

# PHARMACOVIGILANCE

Nice-Alpes-Côte d'Azur-Provence-Corse

**ABONNEZ-VOUS**

[pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)  
[pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

## ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?

### 02 NOUS AVONS LU POUR VOUS

» Bains de bouche : attention  
aux cocktails à risque !

### 03 LE POINT SUR

» Colite sous ocrélizumab, un  
effet indésirable méconnu

### 04 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

» Neuropathie sous  
ezetimibe/rosuvastatine



» Hypersensibilité au fer  
intraveineux

» Chirurgie bypass  
et médicaments  
psychotropes

» Aripiprazole et compulsions  
alimentaires

### 09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

# ÉDITO

Pr Milou-Daniel Drici

**L**e monde scientifique, et médical en particulier, devrait converger vers une prise en charge internationalement harmonisée de nos patients. Malheureusement, ce principe se heurte parfois aux aléas politiques qui, lorsqu'ils sont basés sur des considérations populistes, génèrent désinformation et perte de chance pour les populations. Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) d'Atlanta a mis à jour sa page d'accueil sur l'autisme et les vaccins, précisant que l'affirmation selon laquelle "les vaccins ne causent pas l'autisme" ne serait pas entièrement fondée sur des preuves, car aucune étude n'en a définitivement écarté la possibilité ! Une telle aberration a appelé une réponse quasi immédiate de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) qui maintient que les vaccins ne causent pas l'autisme.

L'idée fausse initiale provient d'une étude de 1998, largement discréditée, qui avait lié le vaccin ROR à l'autisme à partir d'un petit groupe de 12 enfants ! Non seulement cette étude fut rétractée en raison de graves défauts méthodologiques, mais son principal auteur a été

radié de la liste des médecins. Des études menées à grande échelle n'ont jamais trouvé aucun lien depuis. Malgré cela, la désinformation continue de se propager, surtout par l'intermédiaire des réseaux sociaux, alimentant l'hésitation vaccinale et freinant l'immunité collective nécessaire à l'efficacité des vaccins.

Cela est préoccupant, car la baisse des taux de vaccination entraîne des épidémies de maladies évitables comme la rougeole, et leurs conséquences dévastatrices. L'augmentation des diagnostics d'autisme est attribuée à une meilleure prise de conscience de son spectre, à des méthodes diagnostiques plus performantes et des critères d'inclusion dans la maladie élargis, et non pas à une augmentation des cas réels.

Si des facteurs génétiques, un âge avancé des parents et certaines infections pendant la grossesse sont identifiés comme des facteurs contribuant à l'autisme, la désinformation médicale est un problème aigu que nous, praticiens de santé, devons prendre à bras le corps dans ce climat d'incertitude politique et anxiogène...

Nous souhaitons que ces fêtes de fin d'année vous apportent un peu de sérénité.

## PHARMACOVIGILANCE

Provence-Corse-Nice-Alpes-Côte d'Azur

Ce document est la propriété du CHU de Nice. Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à un accord du propriétaire.

Ont participé à ce numéro :

### CRPV de Nice-Alpes-Côte d'Azur :

Nouha Ben-Othman, Sofia Berriri,  
Milou-Daniel Drici, Elliot Ewig, Alexandre Gérard,  
Jennifer Lieto, Elise Macias, Fanny Rocher, Johanna  
Rousset, Delphine Viard.

### CRPV de Marseille-Provence-Corse :

Frank Rouby, Julie Brunet, Delphine Laugier,  
Joëlle Micallef.

### Conception graphique :

[www.isabelleveret.jimdo.com](http://www.isabelleveret.jimdo.com)

Illustrations et photos : ©DR, ©Pixabay : libres de droit et publiées  
sous licence Creative Commons CCo, Freepik

### Contact :

Nice : 05, 06 et 83

✉ [pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

Marseille : 04, 2A, 2B, 13 et 84

✉ [pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

**Abonnez-vous gratuitement !**  
**4 numéros/an**





## Bains de bouche : attention aux cocktails à risque !

Les infections buccales fongiques, principalement les candidoses oropharyngées causées par des levures du genre *Candida*, constituent une menace sérieuse, en particulier chez les patients immunodéprimés. L'instauration d'une prophylaxie efficace par traitement local est donc primordiale pour améliorer la qualité de vie des patients, notamment de soins critiques. Ce traitement repose souvent sur l'utilisation de bains de bouche contenant des molécules antifongiques, parfois associés à d'autres composés dans des mélanges « maison ».

Cependant, les pratiques empiriques courantes, comme l'ajout de bicarbonate de sodium aux suspensions antifongiques, ne sont pas anodines. Une étude fondamentale menée par P.A. Jolivot et ses collaborateurs (publiée dans *Pathologie Biologie*) a cherché à évaluer l'activité et la stabilité de diverses suspensions antifongiques couramment utilisées pour les bains de bouche, afin de proposer un protocole plus fiable pour la prophylaxie des candidoses buccales.

