



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Allergie croisée
entre sulfamides
antibactériens et
non antibactériens

P.2

Lithium et rein

P.4

Angioédèmes
bradykiniques :
les sartans hors de
cause

P.6

On a lu pour vous :
« Pharmacologix »

P.8

Paracétamol et
grossesse :
La science contre
la rumeur !

P.9

Colite sous
ocrélizumab, un
effet indésirable
méconnu

P.9

L'énigme de la pharmacovigilance

Dr Nassir Mirfendereski, Centre de Pharmacovigilance de Poitiers

Une patiente dans la trentaine se plaint d'une transpiration excessive depuis février 2025 : elle a des sueurs nocturnes excessives sur tout le corps 5 à 6 fois par semaine l'obligeant à changer de pyjama et de draps. Elle ne présente pas de fièvre associée.

Le bilan biologique (ionogramme, fonction rénale, NFS) réalisé ne montre pas d'anomalie. Pas de syndrome inflammatoire, la TSH est normale. Pas d'infection concomitante retrouvée. Pas d'antécédent familial de transpiration excessive. Elle consulte à plusieurs reprises son médecin traitant qui évoque une hyperhidrose.

Elle a comme traitement de la venlafaxine 75 mg par jour qui lui a été prescrite depuis janvier pour un syndrome anxio-dépressif, associé à 0,5 mg par jour d'alprazolam.

Que pensez-vous des symptômes présentés par la patiente et des étiologies possibles ?

Allergie croisée entre sulfamides antibactériens et non antibactériens

Dr Sylvie Favrelière, Dr Julien Mahé, Centre de Pharmacovigilance de Poitiers

En pratique clinique, la question de l'allergie croisée entre sulfamides dits antibactériens et les autres molécules contenant un groupement sulfamide est fréquente. Cette problématique impacte directement la prise en charge médicamenteuse, notamment chez des patients « étiquetés » allergiques aux sulfamides.

Définition et classification

Le terme « sulfamide » regroupe une vaste famille de molécules partageant une fonction sulfamide ($-SO_2NH_2$). Parmi elles, on distingue classiquement les sulfamides antibactériens, les sulfamides hypoglycémiants et les sulfamides diurétiques. Outre ces principaux groupes, d'autres sulfamides à activités thérapeutiques diverses peuvent aussi être cités (Tableau 1).

Tableau 1 : Médicaments Sulfamides disponibles en France (Liste non exhaustive)

Sulfamides antibactériens	Sulfaméthoxazole*, Sulfadiazine*, Sulfasalazine* (médicament non antibactérien mais dont le métabolite, la Sulfapyridine a des propriétés antibactériennes)
Sulfamides hypoglycémiants	Glibenclamide, Gliclazide, Glimépiride, Glipizide
Sulfamides diurétiques	Hydrochlorothiazide, Furosémide, Bumétanide, Acétazolamide, Diazoxide, Indapamide
Autres sulfamides	Tamsulosine, Sotalol, Topiramate, Zonisamide, Célécoxib, Sumatriptan, Naratriptan, Rosuvastatine, Sildénafil, Sulpiride, Vémurafénib, Dabrafénib, Fédratinib, Tianeptine, Bosentan, Tipranavir, Amprénavir*, Fosamprénavir*, Darunavir*

* Structure chimique contenant une fonction amine aromatique.

Mécanismes de l'allergie

Tous les sulfamides ont en commun un groupement sulfamide ou sulfonamide (NH_2-SO_4). Les sulfamides antibactériens partagent des éléments structuraux spécifiques à savoir un noyau azoté hétérocyclique en position N1 et une fonction amine aromatique en position N4, responsable de l'action antibiotique en raison de la similitude avec l'acide p-aminobenzoïque nécessaire à la synthèse microbienne de l'acide dihydrofolique (cf. Figure 1) (1).

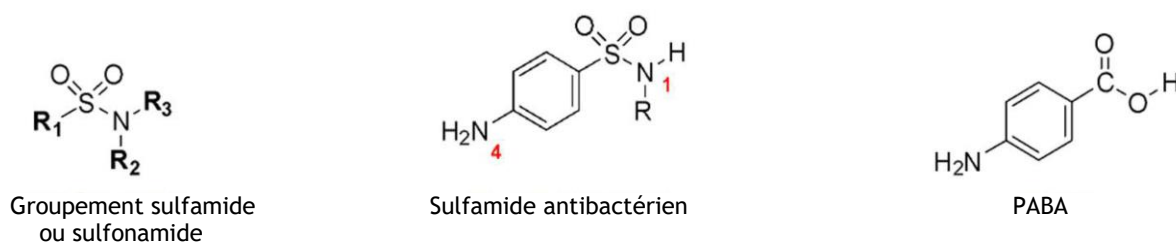


Fig 1 : Structures chimiques du groupement sulfamide ou sulfonamide, des sulfamides antibactériens et du PABA (adapté de : Giles A *et al.* Sulfonamide Allergies. Pharmacy (Basel). 2019;7(3):132)

