

Centre Régional de Pharmacovigilance Nord – Pas de Calais et  
Centre d'Addictovigilance des Hauts de France  
C.H.U. Lille  
Place de Verdun  
59037 Lille Cedex  
Ligne directe : 03 20 96 18 18  
Ligne CHU : 03 20 44 54 49  
Fax : 03 20 44 56 87  
E-mail:  
[pharmacovigilance@chu-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-lille.fr)  
[pharmacodependance@chu-lille.fr](mailto:pharmacodependance@chu-lille.fr)  
Site :  
<http://pharmacovigilance-npdc.fr>

## SOMMAIRE

### **Editorial**

Grossesse et médicaments : quand l'exposition paternelle pose aussi question. 1

### **A suivre ...**

Risques spécifiques associés à l'utilisation de povidone iodée. 2

Sténose de valve cardiaque mécanique sous anticoagulant oral direct. 2

Retrait du Dantrium® (dantrolène) et risque d'erreur avec la nouvelle spécialité. 2

### **Bibliographie**

Colite sous ocrélimab, un effet indésirable méconnu. 3

### **Question**

IEC et angioédème sous rtPA. 4

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



# **Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE**

## **Numéro 87 : Octobre – Décembre 2025**

**EDITORIAL. Grossesse et médicaments : quand l'exposition paternelle pose aussi question.**

Lorsqu'une femme prend un médicament au cours de la grossesse, il faut toujours s'interroger sur les potentiels risques liés à cette exposition (molécule concernée, tératogénicité, fœtotoxicité, risque de troubles neurodéveloppementaux (TND), de fausse couche spontanée, période de la grossesse, durée de prise, dose administrée, etc...). Certains médicaments sont, ou seraient, également à risque en cas d'exposition chez le père, notamment ceux possédant des propriétés génotoxiques (chimiothérapies anticancéreuses, méthotrexate, thiocolchicoside...). Depuis 2023, la question du risque de l'acide valproïque après une exposition paternelle lors de la conception de grossesse est discutée et débattue, les études épidémiologiques retrouvant des résultats contradictoires tant au niveau malformatif que neurodéveloppemental (1-4).

En novembre 2025, les résultats d'une étude portant sur le risque de TND en cas d'exposition paternelle au valproate de sodium étaient présentés à l'ANSM (5) : cette étude, réalisée sur la base nationale de remboursement française (SNDS), comparait 4773 enfants nés d'un père traité par valproate pendant la spermatogénèse (enfants de pères exposés) à 3115 enfants nés d'un père traité par lamotrigine ou lévétiracétam (groupe témoin). La durée médiane de suivi après la naissance était respectivement de 11,9 et 11,2 ans. Le risque de troubles du développement intellectuel apparaissait 2 fois plus élevé parmi les enfants de pères exposés que parmi ceux de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam (HR 2,12 [1,02-4,30]) avec un risque confirmé et légèrement plus élevé lorsque la population était restreinte aux enfants dont le père avait une épilepsie identifiée (HR 2,62 [1,07-6,41]). Cette étude confirmait les résultats de Colas et al, qui avaient amené les autorités de santé françaises (en accord avec les autorités européennes) en janvier 2025, à recommander des mesures de précaution en regard de cette exposition paternelle (6).

Ainsi, la question de l'exposition paternelle, qui avait longtemps été ignorée, s'invite désormais et pour de nombreuses molécules, dans les préoccupations à propos de l'exposition médicamenteuse pendant la conception et la grossesse. Cela doit nous inciter à toujours privilégier, en cas de traitement indispensable chez l'homme ou chez la femme en âge de procréer, les thérapeutiques avec lesquelles on dispose du plus grand recul dans ce contexte, même si parfois, les données ne sont pas adaptées pour mesurer tous les risques. N'hésitez pas à solliciter votre CRPV en cas de doute !

1.Colas et al. JAMA Network Open 2025;8:e2542581-e2542581. 2.Garey et al. Birth defects research 2024;116:e2392 3.Christensen et al. JAMA network open 2025;8:e2512139-e2512139 4.Honybun et al. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2025;96:15-25. 5.ANSM. Valproate et risques pour l'enfant à naître : les conditions de prescription et de délivrance évoluent pour les adolescents et les hommes susceptibles d'avoir des enfants. Consulté le 06/01/26 sur <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-risques-pour-l-enfant-a-naître-les-conditions-de-prescription-et-de-délivrance-évoluent-pour-les-adolescents-et-les-hommes-susceptibles-d'avoir-des-enfants>. 6.EPIPHARE. Valproate chez le père et risque de troubles neuro-développementaux chez l'enfant. Consulté le 06/01/26 sur <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/valproate-peres-tnd/>

**Toute l'équipe du CRPV de  
Lille vous souhaite  
une belle année 2026 !**



## A SUIVRE ... Risques spécifiques associés à l'utilisation de povidone iodée.

Dans un numéro précédent (Brèves n°84), nous évoquions le risque de réactions allergiques graves sous chlorhexidine suite à une alerte émise par l'ANSM. L'une des alternatives proposées est un antiseptique très largement utilisé, la povidone iodée (Bétadine®). Cette option n'est toutefois pas dénuée de risques, notamment aussi un risque de réactions allergiques graves, souvent appelées par erreur « allergie à l'iode ». Dans ce cas, l'allergène peut être la povidone, ou un conservateur (1).

