toute HTA préexistante doit être contrôlée avant de débiter le traitement. Enfin, la prudence est de mise chez les patients ayant une pathologie pouvant être aggravée par une élévation de PA. Il était donc légitime d'évaluer si les IRSNA majoraient le risque de troubles hypertensifs pendant la grossesse. Les auteurs de cette étude ont comparé le risque de troubles hypertensifs de la grossesse comprenant l'HTA, l'éclampsie et la pré-eclampsie, chez des femmes enceintes traitées par un IRSNA, à celui de femmes traitées par un ISRS et de femmes non traitées. Ils ont utilisé les données de la base EFEMERIS, base de données française régionale qui chaîne les prescriptions médicamenteuses chez les femmes enceintes aux données sur l'issue de leur grossesse. L'exposition a été définie comme l'existence d'au moins une prescription d'ISRS ou d'IRSNA durant le 1^{er} trimestre et la survenue de troubles hypertensifs a été définie à partir de plusieurs codes diagnostic validés. Enfin, l'analyse multivariée a pris en compte de nombreux facteurs dont l'âge, la parité, les grossesses multiples, le diabète gestationnel, le nombre d'hospitalisations pour dépression, la co-prescription d'anxiolytiques, et l'indication. Sur les 156 133 grossesses incluses dans EFEMERIS, 143 391 respectaient les critères d'éligibilité, dont 210 femmes traitées par un IRSNA (0,1 %), 1 316 par un ISRS (0,9 %) et 141 865 (98,9 %) non traitées. Les ISRS les plus prescrits étaient l'escitalopram (32 %), la paroxétine (28 %), la fluoxétine (14 %), le citalopram (13 %), la sertraline (12 %) et la fluvoxamine (0,2 %). Au cours du suivi de grossesse, 20 des 210 femmes traitées par IRSNA (9,5 %) ont développé un trouble hypertensif, contre 72 des 1 316 femmes traitées par ISRS (5,5 %), et 6 224 des 141 865 des femmes non traitées (4,4 %). Ainsi, le risque de survenue de troubles hypertensifs était significativement augmenté chez les femmes enceintes traitées par IRSNA par rapport à celles traitées par ISRS (OR : 2,3 [1,3-4,2]) et par rapport aux femmes non traitées (OR : 1,9 [1,1-3,2]). Ceci conduit à recommander, chez la femme enceinte ou en en âge de procréer, de privilégier la prescription d'un ISRS par rapport à celle d'un IRSNA. En cas de grossesse chez une femme déjà traitée par IRSNA, une surveillance attentive de la PA est nécessaire et en cas d'élévation de la PA ou de facteur de risque de prééclampsie, l'IRSNA devra être substitué par un ISRS. Il convient par ailleurs de rappeler que la composante sérotoninergique de ces antidépresseurs, augmente le risque d'hémorragie du post-partum, cet effet semblant par ailleurs, également plus marqué avec les IRSNA.

1. Benevent et al. Risk of hypertensive disorders of pregnancy in women treated with serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: A Comparative Study Using the EFEMERIS Database. J Clin Psychiatry. 2023;84:22

A SUIVRE

Pipettes non-adaptées = risque d'erreur avéré

Nous avons récemment été informés du cas d'un enfant ayant reçu 2,5 ml de solution buvable de RISPERDAL® (rispéridone), soit 2,5 mg, au lieu des 0,25 mg prescrits. Parmi les facteurs ayant favorisé la survenue de cette erreur, on peut retenir l'existence d'une pipette doublement graduée en mg et en ml. En 2016, l'ANSM avait déjà identifié cette situation de double graduation comme à risque d'erreur et l'évoquait dans ses recommandations aux industriels (1). Dans le cas de la rispéridone, un dispositif d'administration comportant une seule unité, a fortiori celle utilisée par les prescripteurs, serait plus adaptée et permettrait certainement de limiter ce risque.

1. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/9a40577b54cdd82d07c053ebcdcd64b.pdf>

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

- Il répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- Il recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,
- Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

VOS QUESTIONS

Sugammadex et contraception

Nous avons récemment été interrogés sur une interaction entre le sugammadex, médicament utilisé pour la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium (ou le vécuronium chez l'adulte), et la contraception orale.