Pour les réactions allergiques immédiates, ce n'est pas le groupement sulfamide qui est reconnu par les IgE mais les épitopes en N1 (2). Pour les réactions d'hypersensibilité retardée, ce sont des métabolites réactifs, générés notamment par la transformation N4-hydroxylée, qui peuvent agir comme haptènes (2). Les sulfamides « non antibactériens » ne possèdent généralement pas ces caractéristiques structurales, hormis certains antiviraux (Table 1), et sont donc considérés à faible risque de réaction allergique croisée. Notons que la benzocaïne, la dapsone, l'acébutolol et le procainamide sont des médicaments qui contiennent un groupe arylamine ressemblant à la substitution N4, mais dépourvus de la fraction sulfonamide ; plusieurs de ces médicaments comportent un avertissement d'administration chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux sulfamides sans qu'aucune preuve ne permette de confirmer ou d'infirmer une réactivité croisée entre ces médicaments et les sulfamides antibactériens (3).

Données épidémiologiques

Les données actuelles soutiennent que la grande majorité des sulfamides non antibactériens peut être prescrite chez les patients ayant présenté une allergie à un sulfamide antibactérien. Plusieurs travaux épidémiologiques montrent l'absence de réaction croisée significative entre ces deux familles. En particulier, une étude rétrospective ayant inclus plus de 20 000 patients a démontré que le risque de réaction allergique à un sulfamide « non antibactérien » (e.g. furosémide, thiazidiques, sulfamides hypoglycémiants) chez des patients ayant eu une allergie documentée à un sulfamide antibactérien est très faible (2,8 fois plus fréquent que dans la population sans allergie, mais bien moins élevé que le risque observé pour d'autres familles comme les pénicillines) (4). Ces résultats soulignent une prédisposition individuelle aux réactions médicamenteuses, plus qu'un véritable mécanisme de réaction croisée immunologique directe entre ces classes.

En pratique, chez un patient allergique à un sulfamide antibactérien, il n'existe pas de justification scientifique pour contre-indiquer systématiquement un sulfamide non antibactérien sauf la sulfasalazine. Toutefois, chez les patients ayant des réactions cutanées graves (e.g. Stevens-Johnson, DRESS), une éviction élargie peut être discutée par précaution mais cela ne repose pas sur des données solides à ce jour. En cas de doute ou de besoin impératif, une évaluation allergologique individualisée est recommandée.

Messages clés

- **Le risque de réaction croisée entre sulfamides antibactériens et non antibactériens est extrêmement faible dans la grande majorité des cas ;**
- **Ne pas évincer injustement des familles thérapeutiques utiles à partir d'une simple étiquette « allergie aux sulfamides » ;**
- **Restez vigilants chez les patients ayant des antécédents de réactions graves et privilégiez une approche individualisée.**

Références :

- (1) Giles A *et al.* Sulfonamide Allergies. Pharmacy (Basel). 2019
- (2) Khan DA *et al.* Sulfonamide Hypersensitivity: Fact and Fiction. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(7):2116-23.
- (3) Brackett CC *et al.* Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. Pharmacotherapy. 2004;24(7):856-70.
- (4) Strom BL *et al.* Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. N Engl J Med. 2003;349(17):1628-35.

Lithium et rein

Dr Maxime Demourgues, Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux

Le lithium demeure un traitement majeur du trouble bipolaire (1). De plus, ses possibles effets préventifs vis-à-vis de la démence suscitent actuellement un intérêt croissant (2-4). Pourtant, son utilisation en psychiatrie a diminué ces dernières années dans de nombreux pays occidentaux, en grande partie par crainte de ses effets indésirables (5-6). Parmi ceux-ci, la néphrotoxicité – pourtant bien connue et documentée – occupe une place centrale. Nous résumons ici en trois points essentiels les relations entre lithium et rein :

- **La déshydratation** : de nombreux facteurs peuvent contribuer à la déshydratation (forte chaleur, exercice physique intense, pertes digestives, diurétiques, etc.), en plus du syndrome polyuropolydipsique induit par le lithium (7). Ce dernier suit la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné proximal du néphron. Ainsi, lors d'une déshydratation, la réabsorption accrue du sodium pour « garder l'eau » augmente la lithémie et le risque d'intoxication. Outre l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle liée à la déshydratation, le lithium peut aggraver l'insuffisance rénale en cas de surdosage massif. Dans ces situations, l'arrêt temporaire du lithium et la réhydratation sont essentiels.

- **La polydipsie et le diabète insipide néphrogénique** : la polydipsie est un des effets indésirables les plus fréquents du lithium (8). Le syndrome polyuropolydipsique associe une polyurie >3 L/24 h liée à un déficit partiel de concentration des urines.

