

Viginews

CAS CLINIQUE

Découverte d'une hypogammaglobulinémie : pensez aux médicaments ! A propos d'un cas sous lamotrigine
2

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Etude CIRUPT (Conséquence latrogène des RUPTures de stock)
3

PHARMACOLOGIE

Œdèmes périphériques : Éviter le risque de cascade thérapeutique
4

EN DIRECT DES AGENCES

Actualités ANSM
6

n°15
04.2023



Découverte d'une hypogammaglobulinémie : pensez aux médicaments ! A propos d'un cas sous lamotrigine.

Cas Clinique

Une femme, soixantenaire, traitée au long cours par acide acétylsalicylique et hydrochlorothiazide, présente une crise tonico-clonique généralisée pour laquelle un traitement par lamotrigine 100 mg/jour est instauré.

Trente-et-un mois plus tard, une hypogammaglobulinémie (hypog γ) asymptomatique à 3.6 g/L (VN = 8-13.5 g/L) est découverte fortuitement. L'électrophorèse des protéines sériques ne montre pas d'anomalie clonale. Le résultat est contrôlé à 4 g/L le mois suivant avec les Immunoglobulines (Ig) G et les IgA diminuées, les IgM restant dans les normes.

Dans l'historique de la patiente sont retrouvées 2 électrophorèses des protéines sériques réalisées en 2008 et 2018 qui ne présentent aucune anomalie. L'albumine est stable et dans les normes au cours du temps. L'examen clinique est sans particularité. Il n'y a pas d'argument pour une fuite des gammaglobulines : pas de catabolisme accéléré, pas de syndrome néphrotique ni de diarrhées évocatrices d'une entéropathie exsudative. L'hypothèse d'un myélome à chaînes légères est écartée devant un dosage normal des chaînes légères. La patiente ne présente pas de dénutrition. A la différence de la lamotrigine, les résumés des caractéristiques du produit de l'acide acétylsalicylique et de l'hydrochlorothiazide ne mentionnent pas d'hypog γ .

Au total, devant une chronologie évocatrice et en l'absence d'autre étiologie retrouvée, le rôle de la lamotrigine a été suspecté. L'hypog γ étant asymptomatique, le traitement est maintenu avec un suivi biologique semestriel comprenant une électrophorèse des protéines sériques.

Discussion

Des cas sont rapportés dans la base internationale de pharmacovigilance, avec un signal de disproportionnalité positif.

Dans la base nationale de pharmacovigilance et dans la littérature plusieurs cas d'hypog γ imputés à la lamotrigine ont été retrouvés, ils peuvent toucher tout ou une partie des Ig.

Dans les 6 cas décrits dans la littérature^[1-5], les hypog γ sont découvertes sur l'apparition récente d'infections récurrentes, moins souvent de façon fortuite. Elles touchent les 2 sexes de 14 à 80 ans. Les délais de survenue varient de 10 mois à 3 ans. Dans 2 cas, l'hypog γ apparaît le mois suivant une augmentation de dose. Dans un seul cas le traitement est maintenu. Quand le patient présente des infections à répétition, la lamotrigine est arrêtée. Dans un cas, le traitement est poursuivi avec instauration d'une supplémentation en Ig IV, puis arrêté en raison d'une remontée insuffisante des Ig. Après l'arrêt de la lamotrigine, les taux remontent dans des délais variables (de 2 à 19 mois). Le plus souvent cette amélioration est partielle. Dans 2 cas un déficit en IgA persiste malgré une supplémentation IV en Ig.

Une étude norvégienne a été menée en 2012 pour étudier la variation des taux d'Ig chez des patients épileptiques traités en monothérapie depuis au moins 6 mois par 3 antiépileptiques : lévétiracétam, carbamazépine et lamotrigine^[6]. Soixante-quatorze patients traités par lamotrigine ont notamment été comparés à un groupe témoin de 80 personnes. Les résultats ont montré que 28.4% des patients traités par lamotrigine présentaient des taux bas pour au moins une classe d'Ig.

