

PHARMACOVIGILANCE

Provence-Corse-Nice-Alpes-Côte d'Azur

ABONNEZ-VOUS
pharmacovigilance@chu-nice.fr
pharmacovigilance@ap-hm.fr

ET SI C'ÉTAIT LE MÉDICAMENT ?

02 VOS OBSERVATIONS AU CRPV

- » Apparition de troubles psychiatriques sous sacubitril/valsartan (Entresto®)
- » Picoprep® et risque de gastrite
- » Ultralevure® (Saccharomyces boulardii) et risque infectieux

05 LE POINT SUR

- » Utilisation et mésusage des gabapentinoïdes en France : la vigilance est de mise !
- » Dioxyde de titane : devant la pusillanimité scientifique, la Cour Européenne de Justice tranche...

07 VOS QUESTIONS AU CRPV

- » Durée de contraception suite à l'utilisation de méthotrexate pour une grossesse extra-utérine

09 INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE

ÉDITO

Pr Joëlle Micallef



Les édito se suivent... et se ressemblent non pas uniquement par complicité pharmacologique avec mon ami le Pr Drici. L'actualité a encore une fois salué le rôle et le travail des Centres régionaux de pharmacovigilance dans la déclaration, la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse et l'optimisation du bon usage du médicament à un niveau individuel et populationnel.

Citons le rapport d'information sur les dangers des opioïdes de la commission des affaires sociales du Sénat de Juillet 2025 mentionnant que « la France peut également compter, de longue date, sur des réseaux d'addictovigilance et de pharmacovigilance performants, qui jouent un rôle d'alerte auprès des autorités sanitaires »

Citons le plan maladies rares 2025-2030 qui appelle « à renforcer le dispositif de pharmacovigilance, adapté aux spécificités des maladies rares »

Enfin, en septembre 2025, le rapport de la Cour des Comptes sur le bon usage des produits de santé chiffre les conséquences du record français de ces consommations médicamenteuses inappropriées autour de 10 milliards d'euros par an (en incluant les coûts de prise en charge des effets indésirables causés).

Un poste de dépenses tout indiqué à qui veut gagner des ... milliards !

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 :

Julie Brunet, Delphine Laugier, Joëlle Micallef,
Clément Martinie de Maisonneuve,
Thomas Soeiro.

Conception graphique :

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

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

✉ pharmacovigilance@ap-hm.fr

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





Apparition de troubles psychiatriques sous sacubitril/valsartan (Entresto®)

Nous avons été interrogés à propos d'un patient de 59 ans traité par sacubitril 49mg / valsartan 51mg pour une insuffisance cardiaque sur séquelle ischémique. Le patient a présenté 2 ans après le début du traitement des troubles psychiatriques à type de paranoïa, d'agitation, d'agressivité et de propos délirants.

Notre commentaire :

Le patient n'a pas d'antécédents psychiatriques et aucun traitement concomitant récent n'a été introduit. Il a été hospitalisé pour décompensation psychiatrique 1 mois après l'apparition des premiers symptômes. Pendant cette hospitalisation, le traitement par sacubitril/valsartan a été arrêté et les troubles psychiatriques se sont résolus rapidement en 3 jours. Ce traitement a été réintroduit 10 jours après l'arrêt au même dosage (sacubitril 49mg / valsartan 51mg) provoquant la réapparition des symptômes, entraînant un arrêt définitif du traitement. Un scanner cérébral n'a montré aucune anomalie.

Sacubitril/valsartan agit en inhibant à la fois la néprilysine via le LBQ657 (métabolite actif du promédicament sacubitril) et en bloquant le récepteur de type 1 de l'angiotensine II via le valsartan. Les troubles psychiatriques sont des effets indésirables connus du sacubitril/valsartan à des fréquences rares ou très rares, selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Cinq cas similaires ont été retrouvés dans la littérature et décrivent l'apparition de troubles psychiatriques suite à l'introduction ou à l'augmentation de posologie de sacubitril/valsartan. Les délais d'apparition retrouvés sont variables allant de 24 heures à 7 jours. Dans tous les cas, une amélioration après l'arrêt ou après le retour à la posologie initiale a été constatée, avec des délais de résolution allant de 24 heures à 6 jours. Dans notre cas, le délai d'apparition est plus long (2 ans) en comparaison aux autres cas retrouvés, mais la résolution des symptômes à l'arrêt et leur réapparition

après réintroduction, sont des éléments chronologiques très suggestifs d'un lien de causalité avec sacubitril/valsartan.

