

SOMMAIRE

Editorial	1
NON interchangeabilité entre certaines spécialités d'un même principe actif : une source d'erreurs graves	
A suivre ...	2
Recommandation de 3 ^{ème} dose ROR	
Addictovigilance	2
Kétamine : alerte en addictovigilance	
Bibliographie	3
Acide folique : supplémentation grossesse	
Observation	4
MEOPA et sclérose combinée de la moëlle dans un cadre thérapeutique	
Question	4
ISRS et colite microscopique	

Ont participé à la réalisation de ce numéro : J. Béné, S. Bergeron, R. Bordet, A-S. Caous, L. Carton, L. Daran, S. Deheul, L. Gaboriau-Louvieux, S. Gautier, C. Potey, J. Pamart, E. Renard



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE Numéro 85 : Avril – Juin 2025

EDITORIAL : NON interchangeabilité entre certaines spécialités d'un même principe actif : une source d'erreurs graves.

Certaines spécialités pharmaceutiques, composées du même principe actif sous différentes formes (sels, formes liposomales, etc...) ne sont pas interchangeables et présentent des modalités d'utilisation différentes : préparation, posologie... Toute confusion expose à un risque parfois fatal.

Parmi les cas très récents graves (fatal pour un des cas) reçus ce mois-ci au CRPV, retenons :

- **Le fer injectable** avec le carboxymaltose ferrique (Ferinject®) et les complexes d'hydroxyde ferrique-saccharose (Venofer®, Fer Viatrix®, Fer Panpharma®, Fer Sandoz®). Ces produits diffèrent significativement par leur composition et leurs conditions d'utilisation (modalités de préparation, dose maximale par injection, intervalle minimal entre deux doses, vitesse d'administration...). Une substitution inappropriée entre ces produits (de Ferinject® vers Venofer®, administré aux doses de Ferinject®) peut entraîner des effets indésirables graves, en particulier à une défaillance multiviscérale par intoxication au fer (1).

- **L'amphotéricine B avec ses différentes formulations** : Ambisome® (forme liposomale) et Fungizone® (forme non lipidique). Ces spécialités ne sont pas interchangeables et chacune a ses propres modalités de préparation et ses propres posologies. Là encore, les conséquences d'une erreur entre ces deux formulations peuvent être majeures : un surdosage en amphotéricine B (administrée en lieu et place de l'amphotéricine B liposomale) peut être à l'origine d'une atteinte rénale et de troubles électrolytiques sévères mais également d'un arrêt cardiocirculatoire (2).

D'une manière générale, afin de limiter ces erreurs, il est important de ne pas remplacer une spécialité par une autre sans justification médicale ni adaptation de la posologie au regard de la spécialité, de séparer physiquement les produits lors du stockage pour éviter toute confusion, de former les professionnels de santé aux particularités des différentes spécialités et à leurs modalités d'administration spécifiques et enfin de vérifier systématiquement chaque étape du circuit (prescription, préparation, dispensation et administration du produit). Également, une vérification des paramétrages locaux des logiciels d'aide à la prescription est indispensable pour limiter tout risque.

Ces erreurs lorsqu'elles se produisent, sont à déclarer (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>), contribuant, entre autres, à fournir davantage d'informations sur les circonstances de survenue, les facteurs de risque... et à organiser la prévention nécessaire.

1. ANSM. [Information de sécurité - Spécialités à base de fer pour inject - ANSM](#)
2. ANSM. [Risques d'erreurs médicamenteuses avec les différentes formulations d'amphotéricine B injectable : Abelcet®, AmBisome® et Fungizone® - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé](#)

A SUIVRE ... Prévention contre la rougeole et vaccination ROR : au sujet de la 3^{ème} dose

Depuis quelques mois, une recrudescence des cas de rougeole est observée en France (1,2). Deux situations de survenue ont été identifiées, la première étant bien sûr l'absence de vaccination, alors qu'il s'agit d'une mesure de prévention efficace. La seconde situation est plus surprenante et concerne des patients vaccinés correctement avec deux doses, mais dont la première dose a été reçue avant un an de vie. En France, la vaccination contre la rougeole est obligatoire pour tous les nourrissons nés depuis le 1^{er}/01/2018. La 1^{ère} dose de vaccin trivalent ROR doit être administrée à partir de l'âge de 12 mois et la 2nde entre 16 et 18 mois.

