

Viginews

CAS CLINIQUE

*Hémophilie acquise
d'origine médicamenteuse*

2

PHARMACOLOGIE

*Pharmacologie
des anti-CGRP (Calcitonin
Gene-Related Peptide)
utilisés dans la migraine*

3

EN DIRECT DES AGENCES

Actualités

5

REVUE DE LA LITTÉRATURE

*Biothérapies utilisées
dans l'asthme et troubles
rhumatismaux*

7

n°21
06.2025



Hémophilie acquise d'origine médicamenteuse

Cas Clinique

Homme de 54 ans ayant développé une hémophilie A acquise (HAA) après un traitement par clopidogrel prescrit pour une cardiopathie ischémique bitronculaire stentée. Les antécédents du patient incluent une toxicomanie sevrée, des embolies pulmonaires post-chirurgicales, et une consommation chronique de tabac et de cannabis.

Un mois après l'instauration d'un traitement par double antiagrégation plaquettaire pour une angioplastie, le patient a présenté des douleurs thoraciques et un œdème des mains, associés à un allongement du temps de céphaline activée (TCA). Malgré un arrêt de l'acide acétylsalicylique et une poursuite du clopidogrel seul, des épisodes hémorragiques multiples sont survenus, notamment des hématomes spontanés étendus (cuisse, mollet, avant-bras) et des signes de syndrome des loges nécessitant une aponévrotomie de l'avant-bras gauche.

Les investigations biologiques ont confirmé une HAA avec un taux de facteur VIII (F-VIII) sévèrement abaissé (1 %) et des anticorps anti-F-VIII élevés (20 UB). Le traitement initial a comporté des transfusions sanguines, du FEIBA® (facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du Facteur VIII), puis du NOVOSEVEN® (eptacog alfa, facteur VII activé recombinant), associé à des corticoïdes et un traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide). L'introduction ultérieure d'OBIZUR® (susoctogog alfa, facteur VIII recombinant) et d'HEMLIBRA® (emicizumab, anticorps monoclonal bispécifique mimant l'activité du facteur VIII) a permis une stabilisation progressive du patient, bien que marquée par des transfusions itératives et des reprises chirurgicales multiples.

L'évolution a été favorable avec une décroissance progressive des anti-F-VIII et une augmentation du F-VIII à 9 % à six mois. Le traitement par clopidogrel a été définitivement arrêté en raison de son rôle probable dans l'induction de l'HAA, et le patient est maintenu sous emicizumab et prednisone avec une évolution clinique et biologique satisfaisante.

Généralités

Décrite pour la première fois en 1980⁽¹⁾, l'HAA iatrogène, aussi appelée hémophilie médicamenteuse ou HA liée à un médicament, est une forme d'HA. Cette dernière se caractérise par l'apparition soudaine de saignements chez des patients ne présentant pas d'antécédent personnel ou familial hémorragique, due à l'apparition d'anticorps anti-facteur VIII, énéralement IgG, résultant en un déficit isolé accusé en F-VIII. Elle se distingue donc de l'hémophilie A congénitale.

Données épidémiologiques (2, 3)

L'HAA est une maladie rare, potentiellement grave dont l'incidence est estimée entre un et deux cas par million d'habitants. Elle touche préférentiellement le sujet âgé, avec un âge médian au diagnostic de 73,9 ans, quel que soit le sexe. Bien que la prévalence augmente avec l'âge, deux pics de fréquences ont été observés : entre 20 et 40 ans et l'autre entre 70 et 80 ans. Le taux de mortalité de l'HAA est estimé entre 8 % et 22 % et tend à diminuer en raison d'une meilleure prise en charge des complications hémorragiques⁽³⁾.

L'HAA est idiopathique dans la moitié des cas. L'HAA iatrogène est une cause d'HAA, après le cancer, une maladie auto-immune, une grossesse, une infection et avant certaines pathologies dermatologiques.

