

Lettre d'information

Janvier – Février – Mars 2026

Pharmacovigilance – Pharmaco épidémiologie – Information sur le médicament

Sommaire.

Actualités de Pharmacovigilance p. 01

Exposition paternelle au VALPROATE : Risque accru de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant.

Vos questions au CRPV p. 02-03

OMALIZUMAB et thrombose veineuse jugulaire

p. 04-06 **Vos notifications au CRPV**

Toxicité hématologique sous AZATHIOPRINE

Actualités de Pharmacovigilance.

Exposition paternelle au VALPROATE au cours de la conception : risque accru de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant

Le VALPROATE (VPA) est largement utilisé dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires. Si le risque élevé de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux (TND) associé à l'exposition maternelle est bien établi, l'impact potentiel d'une exposition paternelle au VPA au moment de la conception demeure insuffisamment documenté. Les données chez l'animal suggèrent que l'exposition paternelle au VPA pourrait provoquer des TND dans la descendance [1-2]. Les études conduites chez l'Homme avec de petits effectifs, ne permettent pas d'étudier spécifiquement les TND [3-6]. Dans ce contexte, le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE a conduit une étude à partir des données du Système national des données de santé. Entre 2010 et 2015, 2,8 millions d'enfants nés en France, dont 4 773 issus d'un père exposé au VPA durant la période de spermatogenèse (trois mois précédant la conception) ont été inclus. Le groupe de référence était constitué d'enfants dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam [7-8].

L'étude montre une association entre l'exposition paternelle au VPA et une augmentation de +24% du risque global de TND chez l'enfant par rapport au groupe de référence. Le risque de TND intellectuel apparaît particulièrement accru, avec un risque doublé. Pour les autres catégories de TND (troubles du déficit de l'attention, troubles du spectre de l'autisme, troubles de la communication et de l'apprentissage), l'étude suggère une augmentation modérée du risque, qui reste à confirmer. Ces résultats, issus de la plus vaste étude menée à ce jour, apportent des éléments supplémentaires en faveur d'une association entre l'exposition paternelle au cours de la conception au VPA et certains TND chez l'enfant. Ils confortent les mesures de restriction d'utilisation du VPA chez les hommes en âge de procréer mises en œuvre en France depuis 2025.

MESURES REGLEMENTAIRES MISES EN PLACE

En 2020, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé la mise en œuvre de mesures visant à réduire le risque d'exposition des enfants à naître chez les pères traités par VPA.

En France, depuis le 6 janvier 2025, la prescription initiale de VPA et de ses dérivés chez les adolescents et les hommes susceptibles d'avoir des enfants est restreinte aux spécialistes (neurologues, psychiatres et pédiatres).

La délivrance en pharmacie est conditionnée à la présentation d'une attestation d'information partagée cosignée par le médecin et le patient, pour l'initiation du traitement et son renouvellement.

1. Ibi et al, 2019 - Paternal valproic acid exposure in mice triggers behavioral alterations in offspring.
2. Sivasangari et al, 2022 - Prenatal exposure to valproic acid alters Reelin, NGF expressing neuron architecture and impairs social interaction in their autistic-like phenotype male offspring.
3. Honybun et al, 2024 - Paternal exposure to antiseizure medications and offspring outcomes: A systematic review.
4. Tomson et al, 2020 - Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring outcomes: A nationwide population-based cohort study in Sweden.
5. Christensen et al, 2025 - Risk of Neurodevelopmental Disorders and Paternal Use of Valproate During Spermatogenesis.
6. Christensen et al, 2024 - Valproate Use during Spermatogenesis and Risk to Offspring.
7. Valproate chez le père et risque de troubles neuro-développementaux chez l'enfant.
8. Actualité - Exposition paternelle au valproate pendant la période de conception : nouvelle étude en faveur d'un risque accru de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant - ANSM.

Ma patiente de 74 ans, suivie en dermatologie pour une urticaire chronique sans étiologie identifiée, est évolutive malgré un traitement antihistaminique à dose optimisée. Elle ne présente pas de facteurs de risque cardiovasculaires connus. Un traitement par OMALIZUMAB (XOLAIR®) a été initié, avec une 1ère injection bien tolérée. Trois semaines après, une thrombose veineuse jugulaire est diagnostiquée, conduisant à l'instauration d'un traitement anticoagulant par RIVAROXABAN (XARELTO®). L'OMALIZUMAB peut-il être impliqué dans la survenue de cette thrombose veineuse jugulaire chez cette patiente ?