Dans la littérature, un cas bien documenté concernait un patient de 79 ans, chez qui des examens complémentaires (bilan infectieux, métabolique, neurologique, toxicologique et biologique) se sont révélés négatifs. De plus, une imagerie cérébrale n'a relevé aucun signe intracrânien aigu. En revanche, dans un autre cas, une tomodensitométrie crânienne a rapporté, chez une patiente de 31 ans, une perte de volume intracrânien anormale pour l'âge, ce qui n'est pas en faveur d'une étiologie médicamenteuse.

Des cas similaires avec apparition de symptômes à type de paranoïa et d'hallucinations ont été retrouvés dans les bases de données nationales (respectivement 5 et 11 cas) et internationales (respectivement 36 et 119 cas).

Par ailleurs, notre patient a de nouveau présenté des troubles psychiatriques à distance de l'arrêt du traitement suggérant une fragilité psychiatrique à surveiller chez les patients ayant déjà présenté un ou plusieurs épisodes isolés de troubles psychiatriques sous sacubitril/valsartan.

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30991886/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739142/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39606515/>





Picoprep® et risque de gastrite

Un patient est pris en charge pour bilan d'une carence martiale. Il bénéficie d'une coloscopie après préparation colique avec Picoprep®. L'examen se déroule sans anomalie et permet l'exérèse d'un polype colique. Une fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) est également réalisée qui retrouve une gastrite. Le patient n'allègue pas de symptômes immédiats mais présente, 4 jours après l'examen, des vomissements et une fatigue intense d'évolution spontanément favorable. L'histologie ne retrouve pas d'*H.pylori* mais met en évidence des éléments d'atypie. L'interrogatoire ne retrouve pas d'antécédent médical ni de facteur de risque de survenue de trouble gastrointestinaux, et notamment de gastrite.

Un traitement par IPP est instauré pendant 2 mois, puis le patient est revu 6 mois plus tard pour un contrôle coloscopique et une FOGD. La préparation colique se déroule également avec Picoprep® mais le patient rapporte avoir ressenti dès la prise du 1^{er} sachet de la préparation une violente douleur épigastrique. La FOGD de contrôle réalisée met à nouveau en évidence une gastrite atypique, hémorragique, avec des éléments évocateurs d'une origine toxique : aspect histologique d'ulcérations creusantes

à fond nécrotique et en carte de géographie. Tous les prélèvements infectieux sont là encore négatifs. Le patient rapporte la persistance de douleurs gastriques pendant plusieurs jours après l'examen. Il est alors à nouveau traité par IPP, à double dose, pendant 2 mois. Un nouveau contrôle endoscopique est réalisé 2 mois plus tard, seulement une FOGD (sans coloscopie). Elle objective une résolution de la gastrite.

Depuis, le patient n'a pas présenté de nouveau trouble gastrointestinal.

Notre commentaire :

Picoprep® est une préparation colique dont les principes actifs sont le picosulfate de sodium, l'oxyde de magnésium et de l'acide citrique. Lors de son utilisation, il est décrit un risque d'ulcération iléale, mais le risque d'ulcère œsophagien ou de gastrite n'est pas décrit ou attendu. La littérature scientifique décrit cependant quelques cas d'ulcération digestive haute (ulcération œsophagienne, gastrique) lors de l'utilisation de Picoprep®, mais seulement lorsque le traitement est mal reconstitué ou mal dilué. Nous avons d'ailleurs déjà reçu une déclaration de pharmacovigilance décrivant des troubles digestifs après prise de Picoprep® non conforme aux recommandations (prise des 2 sachets la veille de l'examen). Le patient avait alors présenté une douleur abdominale haute avec

hémorragie gastrointestinale et la FOGD avait objectivé une pangastrite érythémateuse sévère.

L'originalité du cas rapporté ici est que le patient avait pris la préparation colique en suivant à la lettre les recommandations de reconstitution et le schéma de prise. Il n'avait pas de facteur de risque de présenter une telle toxicité et les critères chronologique et sémiologique sont très évocateurs d'un lien avec la préparation de Picoprep®. La population française exposée chaque année à ce médicament est estimée à 200 000 patients. Une vigilance renforcée est donc recommandée lors de la prescription et de la prise de Picoprep®, en insistant sur la nécessité de se confirmer aux recommandations, et en gardant à l'esprit le risque de survenue d'effets indésirables, y compris en conditions normales d'utilisation.