Il n'en a pas toujours été ainsi : entre 2006 et 2014, en cas d'entrée en collectivité, les enfants pouvaient recevoir leur 1^{ère} dose de ROR dès l'âge de 9 mois. De même, en cas de prophylaxie post-exposition, voyage en zone endémique, infection par le VIH ou attente de transplantation, une 1^{ère} dose pouvait être proposée avant 12 mois (3). C'est cette population-là qui est particulièrement concernée par la recrudescence des cas de rougeole malgré la vaccination. Aujourd'hui, il est donc recommandé d'effectuer une 3^{ème} dose pour les personnes nées depuis 1980 et ayant initié leur première vaccination ROR avant l'âge de 12 mois, quelle qu'en soit la raison et quels que soient les antécédents vis-à-vis des 3 maladies, en raison d'une vraisemblable moindre efficacité du schéma vaccinal contre la rougeole débuté avant 12 mois (3).

En cas de méconnaissance du statut vaccinal, il est recommandé de réaliser 2 doses à au moins un mois d'intervalle, sans sérologie préalable. Il n'y a aucun risque à vacciner une personne déjà immunisée.

1. Santé Publique France. Consulté le 11/06/2025 sur [Rougeole : appel à la vigilance renforcée face à la recrudescence des cas en France et en Europe | Santé publique France](#)

2. Vaccin Info Service. Consulté le 11/06/2025 sur [Rougeole | Vaccination Info Service](#)

3. HAS. Consulté le 11/06/2025 sur [Avis 2024.0038.AC.SESPEV du 23 mai 2024 du collège de la HAS relatif à la vaccination des personnes nées depuis 1980 ayant reçu une dose de vaccin contre la rougeole avant l'âge de 12 mois](#)

ADDICTOVIGILANCE : Kétamine : alerte en addictovigilance

La kétamine, médicament stupéfiant à visée anesthésique et antalgique, présente un risque de mésusage :

- Dans un **cadre médical**, en cas de prescriptions répétées ou hors indication ;
- Dans un **cadre récréatif**, sous forme sniffée, injectée ou ingérée.

Dans les deux cas, ces usages peuvent amener à un abus ou à une pharmacodépendance. Par ailleurs, l'utilisation répétée et/ou prolongée peut entraîner des complications graves : atteintes urinaires (hématuries, dysurie, cystite interstitielle...), rénales aiguës ou chroniques (insuffisance rénale, hydronéphrose...) parfois irréversibles, et hépatiques (hépatites, cholestases ou cholangites) souvent graves, ainsi que des troubles cognitifs ou psychiatriques.

Face à l'augmentation des cas au niveau national, l'ANSM a rappelé en août 2023 les bonnes pratiques de prescription : indications strictes, durée limitée, réévaluation régulière, vigilance sur les demandes injustifiées <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-le-bon-usage-de-la-ketamine>

Le centre d'addictovigilance des Hauts-de-France a également recensé des cas graves (majoritairement récréatifs) en hausse depuis 2020. Les hommes et les femmes peuvent être concernés. Tous les consommateurs ont moins de 35 ans, avec une majorité de consommateurs quotidiens et poly dépendants. Dans ce cadre, les systèmes de vigilances (pharmacovigilance et addictovigilance) sont toujours en veille.

Nous appelons tous les professionnels de santé à la plus grande vigilance :

- Sensibiliser face aux comportements de recherche de kétamine pharmaceutique en lien avec des usages non médicaux (passages aux urgences, fausses prescriptions...) ;
- Repérer précocement les signes de mésusage ou d'abus, dépister les complications somatiques notamment uro-néphrologiques et hépato-biliaires.

Déclarez sans attendre tout cas suspect auprès du centre d'addictovigilance : pharmacodependance@chu-lille.fr, au 03/20/44/54/49 ou via le portail [Accueil - Portail de signalement des événements sanitaires indésirables](#)

L'objectif est d'améliorer le repérage, d'adapter les bonnes pratiques, et de renforcer la prévention face à une situation préoccupante, régionale et nationale.

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament**,

n'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

📠 : 03-20-44-56-87

📧 : pharmacovigilance@chu-lille.fr

BIBLIOGRAPHIE : Acide folique et grossesse

Nous avons récemment refait le point bibliographique sur la prescription de l'acide folique dans le cadre de la prévention, en pré-conceptionnel et en début de grossesse (premier trimestre), du risque de malformations et d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) et dans le cadre de la supplémentation en cas d'anémie de fin de grossesse.