L'étude a examiné l'efficacité et la stabilité de suspensions utilisant deux antifongiques polyènes majeurs : la nystatine (Mycostatine®) et l'amphotéricine B (Fungizone®). Ces médicaments ont été mélangés avec différents solvants : eau stérile, eau de source ou bicarbonate de sodium (à 1,4%). Les chercheurs ont également évalué les antifongiques utilisés purs (non dilués).

L'activité *in vitro* de ces mélanges a été testée sur cinq espèces de *Candida* (dont *Candida albicans* et *Candida*

*glabrata*) après un temps de contact de seulement cinq minutes, afin de reproduire les conditions d'utilisation réelles du bain de bouche par le patient. Une étude de stabilité galénique (couleur, odeur, goût, pH et contamination) a également été réalisée sur trois jours. L'étude a révélé que les mélanges associant un polyène (nystatine ou amphotéricine B) à du bicarbonate de sodium perdaient, notamment, toute activité antifongique sur *Candida albicans* et sur *Candida krusei*.

Cette perte totale d'efficacité des antifongiques polyènes n'est pas due à une instabilité chimique immédiate de l'association, mais semble plutôt s'expliquer par les modifications du milieu. Il a été démontré que l'activité est optimale sur *Candida albicans* lorsque le pH est compris entre 6 et 8 pour la nystatine et entre 5 et 8 pour l'amphotéricine B. Or, le mélange présentait un pH de 10 initialement, qui passait même à 11 dès le deuxième jour.

Au-delà de l'association délétère avec le bicarbonate, l'étude a mis en lumière d'autres pratiques à reconsidérer. En particulier, les mélanges préparés avec de l'eau non stérile doivent être évités car une contamination microbiologique apparaît après seulement 48 heures. Ainsi, la nystatine (non diluée) présente la meilleure activité antifongique *in vitro* sur quatre des cinq espèces de *Candida* testées (y compris 98% d'inhibition sur *Candida albicans*). En cas d'intolérance à la nystatine pure (goût ou texture désagréables), les mélanges nystatine-eau stérile ou amphotéricine B-eau stérile peuvent être prescrits, même si leur efficacité est moindre. Au total, l'association des polyènes avec le bicarbonate de sodium doit être proscrite dans tous les cas, même si elle est une pratique largement répandue.







# Colite sous ocrélizumab, un effet indésirable méconnu

Avec l'aimable autorisation du CRPV d'Angers (Dr D. Bourneau-Martin)

L'ocrélizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-CD20, est indiqué dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) et la forme primaire progressive (SEP-PP). Bien que ce médicament soit globalement bien toléré, une alerte de pharmacovigilance a été lancée par la France en 2018 concernant les effets indésirables à type de colites.

En effet, plusieurs cas de colites associées à l'ocrélizumab ont été rapportés dans la base nationale française de pharmacovigilance (BNPV) et la littérature. Tous les patients, majoritairement des femmes, recevaient l'ocrélizumab dans le cadre d'une SEP, avec un âge médian de 41 ans. Les effets indésirables rapportés comprenaient des cas de colite, diarrhée chronique, maladie de Crohn, et plus rarement des rectorragies.

En regroupant les données de la BNPV et de la littérature, le délai médian d'apparition des

symptômes après la première injection se situe entre les 12 et 18 premiers mois de traitement. La sévérité des cas est notable. Alors que la corticothérapie permet majoritairement une évolution favorable, certains ont nécessité des traitements comme des anti-inflammatoires intestinaux, ou du védolizumab voire une colectomie. Le traitement par ocrélizumab a été interrompu dans la majorité des cas. La question de la réadministration n'est pas élucidée car des cas de rechute positifs et négatifs ont été documentés.

Trente et un cas additionnels issus de la FDA viennent confirmer ces données, tant sur le plan des présentations cliniques observées (maladie de Crohn, colite microscopique/ulcéreuse) que sur le délai de survenue et les prises en charge (arrêt définitif d'ocrélizumab, corticothérapie systémique et chirurgie intestinale).

Concernant le mécanisme physiopathologique, plusieurs auteurs suggèrent que la déplétion en lymphocytes B entraînerait une surexpression des cytokines inflammatoires et de l'interleukine-10 à la fois dans le sérum et dans les tissus coliques, contribuant ainsi à une ulcération colique. Les lymphocytes B jouent un rôle clé dans l'immunité des muqueuses par

la production d'immunoglobulines sécrétées IgA et IgM, essentielles au maintien de l'intégrité de la barrière muqueuse. La déplétion en lymphocytes B induite par l'ocrélizumab pourrait donc compromettre cette fonction protectrice.