En 2018, l'hypog γ a été ajoutée dans la rubrique «effets indésirables» du résumé des caractéristiques du produit de la lamotrigine. Le mécanisme sous-jacent n'est pas connu pour l'instant.

Dans un article récent^[7], l'auteur Viallard décrit les pathologies susceptibles de provoquer une hypog γ . Celles-ci résultent soit d'une perte en anticorps, soit d'un déficit de production. Dans le cas des hypog γ liées à un défaut de production (atteinte des lymphocytes B), l'albumine est normale, alors que dans les hypog γ liées à des pertes excessives, l'albumine est en principe diminuée.

Parmi les hypog γ liées à une perte d'anticorps, on retrouve :

- le syndrome néphrotique,
- les pertes digestives dues à certaines entéropathies,
- les brûlures étendues et autres dermatoses sévères étendues,
- les anomalies lymphatiques,
- les échanges plasmatiques,
- la dystrophie myotonique de Steinert (excès de catabolisme),
- la dialyse péritonéale,
- le rozanolixumab (médicament sous autorisation d'accès compassionnel, prescrit chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire).

L'hypog γ liée à un défaut de production d'anticorps s'observe dans les hémopathies lymphoïdes, les transplantations d'organes, la malnutrition, l'infection par le VIH, mais aussi avec de nombreux médicaments (cf. tableau 1).

→ En conclusion, les médicaments font partie des causes d'hypogammaglobulinémies secondaires ; ils représenteraient 24% des cas selon Viallard [7]. Ainsi, quand le bilan clinique et biologique approfondi est négatif, la question d'une origine médicamenteuse doit être évoquée !

Références :

1. Roberts et al. Lamotrigine-Associated Immunoglobulin Deficiency and Urticaria. *Clinical Immunology* 2006 ; 119 : 133.
2. Maruyama et al. Immunoglobulin A deficiency following treatment with lamotrigine. *Brain Dev.* 2016 ; 38 :947-949.
3. Ameratunga, et al. New diagnostic criteria could distinguish common variable immunodeficiency disorder from anticonvulsant induced hypogammaglobulinemia. *Clinical and experimental Neuroimmunology*, 2015 ; 6 :3-88.
4. Godhwani N et al. Antiepilepsy drugs and the immune

- system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016 ; 117 :634-640.
5. Osmont M. N., et al. Hypogammaglobulinemia with lamotrigine: about two case reports. In *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2015 ; 29 : 53.
6. Svalheim S et al. Reduced immunoglobulin levels in epilepsy patients treated with levetiracetam, lamotrigine, or carbamazépine. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013 ; 196 :11-15.
7. Viallard JF. Conduite à tenir devant une hypogammaglobulinémie. *Rev Med Interne* 2023 ; 44 : 133-138.

Tableau 1 - Médicaments en cause dans l'apparition d'une hypogammaglobulinémie [7]

Hypogammaglobulinémie par défaut de production d'anticorps	
Thérapeutiques ciblant le lymphocyte B et le plasmocyte	Autres thérapeutiques
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD20 : rituximab, ofatumumab, obinutumab,... • Anti-CD22 : epratuzumab • Anti-CD19 : CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells (CAT-T) • Anti-CD52 : alemtuzumab • Anti-CD38 : daratumumab, isatuximab • Anti-BAFF : belimumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticostéroïdes • Immunosuppresseurs : mycophenolate, atacicept, methotrexate • Agents alkylants : cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan • Inhibiteur du protéasome : bortezomib • Inhibiteurs de tyrosine kinase : imatinib, dasatinib, ibrutinib • Analogues des purines : fludarabine, azathioprine • Chlorpromazine • Clozapine • Antiépileptiques : phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, valproate de sodium

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Etude CIRUPT (Conséquence latrogène des RUPTures de stock)

Bourneau-Martin D et al. Adverse drug reaction related to drug shortage: A retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol.* 2023 Mar;89(3):1080-1088.