Dans la prévention du risque d'AFTN, Vegrim et al. (1) montraient en 2022 que l'utilisation de l'acide folique à haute dose (>1mg, moyenne à 4,3mg/jour) dans une population de patientes épileptiques était associée à une augmentation du risque de cancer chez les enfants exposés (traitement maternel en pré-conceptionnel et au cours de la grossesse). Ce surrisque était uniquement montré chez les enfants de mères épileptiques traitées par antiépileptiques (AE), sans que le rôle des AE n'ait pu être écarté. Dans cette étude, les enfants de mères non-épileptiques traitées par supplémentation d'acide folique haute dose ne présentaient pas d'élévation du risque de cancer. La méthodologie de cette étude, réalisée à partir de données issues de bases de remboursement (pays d'Europe du nord), a, par la suite, été critiquée notamment sur l'identification de la population épileptique, la dose d'acide folique reçue et la durée de traitement mal caractérisées en raison des limites liées à ces bases de données (indication imprécise, durée et prise effective de l'acide folique, produits non remboursés en automédication, comme les complexes multivitaminés, non détectables) (2–4). Néanmoins, cette étude a amené à reposer la question de l'effet – dose de l'acide folique.

La communauté internationale est accordée sur la nécessité d'une supplémentation en acide folique en cas de grossesse pour réduire le risque de AFTN, avec un bénéfice démontré en population générale depuis 35 ans (5). Ainsi, en population générale, la dose recommandée pour la supplémentation est de 0,4mg/j en pré-conceptionnel et durant le premier trimestre de grossesse, hors antécédents d'AFTN et/ou facteurs de risque d'AFTN (6). A cette dose (jusqu'à <1mg/j), outre la prévention du risque de malformations majeures et des AFTN, une prévention des troubles neurodéveloppementaux, particulièrement chez les enfants de mères épileptiques traitées, a été également démontrée (7).

La posologie d'acide folique et la durée de traitement à recommander pour la population avec antécédents d'AFTN ou présentant des facteurs de risques d'AFTN (par taux plasmatiques faibles de folates : diabète, obésité, patiente épileptique avec traitement AE notamment) n'est à ce jour pas clairement définie (7). Dans ces situations, plusieurs pays (dont la France) proposent une posologie de 4 à 5 mg/j en péri-conceptionnel (4 semaines avant et 12 semaines après la conception) (8,9), sans démonstration à ce jour d'une meilleure efficacité sur la diminution du risque de malformation et des AFTN (10) et avec la suggestion d'une toxicité à type d'augmentation du risque de cancer (1), de troubles du neurodéveloppement (11) ou d'autisme (12). La question de la durée de traitement est également posée puisque par exemple, l'effet bénéfique sur le développement neurocomportemental serait associé à une supplémentation péri-conceptionnelle, et la supplémentation à plus forte dose tout au long de la grossesse pourrait devenir délétère (11).

En pratique, tous les pays s'accordent sur le fait que :

- la supplémentation en acide folique est nécessaire pour toutes les femmes qui désirent une grossesse ;
- la dose de 0,4mg/j apparaît être la dose qui associe le meilleur bénéfice/risque en population générale en péri-conceptionnel (un mois avant, et trois après) (13) ;
- pour les populations avec antécédents d'AFTN ou facteurs de risque, pour les nord-américains, au vu des données récentes et jusqu'à ce que de nouvelles études puissent démontrer un effet-dose, celle de 0,4 mg/j avant et pendant la grossesse (sans précision sur la durée pendant la grossesse) serait la dose la plus raisonnable (14). Dans des situations particulières de cumul de risques, une dose plus élevée pourrait se justifier, de 0,8 à 5 mg/j selon les pays en pré-conceptionnel et au cours du premier trimestre (15,16). Pour le T2 et le T3, la dose de 0,8 mg jour serait ensuite recommandée, pour son bénéfice sur la cognition.

Enfin, certains auteurs considèrent que la limite supérieure à prescrire est à 1mg/j, permettant de ne pas masquer un déficit en vitamine B12 mais également de limiter l'accumulation de l'acide folique non métabolisé (la forme active est la forme métabolisée (acide folinique), mais la voie est saturable). L'acide folique est d'autant plus susceptible de s'accumuler que les sources (alimentation, compléments vitaminiques, supplémentation ...) sont nombreuses. Cet acide folique non métabolisé accumulé pourrait expliquer le risque potentiel de troubles cognitifs, autisme, cancer par défaut de méthylation de l'ADN (17, 18).