Par ailleurs, Mehta et al. soulignent que les lymphocytes B intestinaux régulent l'activité des lymphocytes T, participant à l'homéostasie immunitaire de la muqueuse colique favorisant la tolérance immunitaire. La déplétion en lymphocytes

*Le délai médian d'apparition  
des symptômes après la  
première injection se situe  
entre les 12 et 18 premiers mois  
de traitement.*

B pourrait perturber cette régulation, entraînant une augmentation des réponses inflammatoires et une infiltration accrue des lymphocytes T dans la muqueuse colique. Carballo-Folgo et al. suggèrent également que les anti-CD20 pourraient déclencher une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) chez des sujets génétiquement prédisposés.

Enfin, un effet de classe des anti-CD20 pourrait être suggéré car les colites sont également décrites dans la littérature avec le rituximab, l'ofatumumab et l'obinutuzumab (effet indésirable non mentionné dans leur RCP). De plus, certains pays comme la Suisse, l'Australie et les États-Unis ont déjà fait ajouter les colites dans le RCP des spécialités d'ocrélizumab.

Ce signal est en cours d'analyse auprès de l'EMA (European Medicine Agency).

Devant l'ensemble de ces arguments notamment bibliographiques et sémiologiques, le lien colite et ocrélizumab est suffisamment solide pour justifier une information des professionnels de santé et une surveillance accrue de ce risque auprès des patients traités par ocrélizumab, notamment dans les 12 à 18 premiers mois de traitement.

## Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39974366/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38344628/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37229799/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198886/>





# Neuropathie sous ezetimibe/ rosuvastatine

Un patient de 69 ans aux antécédents cardiovasculaires (HTA, athérome carotidien, coronaropathie), et un passé tabagique 15 PA sevré était traité par Twicor® (ezetimibe/rosuvastatine 20mg/10mg). Six mois après l'introduction du traitement, il a présenté des fourmillements et des sensations de décharges électriques au niveau des mains et des pieds. L'examen neurologique était normal, à l'exception d'une allodynie. Le bilan diagnostique et étiologique était également normal : absence de syndrome inflammatoire, bilans immunologiques et infectieux négatifs, électromyogramme (EMG) normal ainsi qu'une imagerie non contributive. Une corticothérapie de courte durée n'a pas apporté d'amélioration et la prégabaline n'a eu qu'une efficacité transitoire. Une amélioration progressive de l'ensemble de la symptomatologie a été rapportée à l'arrêt du Twicor®.

Le tableau clinique présenté par le patient et la normalité de l'EMG peut faire évoquer une neuropathie des petites fibres.

## Notre commentaire :

La neuropathie des petites fibres affecte les fibres sensitives et/ou autonomes peu ou non myélinisées. Elle entraîne une combinaison de symptômes sensitifs tels que brûlures, picotements, douleurs lancinantes, engourdissement ou fourmillements au niveau des extrémités distales et/ou symptômes autonomes (sensation de froid excessive, érythromélgie, dyshydrrose, symptômes digestifs ou urinaires). En raison de leurs caractéristiques physiologiques, ces petites fibres ne sont explorables par des tests électrophysiologiques de routine, ce qui rend le diagnostic particulièrement difficile. Des tests neurophysiologiques non conventionnels (potentiels évoqués par stimulation au laser, réflexe cutané sympathique, évaluation quantifiée de la sensibilité cutanée et tests des fonctions autonomes) ou une biopsie cutanée peuvent être réalisés. Les principales étiologies incluent de façon non exhaustive les causes métaboliques (diabète...), dysimmunitaires (syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose...), toxiques (surdosage en vitamine B6, alcool, chimiothérapies et antirétroviraux), infectieuses (VIH, COVID-19...) et sont idiopathiques dans 25 à 75% des cas.

Certains auteurs rapportent une amélioration des douleurs neuropathiques sous statines liée à des effets anti-inflammatoires, antioxydants et neuromodulateurs. D'autres travaux, au contraire, suggèrent un potentiel rôle des statines dans la survenue de neuropathies ; notamment de neuropathies des petites fibres avec des délais de survenue variant d'un mois à plusieurs années. Ce rôle serait directement corrélé à l'inhibition de l'HMG-CoA réductase.

Cette inhibition perturbe la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, essentiel à la production de cholestérol, mais également à celle d'ubiquinone, une enzyme importante de la respiration mitochondriale.

Cette diminution pourrait modifier la consommation d'énergie des neurones.

De façon plus globale, la baisse du cholestérol pourrait altérer la synthèse de myéline, perturber la formation de synapses et favoriser une activation de l'apoptose.

Ce cas souligne l'importance d'une surveillance attentive des symptômes neuropathiques sous hypolipémiants et d'une réévaluation thérapeutique en cas de doute.