Clinique (2)

L'HAA se manifeste par des saignements inattendus, des hématomes musculaires ou sous-cutanés ou des ecchymoses violacées étendues, spontanés ou survenant après des traumatismes mineurs chez des patients ne présentant pas d'antécédent personnel ou familial hémorragique, notamment chez des personnes âgées recevant un traitement antithrombotique.

Face à ces manifestations potentiellement graves, l'HAA est une urgence diagnostique et thérapeutique.

Diagnostic (2-4)

Une errance diagnostique pouvant aggraver les complications, l'HAA doit être rapidement évoquée face à la clinique.

Le diagnostic biologique⁽⁴⁾ repose sur la réalisation de plusieurs tests :

- dépistage : un bilan de coagulation montrant un allongement isolé du TCA ;
- orientation : une absence de correction du TCA, montrant la présence d'un anticorps circulant ;
- confirmation : la diminution isolée de l'activité du F-VIII (< 40 %). Il est fréquemment compris entre 1 et 5 % et rarement inférieur à 1 %.

La spécificité de l'inhibiteur vis-à-vis du F-VIII ainsi que la quantification de son titre reposent sur le test de Bethesda.

Un F-VIII < 40 %, un anticorps anti-FVIII > 0,6 UB/mL et des taux du facteur de Willebrand (VWF) et autres facteurs de la coagulation normaux confirment le diagnostic.

Le diagnostic de l'HAA repose également sur l'exclusion de diagnostics différentiels, dont les saignements induits par les anti-coagulants.

Une introduction médicamenteuse récente peut orienter vers une HAA iatrogène.

Traitement (2)

La prise en charge consiste en l'élimination de l'anti-F-VIII circulant et le traitement ou la prévention des éventuels saignements, pour obtenir une rémission complète : taux de F-VIII normalisé > 50 %, ratio F-VIII/VWF > 0,6, titre anti-F-VIII < 0,6 UB/mL et absence de saignement 7 jours après l'arrêt des traitements hémostatiques.

Le traitement repose sur une immunosuppression par un corticoïde, souvent associée à un immunosuppresseur, suivant le taux résiduel du F-VIII et du titre d'inhibiteur (les patients présentant un F-VIII > 1 % et un titre d'inhibiteur < 20 UB ont un meilleur pronostic).

Il est nécessaire de prévenir le risque de saignements. En cas d'hémorragie sévère ou de procédure invasive, un traitement hémostatique peut être instauré.

Si l'HAA est imputable à un médicament, celui-ci doit être arrêté et définitivement contre-indiqué.

Le délai moyen attendu de rémission clinicobiologique d'une HAA est de 20 à 30 jours. En cas de rémission complète, un suivi clinico-biologique sera réalisé pendant les 2 premières années, les rechutes d'HA étant fréquentes (10 et 25 % des patients).

Médicaments impliqués

De nombreuses classes médicamenteuses ont été associées à la survenue d'HAA. La liste non exhaustive suivante présente les molécules impliquées rapportées dans la littérature^(3,5,6,7-11).

- Antibiotiques : bêta-lactamines⁽³⁾ (amoxicilline⁽⁷⁾, pipéracilline/tazobactam⁽⁶⁾, pénicilline^(3,5), ampicilline⁽⁵⁾), non bêta-lactamines⁽³⁾

(triméthoprim⁽⁵⁾, chloramphénicol⁽³⁾)

- Antiviraux : ribavirine⁽⁶⁾
- Anticoagulants : héparine⁽³⁾, clopidogrel^(3,5)
- Anticancéreux : fludarabine^(3,5), sunitinib⁽³⁾
- Anticorps monoclonaux : alemtuzumab⁽⁸⁾, nivolumab⁽⁹⁾, omalizumab⁽¹⁰⁾
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)⁽³⁾
- Antiépileptiques : phénytoïne^(3,5), phénobarbital⁽⁵⁾
- Antipsychotiques : thioxanthène⁽⁵⁾, fluphénazine⁽⁵⁾
- Vaccins : BCG⁽⁵⁾, Covid-19⁽⁶⁾
- Interféron^(3,5), peginterféron⁽⁵⁾
- Autres médicaments : paracétamol⁽⁵⁾, amiodarone⁽³⁾, rivastigmine⁽³⁾, méthildopa^(3,5), lévodopa⁽⁵⁾, chlorphéniramine⁽¹¹⁾, sitagliptine^(3,6)

Des études pharmaco-épidémiologiques seraient nécessaires pour mieux évaluer le risque lié à la prise de ces médicaments dans la survenue d'une HAA.

