



Bulletin d'Information des Régions Grand-Est et Bourgogne/Franche-Comté

Echos de Pharmacovigilance n°46

Octobre 2024

Chers lecteurs,

Ces derniers mois ont été marqués par de nombreuses recommandations vaccinales. En effet, au vu de la recrudescence des cas graves de coqueluche chez les nouveau-nés et les nourrissons, la HAS a renforcé les recommandations vaccinales notamment chez la femme enceinte. Elle a également proposé récemment deux stratégies aux choix des parents pour la protection contre les infections au virus respiratoire syncytial : vacciner les femmes enceintes entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée ou une immunisation du nourrisson au cours de sa première année de vie, avant la période épidémique. Elle a également actualisé ses recommandations vaccinales pour mieux lutter contre la circulation du virus Mpox. A noter de plus que les résultats de trois études rassurantes concernant la vaccination anti Covid-19 chez la femme enceinte ont été publiés. Vous pouvez trouver sur les sites du Ministère de la santé, de l'HAS et de la DGS tous les détails concernant ces vaccinations ainsi que celles toujours d'actualité concernant la vaccination contre la Covid 19 et la grippe.

Dans ce bulletin, vous retrouverez également les alertes récentes en pharmacovigilance, un article qui abordera les hémophilies acquises médicamenteuses, une synthèse sur les effets indésirables graves des antihistaminiques H1, ainsi qu'un cas clinique d'acidocétose survenue sous traitement par OZEMPIC® (sémaglutide).

Nous vous souhaitons une très bonne lecture de ce bulletin !

CRPV de Dijon

Dans ce Numéro :

- Alertes des Autorités de Santé **2**
- A propos de certains effets indésirables rares et graves des antihistaminiques **4**
- Hémophilie acquise et médicament : mythe ou réalité ? **6**
- Ozempic® (sémaglutide) : dans le diabète, mais surtout pas de type 1 ! **8**

Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



Alertes

Acétate de glatiramère : des réactions anaphylactiques peuvent survenir des mois, voire des années après l'instauration du traitement

L'acétate de glatiramère est un médicament indiqué dans le traitement de certaines formes de sclérose en plaques (spécialités disponibles en France : COPAXONE® et GLATIRAMER VIATRIS®).

Une revue européenne récente portant sur l'ensemble des données disponibles sur les réactions anaphylactiques survenues après exposition à l'acétate de glatiramère, a conclu que ces réactions, qui surviennent immédiatement après l'administration, peuvent se produire chez des patients traités au long cours. Des cas d'issue fatale ont été recensés. À ce jour, aucune donnée n'a permis d'identifier des facteurs de risques spécifiques ou des populations susceptibles de présenter un risque accru de développer cet effet indésirable. Les patients traités par cette molécule et leurs soignants doivent être informés des signes et des symptômes des réactions anaphylactiques, et savoir qu'ils doivent immédiatement contacter un service médical d'urgence en cas de réaction anaphylactique. Ceci est particulièrement important compte tenu de la gravité de ces réactions et de la possibilité d'une auto-administration à domicile. En outre, certains symptômes initiaux des réactions anaphylactiques peuvent se confondre avec ceux des réactions post-injection, retardant donc potentiellement l'identification d'une réaction anaphylactique.

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices des médicaments contenant l'acétate de glatiramère vont être mises à jour pour mentionner ce risque et la conduite à tenir.

Suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du caproate d'hydroxyprogestérone (PROGESTERONE RETARD PHARLON®).

Le caproate d'hydroxyprogestérone (17-OHPC) est un progestatif synthétique administré par injection intramusculaire, principalement utilisé dans la prise en charge de diverses pathologies gynécologiques et obstétricales.

En 2020, les résultats d'un essai clinique contrôlé, randomisé, multicentrique, en double aveugle, mené aux États-Unis entre 2009 et 2018, ont révélé que le 17-OHPC n'est pas plus efficace qu'un placebo dans la prévention de l'accouchement prématuré chez les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré ou dans la réduction des événements graves associés à la prématurité chez les nouveau-nés.

En 2021, une étude pharmaco-épidémiologique menée aux États-Unis sur une cohorte de plus de 18 000 personnes dont environ 1 % avaient été exposés in utero au 17-OHPC,

et suivies pendant environ 50 ans depuis la naissance, a suggéré que l'exposition in utero au 17-OHPC pourrait être associée à un risque plus élevé de cancer.