## Références bibliographiques :

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5942574/>

DOI: 10.1038/nature01158

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4595790/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18524793/>

<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.06.012>



## Hypersensibilité au fer intraveineux

Nous rapportons le cas d'une jeune fille de 13 ans ayant présenté une heure après une perfusion de Ferinject®, une oppression thoracique et des céphalées suivies deux heures plus tard d'une urticaire localisée au bras opposé du bras d'injection. L'effet indésirable a été rapidement résolutif sous antihistaminiques et corticoïdes.

### Notre commentaire :

En France, il existe actuellement 2 spécialités de fer intraveineux utilisées dans la prise en charge de l'anémie par carence martiale : le fer hydroxyde ferrique-saccharose (Venofer®) et le fer carboxymaltose (Ferinject®). Chacune de ces préparations est un nanocomplexe composé d'un noyau de fer entouré de carbohydrate servant à le stabiliser. Plus ce complexe

est stable moins il relargue de fer labile dans la circulation. Le principal effet indésirable rapporté et redouté avec ces médicaments, est la survenue d'une réaction d'hypersensibilité à la perfusion. Ces réactions sont le plus souvent de mécanisme non allergique. Les authentiques réactions allergiques sont plus rares mais potentiellement beaucoup plus graves.

### Réactions non allergiques :

La réaction Fishbane ou CARPA (Complement Activation-Related Pseudoallergy) : il s'agit d'une réaction pseudo-allergique, fréquemment observée (1/100) où les nanoparticules de fer peuvent provoquer une activation anormale du complément par la voie des lectines ou par la voie classique. L'activation du complément entraîne la production d'anaphylatoxines qui activent ensuite les mastocytes et les basophiles, entraînant un relargage de nombreux médiateurs vasoactifs et pro-inflammatoires (histamine, thromboxanes, leucotriènes, protéases etc...). Cliniquement, il a été décrit la survenue d'un flush sans urticaire accompagné de myalgie, d'une sensation d'oppression thoracique, de céphalées et de nausées. Les symptômes se résolvent rapidement et spontanément après l'arrêt de la perfusion. Cette dernière peut être alors reprise avec un débit plus faible et une surveillance prolongée.

La stabilité du fer (Figure 1) est importante dans la survenue de cette réaction et l'utilisation de protocoles adaptés (réduction du débit de perfusion et surveillance), plus que le changement de la molécule, est associée à de meilleurs résultats de tolérance lors de la ré administration.

Produit	Fer saccharose	Carboxymaltose ferrique	Fer derisomaltose
Exemple de nom commercial	Venofer	Ferinject	Monofer
Composition de l'enveloppe glucidique	Saccharose (disaccharide)	Carboxymaltose (polysaccharide ramifié)	Dérisomaltose (oligosaccharide linéaire)
Stabilité de la molécule	Moyenne	Forte	Forte
Fer labile (% de la dose injectée)	3,5	0,6	1,0
Poids moléculaire (kD)	30-60	150	150
Demi-vie plasmique (heures)	6	16	20
Contenu en fer (mg/ml)	20	50	100
Dilution maximale recommandée (mg/ml)	1	2	1
Dose maximale par perfusion	200mg	1000mg	20mg/kg de poids corporel

Figure 1 : Stabilités des molécules de fer intraveineux (d'après la revue suisse <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2022/revue-medicale-suisse-776/reactions-d-hypersensibilite-au-fer-intraveineux-le-point-de-vue-de-l-allergologue>)





## Réaction allergique :

il s'agit de la réaction la plus redoutée, IgE médiée, survenant rapidement après réexposition à l'allergène et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il n'est pas toujours évident de la distinguer des réactions non allergiques et il reste important, en cas de doute sur le mécanisme de survenue de la réaction, même devant des symptômes légers, d'orienter le patient vers un avis allergologique avant d'envisager toute réadministration. En effet, la réexposition entraîne un risque de réaction plus sévère et brutale. Dans certains cas, une réadministration selon protocole de désensibilisation et sous surveillance étroite est envisagée (Figure 2).