→ L'hémophilie A acquise est une maladie rare touchant préférentiellement le sujet âgé et constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle doit être évoquée devant l'apparition soudaine de saignements chez des patients ne présentant pas d'antécédent personnel ou familial hémorragique. Elle résulte de l'apparition d'anti-F-VIII. Le traitement repose sur un traitement immunosuppresseur associé à un traitement symptomatique associant la prévention et le traitement des saignements. Idiopathique dans la moitié des cas, l'HAA peut avoir de nombreuses étiologies, notamment une origine médicamenteuse concernant de nombreuses classes médicamenteuses. Si le diagnostic d'HA iatrogène est confirmé, le médicament incriminé doit être arrêté et définitivement contre-indiqué.

Références :

- ¹ O'Reilly et al. (1980) *J Neurosurg.* 1980 Nov; 53(5):600-5. | ² PNDS hémophilie acquise, HAS (2025). 2. Mobeen et al. *StatPearls*® (2022)
- ³ Hémophilie acquise. SNFMI (2014). | ⁴ Franchini et al. *The Journal of the American Society of Hematology* 112.2 (2008): 250-255.
- ⁵ Konstantinov et al. *Haemophilia*. (2023) 29(1):186-192 | ⁶ Masahiro et al. *International Journal of Hematology* 2018: 112-116
- ⁷ Marieke et al. *Haemophilia* (2020) 10.1111/hae.14107 | ⁸ Ryoji et al. *Journal of Thoracic Oncology* (2018) e239-e241
- ⁹ Mangin et al. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 148, 2021: 57-59 | ¹⁰ Famularo et al. *Ann Pharmacother* (2004) 38(9):1432-4

PHARMACOVIGILANCE

Avec la participation
d'Hélène Géniaux et Charles Khouri
(Centres de pharmacovigilance
de Limoges et Grenoble)

Pharmacologie des anti-CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) utilisés dans la migraine

Qu'est-ce que le CGRP ?

Le CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*) est un neuropeptide qui possède une activité endocrinienne exprimé dans les neurones sensoriels et également dans les cellules non neuronales (neuro-endocrines et endocrines diffuses de la thyroïde (cellules C), épithéliales des poumons et des voies respiratoires, endocrines de l'intestin grêle, chromaffines surrénaliennes, les îlots pancréatiques et les cellules de Merkel dans la peau). Le CGRP est également synthétisé par d'autres cellules, les adipocytes, les kératinocytes, les

cellules endothéliales, les globules blancs, les fibroblastes cardiaques et les cellules parenchymateuses du foie. Dans certaines cellules, il n'est exprimé qu'en situation de stress ou d'inflammation.

Les récepteurs du CGRP se trouvent au niveau central et périphérique : cerveau, noyau accumbens, substance noire, moelle épinière, cœur, canaux déférents, rate, muscles squelettiques, poumons, lymphocytes...

La demi-vie du CGRP dans le plasma est de 7 minutes.

D'une manière générale, le CGRP joue un rôle protecteur et compensa-

toire pour l'organisme, et est augmenté en cas d'inflammation comme dans le sepsis, d'ischémie aiguë ou pendant la grossesse.

Le CGRP possède diverses fonctions physiologiques :

- Dans la crise migraineuse, il est libéré lorsque le système trigéminovasculaire est activé. Il module le signal nociceptif et exerce une action vasodilatatrice centrale et périphérique. Sa concentration revient à sa valeur basale avec le soulagement des céphalées.

- **Sur le plan cardiovasculaire**, il est un puissant vasodilatateur au niveau cérébral, coronaire et rénal et est impliqué dans l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, la modulation de l'inflammation.
- **Sur le plan pulmonaire**, il provoque une vasodilatation

des artères pulmonaires et protège contre le remodelage tissulaire induit par l'hypoxie.