La première partie de l'étude CIRUPT a porté sur l'analyse rétrospective des effets indésirables liés à une rupture de stock de médicaments, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre 1985 et 2019. Il s'agit d'une étude multicentrique conduite par le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (RFCRPV). Ainsi, 462 cas rapportant 726 effets indésirables ont été inclus. Le nombre de cas a augmenté significativement entre 2004 et 2019. Les cas concernaient principalement des médicaments du système nerveux (22,1%, intervalle de confiance à 95% [IC] 17,5-27,0%) représentés majoritairement par les antiépileptiques comme l'acide valproïque et ses dérivés, des médicaments du système cardiovasculaire (16,4%, IC 95% 11,9-21,4%) comme les médicaments agissant sur le système rénine angiotensine et des anti-infectieux à usage systémique

(14,3%, IC 95% 9,7-19,2%) notamment les immunoglobulines intraveineuses. Les principaux effets indésirables médicamenteux (EIM) étaient neurologiques (21%, IC 95% 18-24%), cutanés (14%, IC 95% 11-17%), des troubles généraux (13%, IC 95% 10-17%) ou des troubles gastro-intestinaux (8%, IC 95% 5-11%). Une aggravation de la maladie traitée a été observée dans 16% des cas, principalement en raison d'un manque d'efficacité du médicament de remplacement. La moitié des cas était considérée comme grave selon les critères établis en pharmacovigilance (décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation, autre situation médicalement significative...). Si l'évolution était le plus souvent favorable (79%), des décès ou des mises en jeu du pronostic vital ont été rapportés (6%). Le contexte de rupture de stock a engendré la survenue d'erreur médicamenteuse (EM) dans 51 cas (11%),

constatés principalement au moment de l'étape d'administration, impliquant un facteur humain.

La deuxième partie de l'étude CIRUPT (en cours d'écriture) portera sur un recueil prospectif des effets indésirables liés à une rupture de stock de médicaments, mis en place entre le 1^{er} janvier 2020 et le 30 juin 2021.

→ Cette étude illustre l'impact clinique effectif et potentiel d'une pénurie de médicaments en termes d'effets indésirables médicamenteux, d'erreur médicamenteuse et d'inefficacité thérapeutique. Elle souligne la nécessité de renforcer l'information fournie aux patients et aux professionnels de santé en contexte de pénurie afin de limiter ces risques.

Œdèmes périphériques : Éviter le risque de cascade thérapeutique par la recherche d'une étiologie médicamenteuse

Devant des œdèmes périphériques généralisés, situation fréquente en pratique quotidienne tant ambulatoire qu'hospitalière, 6 étiologies sont systématiquement envisagées :

- **cardiaque** (insuffisance cardiaque droite ou globale),
- **rénale** (IRA sévère oligoanurique, IRC pré-terminale, néphropathie glomérulaire),
- **hépatique** (cirrhose),
- **digestive** (entéropathie exsudative),
- **nutritionnelle** (dénutrition),
- **médicamenteuse**.

Deux études pharmacoépidémiologiques récentes^(1,2) ont néanmoins montré que cette dernière étiologie n'était pas encore suffisamment recherchée. Ces deux études de cohorte, conduites sur une base médico-administrative canadienne chez des patients âgés de plus de 65 ans, portaient respectivement sur les œdèmes périphériques secondaires aux inhibiteurs calciques et aux gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline), dont la prévalence se situe entre 5 et 15% des patients exposés. Ces travaux permettent d'estimer que, dans cette population, **plus de 10% des œdèmes induits par ces médicaments seraient traités à tort par des diurétiques**. Dans cette situation, la prescription de diurétiques peut refléter, à deux niveaux, une méconnaissance de l'effet indésirable :

- 1. son identification** : l'œdème des membres inférieurs (OMI) est interprété à tort comme un nouveau problème médical (e.g., insuffisance cardiaque) motivant une nouvelle prescription (diurétiques),
- 2. sa prise en charge** : l'OMI secondaire à un gabapentinoïde ou un inhibiteur calcique est supposé être sensible aux diurétiques, alors que leur physiopathologie ne fait pas intervenir de rétention hydrosodée.