Le diabète insipide néphrogénique (DIN) résulte d'une incapacité à concentrer les urines malgré une sécrétion normale d'ADH, probablement par inhibition par le lithium de sa cascade de signalisation. Il toucherait 20 à 40 % des patients dans les semaines suivant l'instauration du lithium (9), et son incidence augmenterait avec la durée d'exposition au lithium. Cliniquement, le diabète insipide associe une polyurie massive avec une osmolarité urinaire basse (< 300 mOsm/kg) malgré une osmolarité plasmatique normale ou élevée (> 300 mOsm/kg), et surtout une absence d'augmentation de l'osmolarité urinaire après au moins 8 heures de restriction hydrique (10). Dans le cas inverse, il s'agit d'une polydipsie primitive (ou potomanie), également fréquente en psychiatrie. Le diagnostic de DIN est finalement posé si l'osmolarité urinaire ne s'améliore pas d'au moins 50 % sous desmopressine (analogue de l'ADH), à l'inverse du diabète insipide central. Le DIN est généralement réversible en cas d'arrêt précoce du lithium, mais peut devenir irréversible après une exposition prolongée.

En cas de survenue de polydipsie DIN, l'arrêt du lithium n'est pas recommandé compte tenu de son bénéfice psychiatrique. L'amiloride, un diurétique hyperkaliémiant inhibiteur du canal sodium situé au pôle apical des cellules épithéliales, ENaC (*Epithelial Na Channel*), réduit efficacement la polyurie et la polydipsie (dès la posologie initiale de 5 mg × 2/j) (11). Viser la lithémie minimale efficace en une prise LP le soir peut être utile (11). Les apports en osmoles (apports alimentaires en sel, protéines, principalement) doivent être limités si nécessaire, mais l'eau ne doit jamais être restreinte.

- **La néphrotoxicité** : le lithium s'accumule dans les cellules du tube collecteur via le canal ENaC et n'est pas facilement éliminé, entraînant une néphrotoxicité dose- et temps-dépendante. La perte moyenne de débit de filtration glomérulaire (DFG) serait de 2 à 3 mL/min/an (12). Typiquement, l'insuffisance rénale chronique se manifeste par une néphrite interstitielle chronique (13), avec protéinurie faible (< 0,5-1 g/j), absence d'hématurie et HTA tardive ; la néphropathie glomérulaire est plus rare. Les facteurs de risque incluent la durée et la dose cumulée de lithium, un DFG initial bas, un épisode d'effet indésirable rénal lié au lithium antérieur, l'âge avancé et le sexe féminin (13).

L'arrêt du lithium est rarement indiqué lorsque le DFG < 40 mL/min, en raison de la faible réversibilité de l'insuffisance rénale chronique après l'arrêt du traitement (12). De plus, le risque de décès par suicide est probablement bien supérieur au risque rénal (14). L'amiloride a un bénéfice théorique mais non démontré. Viser la lithémie minimale efficace en une prise LP le soir peut être utile (11). La contre-indication des AINS doit être scrupuleusement respectée. L'utilisation de diurétiques, IEC, sartans doit être prudente. Une surveillance plus rapprochée de la créatininémie et de la lithémie est également à planifier.

En cas de déclin rapide du DFG (> 4-5 mL/min/an) ou de polyurie invalidante, une orientation vers un néphrologue s'impose. Le bilan rénal initial comprend créatininémie, protéinurie, ECBU et imagerie des voies excrétrices.

Si la toxicité rénale du lithium peut sembler préoccupante, un suivi étroit permet d'anticiper et de limiter ces complications. Une étude observationnelle publiée en février 2025 dans *The Lancet Psychiatry* a notamment montré que, parmi les traitements médicamenteux du trouble bipolaire, le lithium était celui le moins associé aux hospitalisations pour causes non psychiatriques (15).

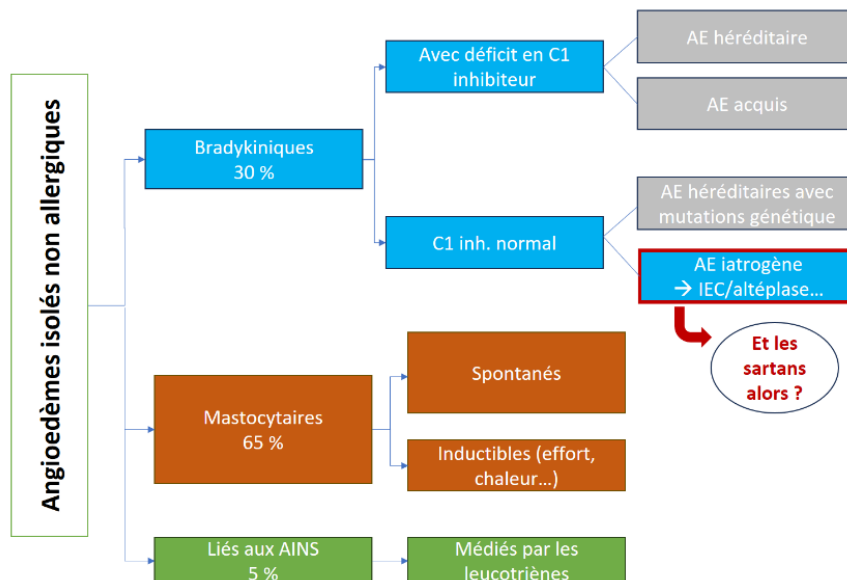
Références :