Types de réaction	Symptômes	Attitude
Légère, sans urticaire (réaction de Fishbane)	Flush transitoire, goût métallique, céphalées, myalgies, prurit, sensation d'oppression thoracique, nausées, arthralgies	Arrêter la perfusion jusqu'à résolution des symptômes, puis reprendre avec un débit réduit à 25%  Si récurrence, arrêter définitivement la perfusion et considérer l'administration de corticostéroïdes  Surveillance ≥ 60 minutes
Légère, avec urticaire	Urticaire ± myalgies, arthralgies, sensation d'oppression thoracique, nausées, hypotension légère et transitoire	Arrêter la perfusion, administrer un anti-H1 IV en cas d'urticaire généralisée  Observation jusqu'à résolution des symptômes, puis reprendre avec débit réduit à 25%  En cas de récurrence; arrêt définitif de la perfusion et considérer l'administration de corticostéroïdes  Surveillance ≥ 90 minutes
Modérée à sévère	Angioedème, bronchospasme, stridor, hypoxémie, hypotension significative, tachycardie, douleurs thoraciques	Arrêter définitivement la perfusion  Traitement d'adrénaline en première intention  Considérer le remplissage volémique, les antihistaminiques IV, la méthylprednisolone IV, l'O <sub>2</sub> , les bêta-2 agonistes  Surveillance ≥ 4 ou 24 heures selon la sévérité
Retardée	Arthralgies, myalgies, éruption cutanée	Traitement symptomatique (par exemple, AINS, anti-H1)

Figure 2 : Recommandations de gestion de l'anaphylaxie au fer intraveineux (d'après la revue suisse

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2022/revue-medicale-suisse-776/reactions-d-hypersensibilite-au-fer-intraveineux-le-point-de-vue-de-l-allergologue>

Dans notre cas clinique, la patiente n'avait pas d'antécédent de perfusion IV de fer. Le délai de survenue et le grade de sévérité légère à modérée ont fait évoquer un mécanisme de type CARPA.

### Références bibliographiques :

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-a-base-de-fer-pour-injection-intraveineuse-iv-specialites-non-interchangeables-et-risque-derreur-medicamenteuse>

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2024/revue-medicale-suisse-868/comprendre-les-reactions-d-hypersensibilite-aux-anticorps-monoclonaux>

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2022/revue-medicale-suisse-776/reactions-d-hypersensibilite-au-fer-intraveineux-le-point-de-vue-de-l-allergologue>



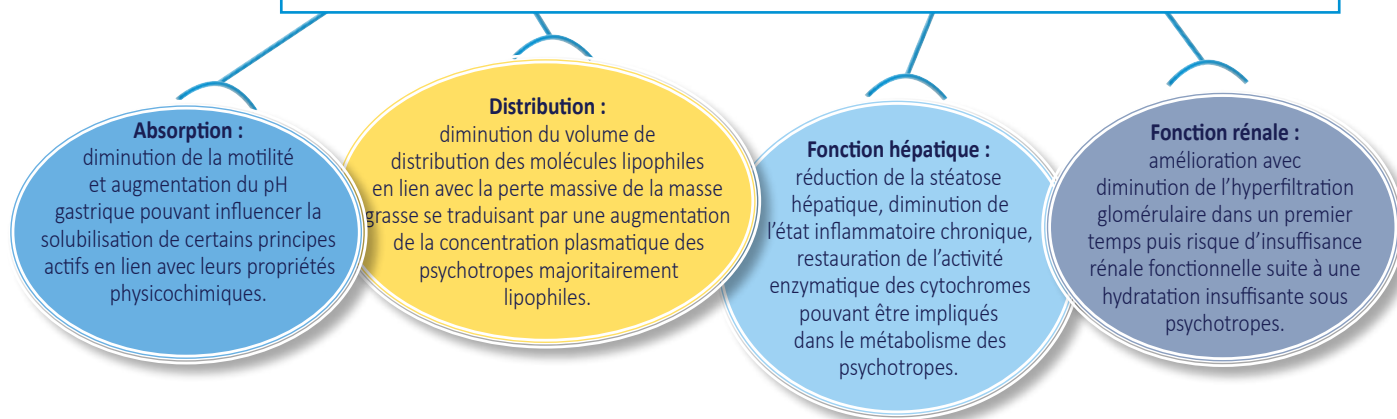
## Chirurgie bypass et médicaments psychotropes

Une patiente de 36 ans est traitée au long cours par plusieurs psychotropes : des antipsychotiques (aripiprazole, quétiapine et cyamémazine), un antidépresseur (venlafaxine), un hypnotique (zolpidem) et un antiépileptique (levetiracétam). Elle a bénéficié d'une chirurgie bariatrique par bypass. Son psychiatre nous questionne sur l'impact de cette chirurgie sur l'absorption, l'efficacité et la sécurité de ses traitements médicamenteux.

### Notre commentaire :

La technique chirurgicale du bypass consiste à modifier l'anatomie de l'estomac en réduisant sa taille. La partie haute de l'estomac (poche gastrique) est réduite à une contenance de 10 à 15ml et séparée de la partie basse, ce qui diminue la quantité d'aliments pouvant être absorbée. La perte pondérale consécutive à la chirurgie entraîne une diminution de la masse grasse.