Le rapport bénéfice-risque du 17-OHPC n'étant plus favorable, les autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été suspendues dans l'Union Européenne. Les médicaments contenant du 17-OHPC ne sont plus disponibles et ne doivent plus être prescrits et/ou délivrés. Des alternatives thérapeutiques sont à envisager.

Crayon au nitrate d'argent : restriction des indications et rappel des risques

Le crayon au nitrate d'argent est désormais commercialisé sous le statut de médicament, sous le nom NITRATE D'ARGENT COOPER 63,3 % ® (en remplacement du produit CRAYON AU NITRATE D'ARGENT SALVA®). Ce médicament est soumis à prescription médicale obligatoire (liste I des substances vénéneuses). L'indication thérapeutique est limitée au traitement local des bourgeons charnus, il n'est donc pas recommandé pour le traitement des verrues. Il ne doit pas être appliqué sur les muqueuses, près des yeux ou sur la peau saine. L'ANSM met en garde contre les risques liés à la rupture de la mine, qui peut entraîner des effets indésirables graves, comme la nécrose pulmonaire, notamment chez les patients trachéotomisés ou trachéostomisés. Pour minimiser ce risque, il est essentiel de suivre les instructions de manipulation détaillées dans le RCP.

Acide obéticholique (OCALIVA®) : l'Union Européenne recommande l'abrogation de l'AMM conditionnelle

La spécialité OCALIVA® (acide obéticholique) a reçu une autorisation conditionnelle d'utilisation en 2016 dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP) en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes ayant une réponse insuffisante à l'AUDC, ou en monothérapie en cas de mauvaise tolérance de l'AUDC. Cette autorisation conditionnelle a été émise sous réserve que le laboratoire fournisse des preuves supplémentaires de son efficacité et de sa sécurité, étant donné que l'étude initiale (étude POISE, de phase 3, randomisée et contrôlée par placebo) présentait des incertitudes dans les résultats. L'étude COBALT, étude de confirmation multicentrique en double aveugle, n'a pas permis de démontrer l'efficacité du traitement par OCALIVA® sur un critère composite comprenant décès, transplantation hépatique et décompensation hépatique.

Le bénéfice clinique n'ayant pas été confirmé, le Comité des Médicaments à Usage Humain de l'Agence européenne des Médicaments a conclu que la balance bénéfice-risque d'OCALIVA® n'est plus favorable et recommande que l'AMM conditionnelle soit abrogée dans l'Union Européenne.

Suite des Alertes...



Aucune nouvelle initiation de traitement par OCALIVA® ne doit intervenir, sauf cas particulier d'un essai clinique. Pour les patients actuellement traités par OCALIVA®, le médecin prescripteur doit envisager les autres options thérapeutiques disponibles.

Thérapies cellulaires CAR-T dirigées contre les antigènes CD19 ou BCMA : Présence d'un risque de tumeur maligne issue de lymphocytes T

Les thérapies cellulaires CAR-T dirigées contre les antigènes CD19 ou BCMA (ABECMA®, BREYANZI®, CARVYKTI®, KYMRIA®®, TECARTUS® et YESCARTA®) possèdent actuellement une AMM dans l'indication de diverses hémopathies malignes. L'Agence Européenne des Médicaments a évalué 38 cas de tumeurs malignes à cellules T survenues chez des patients ayant été traité par l'une de ces thérapies, quelques semaines voire plusieurs années post-instaurations et dont certains cas ont présenté une issue fatale. Le récepteur antigénique chimérique (CAR) était détectable dans 7 cas, suggérant une implication de la thérapie cellulaire CAR-T. D'autres analyses plus approfondies sont jugées souhaitables pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents. Les informations relatives aux produits seront mises à jour pour inclure les nouvelles données concernant les tumeurs malignes secondaires issues de lymphocyte T. Les patients traités par ces thérapies doivent ainsi être surveillés tout au long de leur vie pour détecter l'apparition de tumeurs malignes secondaires.

