

Viginews

CAS CLINIQUE

*Risque de polyglobulie
secondaire associée
aux Gliflozines*

2

POPULATION À RISQUE

*Bêtabloquants
et grossesse*

3

PHARMACOLOGIE

*Colite sous ocrélizumab,
un effet indésirable
méconnu*

6

EN DIRECT DES AGENCES

Actualités

7

n°23
05.2026



Risque de polyglobulie secondaire associée aux Gliflozines

Homme septuagénaire présentant comme antécédents une hypertension artérielle, une fibrillation atriale et un diabète de type 2, traité notamment par empagliflozine 25 mg/jour (date d'introduction inconnue). Il consulte en hématologie pour la découverte fortuite d'une polyglobulie, avec une hémoglobine (Hb) à 18,2 g/dL et un hémocrite (Ht) à 54 %, sans signe clinique associé. La dernière Hb connue, en 2023, était de 15,9 g/dL.

Le bilan biologique complémentaire retrouve :

- Hb à 17,5 g/dL et Ht à 50,9 %.
- Autres lignées blanches normales ;
- gaz du sang (GDS) artériels normaux et GDS veineux avec P50 normale ;
- bilan martial montrant un fer sérique normal, un coefficient de saturation de la transferrine augmenté à 53 % et une ferritine normale à 58 µg/L ;
- recherche de mutation de l'exon 12 du gène JAK2 négative ;
- érythropoïétine (EPO) endogène dans les valeurs hautes de la normale à 15 mUI/mL (VN : 2,6-18,5) ;
- insuffisance rénale avec une créatininémie à 111 µmol/L, correspondant à une clairance estimée à 61 mL/min ;
- ionogramme sanguin, albuminémie, bilan phosphocalcique, acide urique et CRP dans les limites de la normale.

La radiographie thoracique, l'échographie abdominale et la tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne étaient sans anomalie.

Au terme du bilan, le diagnostic de polyglobulie iatrogène à l'empagliflozine a été retenu. Le traitement a été maintenu, avec consigne de l'interrompre en cas de survenue de symptômes évocateurs d'hyperviscosité sanguine (vertiges, céphalées, phosphènes et/ou acouphènes).

Discussion

La polyglobulie⁽¹⁾ se définit par l'élévation de la masse absolue des globules rouges due à la stimulation accrue de l'érythropoïèse, en présence d'une lignée érythroblastique par ailleurs normale. Elle peut entraîner une hyperviscosité sanguine susceptible de se compliquer de thromboses veineuses. On distingue la polyglobulie primitive, ou maladie de Vaquez, qui correspond à un syndrome myéloprolifératif, des polyglobulies secondaires. Ces dernières sont fréquemment liées au tabagisme, à une hypoxémie artérielle chronique, à certaines tumeurs ou à des médicaments, comme dans le cas clinique décrit ci-dessus.

Sur le plan clinique, la polyglobulie est le plus souvent découverte fortuitement lors

d'un bilan biologique de routine. Certains patients peuvent néanmoins présenter des symptômes liés à des troubles de la microcirculation, induits par l'hyperviscosité, tels que céphalées, vertiges, flou visuel, scotomes ou prurit.

Sur le plan biologique, la classification de l'OMS (2017) définit la polyglobulie par un taux d'Hb > 16,5 g/dL et/ou un Ht > 49 % chez l'homme, et un taux d'Hb > 16 g/dL et/ou un Ht > 48 % chez la femme⁽²⁾.

Focus : polyglobulie et iSGLT2

Les gliflozines sont des inhibiteurs compétitifs sélectifs, réversibles et puissants du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Ce transporteur est fortement exprimé au niveau rénal, alors que son expression dans les autres tissus est faible voire absente. En tant que transporteur prédominant, il est responsable de la majeure partie de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation générale. Ces médicaments sont indiqués dans le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique⁽³⁾.

Une augmentation de l'Ht est un effet indésirable fréquent des iSGLT2 et a été rapportée dans les essais cliniques⁽³⁾. Cependant, la polyglobulie en tant que telle ne figure pas dans le Résumé des caractéristiques du produit français de ces molécules, bien qu'elle ait été décrite dans plusieurs études. Dans une étude canadienne réalisée entre 2015 et 2021⁽⁴⁾, un traitement par iSGLT2 était retrouvé chez 12,1 % des patients admis pour polyglobulie avec mutation JAK2 négative. Une autre série canadienne de 30 cas d'érythrocytose associée à un iSGLT2 a également été rapportée (67 % d'hommes ; âge médian : 64 ans)⁽⁵⁾. Un quart des patients présentait un autre facteur favorisant à l'érythrocytose (apnée du sommeil ou tabagisme). Avec un suivi médian supérieur à 2 ans, deux patients ont présenté une complication thrombotique artérielle. L'arrêt de l'iSGLT2 a entraîné la résolution de l'érythrocytose.

Plus récemment, une étude rétrospective descriptive publiée en 2024⁽⁶⁾ a mis en évidence une prévalence de polyglobulie

de 39/173 patients (22,5 % ; âge médian : 60 ans ; 82 % d'hommes) traités depuis au moins un mois par un iSGLT2 pour insuffisance cardiaque. Parmi ces patients, 90 % recevaient de la dapagliflozine et 9 % de l'empagliflozine.