Ces études illustrent parfaitement le concept de « cascade thérapeutique » qui consiste à traiter un effet indésirable médicamenteux par un nouveau médicament. Dans la situation des syndromes

œdémateux secondaires aux inhibiteurs calciques ou aux gabapentinoïdes, la cascade thérapeutique par diurétiques est au mieux inefficace, et au pire délétère, en raison des effets indésirables potentiels auxquels sont associés la prescription de diurétiques chez un patient euvoémique, en particulier s'il est âgé (e.g., désordres hydroélectrolytiques, hypotension artérielle, insuffisance rénale aigüe).

Devant ce constat, une récente revue⁽³⁾ s'est attachée à décrire les principaux médicaments responsables de syndromes œdémateux et à illustrer les mécanismes physiopathologiques impliqués. De nombreux médicaments peuvent induire ou aggraver des œdèmes périphériques en altérant l'équilibre entre le flux transcapillaire et les capacités de drainage lymphatique. Au-delà des mécanismes indirects (e.g., glomérulopathie médicamenteuse), d'un remplissage vasculaire massif et des spécialités apportant une quantité significative de sodium, les œdèmes périphériques médicamenteux peuvent être classés en quatre mécanismes (cf. figure 1) : rétention hydrosodée (œdèmes d'origine rénale), vasodilatation artériolaire préférentielle (œdèmes de vasodilatation), insuffisance lymphatique (lymphoedème) et augmentation de la perméabilité capillaire (œdèmes de perméabilité).

Les principaux médicaments responsables sont les agents antihypertenseurs (par exemple, le minoxidil, l'hydralazine), les médicaments antiparkinsoniens, les antidépresseurs inhibant les récepteurs 5-HT₂, les antipsychotiques ayant un effet adréno-lytique et/ou un effet inhibiteur sur les récepteurs 5-HT₂, le baclofène, et les antagonistes des récepteurs de l'endothéline⁽³⁾.

Les 4 principaux mécanismes :

- **le lymphoedème** (médicaments responsables d'une insuffisance lymphatique empêchant le drainage de la totalité du liquide extravasé),
- **les œdèmes d'origine rénale** (surcharge volémique transmise au lit capil-

laire qui peut être due soit à une action directement anti-natriurétique/antidiurétique du médicament soit indirectement par activation d'un mécanisme réflexe augmentant la réabsorption tubulaire proximale),

- **les œdèmes de vasodilatation** (médicaments avec des effets vasodilatateurs prédominants au niveau artériolaire responsables d'une augmentation de la pression hydrostatique capillaire),
- **les œdèmes de perméabilité** (médicaments pouvant induire l'extravasation d'un fluide riche en protéines due à une diminution du coefficient de réflexion oncotique).