Références bibliographiques :

<https://data.ansm.sante.fr/specialite/66769608>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7939778/>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5474254/>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4323436/>





Ultralevure® (*Saccharomyces boulardii*) et risque infectieux

Nous avons été questionnés par une patiente de 62 ans traitée par Folfirinox pour un cancer de la tête du pancréas, qui a ingéré 200mg d'Ultralevure® lors d'un repas, en raison de ballonnements abdominaux. La patiente est immunodéprimée et porteuse d'un cathéter veineux central.

L'Ultralevure® est un probiotique à base de *Saccharomyces boulardii*. Il s'agit d'une levure vivante, disponible sous la forme d'un médicament lyophilisé obtenu par fermentation de la levure *Saccharomyces boulardii*. Elle constitue une flore intestinale de remplacement et est indiquée dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation.

Notre commentaire :

Chez un patient immunocompétent, elle reste dans le tube digestif et ne provoque pas d'infection.

Chez un patient immunodéprimé (chimiothérapie, greffe, VIH avancé, corticothérapie, etc.) ou porteur de cathéter veineux, il existe un risque d'infection fongique. Dans ce contexte, *Saccharomyces boulardii* peut traverser la barrière intestinale (translocation digestive) ou contaminer un cathéter lors de la manipulation.

On retrouve dans la littérature, des cas de contaminations chez des patients hospitalisés et traités par Ultralevure® *per os*. Un patient traité par *Saccharomyces boulardii* a présenté une fongémie avec des hémocultures positives pour *Saccharomyces cerevisiae*. *S. boulardii* et *S. cerevisiae* ne peuvent être différenciées sur le plan biochimique et par les analyses de biologie moléculaire, les deux souches sont identiques. Certains auteurs considèrent que *S. cerevisiae* est synonyme de *S. boulardii* et ont traité avec succès des patients atteints

de diarrhée à C difficile avec de la levure boulangère.

Bien que rares, certains cas d'infection fongique ont été fatals pour les patients déjà dans un état critique et ont amené les autorités de tutelle à revoir le Résumé des Caractéristiques du Produit. Dès lors, une contre-indication d'utilisation a été ajoutée pour Ultralevure® 50 mg et 200 mg gélule et 100 mg sachet pour les patients dans un état critique, immunodéprimés ou porteurs de cathéter veineux central, en raison du risque accru de transmission de la mycose.

Afin de limiter toute contamination manuportée ou aéroportée par *Saccharomyces boulardii*, une attention particulière doit être portée dans les services (cancérologie, hématologie, réanimation et pédiatrie lourde) accueillant des patients à risque (patients fragiles et/ou porteurs d'un cathéter veineux central ou périphérique) lors de la manipulation des préparations orales d'Ultralevure®.

Références bibliographiques :

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/saccharomyces-boulardii-ultra-levure-ajout-dune-contre-indication-chez-les-patients-en-etat-critique-ou-immunodeprimes>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9688023/>

<https://doi.org/10.1093/clinids/20.6.1581>

Des mesures d'hygiène et de manipulation du probiotique sont recommandées dans les unités à risque :

- ✓ Ne pas ouvrir les sachets ou gélules dans la chambre du patient.
- ✓ Utiliser des gants lors de la manipulation.
- ✓ Se laver soigneusement les mains après usage.
- ✓ Jeter tout matériel utilisé immédiatement après utilisation.

Ultra-Levure® peut être délivré sans ordonnance et de nombreux compléments alimentaires contenant *Saccharomyces boulardii* sont également disponibles. La vigilance est donc de mise chez les patients immunodéprimés ou porteurs d'un cathéter qui achèteraient ces produits en vente libre sans connaissance du risque potentiel.



Utilisation et mésusage des gabapentinoïdes en France : la vigilance est de mise !

En Europe, les gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) sont indiqués dans l'épilepsie, les douleurs neuropathiques et, dans le cas de la prégabaline, contre l'anxiété généralisée. Leur utilisation a fortement augmenté dans le monde et en France, souvent au-delà des indications officielles. Depuis 2010, des abus (utilisation pour rechercher des effets non thérapeutiques) et des mésusages (utilisation hors recommandations médicales) ont été largement documentés, avec un risque de complications sévères voire fatales.