Mécanisme physiopathologique

Le mécanisme physiopathologique de cet effet indésirable n'est pas clairement élucidé. Des données expérimentales animales suggèrent que les gliflozines pourraient améliorer l'oxygénation corticale rénale, altérée dans le diabète, probablement via une réduction de la dépense énergétique liée à l'inhibition du transport tubulaire proximal médié par SGLT2. Ceci pourrait restaurer la capacité des fibroblastes interstitiels périsvasculaires localisés dans le cortex profond à produire de l'EPO⁽⁷⁾. Par ailleurs, l'augmentation de l'apport de solutés au néphron distal pourrait majorer l'hypoxie médullaire, induire la production du facteur HIF-2 et donc stimuler la synthèse d'EPO⁽⁸⁾.

→ L'augmentation de l'Ht constitue un effet indésirable fréquent des gliflozines et figure dans leur monographie. En revanche, la polyglobulie en tant qu'entité clinique n'y est pas explicitement mentionnée, bien qu'elle soit décrite dans plusieurs études de la littérature. L'identification de cet effet indésirable pourrait permettre éviter des retards de prise en charge. Son mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé, à ce jour.

Références bibliographiques :

- ¹ Polyglobulie primitive de Vaquez et autres polyglobulies. <https://www.hematocell.fr/globules-rouges-et-leur-pathologie/polyglobulie-primitive-de-vaquez-et-autres-polyglobulies> consulté le 03 mars 2026. | ² The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127 (2016), pp. 2391-2405 | ³ Résumé des Caractéristiques des Produits | : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> | ⁴ Chin-Yee B, et al. *CMAJ Open*. 2022 Nov 8;10(4):E988-E992. | ⁵ Gangat N, et al. *Blood*. 2021 Dec 30;138(26):2886-2889. | ⁶ M Pherai, et al. *European Heart Journal*, Volume 45, Issue Supplement_1, October 2024, ehae666.1073. | ⁷ Sano M, Goto S. *Circulation*. 2019 Apr 23;139(17):1985-1987. | ⁸ Heyman SN, Abassi Z. *J Clin Med*. 2023 Jul 24;12(14):4871.

Bêtabloquants et grossesse

La poursuite ou l'instauration d'un traitement par bêtabloquant chez une femme enceinte ou souhaitant concevoir doit faire l'objet d'une réévaluation rigoureuse et individualisée. Cette décision ne doit être envisagée qu'après avoir soigneusement pesé le bénéfice attendu pour la mère face au risque potentiel pour l'enfant à naître. À ce jour, aucun signal d'augmentation du risque tératogène n'a été mis en évidence pour les bêtabloquants mais des effets sur le fœtus et le nouveau-né ont été rapportés. Leur utilisation peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire, sous réserve d'une surveillance obstétricale et néonatale adaptée⁽¹⁾.

1. Contexte

Par leur action sur le système adrénergique, les bêtabloquants sont utilisés dans de nombreuses indications cardiovasculaires, telles que l'hypertension artérielle (HTA), les troubles du rythme cardiaque ou les maladies coronariennes, mais également dans des indications neurologiques (migraines, algies faciales) ou ophtalmologiques (glaucome)⁽¹⁾.

Dans le domaine des maladies cardiovasculaires, les progrès constants dans la prise en charge des cardiopathies congénitales complexes ont permis de repousser l'âge médian de décès des patients de 2 ans à 23 ans. Les femmes atteintes de ces pathologies ont ainsi davantage accès à la maternité, ce qui peut impliquer une exposition in utero du fœtus aux traitements maternels⁽²⁾. De plus, l'âge moyen des femmes ayant leur premier enfant continue d'augmenter ainsi que la proportion de femmes ayant un enfant après 35 ans⁽³⁾. L'âge ainsi que d'autres facteurs de risque (tabac, obésité, sédentarité) font que la probabilité que les femmes enceintes soient atteintes d'une pathologie cardiovasculaire est en

augmentation^(4,5), corrélée à une progression attendue du nombre de femmes traitées par bêtabloquants.

De ce fait, de nombreuses femmes enceintes sont traitées ponctuellement ou au long cours par bêtabloquants lors de la grossesse. Au CHU de Nantes, plus de 1 500 femmes enceintes ont reçu un bêtabloquant au moins une fois entre 2014 et 2024.

2. Pharmacologie

Les bêtabloquants agissent sur le système nerveux autonome en inhibant une partie du système adrénergique grâce à leur action antagoniste des récepteurs β -adrénergiques⁽⁶⁾. Ces récepteurs se déclinent en plusieurs sous-types, chacun présentant des localisations spécifiques : β 1 présents au niveau du myocarde et des reins, β 2 localisés au niveau des vaisseaux périphériques, de l'œil et des bronches⁽⁶⁾ et β 3 au niveau du tissu adipeux et de la vessie⁽⁷⁾.