**Ces modifications anatomiques ont des conséquences sur les différents paramètres pharmacocinétiques des médicaments, en particulier les psychotropes :**



Deux études sur un petit nombre de patients traités par inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont observé une aire sous la courbe (exposition totale au médicament dans le sang au cours du temps) et un pic d'absorption plus faible dans le groupe de patients ayant eu recours à une chirurgie bariatrique par rapport au groupe témoin sans chirurgie bariatrique. Les données cliniques sont très rares car peu de patients obèses, atteints de pathologies psychiatriques bénéficient d'un bypass.

Compte tenu de la grande variabilité individuelle, il est

difficile de prédire l'effet de la chirurgie bariatrique sur la concentration plasmatique des médicaments. Une surveillance clinique et plasmatique régulière devant tout signe de malabsorption (diminution de l'effet thérapeutique, syndrome de sevrage...) ou de surdosage est recommandée afin d'ajuster les posologies des psychotropes. Toute modification thérapeutique même minime comme une forme galénique différente, une dose ou un schéma d'administration devrait être réévaluée pour réduire le risque de complications dans ce contexte particulier.

#### Références bibliographiques :

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-643/chirurgie-bariatrique-et-psychotropes-ou-en-sommes-nous>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256091/>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970510/>







## Aripiprazole et compulsions alimentaires

Nous avons été questionnés par le service de psychiatrie au sujet d'une patiente de 38 ans souffrant depuis l'adolescence d'anorexie mentale restrictive avec boulimie associée à un trouble dépressif.

Ces troubles du comportement alimentaire ont réapparu à l'âge adulte et la prescription d'aripiprazole a été décidée en raison de nombreuses cognitions anorexiques et de pensées intrusives persistantes. La dose initiale à 2mg/jour est augmentée à 5mg/jour devant l'aggravation des compulsions alimentaires et des idées obsédantes de boulimie à J7. L'aripiprazole a été arrêté à J14 suite à une aggravation du trouble du contrôle des impulsions.

### Notre commentaire :

Le système dopaminergique mésocorticolimbique est impliqué dans de nombreuses fonctions telles que la motivation, la prise de décision, le contrôle moteur et le renforcement.

Si habituellement, l'ingestion alimentaire est reliée à une notion de plaisir et génère une augmentation de la synthèse de dopamine et une stimulation du système mésocorticolimbique, ce n'est pas le cas chez l'anorexique.

**Plusieurs auteurs suggèrent une fluctuation des taux de dopamine au cours de l'anorexie :**

Au stade initial, la perte de poids résultant d'une restriction calorique déclencherait une augmentation de la signalisation de la dopamine mésencéphalique, amplifiée lorsque l'activité physique est importante (hyperdopaminergie).

A un stade plus avancé, la spirale ascendante de la dopamine s'effondrerait suite à une restriction calorique prolongée. Cela induirait une hypodopaminergie avec une surexpression et une augmentation de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques. Il en résulterait un déficit basal en dopamine et une hypersensibilité de ces récepteurs aux libérations phasiques de dopamine.

Cette hypothèse mécanistique permettrait d'expliquer le tableau clinique présenté par notre patiente à l'introduction d'aripiprazole. L'aggravation rapide des compulsions alimentaires après l'augmentation posologique suggère un effet possiblement lié à la modulation dopaminergique.

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'aripiprazole, un antipsychotique agoniste partiel dopaminergique permettrait de corriger le faible taux basal de dopamine grâce à ses propriétés agonistes, tandis que l'activation réduite (agoniste partiel) atténuerait les réponses hypersensibilisées aux pics de dopamine. En effet, un agoniste partiel active les récepteurs dopaminergiques mais avec un effet plafonné, ce qui peut théoriquement corriger un déficit sans provoquer une stimulation excessive.

Bien que des résultats positifs sur les comportements alimentaires obsessionnels et inappropriés ainsi que sur l'IMC aient été rapportés lors de l'utilisation de l'aripiprazole dans l'anorexie mentale, ces résultats reposent sur des case reports ou sur des études présentant des biais importants (biais de publication, petite taille des échantillons ou absence de randomisation ou d'insu dans les études rapportées).

A l'inverse, des cas de patients présentant des problèmes pathologiques de jeu, d'hypersexualité, de symptômes obsessionnels-compulsifs et d'autres comportements impulsifs et/ou compulsifs ont été rapportés suite à l'administration d'aripiprazole et/ou à une augmentation de la posologie dans d'autres indications.

Le cas présent illustre l'intérêt mais aussi les limites de l'aripiprazole dans ce contexte, l'équilibre entre amélioration cognitive et aggravation comportementale restant difficile à anticiper.