Monographie

L'OMALIZUMAB est un anticorps monoclonal indiqué dans l'asthme allergique à partir de 6 ans, dans l'urticaire chronique non contrôlée par les antihistaminiques à partir de 12 ans et dans la polyposse naso-sinusienne insuffisamment contrôlée par les corticoïdes intra-nasaux chez l'adulte.

La survenue de thromboses veineuses ou artérielles n'est pas mentionnée dans le RCP du XOLAIR à la rubrique 4.8 relative aux effets indésirables du médicament ni à la rubrique 4.4 relative aux mises en garde et précautions d'emploi.

Mécanisme d'action

L'OMALIZUMAB est un anticorps monoclonal murin humanisé (Ig1 kappa). Il se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines entraînant une diminution des taux d'IgE libres. Il en résulte un rétrocontrôle négatif au niveau des récepteurs des IgE cellulaires (FcεRI) des cellules dendritiques, monocytes, mastocytes et basophiles. La diminution de l'expression de FcεRI sur les cellules dendritiques pourrait diminuer les processus de présentation antigénique et en conséquence l'activation lymphocytaire (associée à une diminution de la production de cytokines par les lymphocytes Th2) (cf figure 1). Au total, L'OMALIZUMAB diminue l'éosinophilie dans le plasma, les tissus et les expectorations [1].

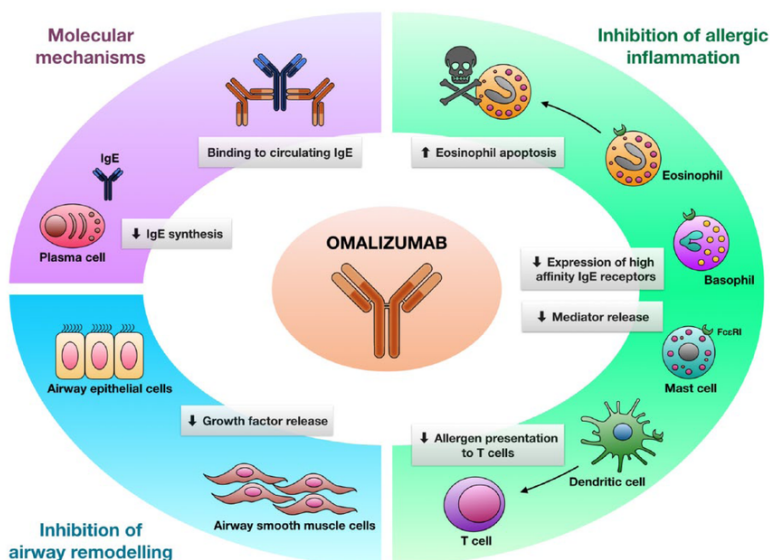


Figure 1 tirée de Pelaia et al, 2018 [2] : Mécanisme d'action de L'OMALIZUMAB

Littérature scientifique et médicale

Plusieurs études ont évalué le risque cardiovasculaire et thrombo-embolique associé à l'OMALIZUMAB.

La cohorte prospective EXCELS [3], portant sur des patients atteints d'asthme modéré à sévère, a rapporté un taux d'événements indésirables cardiovasculaires et cérébro-vasculaires plus élevé chez les patients traités par OMALIZUMAB (13,4 pour 1 000 années-patients, IC95 : 11,6-15,4) comparativement aux patients non traités (8,1 pour 1 000, IC95 : 6,5-10,1). Cette augmentation concernait principalement l'infarctus du myocarde, les embolies pulmonaires/thromboses veineuses (EP/TVP), l'angor instable et les accidents ischémiques transitoires, tandis que les accidents vasculaires cérébraux et les décès cardiovasculaires étaient similaires entre les groupes.