Médrogestérone (COLPRONE® 5 mg) et Acétate de médroxyprogestérone (DEPO PROVERA® 150 mg/3 mL) : Renforcement des conditions de prescription et de délivrance lié au risque de méningiome, à compter du 1er juillet 2024

De nouvelles données ont mis en évidence une augmentation du risque de développer un méningiome chez les patientes traitées par acétate de médroxyprogestérone dosé à 150 mg/3 mL (DEPO PROVERA®) et de médrogestérone (COLPRONE®). Lorsque ces médicaments sont utilisés pendant moins d'un an, le risque de méningiome est très faible. Au-delà, le risque est significativement augmenté. A compter du 1er juillet 2024, de nouvelles conditions de prescription et de délivrance ont été émises. Ainsi, pour toute nouvelle prescription :
Si durée de traitement supérieure ou égale à 1 an : le médecin doit signer et faire signer à la patiente (ou son représentant légal) une attestation annuelle d'information ;

• Si durée de traitement inférieure à 1 an : le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention « traitement inférieur à 1 an » et remet à la patiente un document d'information.

La dispensation de ces traitements n'est possible en pharmacie que :

- Si l'ordonnance est accompagnée de l'attestation annuelle d'information cosignée par le prescripteur et la patiente pour les traitements de plus de 1 an ;
- Si l'ordonnance porte la mention « traitement inférieur à 1 an » pour les traitements de moins de 1 an.

Pour les patientes déjà sous traitement, dont l'ordonnance a été réalisée avant le 1er juillet, ces dispositions s'appliquent à partir du 1er janvier 2025.

A propos de certains effets indésirables rares et graves des antihistaminiques

Les antihistaminiques H1 (anti-H1) constituent une classe thérapeutique largement utilisée pour le traitement symptomatique de diverses manifestations allergiques.

Les antihistaminiques de 1^{ère} génération, antagonistes compétitifs des récepteurs de l'histamine H1 peuvent être à l'origine d'effets indésirables centraux tels que la sédation, du fait de cet antagonisme au niveau des récepteurs cérébraux. Par leur action anticholinergique, ils possèdent également des effets indésirables digestifs, bronchopulmonaires, urogénitaux, oculaires, cardiovasculaires et neurologiques.

Les antihistaminiques de 2^{ème} génération sont des antagonistes très sélectifs et non compétitifs de l'histamine au niveau des récepteurs H1. De ce fait et de par leur moindre diffusion à travers la barrière hématoencéphalique, ils sont moins à risque de ce type d'effets indésirables et sont davantage utilisés aujourd'hui. Néanmoins, des cas d'effets indésirables neurologiques (sommolence et troubles de l'attention) ont été rapportés¹.

Anti-H1 de 1 ^{ère} génération	Anti-H1 de 2 ^{ème} génération
Dexchlorphéniramine (Polaramine®)	Cétirizine (Zyrtec, Virlix®)
Prométhazine (Phénergan®)	Lévocétirizine (Xyzall®)
Kétotifène (Zaditen®)	Loratadine (Clarytine®)
Bromphéniramine (Dimégan®)	Desloratadine (Clarinx®, Aeries®)
Mequitazine (Primalan®)	Fexofénadine (Telfast®)
Alimémazine (Théralène®)	Mizolastine (Mizollen®)
Hydroxyzine (Atarax®)	Bilastine (Bilaska®, Inorial®)
Cyproheptadine (Periactine®)	Ebastine (Kestin®)
Oxoméazine (Toplexil®)	Rupatadine (Wystamm®)
Doxolamine (Donormyl®)	

Concernant les effets indésirables neurologiques, une étude pharmaco-épidémiologique de type cas propre témoins publiée en 2024, incluant 11729 enfants ayant présenté un épisode convulsif, avait mis en évidence une association significative entre la survenue d'une crise convulsive et l'exposition à un anti-H1 avec un sur-risque estimé de 22% chez les enfants âgés de 6 à 24 mois². Aucune différence significative n'était observée pour les autres tranches d'âge.

Une étude transversale monocentrique Coréenne publiée en 2021 rapporte 43 cas d'épisodes convulsifs médicamenteux, pour lesquels la classe thérapeutique la plus fréquemment associée à la survenue de ces crises était les anti H1, indépendamment de la génération de l'antihistaminique³.

La physiopathologie des crises convulsives induites par les antihistaminiques n'est pas clairement identifiée. Divers mécanismes ont été suggérés, notamment la diminution de l'histamine neuronale hypothalamique, qui provoque une excitabilité neuronale. Par ailleurs, une déplétion en récepteurs H1 serait également corrélée à une intensité et une durée plus importantes des crises convulsives, d'après une étude expérimentale chez la Souris⁴. Dans cette même étude, l'administration d'antagonistes des récepteurs H1 était associée à une augmentation de la sévérité des crises et à une dégradation neuronale.