Dans le cadre des anémies de fin de grossesse, les posologies recommandées en population générale en cas d'anémie macrocytaire par carence en acide folique vont de 5 à 15 mg/j. Néanmoins, rien n'est précisé pour la grossesse en dehors du contexte de prévention des AFTN. Au vu des données ci-dessus, suggérant un risque potentiel en cas d'excès d'acide folique, en particulier sur le risque neurodéveloppemental et l'autisme pour des posologies au-delà de 5 mg/j et des expositions au troisième trimestre de grossesse, la prudence inciterait à une prescription dans le cadre de l'anémie de fin de grossesse qui ne dépasse pas 5mg/j si le traitement est nécessaire. En prévention de ces anémies, une dose de 0,4mg/j est recommandée par l'OMS pendant toute la grossesse (19).

1.Vegrim, H. (2022), JAMA neurology; 2. Gerard, E. E. (2023), Epilepsy Currents; 3. Bjørk, M. H. (2023), Epilepsia; 4. Von Wrede, R. (2023), Epilepsia; 5. MRC Vitamin Study Research Group. (1991), The Lancet; 6. Barry, M. J. (2023), Jama ; 7. Chen, H. (2021), Crit. Rev. Food Sci. Nutr ; 8. [Recommandations pour la prévention des anomalies de la fermeture du tube neural \(sante.gouv.fr\)](#) ; 9. Chitayat, D. (2016), The Journal of Clinical Pharmacology; 10. Peng, A. (2024), Epilepsy & Behavior; 11. Valera-Gran D. (2014), JAMA Pediatr ; 12. Raghavan R. (2018), Paediatr Perinat Epidemiol; 13. US Preventive Services Task Force. (2023), JAMA; 14. Pack, A. (2024), Neurology; 15. Kinney, M. (2024), Practical Neurology; 16. Dwyer, E. (2022), bmj; 17. Ledowsky, C. (2022), Nutrients; 18. Xu, X. (2024), Nutrients ; 19. <https://www.who.int/tools/elena/interventions/daily-iron-pregnancy>

OBSERVATION : MEOPA et sclérose combinée de la moëlle dans un cadre thérapeutique

Nous avons reçu une observation de sclérose combinée de la moëlle chez une jeune fille d'une dizaine d'années, qui recevait du MEOPA (mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène) dans le cadre de mictions douloureuses liées à un lichen vulvaire. Elle avait également, parmi ses antécédents, un syndrome douloureux chronique et de nombreux épisodes de rétentions aiguës d'urines. Son traitement habituel comprenait notamment de la vitamine B12 per os 1 ampoule par semaine. Le MEOPA était utilisé quotidiennement à partir de septembre 2024 en Hospitalisation à Domicile (HAD) à raison d'1h à 1h30 par jour au maximum en 1 ou plusieurs séances. Trois mois plus tard, la patiente présentait des hallucinations et une confusion lors des séances de MEOPA, régressive à l'arrêt. La patiente rapportait également des paresthésies des membres inférieurs à type notamment de fourmillements ainsi que des pertes d'équilibre, des céphalées et une marche anormale. Il était alors décidé d'arrêter les séances de MEOPA et d'hospitaliser la patiente. Le diagnostic de sclérose combinée de la moëlle était posé après bilan complémentaire. L'évolution était rapidement favorable sous supplémentation IV par vitamine B12 avec résolution complète des paresthésies et du déficit sensitif permettant une sortie de la patiente.

Dans cette observation d'utilisation à visée thérapeutique de protoxyde d'azote, il faut noter que la durée maximale journalière d'utilisation du MEOPA a été dépassée (plus de 60 min) ainsi que la durée maximale du traitement (15 jours). Ainsi, il faut garder à l'esprit que le protoxyde d'azote, y compris lorsqu'il est mélangé à l'oxygène en mélange équimolaire, dans un contexte thérapeutique, peut être à l'origine de myélo-neuropathies. Une attention particulière doit être portée sur la durée maximale d'utilisation journalière et la durée globale du traitement par MEOPA dans les syndromes douloureux chroniques, a fortiori en population pédiatrique, et sur tous les symptômes d'appel (fourmillement dans les membres, perte d'équilibre...).