Une analyse "poolée" de 25 essais contrôlés randomisés [4], incluant 3 342 patients traités par OMALIZUMAB et 2 895 patients sous placebo, n'a pas montré de sur-risque d'événements thrombo-emboliques. L'incidence des EP/TVP était plus faible dans le groupe OMALIZUMAB (0,54 pour 1 000 années-patients, IC95 : 0.01-3.0) que dans le groupe placebo (1,2 pour 1 000, IC95 : 0.14-4.3).

Vos questions au CRPV (suite).

Littérature médicale et scientifique

Une revue récente [5] souligne toutefois les limites des 2 études précédemment citées. Les déséquilibres liés aux facteurs cardiovasculaires et à l'inflammation de type T2 compliquent l'interprétation des résultats. L'inflammation T2, caractérisée par des niveaux élevés d'IL-6, TNF- α , protéine C-réactive et IgE, constitue un facteur de confusion important, les patients plus sévèrement atteints étant davantage susceptibles de recevoir l'OMALIZUMAB.

Dans la base américaine FAERS, aucun signal cardiovasculaire n'a été identifié (ROR 0,75 pour les événements vasculaires et 0,51 pour les événements cardiaques).

Une étude plus récente (BioDrugs, 2024) [6] a rapporté quelques cas spontanés d'événements thrombo-emboliques, incluant EP et TVP, avec des ROR légèrement augmentés (TVP : 1,43 [1,14-1,80] ; EP : 1,57 [1,31-1,90]), suggérant la nécessité d'études complémentaires pour confirmer ces signaux.

Des cas cliniques sont publiés rapportant des EP/TVP en faisant tous référence à la cohorte prospective EXCELS mais aucun cas de localisation jugulaire n'est publiée.

Base mondiale de pharmacovigilance

Une analyse de la base mondiale de pharmacovigilance a identifié 769 cas classés sous le terme de très haut niveau (HLGT) « embolies et thromboses » pour le principe actif OMALIZUMAB .

- 321 cas concernaient une embolie pulmonaire avec 57 cas supplémentaires codés « thrombose pulmonaire » ;
- 202 étaient rapportés comme « thrombose » sans précision de localisation ;
- 160 concernaient une thrombose veineuse profonde ;
- Les autres localisations étaient beaucoup moins fréquentes.

Les médicaments rapportés comme co-suspects dans un petit nombre de cas incluaient le MONTELEUKAST, le SALBUTAMOL, la PREDNISONE, le FORMETEROL, la FLUTICASONE, le SALMETEROL et la MOMETASONE, sans lien connu avec un effet pro-thrombogène.

L'indice de disproportionnalité (IC025) est de 1 pour la thrombose pulmonaire et de 0.3 pour l'embolie pulmonaire. Les cas codés « thrombose pulmonaire » correspondent probablement à des embolies pulmonaires. Ces résultats suggèrent un potentiel signal de pharmacovigilance, mais ne permettent pas d'établir de lien épidémiologique ou causal.

Un seul cas de thrombose veineuse jugulaire a été retrouvé : il s'agissait d'une patiente canadienne de 37 ans, traitée par OMALIZUMAB pour un asthme allergique, ayant présenté une thrombose de la veine jugulaire associée à une thrombose cérébrale dans un contexte infectieux grippal. L'OMALIZUMAB était le seul médicament codé et aucun traitement concomitant n'était rapporté. Le délai entre l'initiation du traitement et l'événement thrombotique était de 13 mois.

Au total

La littérature et l'analyse des cas de la base nationale de pharmacovigilance orientent vers un potentiel signal de pharmacovigilance entre événements thrombo-embolique veineux et traitement par OMALIZUMAB, qui en l'état actuel des données disponibles n'est pas confirmé sur le plan épidémiologique.

Chez cette patient, la balance bénéfice risque est à évaluer en fonction de la gêne fonctionnelle engendrée par cette urticaire chronique et le risque de récurrence de thrombose sous traitement. En cas de gêne fonctionnelle modérée, il serait souhaitable de ne pas reprendre L'OMALIZUMAB dans l'attente de données épidémiologiques complémentaires.