Concernant les effets indésirables cardiaques, les antihistaminiques de 1^{ère} génération peuvent être à l'origine de troubles du rythme cardiaque, incluant des allongements de l'espace QT et des arythmies ventriculaires potentiellement létales notamment avec la terféfadine et l'astémizole, qui ont été retirées du marché. La majorité des cas concernait des surdosages^{5,6} ou une augmentation des concentrations plasmatiques chez des patients atteints de pathologies hépatiques ou faisant suite à une administration concomitante de médicaments inhibiteurs enzymatiques⁷.

D'autres antihistaminiques de 1ère génération sont susceptibles d'entraîner un allongement du QT. Des restrictions ont été recommandées au niveau européen par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) en 2015 pour minimiser ce risque avec l'hydroxyzine⁸. Elles rappellent la dose maximale journalière, la non recommandation d'utilisation chez les sujets âgés, la contre-indication chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital connu de l'intervalle QT et la précaution d'emploi pour l'utilisation de l'hydroxyzine avec des médicaments bradycardisants ou hypokaliémisants.

Une étude rétrospective des cas de pharmacovigilance réalisée dans la base de données américaine FAERS publiée en septembre 2024 concernant la loratadine et la cétirizine mettait en évidence une disproportion positive pour le couple péricardite / cétirizine¹.

En conclusion, les effets indésirables concernent davantage les antihistaminiques de 1ère génération en raison de leur diffusion à travers la barrière hématoencéphalique et de leur plus faible sélectivité pour les récepteurs H1.

Néanmoins, les antihistaminiques de 2ème génération peuvent également être à l'origine d'effets indésirables graves, bien que très rares, notamment des crises convulsives. Des données récentes de pharmacovigilance suggèrent un risque de péricardite associé à la cétirizine qui devrait faire l'objet d'une surveillance.

La prudence est de mise en cas de prescription chez les patients à risque, notamment les enfants, les patients épileptiques, ou en cas de traitement concomitant par des médicaments allongeant le QT ou abaissant le seuil épileptogène.

CRPV de Strasbourg

1. Kong W, Dong Y, Yi S, Mo W, Yang H. High-risks drug adverse events associated with Cetirizine and Loratadine for the treatment of allergic diseases: A retrospective pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system database. *Clin Transl Allergy*. 2024;14:e12392.
2. Kim JH, Ha EK, Han B, Han T, Shin J, Chae KY, et al. First-Generation Antihistamines and Seizures in Young Children. *JAMA Netw Open*. 2024;7:e2429654.
3. Kim H, Kim SH, Kim JB. Antihistamines as a common cause of new-onset seizures: a single-center observational study. *Neurol Sci*. 2021;42:2505-8.
4. Kukko-Lukjanov TK, Lintunen M, Jalava N, Laurén HB, Lopez-Picon FR, Michelsen KA, et al. Involvement of histamine 1 receptor in seizure susceptibility and neuroprotection in immature mice. *Epilepsy Res*. 2010;90:8-15.
5. Craft TM. Torsade de pointes after astemizole overdose. *Br Med J Clin Res Ed*. 1986;292:660.
6. Davies AJ, Harindra V, McEwan A, Ghose RR. Cardiotoxic effect with convulsions in terfenadine overdose. *BMJ*. 1989;298:325.
7. Honig PK, Wortham DC, Lazarev A, Cantilena LR. Grapefruit Juice Alters the Systemic Bioavailability and Cardiac Repolarization of Terfenadine in Poor Metabolizers of Terfenadine. *J Clin Pharmacol*. 1996;36:345-51.
8. Hydroxyzine (Atarax et génériques) : nouvelles restrictions d'utilisation pour minimiser le risque d'allongement [QT] - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Hydroxyzine-Atarax-et-generiques-nouvelles-restrictions-d-utilisation-pour-minimiser-le-risque-d-allongement-QT-Point-d-Information>

Hémophilie acquise et médicament : mythe ou réalité ?

L'hémophilie A acquise (HAA) est une pathologie auto-immune due à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un facteur de coagulation : le facteur VIII (FVIII). L'HAA est une pathologie rare mais grave associée à un risque hémorragique majeur. Bien que sous-estimée, l'incidence de l'HAA est d'environ 1.5 cas par million d'habitants/an. L'âge moyen du diagnostic est de 75 ans et on observe une augmentation de l'incidence avec l'âge et chez la femme en âge de procréer. Chez 70 à 90 % des patients, des accidents hémorragiques sévères sont rapportés, associés à une mortalité globale évaluée entre 15 et 42 % des cas^{1,2}.