- (1) Keramatian K *et al.* The CANMAT and ISBD Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder: Summary and a 2023 Update of Evidence. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2023;21(4):344-53.
- (2) Aron L *et al.* Lithium deficiency and the onset of Alzheimer's disease. *Nature*. 2025;645(8081):712-21.
- (3) Terao I *et al.* Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2024;94:102203.
- (4) Lu Q *et al.* Lithium Therapy's Potential to Lower Dementia Risk and the Prevalence of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Eur Neurol*. 2024;87(2):93-104.
- (5) Pérez de Mendiola X *et al.* Overview of lithium's use: a nationwide survey. *Int J Bipolar Disord*. 2021;9(1):10.
- (6) Rhee TG *et al.* 20-Year Trends in the Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder by Psychiatrists in Outpatient Care Settings. *Am J Psychiatry*. 2020;177(8):706-15.
- (7) Hedy SA *et al.* Lithium Toxicity. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499992/>
- (8) Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4(1):27.
- (9) Oliveira JL *et al.* Lithium nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(5):600-6.
- (10) Kotagiri R *et al.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562251/>
- (11) Schoot TS *et al.* Systematic review and practical guideline for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;31:16-32.
- (12) Presne C *et al.* Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int*. 2003;64(2):585-92.
- (13) Davis J *et al.* Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):305.
- (14) Baldessarini RJ *et al.* Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 2:77-84; discussion: 111-6.
- (15) Ermis C *et al.* Real-world effectiveness of pharmacological maintenance treatment of bipolar depression: a within-subject analysis in a Swedish nationwide cohort. *Lancet Psychiatry*. 2025;12(3):198-207.

Angioédèmes bradykiniques : les sartans hors de cause

Dr Hélène Géniaux, Centre de Pharmacovigilance de Limoges

Les **angioédèmes isolés non allergiques** représentent un enjeu diagnostique et thérapeutique important.



Crédit : Pr Laurence Bouillet

Parmi les causes médicamenteuses, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) exposent à un risque avéré d'**angioédèmes (AE) à la bradykinine**, parfois **sévères voire fatals**. L'incidence de cet effet indésirable varie selon les publications entre 0,3 et 1,5 % (1). Au vu du nombre important de patients traités en France par IEC, on estime que cela représenterait un peu plus de 5000 cas/an. Des facteurs de risques comme le genre féminin, un âge supérieur à 65 ans, une peau de couleur noire, les patients fumeurs ou qui toussent sous IEC ont été identifiés. Des facteurs génétiques ont aussi été récemment identifiés (gène du récepteur B2 à la bradykinine, gène du facteur V, etc.) (2). L'association d'un IEC à d'autres médicaments comme les inhibiteurs de mTOR (évérolimus) et les gliptines augmente également le risque d'AE (3,4).

Le **diagnostic d'AE aux IEC** est capital car il conditionne la prise en charge du patient : l'absence d'arrêt **peut mettre en jeu le pronostic vital des patients** (des cas fatals ont été rapportés), et, *a contrario*, un diagnostic erroné avec arrêt à tort, peut être préjudiciable sur le plan cardiovasculaire. Deux éléments sont indispensables pour confirmer le diagnostic d'AE bradykinique sous IEC : 1) l'absence d'AE avant l'introduction de l'IEC ; 2) un recul de 6 à 12 mois après l'arrêt de l'IEC avec absence de récurrence. Notons que le risque de récurrence après l'arrêt, persisterait au cours du 1^{er} mois après arrêt, et non plus pendant 6 mois comme on le pensait (5).

Quid des sartans ? Exposent-ils au même risque ? Peuvent-ils être prescrits sans risque comme alternative ?

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartans) sont souvent présentés comme capables d'induire des AE bradykiniques et leur usage souvent déconseillé chez des patients ayant un antécédent d'AE, sur la base de quelques publications d'AE sous sartans, de récurrence d'AE lors de switch IEC/sartan et d'une étude de 2005 retrouvant une augmentation des concentrations de bradykinine sous losartan (6,7).

Ce risque semble **désormais démenti par différentes études robustes** (cohorte rétrospective, méta-analyse) qui réfutent le lien supposé entre sartans et angioédèmes bradykiniques et retrouvent un risque d'AE avec les sartans comparable à celui observé sous placebo ou bêtabloquants (1,8).

Une étude de cohorte danoise de 2018 a **évalué la sécurité d'un sartan après un AE aux IEC** (9). Dans cette étude, 1 106 024 utilisateurs d'IEC ont été identifiés, dont 5 507 (0,5 %) avaient développé un AE sous IEC. Le risque de récurrence était le plus élevé chez les patients poursuivant les IEC (HR ajusté : 1,45 ; IC 95 % : 1,19-1,78). En revanche, **une association inverse a été observée entre l'utilisation des sartans et l'AE** (HR ajusté : 0,39 ; IC 95 % : 0,30-0,51) par rapport aux autres antihypertenseurs (HR ajustés entre 0,77 et 0,97).