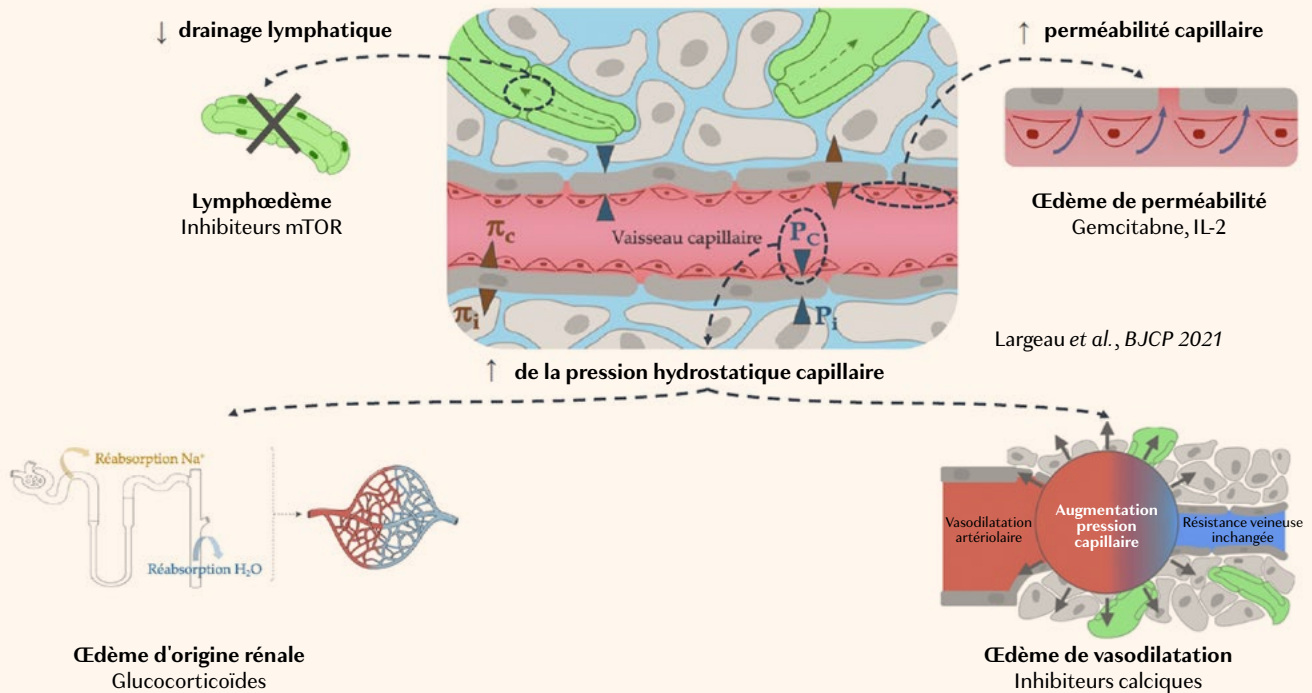
Les médicaments associés à ce dernier mécanisme peuvent être responsables de la forme paroxysmique du syndrome œdémateux, le syndrome d'hyperperméabilité capillaire (syndrome de fuite capillaire). Bien qu'ils soient le plus souvent non inflammatoires et bilatéraux, certains médicaments sont associés à des œdèmes périphériques volontiers érythémateux (e.g., pemetrexed) ou unilatéraux (e.g., sirolimus). Dans l'immense majorité des cas, l'évaluation clinique de ces œdèmes ne permet pas de distinguer l'étiologie médicamenteuse de celle médicale. Les OMI secondaires aux inhibiteurs calciques sont l'exception dans la mesure où, bien qu'inconstants, certains signes comme une rougeur des extrémités inférieures, une chaleur et une éruption pétéchiale non-blanchissante sous la pression peuvent apparaître.

→ **En résumé, bien qu'ils puissent être fréquents avec certains médicaments, les œdèmes périphériques d'origine médicamenteuse sont encore sous-diagnostiqués. Les médicaments pourvoyeurs sont nombreux et différents mécanismes peuvent intervenir. Le réflexe iatrogène, consistant à évoquer l'étiologie médicamenteuse devant toute situation clinique, représente un excellent outil pour éviter le risque de cascade.**

Figure 1 – Principaux mécanismes et médicaments responsables d'œdèmes périphériques (3).

Médicaments anticancéreux :
tamoxifène, taxanes (docétaxel, paclitaxel),
Inhibiteurs PI3Kinase/AKT (alpelisib, idelalisib)
Immunosuppresseurs : inhibiteurs mTOR
(éverolimus, sirolimus)

Médicaments anticancéreux :
Inhibiteurs ALK (anaplastic lymphoma kinase) (ceritinib, crizotinib), acides trans-rétinoïques, inhibiteurs BCR-Abl, clofarabine, cyclophosphamide, gemcitabine, pemetrexed, taxanes (docétaxel, paclitaxel).
Cytokines : G-CSF, IL-2, Interféron- α 2b
Divers : ambrisentan, oestrogènes, insulines, opioïdes



Largeau et al., BJCP 2021

Anti-hypertenseurs : minoxidil, hydralazine, bêtabloquant- α 1
Anti-inflammatoires : AINS, corticostéroïdes
Thérapies endocriniennes : androgènes (danazol, testostérone), inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, letrozole), exemestane), estrogènes, agonistes de la GnRH (gosereline, leuprolide), hormone de croissance, metyrapone, abiratérone, tamoxifène, insulines
Divers : diazoxide, ambrisentan, bosentan, opioïdes