### Références bibliographiques :

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4818794/>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8787068/>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7752603/>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-024-06529-5>

<https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/pathological-gambling-and-the-treatment-of-psychosis-with-aripiprazole-case-reports/3766121A76931F638482AB53576FE4F4>

# INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



## Injections illégales de toxine botulinique : alerte sur les risques graves

Des cas récents de botulisme sévère ont été signalés après des injections illégales de toxine botulinique réalisées par des personnes non habilitées. La toxine botulinique, neurotoxine utilisée en médecine esthétique et neurologique, peut entraîner une maladie grave potentiellement mortelle si elle est mal administrée ou issue de produits non autorisés. Les injections doivent être faites uniquement par des médecins habilités avec des médicaments autorisés.

Des signes doivent alerter : intervenants sans qualification médicale, injections à domicile ou en instituts de beauté, promesses irréalistes, promotions sur réseaux sociaux, tarifs anormalement bas, vente en ligne. Les pratiques hors cadre médical exposent à des risques majeurs : botulisme, paralysie, troubles respiratoires, infections ou décès.

<https://ansm.sante.fr/actualites/injections-illegales-de-toxine-botulinique-ne-mettez-pas-en-danger-votre-sante>

## Paracétamol et grossesse : absence de lien démonstré avec l'autisme

Les données disponibles ne montrent aucun lien entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et l'autisme. Les études menées, dont l'examen de l'EMA en 2019, n'ont pas établi de risque sur le développement neurologique de l'enfant. Le paracétamol reste le traitement de référence pour la fièvre et les douleurs légères à modérées chez la femme enceinte, à la dose efficace la plus faible et pour la durée la plus courte. L'automédication est déconseillée. Nous rappelons par ailleurs que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'ibuprofène ou l'aspirine à plus de 100 mg/jour, sont contre-indiqués dès le 6<sup>e</sup> mois de grossesse, même en prise ponctuelle, en raison de risques fœtaux graves.

<https://ansm.sante.fr/actualites/il-nexiste-pas-de-lien-demonstre-entre-le-paracetamol-et-lautisme>

## Sonovue : vigilance renforcée face aux réactions allergiques graves

Sonovue® (hexafluorure de soufre) peut provoquer des réactions allergiques rares mais parfois extrêmement graves, dès la première exposition ou lors d'une exposition ultérieure. Elles se manifestent par des difficultés à respirer, un gonflement du visage ou de la gorge, des éruptions sur la peau, une sensation de malaise voire une perte de connaissance (choc anaphylactique). Le risque est accru chez les patients allergiques au principe actif ou ses excipients tel que le macrogol, ainsi que chez ceux présentant des pathologies cardiaques ou pulmonaires, en particulier lors d'épreuves d'effort. L'examen doit être justifié lorsque l'échographie classique est insuffisante. Une évaluation du rapport bénéfice/risque, la vérification des traitements personnels (notamment bêtabloquants) et une surveillance étroite pendant et après l'administration sont indispensables.

<https://ansm.sante.fr/actualites/sonovue-et-risque-de-reactions-allergiques-graves-rappel-des-precautions-a-prendre-avec-ce-produit-de-contraste>

## Amphotéricine B : risques graves liés à la confusion entre Ambisome® liposomal et Fungizone® injectable

Des erreurs d'administration ont été signalées lorsque Fungizone® 50 mg a été administré à la place d'Ambisome® liposomal 50 mg. Ces confusions entraînent un surdosage en amphotéricine B pouvant provoquer des atteintes cardiaques et rénales sévères, parfois mortelles. Les formulations, posologies et protocoles de perfusion sont très différents. Il est crucial de vérifier à chaque étape – prescription, dispensation, préparation et administration – la spécialité exacte prescrite. La mention « liposomal » doit être clairement indiquée pour Ambisome®. Les logiciels d'aide à la prescription doivent différencier les deux produits.

<https://ansm.sante.fr/actualites/les-antifongiques-ambisome-liposomal-50-mg-et-fungizone-50-mg-injectable-ne-sont-pas-interchangeables>

## Crysvita® (burosumab) – Risque d'hypercalcémie sévère

Crysvita® est indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée au chromosome X et de l'ostéomalacie oncogénique chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Des cas d'augmentation du calcium sérique, y compris d'hypercalcémie sévère et d'élévation de la PTH, ont été rapportés, notamment chez les patients atteints d'hyperparathyroïdisme tertiaire. Le traitement ne doit pas être initié ou poursuivi en cas d'hypercalcémie non corrigée. Les facteurs aggravants incluent immobilisation prolongée, déshydratation, hypervitaminose D et insuffisance rénale. La surveillance doit comporter un dosage régulier du calcium et de la PTH, avant et après l'initiation du traitement, puis tous les 3 à 6 mois selon l'âge.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/crysvita-burosumab-risque-dhypercalcemie-severe>