QUESTION – ISRS et colite microscopique (CM)

Une gastro-entérologue nous a questionnés concernant le cas de l'une de ses patientes présentant depuis la mi-décembre 2024 des diarrhées à hauteur de 10 selles par jour avec une perte pondérale de 16 kg en 4 mois, associées à d'importantes douleurs abdominales. Après l'élimination de plusieurs étiologies dont une cause infectieuse ou immunologique, et la mise en évidence lors de biopsies d'une probable colite à collagène, une étiologie iatrogène est suspectée. La responsabilité d'un traitement par escitalopram instauré fin août 2024 est retenue, justifiant son arrêt et la mise en place d'une corticothérapie et d'un traitement par Pentasa® (mésalazine) permettant l'amélioration de l'état de la patiente.

Les CM, soit la colite à collagène, la colite lymphocytaire et la colite microscopique incomplète, sont des pathologies inflammatoires chroniques probablement liées à une réponse immunitaire inappropriée vis-à-vis d'un antigène intraluminal chez des sujets génétiquement prédisposés. Plusieurs facteurs de risques de leur survenue ont été identifiés : l'âge (> 60 ans), le sexe (F > H), un tabagisme actif, une malabsorption des acides biliaires, un contexte dysimmunitaire (dans 18 à 42 % des cas) ainsi que certains médicaments dont **les antidépresseurs** (sertraline, étifoxine, duloxétine). Devant une augmentation des cas de CM de suspicion iatrogène, Beaugerie *et al.* (1) ont proposé un score d'imputabilité des médicaments dans leur survenue à partir de critères de causalité rapportés dans la littérature et de critères chronologiques individuels : (i) apparition des diarrhées dans les 4 mois (moyenne = 4-8 semaines) après l'instauration du médicament ; (ii) amélioration clinique de l'atteinte dans les jours suivant son arrêt et disparition des lésions histologiques en quelques semaines (max 6 mois).

Et en effet, plusieurs cas de CM rapportés dans la littérature impliquent un ISRS (escitalopram, duloxétine, sertraline) ou même la venlafaxine (IRSNa). Les atteintes sont de type collagène, lymphocytaire ou mixte et surviennent 2 semaines à 6 mois après l'instauration. Les patients présentaient généralement au moins un des facteurs de risque sus-cités et l'arrêt du traitement était la clef de l'amélioration des symptômes (2). Pharmacologiquement, il a été établi que certains neurotransmetteurs (norépinéphrine, dopamine, sérotonine, histamine, GABA) jouent un rôle dans l'homéostasie du tractus gastro-intestinal. La sérotonine est à la fois impliquée dans le système nerveux entérique, où elle est synthétisée au niveau de l'épithélium intestinal par les cellules entérochromaffines, et dans le système nerveux central. Au niveau gastro-intestinal, elle participe à la signalisation cellulaire, à la régulation du transit (motilité ++), à la sécrétion de la bile et à l'inflammation intestinale. Des études ont montré qu'il existait une diminution de l'activité de la SERT (transporteur permettant la recapture de la sérotonine) localisée au niveau de l'épithélium du tube digestif lors des MICI. Une des hypothèses concernant le mécanisme physiopathologique de survenue des CM repose donc sur l'altération de l'activité de la SERT, d'autant plus lors d'un traitement par ISRS, molécules connues pour inhiber cette protéine. Par ailleurs, cette classe d'antidépresseurs stimule les récepteurs 5-HT dont le 5-HT₃ principalement localisé au niveau du tractus gastro-intestinal, permettant une augmentation de la motilité et de l'inflammation de ce dernier, source d'effets indésirables connus (nausées, vomissements, crampes abdominales). Une stimulation du 5-HT₃ sur le long terme pourrait provoquer une irritation locale du tube digestif et contribuer à la survenue de CM. Enfin, les ISRS permettent la contraction de la vésicule biliaire entraînant la libération d'acides biliaires au niveau gastro-intestinal pouvant également participer à l'apparition de cette pathologie inflammatoire (2,3).

1. Beaugerie *et al.* Aliment Pharmacol Ther 2005;22:277-84. 2. Gray *et al.* Healthcare 2024;12:330. 3. Iqbal *et al.* Case Reports in Gastroenterology 2022;16:623–628.