Anti-hypertenseurs : inhibiteurs calciques, minoxidil, hydralazine
Antiparkinsoniens : agonistes dopaminergiques, L-Dopa, IMAO-B
Antidépresseurs : escitalopram, mirtazapine, paroxétine, venlafaxine
Antipsychotiques : clozapine, olanzapine, palipéridone, quetiapine, rispéridone, ziprasidone
Divers : baclofène, diazoxide, ambrisentan, bosentan, gabapentinoïdes, insulines

Références :
1. Rachel D. Savage et al. JAMA Intern Med (2020) ; 180(5): 643-651
2. Stephanie H Read et al. J Am Geriatr Soc (2021) ; 69(10):2842-2850
3. Bérenger Largeau et al. Br J Clin Pharmacol (2021) ; 87(8) : 3043-3055

Que retenir ?

De nombreux médicaments peuvent induire ou aggraver des œdèmes périphériques en altérant l'équilibre entre le flux trans-capillaire et les capacités de drainage lymphatique. Eviter la cascade thérapeutique devant un œdème périphérique. Envisager les 6 étiologies : cardiaque (insuffisance cardiaque droite ou globale), rénale (IRA sévère oligoanurique, IRC pré-terminale, néphropathie glomérulaire), hépatique (cirrhose), digestive (entéropathie exsudative), nutritionnelle (dénutrition), médicamenteuse.

Actualités ANSM

Risques médicamenteux

→ Risque de **méningiome et progestatifs** : recommandations générales pour limiter ce risque

Les progestatifs sont des médicaments utilisés dans diverses pathologies gynécologiques (endométriose, fibromes, règles particulièrement longues et/ou abondantes, troubles du cycle), dans le traitement hormonal substitutif (y compris ménopause) ; mais aussi en obstétrique (stérilité par insuffisance lutéale, avortements à répétition). Entre 2019 et 2020, des études épidémiologiques successives menées par Epi-Phare (groupement d'intérêt scientifique constitué par l'ANSM et la CNAM) ont démontré un risque de méningiome, qui augmente avec la dose reçue, pour trois progestatifs (acétate de cyprotérone, nomégestrol, chlormadinone). Suite à ces études, l'ANSM a mis en place de nombreuses mesures visant à limiter ce risque. Dans le cadre de la surveillance renforcée menée sur l'ensemble des progestatifs, l'ANSM a observé des cas de méningiome survenus lors de **traitements par d'autres progestatifs**. Dans ce contexte, l'ANSM a réuni un **comité scientifique temporaire** qui estime qu'un effet « classe » des progestatifs sur le risque de méningiome ne peut être exclu et a établi des premières recommandations afin de limiter ce risque dans l'attente d'études épidémiologiques, menées par Epi-Phare, permettant de confirmer ou d'infirmer ce risque.

Parmi les cas de méningiomes déclarés sous traitement progestatif, ceux rapportés avec la médrogestone (COLPRONE®) et la progestérone à 100 mg et 200 mg (UTROGESTAN® et génériques), sont particulièrement suggestifs d'un rôle de ces médicaments compte tenu de la stabilisation ou la régression tumorale à l'arrêt du traitement.

→ Les **stérilets** contenant le plus d'**hormone** présenteraient davantage de **risque de troubles dépressifs**

L'utilisation d'un dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel peut être asso-

ciée à un risque faible de dépression ou de troubles de l'humeur (humeur dépressive). Les résultats d'une étude épidémiologique, menée par le GIS Epi-Phare, montrent que les femmes porteuses d'un DIU avec un dosage plus élevé en lévonorgestrel (52 mg) ont un risque très légèrement augmenté d'utilisation d'antidépresseurs dans les deux années suivant la pose du DIU par rapport à un DIU moins dosé en progestatif (19,5 mg). Ce risque est faible et reste à préciser. En revanche, l'étude n'a pas montré d'augmentation du recours aux anxiolytiques ou hypnotiques.