## Nicorandil : rappel sur le risque d'ulcérations et les interactions à risque

Le nicorandil, indiqué dans l'angor stable, expose à des ulcérations potentiellement graves pouvant toucher peau, muqueuses et œil. Elles peuvent survenir peu après l'instauration ou plusieurs années plus tard et entraîner traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement en cas de signes évocateurs. Le patient devra consulter un cardiologue pour une réévaluation de la prise en charge de son angor. L'association avec aspirine, AINS ou corticoides augmente le risque d'ulcérations et d'hémorragies et doit être évitée. Dans le cadre de la prévention cardiovasculaire, un relai de l'aspirine vers un autre antiagrégant plaquettaire doit être initié si nécessaire.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicament-a-base-de-nicorandil-rappel-sur-le-risque-dulcerations-les-interactions-medicamenteuses-avec-les-ains-laspirine-et-les-corticoides-et-larret-du-traitement-en-cas-de-signes-evocateurs>

## Vaccination VRS pendant la grossesse : confirmation de la sécurité d'Abrysvo®

Abrysvo® est un vaccin administré aux femmes enceintes et destiné à protéger les nourrissons contre le virus respiratoire syncytial (VRS), principal responsable des bronchiolites.

Une étude d'EPI-PHARE menée sur 29 000 femmes enceintes vaccinées entre septembre 2024 et janvier 2025 confirme l'absence de risque accru de complications graves maternelles ou fœtales lorsque le vaccin est administré entre 32 et 36 SA, conformément aux recommandations. Aucun excès de prématurité, d'enfant mort-né, de faible poids, d'hémorragie du post-partum ou d'événements cardiovasculaires n'a été observé. Une légère hausse du risque de prématurité ne peut être exclue pour les femmes vaccinées avant 32 SA, nécessitant une vigilance. Ces résultats confirment les données des essais cliniques.

<https://ansm.sante.fr/actualites/vaccination-contre-le-vrs-pendant-la-grossesse-une-etude-depi-phare-confirme-la-securite-maternelle-et-foetale-du-vaccin-abrysvo>

## Sécurité d'usage des colorants au bloc opératoire : éviter les confusions

Des erreurs d'identification de colorants ont entraîné plusieurs cas d'allergies graves, parfois mortelles. Chaque colorant possède des indications et voies d'administration spécifiques : le bleu paté repère les artères et ganglions sentinelles (sous-cutané ou intra-artériel), le bleu de méthylène sert en chirurgie vasculaire, oncologie et urologie (local, intravésical, rectal, intra-utérin), le vert d'indocyanine est utilisé en oncologie, ophtalmologie, hépatologie et cardiologie (intraveineux ou sous-cutané), et le carmin d'indigo en urologie et gastro-entérologie (intraveineux ou pulvérisation locale). Un tableau récapitulatif des huit colorants principaux sera diffusé et affiché dans les blocs pour sécuriser leur utilisation.

<https://ansm.sante.fr/actualites/erreurs-didentification-de-colorants-utilises-au-bloc-operatoire-des-rappels-et-un-poster-pour-securiser-leur-administration>

## Dossiers complexes, polymédication : sollicitez un avis spécialisé pour vos patients

Le CRPV de Nice renforce son offre de soins pour les confrères du 06, 83, et 05, avec la mise en place au CHU de Nice d'une **Consultation de Pharmacologie Clinique** par le Dr Alexandre Gérard, médecin néphrologue et pharmacologue clinicien.

Cette consultation permet d'accompagner vos patients en réalisant un point complet sur leur traitement, notamment pour :

- ✓ l'investigation d'**effets indésirables** complexes ou graves,
- ✓ la **conciliation médicamenteuse**, la gestion des **interactions**, et l'accompagnement à la **déprescription** (polymédication, sujets âgés),
- ✓ la stratégie d'**adaptation posologique** en contexte d'insuffisance rénale, ou chez les patients fragiles.

Les demandes peuvent être adressées par mail à [pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

NB : ne concerne pas l'addiction médicamenteuse et les sevrages en situation d'abus.





## *Déclarez-nous vos effets indésirables*

Portail de signalement des événements sanitaires indésirables

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

### Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de  
Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

#### **NICE : 05, 06 et 83**

HÔPITAL DE CIMIEZ

📍 4 avenue Victoria, BP1179 - 06003 NICE CEDEX 1

☎ 04.92.03.47.08

☎ 04.92.03.47.09

✉ [pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

🌐 <https://www.pharmacovigilance-nice.fr/>

🐦 <https://twitter.com/PharmacoNice>

🦋 <https://bsky.app/profile/pharmaconice.bsky.social>  
(Bluesky)

#### **MARSEILLE : 04, 2A, 2B, 13 et 84**

HÔPITAL STE MARGUERITE

📍 270 bd de Ste Marguerite - 13274 MARSEILLE CEDEX 09

☎ 04.91.74.50.46 ou 04.91.74.50.47

☎ 04.91.74.07.80

✉ [pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)

🐦 <https://twitter.com/PharmacoClin13>