1. Domingo et al., 2024 - The Incredible Adventure of Omalizumab.
2. Pelaia et al., 2018 - Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness
3. Irribaren et al., 2017 - Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma
4. Irribaren et al., 2017 - Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Pooled analysis of patient-level data from 25 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials
5. Pongdee et al., 2024 - Omalizumab safety concerns
6. Cutroneo et al., 2024 - Safety of Biological Therapies for Severe Asthma: An Analysis of Suspected Adverse Reactions Reported in the WHO Pharmacovigilance Database:

Vos notifications au CRPV.

A propos de la toxicité hématologique sous AZATHIOPRINE

Un patient de 35 ans souffrant d'une rechute d'uvéite postérieure reçoit un traitement par IMUREL® (AZATHIOPRINE; AZA) en plus de l'INFLIXIMAB instauré en amont. Cinquante jours après l'introduction de l'AZA, une pancytopenie sur myélosuppression est diagnostiquée, le patient est hospitalisé. Le suivi hématologique hebdomadaire n'avait pas été effectué. Après recherche de mutation génétique de la Thiopurine S-méthyltransferase (TPMT), le patient est homozygote muté (activité enzymatique déficitaire). L'AZA est contre-indiqué. L'évolution du bilan biologique hématologique est favorable à l'arrêt de l'AZA. L'uvéite postérieure est traitée par corticoïdes.

Faisons le point.

Généralités

L'AZATHIOPRINE (AZA), commercialisée sous le nom d'IMUREL®, est un antimétabolite de la famille des thiopurines. Il s'agit d'une pro-drogue convertie en 6-mercaptopurine (6-MP), elle-même commercialisée sous le nom de PURINETHOL®. Ces molécules sont utilisées depuis plusieurs décennies en transplantation d'organes, hématologie, rhumatologie, hépatologie et dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales.

La posologie de l'AZA est variable selon l'indication, en dose standard de 1 à 3 mg/kg/jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. On distingue les effets indésirables non dose-dépendants comme la fièvre, la pancréatite, les éruptions cutanées et ceux dose dépendants comme la toxicité hématologique [1].

Métabolisme des thiopurines

L'absorption de l'AZA est incomplète (50 à 72%). Sa distribution est ubiquitaire (excepté dans le LCR). Elle est peu liée aux protéines plasmatiques (30%). Après administration orale, l'AZA est rapidement convertie en 6-MP et en un dérivé méthylnitro-imidazole au sein des globules rouges, via des mécanismes non enzymatiques et enzymatiques impliquant notamment la glutathion-S-transférase.

La 6-MP emprunte ensuite trois voies métaboliques distinctes et compétitives dont l'équilibre conditionne l'efficacité thérapeutique et la toxicité (figure 1) [2-3] :

1. **Voie de la xanthine oxydase (XO)** ==> Formation d'acide thiourique méabolite inactif
2. **Voie de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT)** ==> Formation de 6-méthylmercaptopurine (6-MMP), métabolite inactif.
3. **Voie de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT)** ==> Formation successive de métabolites conduisant aux 6-thioguanines nucléotides (6-TGN), métabolites actifs responsables de l'effet immunosuppresseur via leur incorporation dans l'ADN et l'ARN.

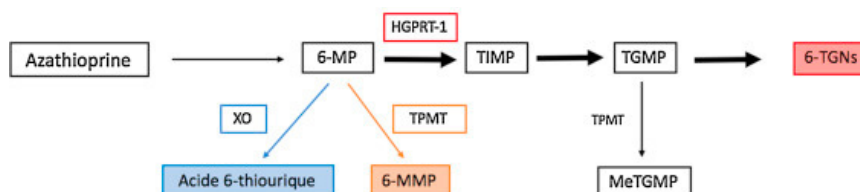


Figure 1 adaptée de Guillotin et al., 2018 [2] : Métabolisme de l'AZATHIOPRINE.

L'élimination se fait sous forme urinaire et fécale.

Vos notifications au CRPV (suite).