→ **ANTARENE CODEINE® (codéine-ibuprofène)** : La prise prolongée, en cas d'**abus et de dépendance**, peut entraîner une **toxicité rénale et intestinale pouvant conduire au décès**

La prise prolongée de ce médicament cause **également une hypokaliémie**. La plupart des cas sont survenus dans des pays où ces médicaments sont disponibles sans ordonnance. En France, tous les médicaments contenant de la codéine sont soumis à une prescription médicale obligatoire, ce qui diminue ce risque.

→ **ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec)** : Cas d'**insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale**

ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec) est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA). Deux cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale ont été rapportés récemment chez des patients atteints de SMA traités par l'onasemnogene abeparvovec, âgés de 4 et 28 mois. L'hépatotoxicité rapportée avec l'onasemnogene abeparvovec se manifeste généralement par des anomalies de la fonction hépatique telles qu'une augmentation des transaminases (ASAT, ALAT). Toutefois, des cas d'atteinte hépatique aiguë grave ou d'insuffisance hépatique aiguë, y compris d'issue fatale, ont été rapportés. Le mécanisme sous-jacent est probablement lié à une réponse immunitaire innée et/ou adaptative au vecteur.

Il est donc recommandé d'instaurer une corticothérapie prophylactique et de surveiller la fonction hépatique à l'initiation du traitement puis à intervalles réguliers pendant au moins 3 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Si les patients ne répondent pas de façon adéquate à la corticothérapie, un hépatogastroentérologue pédiatrique doit être rapidement consulté.

→ **XALKORI® (crizotinib)** : **Troubles de la vision incluant un risque de perte de vision sévère et nécessité de surveillance des patients pédiatriques.**

Les troubles de la vision sont un risque connu du crizotinib et ont été rapportés chez 61 % des patients pédiatriques ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules ou une tumeur myofibroblastique inflammatoire ALK positive traités par crizotinib dans le cadre d'essais cliniques. Les symptômes visuels les plus courants étaient une vision floue (24 %), une déficience visuelle (20 %), une photopsie (17 %) et des corps flottants du vitré (15 %). Parmi ces patients pédiatriques qui ont présenté des troubles visuels, un patient a présenté une atteinte du nerf optique de grade 3. Etant donné que les patients pédiatriques peuvent ne pas signaler ou remarquer spontanément des changements de leur vision, les professionnels de santé doivent informer les patients, les parents et les aidants des symptômes des troubles de la vision et du risque de perte de vision, et leur indiquer de contacter leur médecin si des symptômes visuels ou une perte de la vision apparaissent. Un examen ophtalmologique initial doit être réalisé avant l'instauration du traitement par crizotinib, et des examens de suivi doivent être réalisés le premier mois puis tous les 3 mois, ainsi qu'en cas d'apparition de nouveaux symptômes visuels. Chez les patients pédiatriques, une réduction posologique doit être envisagée en cas d'apparition de troubles oculaires de grade 2 et le traitement par crizotinib doit être arrêté définitivement pour les grades 3 ou 4 en l'absence d'autre cause identifiée.

Mésusage médicamenteux

→ **OZEMPIC® (sémaglutide) : Un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2**

OZEMPIC® (sémaglutide) est un médicament indiqué dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé disponible uniquement sur ordonnance. Des remontées de terrain font état d'un usage détourné chez des personnes non diabétiques dans un objectif de perte de poids. Sur la base des seules données de remboursement, le mésusage potentiel pour la spécialité OZEMPIC® est estimé à environ 1%. Bien qu'à ce jour, les détournements semblent limités et qu'aucun signal de sécurité n'ait été identifié, l'ANSM rappelle que OZEMPIC® doit être prescrit uniquement dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, conformément à son autorisation de mise sur le marché (AMM). Le détournement de ce médicament pour perdre du poids a un impact direct sur sa disponibilité pour les patients diabétiques et peut causer, ou accentuer, des tensions d'approvisionnement les privant de ce traitement essentiel. Ce médicament peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves, tels que des troubles gastro-intestinaux, des pancréatites ou des hypoglycémies. Il est recommandé aux pharmaciens de déclarer les ordonnances suspectes auprès de l'ARS et du CRPV dont ils dépendent et de refuser une délivrance en cas de doute ou de prescription hors AMM.