L'inhibition des différents sous-types de récepteurs β -adrénergiques par les bêtabloquants se traduit par des effets physiologiques variables selon l'organe cible

(**Tableau 1**)⁽⁶⁾. Au niveau utérin et pendant la grossesse, les bêtabloquants peuvent agir sur les récepteurs β 2 vasculaires et utérins simultanément, entraînant une hypoperfusion placentaire liée à l'augmentation du tonus vasculaire et à la réduction du débit cardiaque maternel, ainsi qu'à l'augmentation de tonus utérin^(8,9).

L'action des bêtabloquants sur les récepteurs β 3 reste mal caractérisée mais pourrait intervenir dans la régulation de la thermogenèse, de la glycolyse et de la lipolyse⁽⁷⁾.

Bien que les bêtabloquants soient regroupés au sein d'une même classe pharmacologique, ils présentent en réalité une hétérogénéité importante, tant sur le plan pharmacodynamique que pharmacocinétique. Sur le plan pharmacodynamique, ils diffèrent par leur profil d'interaction avec les récepteurs adrénergiques : certains présentent une cardiosélectivité (CS), avec une affinité préférentielle pour les récepteurs β 1, d'autres possèdent une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) correspondant à une activité agoniste partielle sur les récepteurs β -adrénergiques (**Tableau 2**), tandis que certains

Tableau 1. Action des bêtabloquants en fonction de leurs récepteurs cibles (adapté d'après Pharmacomédicale⁽⁶⁾).

Organe	Sous-type de récepteur β	Action
Cœur	β 1	Diminution de la contractilité myocardique (effet inotrope négatif) et réduction de la fréquence cardiaque au repos et surtout à l'effort (effet chronotrope négatif) entraînant une diminution du débit cardiaque et une diminution de la pression artérielle associée à un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif) et une diminution de l'excitabilité cardiaque (effet bathmotrope négatif)
Rein	β 1	Réduction de la sécrétion de rénine, entraînant une baisse des concentrations d'angiotensine II et d'aldostérone plasmatiques, et contribuant à un effet antihypertenseur
Vaisseaux sanguins	β 2	Augmentation transitoire du tonus vasculaire, secondaire à la levée du contrôle β 2-adrénergique, laissant prédominer le tonus α 1-adrénergique, et soutenu par une hyperstimulation sympathique en réponse à la diminution du débit cardiaque. Cet effet est généralement transitoire, l'administration chronique de bêtabloquants entraîne une diminution des résistances, probablement liée à leur action sur les récepteurs β 1 rénaux
Œil	β 2	Diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse permettant une diminution de la pression intraoculaire
Bronches	β 2	Augmentation du tonus bronchique responsable de certains effets indésirables des bêtabloquants
Utérus	β 2	Augmentation du tonus utérin

POPULATION À RISQUE

exercent également une activité antagoniste β -adrénergique, comme le labétalol, renforçant ainsi leur effet hypotenseur⁽⁶⁾. Cette hétérogénéité existe également sur le plan pharmacocinétique, les bêtabloquants se distinguant notamment par leur lipophilie et leur liaison aux protéines plasmatiques (Tableau 3 et Tableau 4). Ces différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques expliquent en partie la diversité de leurs indications cliniques et de leurs profils d'utilisation.

3. Données de sécurité

Données de tératogénicité

Les données concernant le passage des bêtabloquants à travers le placenta sont limitées. Toutefois, pour les molécules les mieux étudiées (labétalol, propranolol, métoprolol), les résultats suggèrent un passage à travers la barrière placentaire^(11,12). À la suite de diverses études, plus de 5 000 grossesses avec exposition au premier trimestre aux bêtabloquants ont été suivies, sans qu'aucune augmentation significative du risque malformatif n'ait été mise en évidence⁽¹¹⁾. Récemment, une étude dans la base EFEMERIS a été réalisée sur le risque tératogène des bêtabloquants dont les résultats sont rassurants⁽¹³⁾.

Données fœtales/néonatales

Des petits poids de naissance pour l'âge gestationnel (PAG) voire des retards de croissance intra-utérin (RCIU) ont été rapportés dans le cadre de traitements par bêtabloquants. Toutefois, la part imputable au médicament reste difficile à distinguer de celle liée à la pathologie maternelle sous-jacente⁽¹⁾. Dans la littérature, l'aténolol apparaît comme le bêtabloquant le plus souvent associé à ce risque, tandis que le labétalol semble moins concerné, de façon toutefois inconstante selon les études ; pour les autres bêtabloquants, les données ne permettent pas, à ce jour, de hiérarchiser clairement ce risque.

Sur le plan néonatal, les nouveau-nés de mères traitées par bêtabloquants systémiques (per os ou intraveineux) peuvent présenter des effets néonataux transitoires dans les heures et jours qui suivent la naissance, tels que :

- des hypoglycémies précoces et asymptomatiques (observées chez environ 12 % des nouveau-nés)⁽¹²⁾ ;

Tableau 2. Classification des bêtabloquants en fonction de leur cardiosélectivité et/ou de leur activité sympathomimétique intrinsèque (adapté d'après Pharmacomédicale⁽⁶⁾). a. Activité Sympathomimétique Intrinsèque, b. CardioSélectivité.