En France, une première étude montrait déjà qu'entre 2006 et 2014, la prégabaline était plus souvent utilisée à fortes doses que la gabapentine (12,8 % versus 6,6 %), pouvant conduire à des troubles de l'usage de substances. Cela a conduit les autorités de tutelle à alerter les professionnels de santé dès 2016. Les signalements de complications n'ont cessé d'augmenter depuis, surtout avec la prégabaline. Depuis, la prégabaline a été reclassée en seconde intention pour les douleurs neuropathiques dans les recommandations françaises de 2020 et sa prescription a été limitée à six mois sur ordonnance sécurisée depuis mai 2021.

Dans ce contexte, une nouvelle étude

de pharmacoépidémiologie a exploité le Système National des Données de Santé pour établir un état des lieux actualisé de l'utilisation et du mésusage des gabapentinoïdes en France. L'étude a suivi environ 900 000 patients initiant la prégabaline et environ 270 000 patients initiant la gabapentine. Depuis 2020, le nombre de nouveaux utilisateurs

utilisateurs par 100 000 habitants en décembre 2021).

L'utilisation à fortes doses a été observée bien plus fréquemment avec la prégabaline (26 cas pour 1000 patients par an) qu'avec la gabapentine (10 cas pour 1000 patients par an). Les facteurs associés à une utilisation à fortes doses incluait avoir déjà été traité par

Depuis 2010, des abus (utilisation pour rechercher des effets non thérapeutiques) et des mésusages (utilisation hors recommandations médicales) ont été largement documentés, avec un risque de complications sévères voire fatales.

de prégabaline a diminué (de 23,7 nouveaux utilisateurs par 100 000 habitants en décembre 2019 à 14,2 nouveaux utilisateurs par 100 000 habitants en décembre 2021), tandis que celui de la gabapentine a augmenté (de 6,6 nouveaux utilisateurs par 100 000 habitants en décembre 2019 à 10,2 nouveaux

l'autre gabapentinoïde, avoir été sous traitement de substitution aux opiacés ou sous antalgique opioïdes de pallier 3, être jeune, être un homme, avoir une paraplégie ou un cancer, et consulter plusieurs prescripteurs.

Au total, l'ensemble de ces données rappellent la nécessité d'être particulièrement vigilants lors de l'initiation d'un gabapentinoïde, surtout chez les patients à risque de mésusage et de surveiller de près l'évolution de l'utilisation de la gabapentine, dont les prescriptions sont en hausse.

Références bibliographiques :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30737829/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33613345/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40823189/>





Dioxyde de titane :

devant la pusillanimité scientifique, la Cour Européenne de Justice tranche...

La Commission Européenne a confirmé la poursuite de l'utilisation du dioxyde de titane (TiO₂, plus connu sous la désignation E171, sa forme nanoparticulaire) dans les médicaments, où il est couramment utilisé comme excipient opacifiant dans les comprimés et gélules. Il est présent en France dans près de 800 spécialités pharmaceutiques (Co-Doliprane®, Spasfon®, Titanoréine®, dentifrices...) malgré son interdiction Européenne comme additif alimentaire depuis 2022. Selon la Commission, le TiO₂ jouerait un rôle essentiel pour protéger les substances actives de la lumière, prévenir leur dégradation et garantir la bonne dissolution des comprimés. Il assurerait également une qualité constante lors de la fabrication (il rend entre autres les crèmes et laits, vecteurs de principes actifs pharmacologiques, mais aussi les comprimés, blancs, brillants et homogènes). Cette décision repose sur une évaluation récente de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), qui a conclu qu'aucune alternative fiable ne pouvait actuellement remplacer le TiO₂ sans compromettre la qualité, la sécurité et l'efficacité de la majorité des médicaments. Il s'agit évidemment de la qualité dont il est question ici, mais si on extrapole au caractère opacifiant de certaines gélules, en protégeant de la lumière cela influence aussi l'efficacité et la sécurité.

Une étude menée par l'industrie a testé 20 excipients susceptibles de le remplacer, mais aucun n'aurait montré d'équivalence. Les industriels avancent que remplacer le TiO₂ risquerait d'entraîner des pénuries importantes de médicaments, avec des conséquences négatives pour la santé humaine et animale en Europe. Il semblerait aussi compliqué d'adapter les formulations destinées à la population pédiatrique.