Polymorphismes

a.TPMT

La TPMT est une enzyme cytoplasmique qui catalyse la réaction des thiopurines. Elle est codée par un gène localisé sur le chromosome 6q22.3. Quarante polymorphismes ont été décrits. Trois groupes d'activité enzymatiques sont classiquement distingués, avec des proportions différentes selon les ethnies (figure 2) :

- Méthyleur rapide = activité enzymatique normale ($\approx 90\%$ de la population caucasienne)
- Méthyleur intermédiaire = activité enzymatique intermédiaire ($\approx 10\%$ de la population caucasienne)
- Méthyleur lent = activité enzymatique faible ou déficitaire ($0,3-0,6\%$ de la population caucasienne)

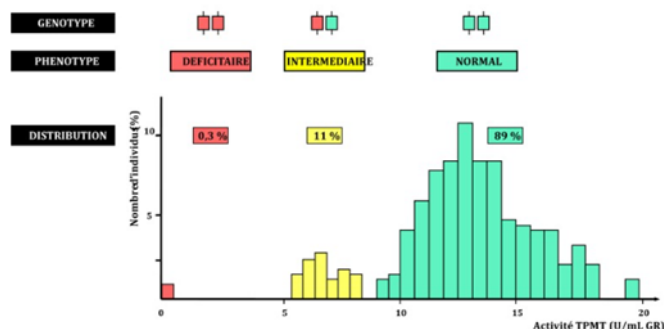


Figure 2 : tirée de Chouchana et al, 2012 [3] : génotype, phénotype et distribution dans la population

Les variants alléliques TPMT2, TPMT3A et TPMT*3C représentent 90 à 95 % des cas de déficit. Chez les patients présentant une activité faible ou déficitaire, la diminution de la voie du métabolisme de la 6-MP entraîne une augmentation de la voie de l'HGPRT avec une accumulation de 6-TGN, responsable d'un risque majeur de myélosuppression [4].

Une méta-analyse publiée en 2015 incluant 651 patients atteints de pathologies auto-immunes a montré une association significative entre la présence d'un polymorphisme TPMT et la toxicité hématologique (OR = 3,76) ainsi que l'intolérance digestive (OR = 6,43), sans association avec l'hépatotoxicité [5].

b. Autres déterminants génétiques

Le polymorphisme de la TPMT n'explique pas, à lui seul, la toxicité hématologique de l'AZA. Un autre gène, le gène NUDT15 est responsable d'une majoration significative du risque de myélotoxicité chez des patients non mutés sur le gène de la TPMT [5-8]. Des mutations présentes sur un autre gène appelé ABCC4 codant pour une pompe à efflux des TGNs seraient aussi impliquées dans les leucopénies [9].

c. Interactions médicamenteuses

Au-delà des polymorphismes, les interactions pharmacocinétiques jouent un rôle important dans la survenue d'effets indésirables. L'ALLOPURINOL, inhibiteur de la XO, réduit la dégradation de la 6-MP en métabolites inactifs et augmente la formation de 6-TGN. Par ailleurs, certains dérivés 5-aminosalicylés (MESALAZINE, SULFASALAZINE et OLSALAZINE) inhibent partiellement la TPMT et peuvent majorer le risque hématologique [1-2].

Adaptation posologique et stratégie de surveillance

Le RCP de l'AZA mentionne qu'un dépistage de l'activité TPMT, par génotypage et/ou phénotypage est recommandé avant l'instauration d'un traitement. En cas d'activité enzymatique normale, la posologie standard (1-3 mg/kg/jour) peut être utilisée. Chez les patients présentant une activité intermédiaire, une réduction initiale de la dose à 30-70 % de la dose standard est recommandée, avec ajustement secondaire en fonction de la tolérance hématologique et de la réponse clinique. En cas d'activité faible ou déficitaire, il est préférable d'éviter l'utilisation des thiopurines ; si leur administration est jugée indispensable, une posologie très réduite (environ 10 % de la dose standard), administrée trois fois par semaine, doit être envisagée sous surveillance hématologique étroite [1]. La conférence de consensus internationale de pharmacogénétique, mise à jour en 2025, apporte des éléments complémentaires au RCP pour l'adaptation posologique dans les cas de polymorphismes (TPMT et NUDT15) [10].

Le déficit en TPMT n'expliquant pas tous les cas de myélosuppression, la surveillance reste obligatoire chez tous les patients. Un hémogramme doit être réalisé (1) avant initiation, (2) de façon hebdomadaire pendant les 8 premières semaines puis (3) mensuellement (au maximum trimestrielle).