En effet, les monographies française, européennes et internationales du sugammadex font mention d'une interaction avec les contraceptifs hormonaux. Cette mention semble cependant être de nature préventive, puisqu'aucun cas clinique de grossesse, après exposition au sugammadex, par inactivité du contraceptif en raison de cette exposition n'a été identifiée. Le sujet fait toutefois débat depuis 2018, et des articles sont régulièrement publiés sur le sujet. L'interaction a été démontrée in vitro : le sugammadex se lie à la progestérone et empêche son accès aux récepteurs, diminuant ainsi son efficacité contraceptive. La diminution de progestérone serait de 34 % (1) et serait comparable à la diminution observée lorsque le contraceptif oral est pris avec 12 heures de retard (oubli de contraceptif).

Chez l'animal, une étude montre que les taux de progestérone chez des rattes gestantes ne sont pas affectés par l'injection de sugammadex (2).

En clinique, dans une première étude (3) sur 3 594 femmes en âge de procréer (18-45 ans) ayant reçu du sugammadex, 134 femmes étaient sous contraception hormonale au moment de l'administration. L'une d'entre elles a démarré une grossesse 19 jours après l'intervention chirurgicale, sans que l'on puisse établir un lien avec le sugammadex. Une autre étude (4) a été réalisée sur 122 femmes : 60 exposées à sugammadex et contraceptifs, versus 32 exposées à sugammadex sans contraceptif et 30 témoins sans sugammadex ni contraceptif. Les prélèvements pour effectuer des dosages hormonaux ont été réalisés juste avant l'injection de sugammadex, 15 min après et 240 minutes après. Dans tous les groupes, les taux d'œstrogènes ont diminué de 40 % à 240 min de l'injection. La progestérone a augmenté significativement à 15 min de l'injection chez les femmes avec contraceptif et a ensuite diminué, à 240 minutes, de 20 % (non significatif) par rapport à la normale. D'après les auteurs, ces éléments ne menacent pas l'efficacité contraceptive. On ne retrouve aucun cas de grossesse survenue sous sugammadex dans la base nationale de pharmacovigilance.

En pratique, la possibilité de cette interaction est démontrée in vitro, mais pas au plan clinique. Certains auteurs relèvent que cette interaction est mentionnée pour le sugammadex mais ne l'est pas pour certains antibiotiques utilisés en péri-chirurgical avec lesquels, pourtant, une interaction de même nature existe avec les contraceptifs (5), posant la question plus large d'informer sur le risque potentiel d'inefficacité contraceptive de façon plus générale en cas d'intervention chirurgicale.

Au total, certains anesthésistes pensent que l'information doit être donnée aux patientes, par transparence, tandis que d'autres ne jugent pas nécessaire de le mentionner. Beaucoup d'auteurs soulignent l'intérêt préventif (6), d'expliquer aux femmes que le contraceptif peut éventuellement être moins efficace et qu'il faut mettre en application les conditions définies comme en cas d'oubli de contraceptif quand il s'agit de contraception orale, ou l'ajout d'une autre méthode de contraception dans les sept jours qui suivent l'intervention chirurgicale dans le cas des autres contraceptions. L'information est disponible dans la monographie et dans la notice du sugammadex et donc disponible à tous, pour appuyer ces propos.

- (1) Zwiers, Alex, et al. *Clinical drug investigation* 31 (2011): 101-111.
- (2) Tayfun, E. T., et al. *Balkan medical journal* 32.2 (2015): 203-207.
- (3) Lazorwitz, Aaron, et al. *Journal of anesthesia* 34.2 (2020): 294-297.
- (4) Devoy, T., M. Hunter, and N. A. Smith. *Anaesthesia* 78.2 (2023): 180-187.
- (5) Corda, David M., and Christopher B. Robards. *Anesthesia & Analgesia* 126.2 (2018): 730-731.
- (6) Passi, Neha Natasha, et al. *British journal of anaesthesia* 130.3 (2023): e412-e414.