	ASI ^a	Absence d'ASI ^a		
CS ^b	céliprolol acébutolol	aténolol bétaxolol bisoprolol	métoprolol nébivolol esmolol	
Absence de CS ^b	pindolol cartéolol	carvédilol nadolol labétalol	propranolol tertatozol timolol	sotalol lévobunolol

Tableau 3. Classification des bêtabloquants en fonction de leur liposolubilité (adapté d'après Pharmacomédicale⁽⁶⁾).

Lipophilie					
Faible		Intermédiaire		Forte	
nadolol pindolol cartéolol	aténolol acébutolol céliprolol	timolol bétaxolol bisoprolol	carvédilol labétalol propranolol		
			métoprolol nébivolol		

Tableau 4. Classification des bêtabloquants en fonction de leur affinité de liaison aux protéines plasmatiques⁽¹⁰⁾.

Liaison aux protéines plasmatiques			
< 90 %			> 90 %
sotalol timolol aténolol métoprolol	acébutolol céliprolol bisoprolol nadolol	pindolol bétaxolol labétalol	propranolol carvédilol nébivolol

- des bradycardies isolées et asymptomatiques (observées chez environ 6 % des nouveau-nés)⁽¹²⁾.

Ces symptômes apparaissent principalement dans les 24 premières heures de vie⁽¹¹⁾. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP)⁽¹⁾ de certains bêtabloquants, comme par exemple le TRANDATE® (labétalol) et le CORGARD® (nadolol), recommandent une surveillance attentive pendant les 3 à 5 premiers jours de vie.

Selon les recommandations récentes de l'European Society of Cardiology (ESC)⁽¹⁴⁾, les bêtabloquants les plus pourvoyeurs d'effets indésirables fœtaux et néonataux sont :

- l'aténolol, associé à un risque plus élevé de retards de croissance sévères, de bradycardie et d'hypoglycémie. Il n'est donc pas recommandé pendant la grossesse ;
- le sotalol, associé à un risque plus élevé de bradycardie ;
- les bêtabloquants les moins lipophiles et non cardiosélectifs, qui semblent davan-

tage exposer au risque d'hypoglycémie, comme le nadolol ou le pindolol).

L'administration de bêtabloquants par voie ophtalmique n'a pas été associée à des effets fœtaux ou néonataux notables.

4. Bêtabloquants et grossesse en pratique

Désir de grossesse^(11,12)

Une consultation préconceptionnelle est souhaitable afin de faire le point sur la pathologie et son traitement en vue d'une future grossesse. Si le bêtabloquant est nécessaire à l'équilibre de la pathologie maternelle et qu'aucune alternative thérapeutique bien étudiée pendant la grossesse n'est envisageable, il peut être poursuivi dans la perspective d'une grossesse.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

Il convient de rassurer la patiente sur le risque malformatif, de la rediriger vers le

prescripteur pour réévaluer le traitement et de l'informer sur la nécessité d'une surveillance adaptée durant la grossesse si un bêtabloquant est poursuivi^(11,12). Des facteurs de risque supplémentaires peuvent être présents en fonction des cas, nécessitant également une surveillance adaptée.

Traiter une femme enceinte

Pour les bêtabloquants présentant une activité antihypertensive, il est essentiel d'adapter leur prescription en tenant compte des modifications physiologiques inhérentes à la grossesse. En effet, la pression artérielle baisse au cours du premier trimestre, se stabilise au deuxième et retrouve son état de base au troisième trimestre. Il est parfois nécessaire de revoir à la baisse les posologies d'antihypertenseurs, notamment du labétalol. Une hypotension maternelle peut perturber la perfusion placentaire et exposer à un risque d'hypoxie fœtale⁽¹⁵⁾.

En revanche, lors de pathologies rythmiques ou de pathologies à risque de décompensation cardiaque au cours de la grossesse, il est nécessaire de surveiller de façon rapprochée les patientes pour s'assurer que le traitement soit suffisamment efficace.

Par ailleurs, le métabolisme du métoprolol, et probablement des autres bêtabloquants lipophiles (Tableau 3), peut être augmenté à partir de la seconde moitié de la grossesse, en lien avec l'induction enzymatique gravidique⁽¹⁶⁾.

Enfin, au cours de la grossesse, les modifications physiologiques maternelles (hémodilution, baisse de l'albuminémie) peuvent modifier la fraction libre des bêtabloquants fortement liés aux protéines plasmatiques, avec un impact potentiel sur leur distribution fœtale (Tableau 4).

Ainsi, les femmes enceintes traitées par bêtabloquants nécessitent une surveillance particulière adaptée à leur pathologie ainsi qu'une surveillance du risque iatrogène avec, notamment la surveillance du flux sanguin utéroplacentaire et de la croissance fœtale⁽¹⁾.

En cas de poursuite du traitement jusqu'à l'accouchement, il est important d'informer les obstétriciens et les pédiatres du traitement maternel afin d'adapter la surveillance néonatale dans les premières heures et les premiers jours de vie, incluant la surveillance de la glycémie, du rythme cardiaque et, le cas échéant, de la fonction respiratoire.