A noter qu'il existe deux analogues du GLP-1 disponibles dans l'indication de contrôle du poids chez les patients obèses avec comorbidités : SAXENDA® (liraglutide), disponible en officine, non remboursé et WEGOWY® (semaglu-

tide), disponible en rétrocession hospitalière dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce.

Dans le contexte de tension d'approvisionnement des analogues du GLP-1, des recommandations ont été élaborées pour les médecins prescripteurs afin que les patients concernés puissent bénéficier d'un traitement adapté.

Risque d'erreurs médicamenteuses

→ **Etiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments : actualisation de la recommandation pour limiter le risque d'erreur médicamenteuse**

Afin de limiter le risque de confusion entre ces médicaments à faible marge thérapeutique, pouvant avoir des conséquences graves pour les patients, l'ANSM recommande aux industriels d'apposer dorénavant un code couleur sur les conditionnements primaires (ampoules, flacons, seringue préremplie) des spécialités injectables de petit volume (<20 mL). Le code couleur sera matérialisé **par un bandeau ou un encadré autour du nom de la spécialité et de sa DCI**, identique à la couleur déjà utilisée pour la préparation des seringues dans les services d'anesthésie-réanimation, en application de la norme ISO 26825:2020. Les nouveaux conditionnements seront distribués progressivement à partir de juin 2023 et au plus tard en octobre 2023. Aucun rappel de lot ne sera effectué. Les pharmacies à usage intérieur devront prendre les mesures nécessaires pour empêcher toute coexistence dans les services de soins des différents types de conditionnements : ceux avec les étiquettes répondant au code couleur et ceux avec les anciennes.

ettes répondant au code couleur et ceux avec les anciennes.

Exemple d'étiquetage pour un médicament appartenant à la classe des benzodiazépines si le laboratoire choisit un encadré de couleur.



Arrêt de commercialisation

→ **Arrêt de commercialisation du médicament JOSACINE® (josamycine)**

Cet arrêt de commercialisation n'est pas lié à une problématique de qualité, de sécurité, ni d'efficacité du médicament, mais à une décision industrielle du laboratoire Astellas Pharma. Aucune autre spécialité à base de josamycine n'est disponible en France. En conséquence, l'ANSM invite les professionnels de santé à consulter les recommandations de la SPILF (Société de pathologie infectieuse de langue française) et du GPIP/SFP (groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie) de 2022 sur la place des macrolides dans l'arsenal thérapeutique.



CRPV de Nantes

Comité de rédaction :

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier, responsable du CRPV

Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien attaché

Dr Caroline JOYAU, Praticien attaché

Dr Fanny PERROUIN, Praticien hospitalier contractuel

Dr Marianne PETITGAS, Praticien hospitalier contractuel

Charlotte FENAT, Interne en pharmacie

CRPV de Angers

Comité de rédaction :

Pr Marie BRIET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie pharmacovigilance, responsable du CRPV

Dr Laurence LAGARCE, Praticien hospitalier

Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien hospitalier

Dr Guillaume DRABLIER, Praticien hospitalier

Dr Marina BABIN, Assistante spécialiste

Hélène LAUBACHER, interne en pharmacie

Comment déclarer un effet indésirable ou demander un avis spécialisé de pharmacovigilance ?

Par mail, par téléphone, par fax, par courrier ou en quelques clics via le portail de signalement des effets indésirables



Vous exercez dans le 44 ou 85

CRPV NANTES

9 quai Moncoussu, 44 093 Nantes Cedex 1

Téléphone : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr

Email sécurisé : Pharmacovigilance@chu-nantes.mssante.fr

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>



Vous exercez dans le 49, 53 ou 72

CRPV ANGERS

4 rue Larrey, 49 933 Angers cedex 09

Téléphone : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr

Email sécurisé : Pharmacovigilance@chu-angers.mssante.fr

Portail de signalement des événements indésirables :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>