Cette décision intervient après l'interdiction du TiO₂ comme additif alimentaire depuis janvier 2022, à la suite de l'avis de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) jugeant d'un risque de génotoxicité présenté par le TiO₂. L'EMA n'a cependant aucune donnée suggérant une implication du TiO₂ médicamenteux dans les cancers. Selon elle, les faibles quantités utilisées et la qualité pharmaceutique du TiO₂ utilisé rendent tout risque cancérigène négligeable.

En résumé, l'EMA estime que les bénéfices du TiO₂ dans la fabrication des médicaments sont supérieurs aux risques et qu'il n'est pas recommandé aux patients de changer leurs traitements contenant cet excipient. Cette position découle de décennies d'expérience clinique sans signal d'alerte identifié de pharmacovigilance. Elle conforte, à quelques jours d'intervalle, l'avis de la Cour Européenne de justice qui vient de déclassifier le TiO₂ des produits cancérigènes contre l'avis de la France... Nous comprenons toutefois l'émoi que de telles décisions aient pu générer auprès de nos correspondants et de notre patientèle...



Durée de contraception suite à l'utilisation de méthotrexate pour une grossesse extra-utérine

Le CRPV de Nice a été interrogé à plusieurs reprises sur la durée de contraception à respecter après l'utilisation de méthotrexate (MTX) dans le traitement d'une grossesse extra-utérine (GEU). Ces demandes reflètent la difficulté des praticiens face à des recommandations divergentes entre autorités et experts.

Notre commentaire :

Le MTX est un antifolate cytotoxique qui bloque la synthèse d'ADN. Utilisé en rhumatologie et oncologie, il constitue aussi une alternative médicamenteuse à la chirurgie dans les GEU non rompues, à la posologie de 1mg/kg en injection intramusculaire unique (éventuellement renouvelée 1 fois). Cette utilisation hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) relève d'un Cadre de Prescription Compassionnelle avec un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) régulièrement mis à jour, notamment concernant la contraception après traitement.

Le MTX est embryotoxique, tératogène et fœtotoxique même à faible dose. L'exposition en cours de grossesse majore le risque de malformations congénitales majeures, de retard de croissance intra-utérin et de mort fœtale. Compte-tenu de ces risques et de sa pharmacocinétique complexe, avec une forte variabilité de sa demi-vie d'élimination (3 à 17 h et jusqu'à 70 h en cas de 3ème secteur), une contraception d'au moins 1 mois après la dernière administration apparaît indispensable. Au-delà de cette toxicité fœtale directe, le MTX possède un potentiel génotoxique démontré chez l'animal et sur cellules humaines.





Chez l'animal, l'exposition d'ovocytes à un composé génotoxique dès les premiers stades de maturation augmente le risque de malformations congénitales, tandis qu'une exposition au stade pré-ovulatoire accroît le risque d'avortement. Une évaluation Européenne de 2023 recommande ainsi une durée de contraception de 6 mois chez la femme après exposition à tout médicament génotoxique (sauf les aneugènes : 1 mois) afin de couvrir l'ensemble de la folliculogénèse et l'élimination des ovocytes potentiellement altérés. Cette recommandation a été appliquée au MTX en 2024, toutes indications et posologies confondues, avec mises à jour des AMM et PUT.

En médecine humaine, le risque lié au potentiel génotoxique du MTX reste théorique. Les données cliniques disponibles bien que rassurantes sont limitées. Chez les hommes, certaines études montrent une baisse transitoire de la fertilité, sans excès de fausse couche ou de malformation. Chez la femme, de petites cohortes exposées dans les 3 mois précédant la conception n'ont pas mis en évidence de surrisque malformatif. Ces études concernent une utilisation hebdomadaire à doses faibles pour des maladies

inflammatoires et il n'existe pas de données publiées sur le sujet en cas d'utilisation pour une GEU. En mai 2025, le PUT de MTX a été assoupli, la contraception de 6 mois n'est plus indiquée comme étant obligatoire, mais elle est désormais indiquée comme étant à recommander et à discuter avec la patiente. En effet, des éléments tels que l'âge maternel, les projets de grossesse, un protocole de procréation médicalement assisté en cours sont des éléments importants à prendre en considération.

En pratique, après MTX pour une GEU, une contraception minimale d'1 mois est indispensable pour prévenir les effets tératogènes avérés. Une contraception de 6 mois reste recommandée par principe de précaution, en raison du potentiel génotoxique, dans l'attente de données cliniques plus robustes, et en fonction de l'évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques.