Enfin, dans une publication de 2023 (10), 93 patients ayant présenté un AE sans urticaire, non répondeurs aux antihistaminiques et sans déficit en C1 inhibiteur, ont été suivis après l'arrêt des IEC/ARA II pendant au moins 6 mois. Après l'arrêt du traitement, 41 % des patients ont présenté une récurrence d'AE ou le développement d'urticaire faisant conclure aux auteurs qu'il s'agissait d'un **sur-diagnostic initial et qu'il s'agissait en réalité d'un angioedème mastocytaire et non bradykinique**.

Actuellement, les recommandations conjointes de 2022 du Collège américain de cardiologie (American College of Cardiology, ACC) et de l'Association américaine du cœur (American Heart Association, AHA) pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque précisent que **les sartans peuvent être utilisés comme alternative aux IEC en cas de toux intolérable ou d'angioedème** (11). Quant au CREAK (Centre de Référence des Angioedèmes), il ne préconise plus l'arrêt des sartans en cas d'AE récidivants mais les considère plutôt comme des angioedèmes mastocytaires spontanés, nécessitant des posologies plus élevées d'antihistaminique entre 2 et 4 comprimés/j (comme dans l'urticaire chronique).

N'hésitez pas à solliciter votre CRPV en cas de suspicion d'AE à la bradykinine iatrogène. Un avis au CREAK est également possible creak@chu-grenoble.fr ou par téléphone 24h/24 pour les cas urgents ([astreinte](#)).

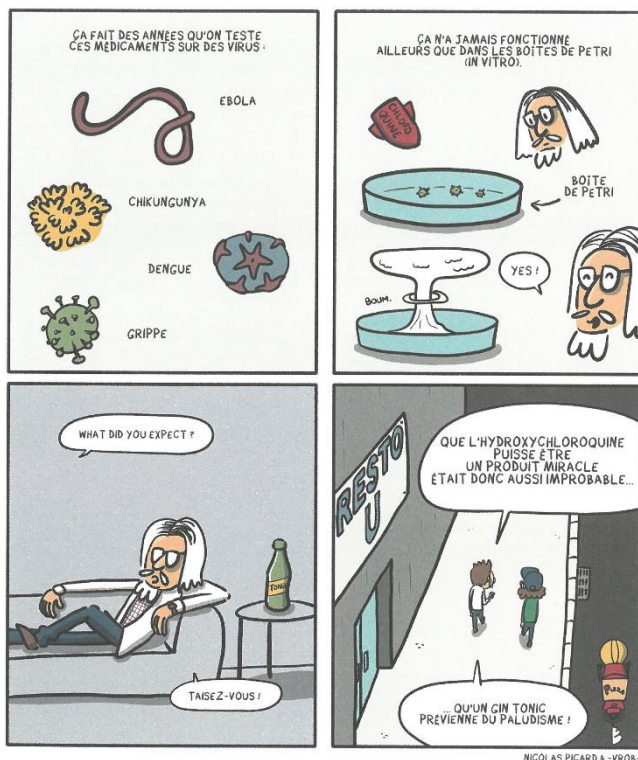
Références :

- (1) Makani H *et al.* Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):383-91.
- (2) Mathey CM *et al.* Meta-analysis of ACE inhibitor-induced angioedema identifies novel risk locus. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 ;153(4):1073-82.
- (3) Brown NJ *et al.* Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension.* 2009;54(3):516-23.
- (4) Duerr M *et al.* Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):703-8.
- (5) Bocquet A *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: Proposal for a diagnostic score. *World Allergy Organ J.* 2025 ;18(3):101037.
- (6) Campbell DJ *et al.* Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation.* 2005 ;111(3):315-20.
- (7) Van Rijnsoever EW *et al.* Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med.* 1998;158(18):2063-5.
- (8) Toh S *et al.* Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med.* 2012;172(20):1582-9.
- (9) Rasmussen E *et al.* Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors - a nationwide registry-based cohort study. *J Intern Med.* 2019;285(5):553-61.
- (10) Douillard M *et al.* Over diagnosis of bradykinin angioedema in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers *World Allergy Organization Journal*; 2023;16(8):100809.
- (11) ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 ;145(18):e895-e1032.

On a lu pour vous : « Pharmacologix »

Dr Hélène Géniaux, Centre de Pharmacovigilance de Limoges

PHARMACOLOGIX



Vous cherchez un remède à la morosité sans effets indésirables ? Un concentré de plaisir sans culpabilité ?

Essayez [Pharmacologix](#), la BD qui réussit l'improbable : faire aimer la pharmacologie aux plus réticents. Si si, promis !

Fruit de la collaboration entre **Nicolas Picard**, professeur de pharmacologie à Limoges, et **VROB**, auteur, illustrateur... et pharmacien, l'ouvrage marie histoire du médicament, bases de pharmacologie et humour graphique. On y croise autant de découvertes scientifiques que de clins d'œil à la pop culture : l'origine du Gardéna[®], Fleming et sa pénicilline (merci les vacances), le pamplemousse qui fait passer votre statine du côté obscur, le réglisse qui titille la tension de votre grand-père, et même les confessions d'un fromage coupable (le fameux « *cheese effect* »).