Concernant les pathologies les plus fréquentes chez la femme enceinte et nécessitant le plus souvent l'administration d'un bêtabloquant, les recommandations de l'ESC⁽¹⁴⁾ sont les suivantes :

- dans l'hypertension artérielle chronique, préférer si possible le labétalol, bêtabloquant antihypertenseur le mieux connu en cours de grossesse, qui est de plus compatible avec l'allaitement. Si le labétalol ne convient pas, le métoprolol pourra être prescrit ;
- dans la pré-éclampsie, privilégier le labétalol.

→ À ce jour, les données disponibles n'orientent pas vers une augmentation du risque malformatif global sous bêtabloquants. En revanche, ils pourraient augmenter le risque de certains troubles fœtaux ou néonataux comme le retard de croissance intra-utérin ou de petit poids pour l'âge gestationnel, les hypoglycémies, les bradycardies et les détresses respiratoires. Les bêtabloquants sont une classe

thérapeutique hétérogène sur le plan pharmacocinétique et pharmacodynamique.

Par conséquent, l'incidence des effets indésirables néonataux varie selon la molécule considérée. Par exemple, l'aténolol n'est pas recommandé pendant la grossesse par l'ESC alors que le labétalol semble présenter un profil de sécurité plus favorable⁽¹⁴⁾. Cependant, il convient d'évaluer la balance bénéfice-risque en tenant compte à la fois du profil de sécurité du médicament pendant la grossesse et du bénéfice maternel attendu, afin de déterminer le schéma thérapeutique le plus approprié au cas par cas. Dans le cas de pathologies complexes et/ou sévères, cette décision peut se faire en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), dont l'intérêt en termes de qualité et de sécurité de la prise en charge a été démontré⁽¹⁷⁾. Dans la région Pays de la Loire, une RCP « cœur-grossesse » est organisée sur ce même modèle tous les deuxièmes mardis du mois et réunit des obstétriciens, des cardiologues, des anesthésistes et des pharmacologues. Une surveillance adaptée des grossesses exposées aux bêtabloquants, incluant le suivi du flux sanguin utéroplacentaire, de la croissance fœtale et une surveillance néonatale renforcée, est indispensable afin de prévenir, détecter et prendre en charge précocement les éventuels effets indésirables chez l'enfant.

Références bibliographiques :

- 1 Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 juill 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> | 2 HAS - Prise en charge des troubles du rythme ou de la conduction lors des cardiopathies congénitales complexes, chez l'adulte – Synthèse à destination du médecin traitant – Novembre 2021 [Internet]. [cité 9 févr 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/synthese_mg_prise_en_charge_des_troubles_du_rythme_ou_de_la_conduction_lors_des_cardiopathies_congenitales_complexes_chez_l_.pdf | 3 Un premier enfant à 29,1 ans en 2023 : un âge qui continue d'augmenter - Insee Focus - 356 [Internet]. [cité 9 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/8608134#titre-bloc-5> | 4 Les maladies cardiovasculaires en France : un impact majeur et des inégalités persistantes [Internet]. [cité 9 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2025/les-maladies-cardiovasculaires-en-france-un-impact-majeur-et-des-inegalites-persistantes> | 5 Cardiovascular diseases in pregnancy, congenital heart disease, and arrhythmias: lessons from epidemiology | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 9 févr 2026]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/9/699/7059606?login=false> | 6 Site du Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. [cité 9 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/> | 7 Dąbrowska AM, Dudka J, Mirabegron, a Selective β3-Adrenergic Receptor Agonist, as a Potential Anti-Obesity Drug. J Clin Med. 2 nov 2023;12(21):6897. | 8 CSP Reproduction Grossesse Allaitement - Compte-rendu - 21/01/2025 [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2025/03/14/20250128-cr-csp-reproduction-grossesse-allaitement.pdf> | 9 Gay Des Combes Gliven P, Girod G, Petignat PA, Gobin N. Bêtabloquants: entre mythes et réalité. Rev Médicale Suisse. 2019;15(661):1566-71. | 10 Knox C, Wilson M, Klinger CM, Franklin M, Oler E, Wilson A, et al. DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024. Nucleic Acids Res. 5 janv 2024;52(D1):D1265-75. | 11 Embryotox - Startseite [Internet]. [cité 9 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.embryotox.de/> | 12 CRAT L. Les médicaments dangereux pendant la grossesse – Le CRAT [Internet]. 2025 [cité 24 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/3147/> | 13 Delteil L, Vial T, Gautier S, Jonville AP, Amar J, Masset D, et al. Risk of major congenital anomalies and beta-blockers: A comparative study from the EFEMERIS database. Br J Clin Pharmacol. 14 nov 2025; | 14 De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, de Hosson M, Brida M, Castelletti S, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease and pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG). Eur Heart J. 14 nov 2025;46(43):4462-568. | 15 (CNGOF) Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Gynécologie Obstétrique. Elsevier Masson. 2024. 744 p. | 16 Ryu RJ, Eyal S, Easterling TR, Caritis SN, Venkataraman R, Hankins G, et al. Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation. J Clin Pharmacol. 1 mai 2016;56(5):581-9. | 17 Demeyère M, Richardson M, Deken V, Estevez MG, Domanski O, Gautier S, et al. Obstetrical outcomes in cases of maternal heart disease with a risk of cardiac decompensation: A retrospective study since the establishment of a multidisciplinary consultation meeting "heart and pregnancy". J Gynecol Obstet Hum Reprod. 1 mars 2023;52(3):102537.