Le diagnostic est évoqué sur des saignements inhabituels et brutaux mais ce sont les tests biologiques qui permettent de confirmer le diagnostic, à savoir un temps de céphaline activée isolément allongé et un déficit en FVIII isolé également^{2,3}. La recherche et le titrage d'un anticorps anti-FVIII permet le diagnostic définitif. Ce dosage a essentiellement un intérêt diagnostique et de suivi biologique puisque le risque hémorragique n'est pas corrélé au titre de l'anticorps^{2,3}.

Il existe un possible retard au diagnostic qui peut s'expliquer par une méconnaissance de cette pathologie par le professionnel de santé, l'existence de facteurs confondants à savoir des traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires souvent prescrits à cette population âgée ou encore par la difficulté de mettre en œuvre des tests biologiques spécialisés rapidement en routine².

La prise en charge consiste à traiter les accidents hémorragiques (utilisation possible de traitement hémostatique), limiter le risque hémorragique, éliminer les anti-FVIII à l'aide d'immunosuppresseur et traiter, le cas échéant, la pathologie sous-jacente.

Environ 2/3 des cas d'HAA sont idiopathiques. Mais l'HAA peut également être secondaire à un cancer, à une pathologie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde et lupus avant tout, plus rarement syndrome de Sjögren ou pathologies dermatologiques), à un contexte infectieux ou de post partum^{2,3}.

Certains médicaments peuvent être incriminés mais les données sont controversées. Des cas d'HAA ont été décrits chez des patients bénéficiant d'un traitement par clopidogrel. Cet effet indésirable est d'ailleurs mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit.

Une analyse de la littérature datant de 2007 retrouvait 34 articles incriminant préférentiellement la fludarabine et l'interféron (15 articles), mais également des antibiotiques (pénicillines, sulfamide, chloramphénicol, cotrimoxazole), la phénothiazine et le clopidogrel. L'âge médian était de 54,3 ans(18-84)⁴.

Plus récemment, *Konstantinov et al.* ont publié en 2022, une analyse de disproportionnalité (nombre de cas observés > nombre de cas attendus) sur les données mondiales de pharmacovigilance (données de juillet 2004 à novembre 2021), afin d'identifier les médicaments notifiés dans l'apparition d'HAA. Cent quatre-vingt-cinq cas ont été recensés. L'âge médian au moment de l'apparition était de 75 ans, le délai médian de survenue après le début du médicament suspect était de 30 jours et 10% des cas avaient comme évolution un décès. Les médicaments associés au signal de disproportionné le plus élevé étaient l'alemtuzumab, le clopidogrel et l'omalizumab. Pour les autres médicaments retrouvés, la classe des anticoagulants était bien représentée avec l'apixaban et la warfarine, mais également l'acide acétyl-salicylique. Les antibiotiques étaient également incriminés avec l'amoxicilline, piperacilline/tazobactam, et ciprofloxacine. D'autres médicaments étaient également retrouvés : peginterféron alpha, sitagliptine, ribavirine, nivolumab ainsi que les vaccins contre la covid-19⁵.

Dans la littérature sont rapportés plusieurs cas cliniques impliquant notamment la doxycycline, les vaccins covid, le clopidogrel, l'alemtuzumab, l'ivrabradine, l'adalimumab, l'omalizumab et la chlorpromazine^{6,13}.

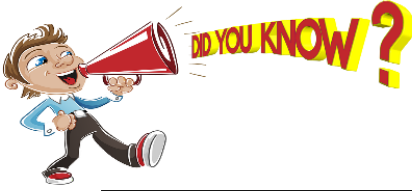
En revanche, l'explication physiopathologique n'est quasiment jamais évoquée hormis un rôle de dysrégulation immunitaire pour l'adalimumab ou un biais protopathique avec un retard diagnostique du aux saignements pour les anticoagulants^{10,11,14}.

Malgré plusieurs cas publiés dans la littérature, conclure sur la question d'une possible étiologie médicamenteuse dans l'apparition d'une HAA est compliquée. Il est difficile de savoir quels médicaments sont incriminés ou non et par quel(s) mécanisme(s) : rôle dans la production de novo d'anticorps anti FVIII, médicaments concomitants du fait d'un diagnostic tardif de la maladie, facteur favorisant et retard diagnostique ?