- **Au niveau gastro-intestinal**, il augmente le péristaltisme intestinal et la sécrétion d'ions et d'eau et serait impliqué dans les comportements alimentaires.

Pharmacologie des médicaments anti-CGRP disponibles

Les anti-CGRP se divisent en 2 classes : anticorps monoclonaux dirigés contre le ligand CGRP et antagonistes des récepteurs CGRP (petites molécules (« gépants ») ou anticorps monoclonaux).

	Anti-CGRP (ligand)			Antagonistes des récepteurs CGRP		
DCI	Eptinezumab	Frémanezumab	Galcanézumab	Érénumab	Atogépant	Rimégépant
Nom commercial	VYEPTI®	AJOVY®	EMGALITY®	AIMOVIG®	AQUIPTA®	VYDURA®
Indications	Prophylaxie de la migraine >= 4 crises par mois					Crise migraineuse avec ou sans aura
Posologie	100 mg à 300 mg/4 mois	225 mg/mois ou 675 mg/3 mois	120 mg/mois	70 mg à 140 mg/mois	60 mg/j	75 mg/j
Voie d'administration	Intra-Veineuse	Sous-Cutanée			Voie orale	
Demi-vie	27 à 30 jours				11 heures	
Métabolisme	Protéolyse enzymatique en petits peptides et acides aminés				Substrat CYP3A4	Substrat CYP3A4 CYP2C9 (modéré)
Populations particulières	Pas d'adaptation posologique pour les patients âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques					

Actuellement, les anti-CGRP sont positionnés en derniers recours dans la prise en charge de la migraine (que ce soit pour la prévention ou un épisode aigu).

Dans les essais cliniques, la proportion de patients répondeurs à ces traitements (réduction de plus de 50 % des jours avec crises) est de 40 à 60 % selon la dose et le médicament (versus 30 à 35 % des patients sous placebo).

Interactions (IAM)

Un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de rimégépant et d'atogépant existe avec les inhibiteurs de CYP3A4, P-gp et BCRP. L'association aux inducteurs de CYP3A4 entraîne un risque de diminution de leur concentration plasmatique.

À ce jour, il n'existe pas, dans les RCP, de contre-indications ou d'IAM déconseillées entre anti-CGRP et avec les autres antimigraigneux. En revanche, le suivi national de pharmacovigilance publié en novembre 2024 attire l'attention sur les risques d'IAM pharmacodynamiques avec les autres

vasoconstricteurs, en particulier les triptans ou les AINS.

Effets indésirables (EI)

Les EI communs rapportés dans les essais cliniques concernaient surtout des **réactions d'hypersensibilité** et des **réactions au site d'injection** pour les molécules administrées en SC ou IV. Le suivi national de pharmacovigilance pointe 5 signaux forts : constipation, hypertension artérielle, acrosyndrome ou syndrome de Raynaud, alopecie et troubles du sommeil (insomnies/cauchemars). La constipation et l'alopecie figurent déjà dans les RCP de certains anti-CGRP. D'autres EI sont à surveiller au regard de l'existence d'observations bien documentées, soutenues par la littérature ou des données des PSUR (*Periodic safety update report*) : troubles cardiovasculaires (hors HTA), troubles neuropsychiatriques (anxiété/dépression), aggravation de céphalées, hypersensibilité cutanée grave retardée, affections rétinienne et toxicité hépatique. Le suivi national de pharmacovigilance est toujours en cours.

Plusieurs erreurs médicamenteuses/mésusages majoritairement non graves ont été rapportés, notamment des problèmes de libération de dose par le stylo de EMGALITY® (galcanézumab).

Par manque de données, l'administration des anti-CGRP est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.

Exceptées les réactions d'hypersensibilité et l'intolérance héréditaire au fructose pour le VYEPTI®, aucune contre-indication n'est mentionnée à ce jour dans les RCP.

À noter que les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire, de troubles neurologiques ont été exclus des essais cliniques, de même que les patients atteints de troubles psychiatriques non traités ou non contrôlés.