Colite sous ocrélizumab, un effet indésirable méconnu

L'ocrélizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-CD20, est indiqué dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) et la forme primaire progressive (SEP-PP). Bien que ce médicament soit globalement bien toléré, une alerte de pharmacovigilance a été lancée au niveau européen par la France en 2018 concernant les effets indésirables à type de colites.

En effet, plusieurs cas de colites associées à l'ocrélizumab ont été déclarés aux CRPVs (Centre Régional de Pharmacovigilance) ou publiés dans la littérature⁽¹⁻¹⁵⁾. Tous les patients, majoritairement des femmes, recevaient l'ocrélizumab dans le cadre d'une SEP, avec un âge médian de 41 ans. Les effets indésirables rapportés comprenaient des cas de colite, de diarrhée chronique, de maladie de Crohn, et plus rarement des rectorragies.

En regroupant les cas déclarés aux CRPV et publiés dans la littérature, le délai médian d'apparition des symptômes après la première injection se situe entre les 12 et 18 premiers mois de traitement. La sévérité des cas est notable. Alors que la corticothérapie permet majoritairement une évolution favorable, certains ont nécessité des traitements comme des anti-inflammatoires intestinaux, ou du védolizumab voire une colectomie. Le traitement par ocrélizumab a été interrompu dans la majorité des cas. La question de la réadministration n'est pas élucidée car des cas de rechallengement positif et négatif ont été documentés.

Trente et un cas additionnels issus de la FDA viennent confirmer ces données, tant sur le plan des présentations cliniques observées (maladie de Crohn, colite microscopique/ulcéreuse) que sur le délai de survenue et les prises en charge (arrêt définitif d'ocrélizumab, corticothérapie systémique et chirurgie intestinale)⁽¹⁶⁾.

Concernant le mécanisme physiopathologique, plusieurs auteurs^(4,5,8,10,13,17) suggèrent que la déplétion en lympho-

cytes B entraînerait une surexpression des cytokines inflammatoires et de l'interleukine-10 à la fois dans le sérum et dans les tissus coliques, contribuant ainsi à une ulcération colique. Les lymphocytes B jouent un rôle clé dans l'immunité des muqueuses par la production d'immunoglobulines sécrétoires IgA et IgM, essentielles au maintien de l'intégrité de la barrière muqueuse. La déplétion en lymphocytes B induite par l'ocrélizumab pourrait donc compromettre cette fonction protectrice.

Par ailleurs, Mehta *et al.*⁽⁸⁾ soulignent que les lymphocytes B intestinaux régulent l'activité des lymphocytes T, participant à l'homéostasie immunitaire de la muqueuse colique favorisant la tolérance immunitaire. La déplétion en lymphocytes B pourrait perturber cette régulation, entraînant une augmentation des réponses inflammatoires et une infiltration accrue des lymphocytes T dans la muqueuse colique. Carballo-Folgoso *et al.*⁽¹³⁾ suggèrent également que les anti-CD20 pourraient déclencher une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) chez des sujets génétiquement prédisposés.

Enfin, un effet de classe des anti-CD20 pourrait être suggéré car les colites sont également décrites dans la littérature avec le rituximab, l'ofatumumab et l'obinutuzumab⁽¹⁸⁻²²⁾ (effet indésirable non mentionné dans leur RCP). De plus, certains pays comme la Suisse, l'Australie et les États-Unis ont déjà fait ajouter les colites dans le RCP des spécialités d'ocrélizumab⁽²³⁻²⁵⁾.

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

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

Références bibliographiques :