HAA d'origine médicamenteuse mythe ou réalité ? Quoi qu'il en soit, sachez y penser et n'hésitez pas à consulter l'avis de votre centre de pharmacovigilance.

CRPV de Besançon

- 1.Sridharan M, Pruthi RK. Autoimmune (Acquired) Hemophilia: Updates in Diagnosis and Therapy. *The Hematologist [Internet]*. 25 févr 2022 [cité 6 sept 2024];19(2). Disponible sur: <https://doi.org/10.1182/hem.V19.2.2022214>
- 2.Desage E, Nongier C. L'hémophilie A acquise : savoir y penser. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mars 2024;2024(561):33-40.
- 3.Trossaert M, Guillet B. HEMOPHILIE ACQUISE. Disponible sur: https://sfh.bematologie.net/sites/sfh.bematologie.net/files/medias/documents/hemophilie_acquise.pdf
- 4.Franchini M, Capra F, Nicolini N, Veneri D, Manzato F, Baudo F, et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med Sci Monit*. avr 2007;13(4):RA55-61.
- 5.Konstantinov K, Dolladille C, Gillet B, Alexandre J, Aouba A, Deshayes S, et al. Drug-associated acquired hemophilia A: an analysis based on 185 cases from the WHO pharmacovigilance database. *Haemophilia*. janv 2023;29(1):186-92.
- 6.Shah E, Abro C, Zaidi F, Goel R. Doxycycline-induced acquired haemophilia A. *BMJ Case Rep*. 1 oct 2021;14(10):e244748.
- 7.Emna B, Kmira Z, Hajar BI, Nadia S, Yossra D, Amina B, et al. Acquired hemophilia A following COVID-19 vaccine: a case report. *J Med Case Rep*. 27 mars 2023;17(1):125.
- 8.Riachy MA, Nasr F, Azar R. Acquired haemophilia secondary to ivabradine presenting with acute respiratory distress syndrome. *BMJ Case Rep*. 4 avr 2012;2012:bc0120125506.
- 9.Stammer R, Ackermann F, Vasse M, Verrat A, David A, Horodyckid C, et al. Life-threatening chlorpromazine-induced acquired haemophilia A in a patient with a cavernous malformation involving the medulla oblongata. *Rev Med Interne*. déc 2022;43(12):739-42.
- 10.Liberman P, Burkholder BM. Adalimumab-associated Acquired Hemophilia in a Patient with Scleritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 17 févr 2022;30(2):294-6.
- 11.Ceglédi A, Bártai Á, Dolgos J, Fekete M, Gopcsa L, Király V, et al. Case Report: Effective management of adalimumab-induced acquired hemophilia A with the CyDRI protocol. *Pathol Oncol Res*. 2024;30:1611720.
- 12.Mangin MA, Lienhart A, Gouraud A, Roux S, Hodiou F, Jonen F, et al. Onset of acquired haemophilia A after omalizumab treatment in severe bullous pemphigoid - a report on two cases successfully treated with mycophenolate mofetil. *Ann Dermatol Venereol*. mars 2021;148(1):57-9.
- 13.Liu C, Xu L, Mou P. Acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Panminerva Med*. sept 2024;66(3):347-9.
- 14.Lawless S, Benson G. A 75-year-old woman with acquired haemophilia disguised by warfarin treatment. *BMJ Case Rep*. 6 oct 2015;2015:bc015211254.

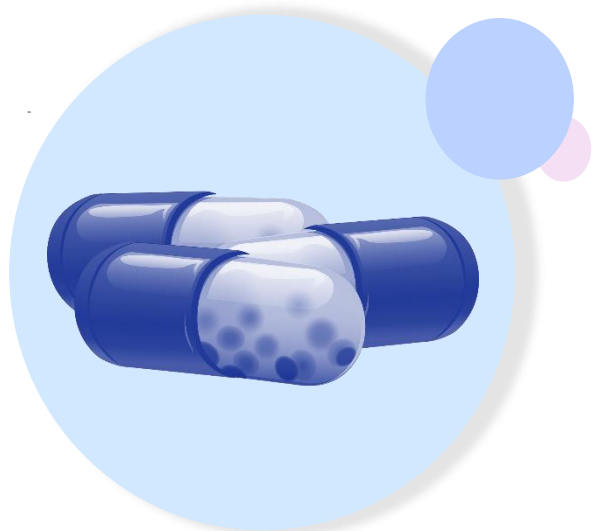


Ozempic® (sémaglutide) : dans le diabète, mais surtout pas de type 1 !