Les illustrations de VROB sont plus qu'un simple décor : couleurs vives, lignes nettes et références visuelles truffées de cinéma et de télévision structurent l'information et facilitent sa mémorisation. Ce style pop et dynamique attire l'œil, hiérarchise les

messages et transforme des concepts complexes en images accessibles.

Le propos est à la fois didactique et ludique : on apprend sans s'en rendre compte, porté par le rythme et l'humour des auteurs. Le seul risque ? Vouloir le relire. Ou courir chez votre libraire préféré pour acheter [le tome 2](#) (sorti le 4 septembre 2025), plus pédagogique encore, façon cahier de vacances, avec cas cliniques, QCM et toujours le même humour visuel.

S'il fallait un petit bémol : l'absence des solutions à la fin, comme pour les mots croisés, qui laisse un doute sur toutes les références à la pop culture que VROB a glissées. Mais après tout, c'est aussi une excuse pour recommencer la lecture...

Un incontournable pour tous les amateurs d'histoire et science du médicament, jeunes ou moins jeunes, étudiants en santé... ou simples curieux. Bref : tous lecteurs, sans ordonnance, mais avec risque d'accoutumance.

Paracétamol et grossesse : la science contre la rumeur !

Dr Hélène Géniaux, Centre de Pharmacovigilance de Limoges

Certaines déclarations médiatisées ont récemment ravivé la controverse autour d'un lien supposé entre la consommation de paracétamol pendant la grossesse et le risque d'autisme chez l'enfant. À ce jour, **aucune donnée scientifique solide n'établit un lien de causalité** entre la prise de paracétamol au cours de la grossesse et la survenue de troubles du spectre autistique chez l'enfant à naître.

Le [pharmacofact](#) disponible sur le site de la SFPT propose un **décryptage scientifique des études à l'origine de ces affirmations médiatiques**, en mettant en évidence leurs limites méthodologiques. Une analyse critique essentielle pour replacer le débat sur le terrain des faits et éviter que des inquiétudes infondées ne prennent le pas sur les preuves scientifiques.

Le paracétamol reste, selon les données actuelles, le médicament de première intention pour soulager la fièvre ou la douleur au cours de la grossesse. À l'inverse, les alternatives comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens présentent des risques bien documentés et comportent des contre-indications pendant la grossesse.

➔ Lire l'analyse complète sur le blog *Pharmacofact* de la SFPT : [Paracétamol au cours de la grossesse et risque d'autisme chez l'enfant à naître](#)

Colite sous ocrélizumab, un effet indésirable méconnu

Article proposé par nos collègues du CRPV d'Angers

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). Une alerte de pharmacovigilance a été lancée par la France en 2018 concernant les effets indésirables à type de colites.

Plusieurs **cas de colites associées à l'ocrélizumab** ont été déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ou publiés dans la littérature (1-18). 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 cas déclarés aux CRPV et publiés dans 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 rechallenge positif et négatif 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) (11).

Concernant le mécanisme physiopathologique, plusieurs auteurs (4,5,8,10,14,19) 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 sécrétoires IgA et IgM, essentielles au maintien de l'intégrité de la barrière muqueuse. La déplétion en lymphocytes B induite par l'ocrelizumab pourrait donc compromettre cette fonction protectrice.

Par ailleurs, Mehta *et al.* (8) 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 B pourrait perturber cette régulation, entraînant une augmentation des réponses inflammatoires et une infiltration accrue des lymphocytes T dans la muqueuse colique. Carballo-Folgosó *et al.* (14) 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 (20-24) (effet indésirable non mentionné dans leur RCP ; mais des perforations coliques sont mentionnées pour le rituximab). De plus, certains pays comme la Suisse, l'Australie et les États-Unis ont déjà ajouté les colites parmi les effets indésirables dans le RCP des spécialités d'ocrelizumab (25-27).

La problématique des colites sous ocrelizumab est en cours d'analyse au niveau européen, les éléments revus à ce jour par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA (Agence européenne des médicaments) n'ayant pas permis de confirmer l'existence d'un lien de causalité.