- Vodá IM, *et al.* Front Neurol. 5 févr 2025;16:1530438. | ² Vigilante N, Constantinescu CS. Cureus. janv 2024;16(1):e52032. | ³ Tolaymat S, *et al.* Mult Scler Relat Disord. juill 2023;75:104763. | ⁴ Sunjaya DB, *et al.* Inflamm Bowel Dis. 12 mai 2020;26(6):e49. | ⁵ Shah J, *et al.* ACG Case Reports Journal. janv 2022;9(1):e00742. | ⁶ Akram A, *et al.* Inflamm Bowel Dis 2020; 26(Suppl. 1): S1. | ⁷ Tuqan W, *et al.* Am J Gastroenterol 2020; 115: S913. | ⁸ Mehta DG, *et al.* Neuroimmunology Reports. 1 déc 2021;1:100013. | ⁹ Malloy R, *et al.* BMJ Case Rep. 14 déc 2022;15(12):e252140. | ¹⁰ Lee HH, *et al.* Case Rep Gastrointest Med. 7 déc 2020;2020:8858378. | ¹¹ García-Estévez DA, *et al.* Ann Indian Acad Neurol. 1 mars 2025;28(2):276 8. | ¹² Challa B, *et al.* Histopathology. avr 2024;84(5):765 75. | ¹³ Carballo-Folgoso L, *et al.* Rev Esp Enferm Dig. déc 2022;114(12):766 7. | ¹⁴ Barnes A, *et al.* Ann Gastroenterol. 2021;34(3):447 8. | ¹⁵ Au M, *et al.* World J Clin Cases. 16 mars 2022;10(8):2569 76. | ¹⁶ Kim T, *et al.* Mult Scler. sept 2023;29(10):1275 81. | ¹⁷ Quesada-Simó A, *et al.* Front Pharmacol. 2023;14:1186016. | ¹⁸ Mendes RR, *et al.* GE Port J Gastroenterol. 2023 Sep 1;31(4):278-282. | ¹⁹ López-Mourelle A, *et al.* Rev Esp Enferm Dig. 2024 Sep;116(9):501-502. | ²⁰ Weijel N, *et al.* Case Rep Oncol. 2025 Apr 18;18(1):613-619. | ²¹ Patel AD, *et al.* Mult Scler. 2025 Feb;31(2):242-245. | ²² Eckmann JD, *et al.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;18(1):252-253. | ²³ Swiss summary of products characteristics of ocrelizumab. SWISSMEDIC. Information professionnelle Suisse de Ocrevus® <https://swissmedicinfo.ch/showText.aspx?textType=FI&lang=FR&authNr=66185&supportMultipleResults=1> | ²⁴ Australian summary of products characteristics of ocrelizumab. Administration (TGA) TG. OCREVUS ocrelizumab 920 mg/23 mL solution for injection vial (446150) | Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA); 2025 [cité 15 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent=&id=CP-2017-PI-02089-1&d=20250917172310101> | ²⁵ FDA summary of products characteristics of ocrelizumab. US Food and Drug Administration. Benefit-Risk Assessment of OCREVUS (ocrelizumab) [Internet]. [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761053s029s030lbl.pdf

Actualités

Cette section du bulletin correspond à une sélection de dépêches publiées par l'ANSM, entre le 29 septembre 2025 et le 10 mars 2026, 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.

→ Colchicine en alternative à Colchimax® : un ajustement fin du dosage est indispensable

L'indisponibilité de Colchimax® (colchicine + poudre d'opium + tiémonium), utilisé dans le traitement de plusieurs maladies inflammatoires (goutte, accès aigus microcristallins, maladie périodique, maladie de Behçet et péricardite aiguë), se prolonge. Le laboratoire a mis en place à la demande de l'ANSM des importations pérennes de colchicine, en quantité suffisante pour assurer la continuité du traitement des patients.

Dans un contexte où les patients passent de leur traitement habituel (colchicine + poudre d'opium + tiémonium) à la colchicine seule, l'ANSM renforce le suivi pour identifier d'éventuels effets indésirables liés à ce changement.

Information pour les professionnels de santé

En cas d'effets indésirables liés à la colchicine, la dose du traitement doit être réduite ou le traitement interrompu, au moins temporairement, en fonction de la gravité des symptômes. L'association systématique d'un antispasmodique ou d'un antidiarrhéique avec la colchicine n'est pas recommandée, en raison du risque de masquer les signes précoces de toxicité. Les traitements associés, en particulier les macrolides et la pristinamycine, doivent être vérifiés afin de prévenir les interactions médicamenteuses.

En l'absence de Colchimax®, les patients doivent être informés de la nécessité de consulter leur médecin afin d'adapter le traitement. Il convient également de recommander aux patients traités par colchicine de ne pas prendre d'eux-mêmes un antispasmodique ou un antidiarrhéique en cas de troubles digestifs, et de les inciter à contacter leur médecin.

→ Traitement des varices : l'ANSM rappelle les risques associés à l'utilisation des sclérosants veineux

Des effets indésirables cardiovasculaires graves continuent d'être signalés à la suite de l'injection de sclérosants veineux, notamment chez des patients présentant

pourtant des contre-indications à leur utilisation. Les médecins habilités sont appelés à prescrire et injecter ces médicaments au respect de l'ensemble des recommandations, des notices et résumés des caractéristiques du produit (RCP).

Afin de renforcer la sécurité d'utilisation des sclérosants veineux, plusieurs mesures de réduction des risques visant à sensibiliser les prescripteurs et les patients ont été mises en place : mise à jour du guide prescripteur d'Aetoxisclérol® afin de clarifier les précautions de préparation et d'administration de la forme liquide et de la forme mousse, et demande au laboratoire de mettre à disposition des médecins un guide patient pour le sclérosant veineux Aetoxisclérol®, qui doit être remis systématiquement au patient avant toute injection.

→ Surveillance des analogues du GLP-1 (aGLP-1): l'ANSM confirme le rapport bénéfice/risque favorable lorsque ces médicaments sont utilisés conformément aux recommandations

L'enquête nationale de pharmacovigilance (2023-2025) portant sur les effets indésirables associés aux aGLP-1 dans le traitement du diabète et de l'obésité confirme le profil de sécurité de ces médicaments : les cas rapportés concernent principalement des effets indésirables graves déjà connus. Des signaux potentiels, notamment le risque de carences nutritionnelles liées à une perte de poids rapide, nécessitent toutefois des investigations complémentaires et font l'objet d'une surveillance renforcée.