Références :

Base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise - Séance du 05 novembre 2024 : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-scientifique-permanent-pharmaco-surveillance-et-bon-usage-formation-restreinte-expertise-et-bon-usage-7>
Ashina et al, Migraine. N Engl J Med 2020;383:1866-76

Actualités

Cette section du bulletin correspond à une sélection de dépêches publiées par l'ANSM, (autorités sanitaires) ou des sociétés savantes entre le 11 décembre 2024 et le 07 mai 2025, que nous reproduisons telles quelles dans un souci de transmission/diffusion de l'information délivrée par les agences à la communauté médicale.

Pour le VIGINEWS dématérialisé, vous pouvez cliquer sur le lien en vert pour consulter l'intégralité des informations.

→ Contraception et risque de méningiome : nouvelles recommandations concernant le désogestrel et l'étonogestrel - 20/03/2025

L'ANSM publie de nouvelles recommandations de bon usage et de suivi pour les femmes utilisant une contraception à base de désogestrel, au regard des résultats de l'étude du groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (ANSM-Cnam). **Cette étude montre une augmentation très faible du risque de méningiome associée au contraceptif oral au désogestrel seul, notamment chez les femmes de plus de 45 ans ou en cas d'utilisation prolongée (plus de 5 ans).**

Le risque identifié étant très faible, l'ANSM préconise une IRM cérébrale uniquement pour les femmes présentant des signes évocateurs de méningiome ou à l'instauration d'un traitement par désogestrel, en cas d'exposition antérieure de plus d'un an à un ou plusieurs progestatifs à risque.

L'ANSM rappelle qu'il est important de réévaluer l'intérêt de la poursuite ou de la modification d'une contraception, régulièrement tous les ans, au regard de l'âge, des antécédents médicaux, du mode de vie, et des choix des femmes et ce jusqu'à l'âge de la ménopause.

Le Comité Scientifique Temporaire (CST) « Contraception et risque de méningiome », créé par l'ANSM, s'est réuni le 18 décembre 2024. Les experts du CST ont discuté des données de l'étude du GIS EPI-PHARE et émis des recommandations d'utilisation et de surveillance nécessaires pour encadrer le risque associé au désogestrel. De **premières recommandations** issues de ce travail ont été publiées en décembre 2024 et sont aujourd'hui complétées par les recommandations de l'ANSM. En revanche, une augmentation très faible du risque de méningiome a été identifiée chez les femmes de plus de 45 ans, lors de l'utilisation prolongée et en

cours de contraceptifs à base de désogestrel seul dosé à 75 µg. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation : il apparaît à partir de 5 ans d'utilisation et est multiplié par 2 au-delà de 7 ans d'exposition. Le risque de méningiome lors de la prise prolongée du désogestrel est cependant très inférieur à celui observé avec la prise d'ANDROCUR® (acétate de cyprotérone), de LUTERAN® (acétate de chlormadinone) et de LUTENYL® (nomégestrol).

Au regard des résultats de l'étude, le CST considère qu'il est hautement probable que la très faible augmentation du risque de méningiome observée avec le désogestrel 75 µg concerne également les pilules combinées à base de désogestrel 150 µg/éthinyloestradiol car elles sont doublement dosées en désogestrel, ainsi que l'implant contraceptif à l'étonogestrel (NEXPLANON®), car il contient un dérivé actif du désogestrel. Le risque de méningiome associé à ces deux contraceptifs n'a pas pu être étudié directement dans l'étude du GIS EPI-PHARE. **Cependant, compte-tenu de leur composition et par mesure de précaution l'ANSM étend les recommandations émises pour le désogestrel 75 µg aux pilules combinées à base de désogestrel 150 µg et à l'implant contraceptif à l'étonogestrel (NEXPLANON®).**