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

Références :

- (1) Vodă IM, *et al.* Ocrelizumab-induced colitis—critical review and case series from a Romanian cohort of MS patients. *Front Neurol.* 2025;16:1530438.
- (2) Vigilante N, *et al.* Two Cases of Acute Diverticulitis Following Ocrelizumab Infusion in Patients With Multiple Sclerosis. *Cureus.* 2024;16(1):e52032.
- (3) Tolaymat S, *et al.* Anti-CD20 monoclonal antibody (mAb) therapy and colitis: A case series and review. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;75:104763.
- (4) Sunjaya DB, *et al.* First Case of Refractory Colitis Caused by Ocrelizumab. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(6):e49.
- (5) Shah J, *et al.* Severe Ocrelizumab-Induced Enterocolitis Treated Successfully With Ustekinumab. *ACG Case Reports Journal.* 2022;9(1):e00742.
- (6) Akram A, *et al.* P096: De novo colitis after ocrelizumab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26(Suppl. 1): S1.
- (7) Tuqan W, *et al.* S1766 ocrelizumab induced colitis: A case report. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: S913.
- (8) Mehta DG, *et al.* Perforated diverticulitis associated with ocrelizumab infusion. *Neuroimmunology Reports.* 2021;1:100013.
- (9) Malloy R, *et al.* Refractory fulminant colitis following ocrelizumab therapy requiring colectomy in a patient with multiple sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2022;15(12):e252140.
- (10) Lee HH, *et al.* Ocrelizumab-Induced Severe Colitis. *Case Rep Gastrointest Med.* 2020;2020:8858378.
- (11) Kim T, *et al.* Immune-mediated colitis associated with ocrelizumab: A new safety risk. *Mult Scler.* 2023;29(10):1275 81.
- (12) García-Estévez DA, *et al.* Organizing Pneumonia and Immunomediated Colitis Associated with Ocrelizumab Treatment. *Ann Indian Acad Neurol.* 2025;28(2):276 8.
- (13) Challa B, *et al.* Histologic manifestations of ocrelizumab-associated intestinal and hepatic injury in patients with multiple sclerosis. *Histopathology.* 2024;84(5):765 75.
- (14) Carballo-Folgosó L, *et al.* Crohn's disease induced by ocrelizumab in a patient with multiple sclerosis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022;114(12):766 7.
- (15) Barnes A, *et al.* Ocrelizumab-induced inflammatory bowel disease-like illness characterized by esophagitis and colitis. *Ann Gastroenterol.* 2021;34(3):447 8.
- (16) Au M, *et al.* Dual biologic therapy with ocrelizumab for multiple sclerosis and vedolizumab for Crohn's disease: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2022;10(8):2569 76.

- (17) Quesada-Simó A, *et al.* Impact of Anti-CD20 therapies on the immune homeostasis of gastrointestinal mucosa and their relationship with de novo intestinal bowel disease in multiple sclerosis: a review. *Front Pharmacol.* 2023;14:1186016.
- (18) Mendes RR, *et al.* Obinutuzumab-Induced Inflammatory Bowel Disease-Like Pancolitis: A First Case Report. *GE Port J Gastroenterol.* 2023;31(4):278-282.
- (19) López-Mourelle A, *et al.* Ulcerative colitis induced by obinutuzumab in a patient treated for a follicular lymphoma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2024 Sep;116(9):501-502.
- (20) Weijel N, *et al.* Obinutuzumab-Induced Inflammatory Bowel Disease-Like Colitis. *Case Rep Oncol.* 2025;18(1):613-619. doi: 10.1159/000545677.
- (21) Patel AD, *et al.* Ofatumumab-associated colitis: A case report. *Mult Scler.* 2025 ;31(2):242-245.
- (22) Eckmann JD, *et al.* De Novo Colitis Associated With Rituximab in 21 Patients at a Tertiary Center. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(1):252-253.
- (23) SWISSMEDIC. Information professionnelle Suisse de Ocrevus ®. Disponible sur : <https://swissmedicinfo.ch/showText.aspx?textType=FI&lang=FR&authNr=66185&supportMultipleResults=1>
- (24) Australian summary of products characteristics of ocrelizumab. OCREVUS ocrelizumab 920 mg/23 mL solution for injection vial (446150). Therapeutic Goods Administration (TGZA). Disponible sur: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent=&id=CP-2017-PI-02089-1&d=20250917172310101>
- (25) FDA summary of products characteristics of ocrelizumab. US Food and Drug Administration. Benefit-Risk Assessment of OCREVUS (ocrelizumab). Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761053s029s030lbl.pdf

RÉPONSE

Une patiente de 71 ans, greffée rénale en 2022 et traitée par immunosuppresseurs (ciclosporine et acide mycophénolique), est hospitalisée dans les suites d'un AVC ischémique. Elle est vue par les cardiologues qui majorent son traitement habituel par atorvastatine, passant de 10 mg/jour à 40 mg/jour.

À l'interrogatoire, elle vous confie avoir omis de prendre la ciclosporine pendant 2 jours à son domicile ; le dosage des concentrations de ciclosporine confirme un sous-dosage marqué. Les néphrologues décident alors d'augmenter progressivement la ciclosporine.

Un mois plus tard, la patiente développe une rhabdomyolyse (CPK à 15 506 UI/L, N < 107), associée à une cytolysé hépatique isolée, prédominant sur les ASAT.

Il n'y a pas de signe clinique associé, les bilans auto-immuns sont négatifs, l'échographie hépatique et les examens infectieux reviennent sans particularité. Il n'y a pas eu de station au sol prolongée.

Que s'est-il passé, selon vous ?