Vos notifications au CRPV (suite).

Place des outils biologiques

- La recherche des polymorphismes génétiques de la TPMT est généralement faite avant la mise sous traitement, le génotypage étant un bon marqueur prédictif de l'activité enzymatique de la TPMT [11]. Seuls les 3 variants les plus fréquents sont recherchés en première intention, couvrant plus de 90 % des déficits. Dans certains centres, dont celui de Rennes, le gène NUDT15 peut aussi être étudié, avec la recherche d'un variant rare chez les caucasiens mais plus fréquent en population asiatique.
- En complément du génotypage du gène TPMT, une mesure de l'activité enzymatique érythrocytaire avant la mise sous traitement peut être réalisée. Elle est peu réalisée en pratique.
- On associe le suivi thérapeutique pharmacologique des dérivés thioguanines à quelques semaines de la mise sous traitement lorsque l'équilibre pharmacocinétique est atteint (environ 4 semaines). Le dosage sanguin ou érythrocytaire des 6TGN et 6-MMP permet de voir les répercussions cliniques des polymorphismes, d'identifier les difficultés d'observance ou d'optimiser le traitement en cas de non réponse ou d'effets indésirables.

Conclusion

L'AZA demeure un traitement majeur et efficace. Toutefois, son risque hématotoxique impose une individualisation thérapeutique. Le génotypage TPMT réalisé avant initiation du traitement constitue une stratégie efficace pour réduire le risque de myélotoxicité sévère mais n'est pas toujours compatible avec le délai nécessaire à la mise sous traitement.

La toxicité hématologique étant multifactorielle – impliquant d'autres gènes tels que NUDT15 ou ABCC4, des interactions médicamenteuses et des facteurs individuels – une surveillance biologique régulière par hémogramme reste indispensable chez tous les patients (et sans attendre le dépistage).

Bibliographie

1. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'IMUREL
2. Guillotin et al, 2018 Intérêt de la recherche du polymorphisme de la thiopurine méthyltransférase et du dosage des métabolites chez les patients traités par azathioprine.
3. Chouchana et al, 2012 - Review article: the benefits of pharmacogenetics for improving thiopurine therapy in inflammatory bowel disease
4. Maddocks et al, Azathioprine and severe bone marrow depression
5. Liu et al, 2015 - Association between Thiopurine S-Methyltransferase Polymorphisms and AZA-Induced ADR in Patients with Autoimmune Diseases: A Meta-Analysis
6. Yang et al, 2014 - common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia.
7. Yang et al, 2015 Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia.
8. Liu et al, 2018 - Associations between the NUDT15 R139C polymorphism and susceptibility to thiopurine-induced leukopenia in Asians: a meta-analysis.
9. Milosevic et al, 2018 - Variants in TPMT, ITPA, ABCC4 and ABCB1 Genes As Predictors of 6-mercaptopurine Induced Toxicity in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia.
10. Maillard et al, 2025 - Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2025 Update
11. Tamm et al, 2017 - Polymorphic variation in TPMT is the principal determinant of TPMT phenotype: a meta-analysis of three genome-wide association studies

Pensez à nous déclarer vos effets indésirables

Côtes d'Armor et Ile et Vilaine
Centre Régional de Pharmacovigilance,
Pharmaco-épidémiologie
et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou
2 rue Henri Le Guilloux
35033 RENNES CEDEX 9
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26
Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Finistère et Morbihan
Centre Régional de Pharmacovigilance
et Information sur le Médicament
de Bretagne Occidentale
CHU de Brest – Hôpital du Morvan
2 avenue Foch
29609 BREST Cedex
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77
Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr



Ont participé à cette lettre : **Le CRPV de Brest** (Ophélie PIERRE-CARDON, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Tomas SOBINOVSKY, Deborah DAMEE) et **le CRPV de Rennes** (Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Louise TRIQUET, Elisabeth POLARD-RIOU, Séverine LEJOP), **le service de génétique moléculaire et biologie de la reproduction du CHU de Brest** (Tristan MONTIER) et **le laboratoire de pharmacologie biologique du CHU de Rennes** (Marie-Clémence VERDIER)

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal avril 2026.

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