Références bibliographiques :

<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/methotrexate#>

<https://www.lecrat.fr/3331/>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/safety-working-party-swp-non-clinical-working-party-ncwp-recommendations-duration-contraception-following-end-treatment-genotoxic-drug_en.pdf

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24470106/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369411/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37395690/>



INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET COMMUNIQUÉS DES AUTORITÉS DE TUTELLE



Antiépileptiques et grossesse : baisse de l'exposition au valproate et dérivés

EPI-PHARE, groupement d'intérêt scientifique ANSM-CNAM, publie dans la revue Neurologie les résultats d'une étude sur l'exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse, à partir des données du Système national des données de santé (SNDS). Sur 55 801 grossesses exposées, on constate une baisse de l'exposition prénatale au valproate et ses dérivés, associés à un risque de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux. Ceci résulte d'une baisse du nombre de grossesses exposées (> 80 %), d'un recours accru à l'interruption de grossesse et d'une diminution de l'exposition sur plus de 30 jours pendant la grossesse. Cette baisse d'exposition est moins marquée pour le topiramate et la carbamazépine, également responsables de malformations congénitales et troubles neurodéveloppementaux. Pour la prégabaline et la gabapentine, l'étude montre une augmentation de 28 % des nouveau-nés exposés pendant la grossesse, dans le cadre de prescriptions multiples et lors d'une exposition sur toute la grossesse.

<https://ansm.sante.fr/actualites/antiepileptiques-pendant-la-grossesse-entre-2013-et-2021-une-etude-du-gis-epi-phare-met-en-evidence-une-baisse-importante-de-l'exposition-au-valproate-et-derives-mais-moins-moindre-pour-le-topiramate-et-la-carbamazepine>

Vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) : Gardasil 9® confirmé comme sûr

Depuis 2 ans, un dispositif de surveillance complète le dispositif de pharmacovigilance classique. Entre juillet et décembre 2024, 208 cas d'effets indésirables ont été déclarés à la suite d'une vaccination contre les infections à HPV, dont 55 cas dans le cadre de la campagne au collège.

Sur ces 208, 166 cas sont classés non graves et 42 en graves (aucun décès, pas de mise en jeu du pronostic vital). L'âge moyen des cas graves est de 13 ans.

Les effets déclarés sont principalement des réactions au site d'injection du vaccin (douleur à l'endroit de la piqûre, rougeur, douleur et/ou inflammation), des céphalées, de la fatigue, de la fièvre, des malaises voire des pertes de connaissance brèves.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié : aucun nouveau risque n'a été mis en évidence. L'ensemble des données disponibles confirme que le vaccin est sûr. Ces réactions apparaissent peu après la vaccination et disparaissent rapidement.

<https://ansm.sante.fr/actualites/campagne-de-vaccination-contre-les-infections-a-papillomavirus-humains-hpv-le-vaccin-gardasil-9-confirme-comme-sur>

Agilus® 120 mg et Dantrium® IV, risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage

Agilus® 120 mg, médicament, indiqué dans le traitement de l'hyperthermie maligne remplace Dantrium® IV 20 mg dont l'arrêt de commercialisation est prévu pour fin 2025.

Agilus® présente un dosage 6 fois plus élevé en dantrolène que Dantrium® IV.

Le surdosage en dantrolène peut entraîner une faiblesse musculaire sévère accompagnée d'une dépression respiratoire. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Lorsque ces deux médicaments coexistent dans le même établissement, il est recommandé :

- de stocker dans des endroits différents ces deux médicaments,
- de ne pas utiliser les deux spécialités pour un même patient,
- de lire attentivement les mentions sur les boîtes et flacons lors de la préparation des solutions,
- de vérifier les mentions sur les étiquettes.

Les modalités de reconstitution étant différentes, l'élaboration d'un document détaillant les étapes de reconstitution pour Agilus® 120 mg et une formation au professionnels de santé est recommandée.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2025/09/01/20250901-dhpc-agilus-dantrium-iv-courrier-pds.pdf>

Tensions d'approvisionnement Zypadhera (olanzapine) : conduites à tenir

Olanzapine injectable à libération prolongée (LP) Zypadhera® fait l'objet de tensions d'approvisionnement. Des mesures ont été mises en œuvre pour limiter l'impact sur la prise en charge des patients. Le Zypadhera® est réservé aux patients déjà traités afin qu'ils puissent continuer à y accéder. Un relais doit être envisagé pour les patients chez lesquels le passage de la forme injectable vers la forme orale est possible. Les patients pour lesquels la forme injectable LP est nécessaire, un relais par un autre antipsychotique injectable à LP doit être envisagé. Tout relais doit s'accompagner d'une surveillance clinique attentive.