Swann Rivasseau (Interne), Dr Julien Mahé, Dr Nassir Mirfendereski
Centre de Pharmacovigilance de Poitiers

La survenue d'une rhabdomyolyse chez cette patiente laisse suggérer une interaction d'ordre pharmacocinétique entre l'atorvastatine et la ciclosporine.

Dans les suites de l'histoire, l'atorvastatine a été suspendue conduisant à une diminution progressive des CPK (créatine phosphokinases), avec une normalisation complète en trois semaines. Parallèlement, la posologie de la ciclosporine a été réduite, associée à une augmentation de celle du mycophénolate mofétil.

La rhabdomyolyse est définie par une élévation de la concentration plasmatique des CPK à plus de 5 fois la normale (soit environ 1000 UI/L) (1). Elle consiste en une destruction aiguë des fibres musculaires, entraînant une élévation massive des CPK et la libération dans le sang de composants intracellulaires tels que la myoglobine et les enzymes musculaires (ASAT notamment). Si de nombreuses étiologies peuvent être impliquées (traumatismes, exercice intense, immobilisation prolongée, troubles métaboliques, infections, toxiques, etc.) (2), la iatrogénie médicamenteuse doit toujours être considérée.

La rhabdomyolyse est un effet indésirable de classe bien établi pour l'ensemble des statines, avec un risque dose-dépendant. L'incidence rapportée avec les doses standard est de 3,4 cas pour 100 000 personnes-années, mais ce risque augmente significativement avec l'utilisation de doses thérapeutiques plus élevées (3).

Le mécanisme physiopathologique impliquerait l'inhibition de l'HMG-CoA réductase par les statines, entraînant une réduction de la production de Coenzyme Q10 (ubiquinone), un composant essentiel de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette diminution pourrait compromettre l'intégrité des cellules musculaires en réduisant la production d'ATP et en augmentant le stress oxydatif (4).

La ciclosporine est un inhibiteur puissant des transporteurs hépatiques de captation des statines, notamment l'OATP1B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1) (5). L'inhibition de l'OATP1B1 réduit la captation hépatique de la statine, entraînant une élévation importante de ses concentrations plasmatiques et, par conséquent, un risque accru d'effets indésirables dose-dépendants. Ce mécanisme d'interaction pharmacocinétique est le principal responsable de l'augmentation significative de l'exposition systémique aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. D'autres mécanismes sont évoqués : l'inhibition du CYP3A4 par la ciclosporine (uniquement pour atorvastatine et simvastatine), ou l'inhibition de la P-gp par la ciclosporine.

Dans le cas de l'atorvastatine, l'exposition (AUC) peut être multipliée par un facteur 8 à 10 en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine (6).

Le RCP de la ciclosporine rappelle que la dose des statines doit être réduite et une utilisation concomitante avec certaines statines doit être évitée conformément aux recommandations. Les niveaux de contrainte de l'interaction varient selon la statine allant d'une contre-indication pour la rosuvastatine et la simvastatine, à une précaution d'emploi pour fluvastatine, pravastatine et atorvastatine. Pour cette dernière, le thesaurus des interactions de l'ANSM précise de ne pas utiliser cette statine à des doses supérieures à 10 mg.

Ce cas clinique illustre l'importance de reconnaître les interactions médicamenteuses dans la pratique clinique et en particulier l'interaction pharmacocinétique entre ciclosporine et statines. Lors de la prescription d'une statine chez un patient traité par ciclosporine, un choix judicieux de la statine, un ajustement posologique et une surveillance clinique sont indispensables pour réduire le risque d'effet indésirable dose-dépendant et notamment de rhabdomyolyse.

Références :

- (1) Société Française d'Anesthésie et de Réanimation <https://sfar.org/rhabdomyolyse-crush-syndrome/> (site consulté le 15/04/2025).
- (2) Torres PA *et al.* Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J.* 2015;15:58-69.
- (3) Catapano AL. Statin-induced myotoxicity: pharmacokinetic differences among statins and the risk of rhabdomyolysis, with particular reference to pitavastatin. *Cur Vasc Pharmacology.* 2012 ;10:257-67.
- (4) Golomb BA *et al.* Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8:373-418.
- (5) Stockley's Drug Interactions, Eleventh edition. 2016.
- (6) Herman *et al.* Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus. *American Journal of Transplantation.* 2005;5:2236-43.

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

OMNIDOC : omnidoc.fr/chu-limoges

Retrouvez-nous sur le SITE INTERNET :

<https://www.rfcrpv.fr/>

Pour s'inscrire ou se désinscrire de la lettre
d'information

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

CONTACT

CRPV de Bordeaux -
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord
CHU Bordeaux
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08

Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :

pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr

Site internet :

[https://www.pharmacobx.fr/equipes/cen
tre-regional-pharmacovigilance-crpv](https://www.pharmacobx.fr/equipes/centre-regional-pharmacovigilance-crpv)

CONTACT

CRPV de Poitiers
Vie La Santé, Porte 5, 1^{er} Etage
CHU Poitiers
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)

Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :

pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).