Le sémaglutide (Ozempic®) est un agoniste du Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) commercialisé en France depuis 2019 pour la prise en charge du diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2. Ce médicament a défrayé la chronique il y a 2 ans en raison de son mésusage important pour la perte de poids, ayant participé aux ruptures de stock pour les diabétiques. Nous vous présentons ici un cas de mésusage d'Ozempic® prescrit pour maigrir chez une patiente diabétique de type 1 à l'origine de conséquences graves sur sa santé.

Il s'agit d'une femme de 33 ans, de 172 cm pour 106 kg, présentant un diabète de type 1 depuis 8 ans, bien équilibré sous pompe à insuline. Dans une optique de perte de poids, la patiente se fait prescrire Ozempic® 1 mg/semaine (insulinothérapie poursuivie). Le jour de la 2ème injection d'Ozempic®, son état général commence à se dégrader, avec des vomissements lors de l'hydratation et des prises alimentaires mais sans notion de perte de poids significative. Dans ce contexte, elle se présente aux urgences deux jours plus tard. Le bilan biologique met en évidence une acidocétose diabétique avec pH à 7,22 et cétonémie à 5,6 mM, motivant un transfert en réanimation. Devant la suspicion du rôle d'Ozempic® dans la survenue de l'effet, celui-ci est arrêté et une insulinothérapie associée à une hydratation sont débutées. L'évolution est rapidement favorable avec une résolution de la cétose en 24h et une sortie d'hospitalisation au bout de 3 jours. Le bilan n'a pas mis en évidence d'autre étiologie évidente pour cette acidocétose.

Les agonistes du GLP-1 agissent en stimulant la production d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon en cas d'hyperglycémie. Ils entraînent également une perte de poids en diminuant les apports énergétiques via une diminution de l'appétit et de l'appétence pour les aliments gras. Dans le cas du diabète de type 1, la production physiologique d'insuline étant extrêmement réduite, voire inexistante, le sémaglutide ne peut pas compenser l'hyperglycémie par sa production. Ceci, ajouté à son effet anorexigène pouvant induire une cétose de jeûne, a favorisé clairement la survenue de l'acidocétose dans le cas présent. De plus, l'instauration du traitement à la posologie maximale d'emblée a probablement facilité la survenue de l'acidocétose. Ce cas illustre bien les dangers encourus lors du mésusage des analogues du GLP-1, en particulier chez les diabétiques de type 1.



Vous pouvez nous faire parvenir vos signalements de pharmacovigilance en lien avec des effets indésirables, une erreur médicamenteuse ou une interaction médicamenteuse. Nous pouvons également réaliser des enquêtes médicamenteuses :

Besançon

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

pharmacovigilance@chu-besancon.fr
<http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

pharmacovigilance@chu-dijon.fr
<http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

Nancy

Tél. : 03-83-65-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

crpv@chru-nancy.fr
<https://www.rfcrpv.fr>

Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

pharmacovigilance@chu-reims.fr
<https://www.pharmacovigilance-reims.fr/>

Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

Comité de Rédaction :

Dr GAIFFE Anaïs, Dr COMBRET Sandrine, Mme CHAKIR Sarah (Interne), Mr MOINY Maxime (Interne), Dr FRESSE Audrey, Mme SIEGWART Mélina (Interne)

Comité de Relecture :

Dr GAIFFE Anaïs, Dr VALNET-RABIER M-Blanche, DESCALIS Mélanie, Dr COMBRET Sandrine, Dr DAUTRICHE Anne, Dr GRANDVUILLEMIN Aurélie, Dr AZZOUZ Brahim, Dr YELEHE Mélissa, Dr BEURRIER Mathilde, Dr GILLET Pierre, Dr AUBIN-BEALE Eyrian, Dr PRONTSKUS Viktoryia, Dr STORCK Wilhelm, Dr ALT-TEBACHER Martine, Dr LAMBERT Aude


Mise en Page :

Mélanie DESCALIS

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance



Suivez-nous sur  : @reseau_crpv

 : @reseau_crpv