→ Fluoroquinolones : l'importance du bon usage de ces antibiotiques- 20/02/2025

Le groupement d'intérêt scientifique EpiPhare (ANSM-Cnam) en collaboration avec l'Inserm ont réalisé une étude d'utilisation en vie réelle des fluoroquinolones entre 2014 et 2023, à partir du Système national des données de santé (SNDS). Elle montre que, suite aux mesures prises en France depuis plusieurs années pour limiter leur utilisation inappropriée, **l'utilisation des fluoroquinolones a diminué de 50 % entre 2014 et 2023 en France.** Cette baisse d'utilisation est observée dans toutes les classes d'âge. Avec 2,2 millions de délivrances de fluoroquinolones en ville pour 1,7 million d'utilisateurs en 2023, l'uti-

lisation de ces antibiotiques est inférieure à la moyenne européenne mais reste plus élevée que dans certains pays européens.

Malgré tout, **des situations de mésusage sont encore rencontrées**, situations qui exposent au même risque d'effets indésirables.

C'est pourquoi l'ANSM rappelle aux professionnels de santé que **ces antibiotiques ne doivent être prescrits que lorsque leur utilisation est indiquée, après avoir informé le patient du bénéfice attendu et des risques potentiels et lui avoir indiqué la conduite à tenir en cas d'effet indésirable.** Ils ne doivent pas être utilisés dans des situations où le recours à d'autres antibiotiques est possible.

→ Clozapine : une prescription initiale désormais possible en ville- 28/03/2025

La prescription initiale de la clozapine était jusqu'à présent réservée aux psychiatres, neurologues et gériatres exerçant à l'hôpital. Les spécialistes hospitaliers devaient renouveler cette prescription annuellement, et dans cet intervalle, les renouvellements pouvaient être prescrits par ces mêmes spécialistes exerçant en ville.

Depuis le 1^{er} avril, l'initiation et le suivi du traitement par clozapine peuvent être réalisés par un psychiatre, neurologue ou gériatre, qu'il exerce en ville ou à l'hôpital.

Les modalités de surveillance du risque d'agranulocytose restent inchangées. Une **prise de sang avec numération formule sanguine** doit être réalisée **chaque semaine les 18 premières semaines du traitement puis tous les mois.** Pour chaque prescription de clozapine, le médecin doit indiquer sur l'ordonnance la date de la dernière numération formule leucocytaire et confirmer que les résultats sont dans les limites des valeurs usuelles. Il tient également à jour un carnet de suivi du patient.

→ Paracétamol : attention aux intoxications volontaires par des enfants et des adolescents- 19/02/2025 – Mise à jour 21/02/2025

Des remontées de terrain récentes, largement relayées par les médias, font état d'intoxications volontaires au paracétamol par des enfants ou adolescents, «le challenge paracétamol». L'ANSM alerte et appelle à la vigilance sur ces pratiques mettant gravement en péril leur santé.

Utilisé correctement, le paracétamol est un médicament sûr et efficace contre la douleur et la fièvre. Cependant, **en cas de surdosage, le paracétamol peut entraîner des hépatotoxicités graves**, irréversibles dans certains cas, et pouvant nécessiter le recours à une greffe du foie.

Le surdosage en paracétamol est la **1^{re} cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse** en France.

Sauf exceptions autorisées par la loi, **la dispensation de médicaments aux mineurs n'est pas autorisée sans le consentement des titulaires de l'autorité parentale** ou, le cas échéant, du représentant légal. L'ANSM recommande de ne pas délivrer de boîtes de paracétamol à des enfants ou adolescents en dehors de ce cadre et en cas de délivrance à un adulte, de rappeler les risques associés au surdosage.

→ **Valproate et dérivés, carbamazépine et topiramate : les conditions de prescription et de délivrance évoluent - 13/12/2024 - Mise à jour 27/03/2025**

→ **Valproate et ses dérivés (DEPAKINE®, MICROPARKINE®, DEPAKOTE®, DEPAMIDE®, DIVALCOTE® et génériques)**

Pour les adolescents et les hommes susceptibles d'avoir des enfants, la prescription initiale du valproate est réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres depuis le 6 janvier 2025 et à partir du 30 juin 2025 pour les patients déjà traités. Par la suite, le renouvellement du traitement pourra être prescrit par tout médecin. Une attestation d'information partagée devra être cosignée chaque année par le patient et son méde-

cin (neurologue, psychiatre ou pédiatre lors de son initiation ou tout médecin lors des renouvellements). La présentation de cette attestation cosignée conditionnera la dispensation du médicament en pharmacie. Depuis le 6 janvier 2025, le formulaire d'accord de soins est remplacé par une attestation d'information partagée, cosignée au moins une fois par an par la patiente et le prescripteur. Pour les patientes déjà traitées, le formulaire d'accord de soins restera valable jusqu'au terme de son année de validité.