L'enquête souligne une augmentation des déclarations d'effets indésirables graves dans le cadre de mésusages (utilisation intentionnelle et inappropriée du médicament). Il est rappelé que les aGLP-1 sont des médicaments qui nécessitent une prescription médicale et qu'ils ne doivent pas être utilisés à des fins esthétiques pour perdre du poids. Une telle utilisation expose à des risques graves pour la santé. Ces résultats confirment le rapport bénéfice/risque favorable de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés dans les indications de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), pour le traitement du diabète et de l'obésité.

Durant la période étudiée allant du 1^{er} août 2023 au 31 janvier 2025, 376 cas graves ont été déclarés. Parmi ces cas graves, 140 concernaient l'utilisation d'aGLP-1 pour traiter l'obésité. Dix-neuf décès ont été rapportés chez des patients traités par aGLP-1, sans qu'un lien direct ait pu être établi avec ces médicaments.

De manière générale, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont déjà connus et renseignés dans les notices, notamment les troubles gastro-intestinaux (par exemple nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales).

Par ailleurs, le rapport met en évidence un signal potentiel de carences nutritionnelles importantes, telles qu'une carence en fer (anémie), une perte de masse musculaire potentiellement plus conséquente que lors d'un régime traditionnel, une atteinte neurologique liée à un déficit sévère en vitamine B1. La perte de poids rapide et importante peut entraîner diverses carences et des maladies associées. Ce signal potentiel fait l'objet d'une surveillance renforcée. Il a été souligné lors des présentations aux comités scientifiques que le risque de carences nutritionnelles doit être partagé avec les sociétés savantes de nutrition et les centres spécialisés dans l'obésité (CSO), afin d'établir des recommandations et limiter ce risque.

Enfin, le rapport relève de rares cas d'exposition pendant la grossesse, sans mise en évidence, de risques pour la mère ou pour la santé du bébé, à ce stade. Néanmoins, peu de données sont actuellement disponibles sur l'utilisation de ces médicaments chez les femmes enceintes. Dans ce contexte, il est rappelé que l'utilisation des aGLP-1 pendant la grossesse n'est pas recommandée, et qu'en cas de découverte d'une grossesse, le traitement doit être interrompu.

Mésusage pour perte de poids des médicaments aGLP-1

Le rapport recense 36 cas d'effets indésirables liés à un mésusage pour perdre du poids, dont 25 cas graves. La majorité de ces cas concerne des médicaments obtenus en dehors du circuit médical (par un proche, à l'étranger ou sur internet). Les

effets indésirables rapportés dans le cadre de ces mésusages à fin d'amaigrissement comprennent notamment des vomissements sévères ayant conduit à une hospitalisation, un coma hypoglycémique lié à l'utilisation d'un médicament supposé falsifié et plusieurs pancréatites aiguës.

Il est rappelé que les aGLP-1 sont des médicaments et non des produits ordinaires. Afin de s'assurer que les bénéfices attendus soient toujours supérieurs aux risques encourus, il est indispensable de les utiliser en respectant la prescription du médecin. L'utilisation d'un aGLP-1 en dehors des indications prévues par son AMM, sans ordonnance, ou obtenu en dehors du circuit légal du médicament, expose à des risques graves pour la santé.

→ Pour approfondir

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

- **Lénalidomide** : n'ouvrez pas les plaquettes des gélules qui paraissent endommagées
- **Allonger la durée de conservation des médicaments dans un objectif de réduction du gaspillage et de la pollution**
- **Ovitrelle® 250 µg (choriogonadotropine alfa)** : adaptation des modalités de prescription et de dispensation à compter de janvier 2026
- **Tegretol® 20 mg/ml suspension buvable** : restriction d'utilisation chez les nouveau-nés, en raison de la concentration de l'excipient propylène glycol dépassant le seuil recommandé
- **Keppra® 100 mg/ml solution buvable (flacon de 150 ml pour nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 4 ans)** : risque d'erreur médicamenteuse dû au changement du volume de la seringue de 3 ml à 5 ml

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



CRPV de Nantes

Comité de rédaction :

Dr Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier, responsable du CRPV
Dr Anne-Lise RUELLAN, Praticien hospitalier
Dr Caroline JOYAU, Praticien hospitalier
Dr Emmanuel GACHINIARD, Praticien hospitalier contractuel
Florine SAIAG, Interne de pharmacie FST PMT



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/>



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 Marina BABIN, Praticien hospitalier
Dr Delphine BOURNEAU-MARTIN, Praticien hospitalier
Mme Emeline BRUXELLE, Interne médecine
Dr Guillaume DRABLIER, Praticien hospitalier
Dr Myriam MELLOU, Assistant spécialiste
Mme Lucile PALABE, Interne pharmacie



Vous exercez dans le 49, 53 ou 72

CRPV ANGERS

4 rue Larrey, 49 933 Angers cedex 09

Téléphone : 02 41 35 45 54

Email : pharmacovigilance@chu-angers.fr

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

Portail de signalement des événements indésirables :

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