Les tensions portent sur les dosages 300 mg et 405 mg. Les professionnels de santé ne doivent pas utiliser le dosage 210mg en substitution. Les équivalences de posologie entre le 210 mg et les 300 et 405 mg ne sont pas clairement établies, faisant courir un risque de déséquilibre clinique ou de décompensation de la pathologie.

<https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-en-zypadhera-olanzapine-conduites-a-tenir-et-mesures-pour-limiter-l'impact>





Alerte sur les achats sur internet d'agonistes du GLP-1 (aGLP-1) contrefaits

Les autorités de tutelle alertent sur des ventes illégales de médicaments présentés comme des aGLP-1 (sémaglutide, liraglutide, tirzépate, dulaglutide...) sur les plateformes en ligne et les réseaux sociaux. Les aGLP-1 disponibles uniquement sur ordonnance indiqués dans le traitement du diabète de type II et dans la prise en charge de l'obésité, ne peuvent être vendus qu'en pharmacie. Ces produits mis en vente illégalement peuvent ne pas contenir la substance active annoncée ou contenir des substances toxiques pour l'organisme, à des concentrations dangereuses.

En cas de doute, vous pouvez vérifier que la pharmacie en ligne sur laquelle vous vous apprêtez à acheter un médicament sans ordonnance figure sur le site

<https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/patient-grand-public/rechercher-un-site-de-vente-en-ligne-autorise-a-vendre-des-medicaments>

<https://ansm.sante.fr/actualites/alerte-sur-les-risques-associes-a-lachat-sur-internet-daglp-1-contrefaits>

Psychotropes et tensions d'approvisionnement :

→ Quétiapine

- 50 mg LP : la situation est stable. Il est conseillé de ne pas reporter les prescriptions pour les patients non traités par ce dosage, les quantités disponibles ne permettant pas de couvrir un report massif. Les pharmaciens ne peuvent délivrer plus d'une plaquette à la fois..
- 300 mg et 400 mg LP : Forte tension due à un retard d'approvisionnement. Un retour progressif est attendu en octobre 2025. Le dispositif de préparation magistrale est toujours actif pour des gélules de Quétiapine LI 50 mg, 100mg et 150mg.

→ Lithium (Téralithe®) 400 mg LP : tension forte, due à un retard de conditionnement. Un retour d'approvisionnement est attendu en septembre avec une disponibilité en officine attendu début octobre.

→ Sertraline 25 mg et 50 mg : amélioration de la situation, les stocks se reconstituent. Des tensions au niveau local sont possibles. Les préparations magistrales vont être abrogées prochainement.

→ Venlafaxine 37,5 mg LP et 75 mg LP : tensions d'approvisionnement persistantes. Une amélioration est attendue à partir d'octobre 2025.

<https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-lapprovisionnement-en-medicaments-psychotropes-en-france-au-4-septembre-2025>

Mise à jour des recommandations sur la surveillance de l'agranulocytose sous clozapine

La surveillance repose sur le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN), la numération leucocytaire n'étant plus nécessaire. Les seuils de neutropénie ont été harmonisés conformément aux définitions standard : légère, modérée, sévère. La fréquence de suivi change : hebdomadaire pendant 18 semaines, puis mensuel jusqu'à 1 an, puis tous les 3 mois (si pas d'antécédent) et enfin annuel après 2 ans. En cas de neutropénie légère, le traitement peut être poursuivi avec surveillance mensuelle ; au-delà d'une neutropénie modérée, le traitement doit être arrêté. Les conduites à tenir en cas d'interruption varient en fonction des patients et de la durée du traitement impliquant des surveillances différentes (reprise du schéma de surveillance antérieur, surveillance hebdomadaire, nouvelle titration). Des recommandations particulières sont à appliquer en cas de neutropénie bénigne ethnique.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/clozapine-leponex-et-ses-generiques-mise-a-jour-des-recommandations-de-surveillance-de-la-numeration-formule-leucocytaire-nfl-pour-le-risque-dagranulocytose>



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

🌐 <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

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