→ **Carbamazépine (TEGRETOL® et génériques)**

Afin de limiter l'exposition des enfants à naître à la carbamazépine, les conditions de prescription et de délivrance de ce médicament pour les filles, les adolescentes et les femmes susceptibles d'avoir des enfants ou enceintes sont renforcées.

Une attestation d'information partagée, cosignée chaque année par la patiente et le prescripteur, devra désormais être présentée obligatoirement au pharmacien, en complément de l'ordonnance, pour toute dispensation de médicament à base de carbamazépine.

Cette mesure est entrée en vigueur depuis le 6 janvier 2025 pour les initiations de traitement et à partir du 30 juin 2025 pour les patientes en cours de traitement.

→ **Topiramate (EPITOMAX® et génériques)**

Afin d'élargir la possibilité de prescription aux patientes souffrant de migraine, la prescription initiale est possible depuis le 6 janvier 2025 par les médecins algologues, en plus des neurologues.

Par ailleurs, depuis le 6 janvier 2025, le formulaire d'accord de soins est remplacé par une attestation d'information partagée, cosignée par la patiente et le prescripteur. Pour les patientes déjà traitées, le formulaire d'accord de soins restera valable jusqu'au terme de son année de validité.

Pour approfondir

En complément des actualités présentées dans ce numéro, nous attirons votre attention sur plusieurs communiqués récents de l'ANSM, disponibles en ligne :

→ **Vaccins contre la COVID-19 : confirmation du profil de sécurité par les rapports d'enquête – 04/02/2025**

→ **Toxine botulinique : alerte sur des pratiques d'injection illégales – 27/02/2025**

→ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les femmes enceintes : améliorer l'information sur les risques pour un meilleur usage – 25/04/2025**

L'ANSM a demandé aux laboratoires de rendre plus clair et concis le format du RCP et de la notice des AINS administrés par voie systémique, particulièrement le paragraphe relatif à la contre-indication à partir du sixième mois de grossesse en raison du risque de mort fœtale.

Les données de remboursement issues du Système national des données de santé (SNDS) montrent que le nombre de femmes potentiellement exposées aux AINS reste très élevé : entre 2018 et 2023, plus de 700 000 femmes enceintes étaient concernées, dont 26 000 après le cinquième mois de grossesse, alors qu'elles sont contre-indiquées. Les conséquences peuvent être très graves pour le fœtus (toxicité cardiopulmonaire ou encore atteinte rénale), pouvant même conduire à une mort in utero.

→ **L'Agence européenne du médicament (EMA) débute la réévaluation du vaccin IXCHIQ® contre le chikungunya – 07/05/2025**

Biothérapies utilisées dans l'asthme et troubles rhumatismaux

Laux et al. Rheumatic adverse effects with biologics targeting type 2 inflammation in severe asthma: A VigiBase study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2025 Jan;13(1):225-227.e1.

Une étude cas/non-cas a été menée par une équipe française dans la base internationale de pharmacovigilance VigiBase® à partir des déclarations enregistrées entre le 1^{er} janvier 2017 et le 18 juillet 2023 chez les patients asthmatiques afin d'évaluer l'existence d'un signal relatif à la survenue de pathologies rhumatismales associées à l'utilisation des biothérapies indiquées dans le traitement de l'asthme.

Une comparaison a été faite entre 2 groupes : 1) patients traités par omalizumab, mepolizumab, benralizumab ou dupilumab ; 2) patients traités par corticoïdes inhalés ou bronchodilatateurs d'action longue, sans biothérapie associée (contrôles).

Les «cas» correspondaient aux symptômes rhumatismaux sans diagnostic de maladie spécifique (arthralgie, dorsalgie, arthrose, arthropathie, articulations gonflées ou raides, enthésite et enthésopathie) ou aux maladies rhumatismales codées dans la CIM-10 (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante...). Les «non-cas» regroupaient l'ensemble des autres effets indésirables (EI) rapportés.

L'analyse a porté sur un total de 59 922 patients dont 27 515 contrôles et 32 407 patients traités (6 939 par omalizumab, 14 118 par dupilumab, 6 349 par mepolizumab et 5 001 par benralizumab).

Par rapport au groupe contrôle, étaient observés :

- un surrisque de déclarations d'EI rhumatismaux ou de symptômes rhumatismaux avec les 4 biothérapies ;
- un surrisque de déclarations de maladies rhumatismales avec l'omalizumab et le mepolizumab ;
- un surrisque de déclarations de spondylarthrite ankylosante avec le dupilumab (Cf tableau ci-dessous).

	omalizumab	dupilumab	mépolizumab	benralizumab
El rhumatismaux en général	aOR 5,15 IC 4,62-5,76	aOR 3,32 IC 2,99-3,67	aOR 3,99 IC 3,55-4,47	aOR 2,654 IC 2,31-3,04
Symptômes rhumatismaux	aOR 5,08 IC 4,52-5,70	aOR 3,51 IC 3,16-3,89	aOR 3,98 IC 3,52-4,49	aOR 2,85 IC 2,47-3,28
Maladies rhumatismales				
Polyarthrite rhumatoïde	aOR 4,01 IC 2,27-7,05	Pas de surrisque mis en évidence	aOR 2,56 IC 1,35-4,73	Pas de surrisque mis en évidence
Ostéoarthrite	aOR 5,92 IC 3,58-9,89		aOR 3,43 IC 1,96-5,96	
Arthropathie microcristalline	aOR 5,33 IC 2,20-13,31		aOR 5,42 IC 2,29-13,30	
Spondylarthrite ankylosante	Non évaluable	aOR 11,07 IC 1,74-215,10	Non évaluable	

IC : IC 95%, non évaluable : nombre de cas insuffisant pour l'analyse de disproportionnalité

→ Il semble donc exister un surrisque de déclarations d'EI rhumatismaux avec les biothérapies utilisées dans l'asthme. Ce risque varie selon les biothérapies et pourrait être en lien avec leur mécanisme d'action.



CRPV de Nantes

Comité de rédaction :

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier, responsable du CRPV

Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien hospitalier

Dr Caroline JOYAU, Praticien attaché

Dr Emmanuel GACHINIARD, Praticien Hospitalier Contractuel

Camille NOUAUX, interne en Pharmacie



CRPV de Angers

Comité de rédaction :

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

Dr Laurence LAGARCE, Praticien hospitalier

Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien hospitalier

Dr Guillaume DRABLIER, Praticien hospitalier

Dr Marina BABIN, Praticien hospitalier contractuel

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

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



Vous exercez dans le 44 ou 85

CRPV NANTES

9 quai Moncoussu, 44 093 Nantes Cedex 1

Téléphone : 02 40 08 40 96

Fax : 02 40 08 40 97

Email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr

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

Portail de signalement des événements indésirables :

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



Vous exercez dans le 49, 53 ou 72

CRPV ANGERS

4 rue Larrey, 49 933 Angers cedex 09

Téléphone : 02 41 35 45 54

Fax : 02 41 35 55 02

Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr

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

Portail de signalement des événements indésirables :

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

Le comité rédactionnel de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (www.rfcrpv.fr). Suivez-nous et testez vos connaissances avec le Pharmacoquizz sur [Instagram®](#) @Reseau_CRPV et [Linked In®](#).

Dépôt légal à parution

ISSN : 2608-5585

Bulletin rédigé et diffusé par les CRPV d'Angers et de Nantes sans financement externe et sans conflit d'intérêt.