Par ailleurs, la présence d'iode est associée à des risques spécifiques à cet antiseptique chez la femme enceinte et l'enfant. L'utilisation de Bétadine® (alcoolique, dermique, scrub...) est en effet contre-indiquée chez l'enfant âgé de moins de 1 an et en utilisation prolongée pendant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse. Ces contre-indications sont justifiées par le passage transcutané possible de l'iode et les répercussions potentielles sur la glande thyroïdienne.

Des cas de dysfonction thyroïdienne ont ainsi été rapportés après une exposition aux antiseptiques iodés, notamment dans le cadre de l'antisepsie néonatale, mais aussi maternelle. Le risque serait plus élevé chez les enfants nés prématurés ou à petit poids de naissance. On retrouve les premiers cas, dans les années 80, décrits chez des prématurés, mais aussi chez des enfants en soins en réanimation, ou chez les mères désinfectées au cours de l'accouchement par povidone iodée (2). L'incidence de l'hypothyroïdie suivant l'exposition à la povidone iodée antiseptique utilisée en périnatal (chez la mère ou l'enfant) pourrait concerner 12 à 33 % des enfants, alors que ce risque n'existe pas chez les enfants non exposés. Ce risque serait plus important chez les enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée. Sur une cohorte de 100000 couples mère-enfant, un risque augmenté d'hypothyroïdie transitoire après exposition à l'iode dans le cadre d'une désinfection (OR=1,99 ; IC95 [1,51-2,62]) a été montré (3). Les pathologies maternelles thyroïdiennes augmentent également ce risque d'hypothyroïdie chez l'enfant. Le risque est transitoire sur les premières semaines de vie et non retrouvé à un an de vie (OR=1,13 ; IC95 [0,71-1,79]). Ces hypothyroïdies seraient transitoires, dans le mois qui suit l'accouchement. Il reste toutefois difficile de prédire l'impact clinique de ces modifications transitoires (4).

Les mécanismes par lesquels les hypothyroïdies peuvent se mettre en place après exposition topique à la povidone iodée sont une glande thyroïdienne immature plus sensible à une charge d'iode, ce qui expliquerait la sensibilité particulière des enfants prématurés, l'aggravation de l'effet Wolff-Chaikoff, et peut-être aussi l'absorption majorée à travers la peau du nouveau-né.

S'il reste difficile de savoir si l'exposition à la povidone iodée lors de gestes de médecine fœtale expose aux mêmes risques in utero, cela ne peut être exclu, d'autant plus de la thyroïde fœtale, quoiqu'immature, est bien fonctionnelle à partir de 14 SA. Il semble donc nécessaire d'éviter en période périnatale et néonatale l'utilisation de povidone iodée. Une utilisation ponctuelle lors d'une désinfection cutanée, en l'absence d'alternatives, paraît par contre être associée à un risque minime.

1.RFCPRV. L'allergie à l'iode n'existe pas ! <https://www.rfcprv.fr/lallergie-a-liode-nexiste/> 2.Aitken et al. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 2015;99:F21-F28. 3.Yokomichi et al. Endocrine Journal 2022;69:9-21. 4. Williams et al. Journal of perinatal medicine 2017;45:135-143.

## A SUIVRE ... Sténose de valve cardiaque mécanique sous anticoagulant oral direct.

Un cas de sténose de valve cardiaque mécanique mitrale aortique St Jude nous a été déclaré cette année chez une patiente adulte traitée par Xarelto® (rivaroxaban) 20mg/j ; l'anticoagulant oral direct (AOD) avait été instauré en relais d'un traitement par Anti Vitamine K (AVK), fluindione, 7 mois auparavant (contexte non connu).

L'occasion pour nous de rappeler que le rivaroxaban (et plus largement les AOD) n'a pas d'indication chez les patients porteurs de valve cardiaque mécanique : les essais cliniques ont en effet montré dans cette population que le dabigatran et l'apixaban étaient associés à un taux plus élevé de thrombose que la warfarine (1). Leur usage chez l'adulte est en effet réservé, selon les molécules et leurs dosages, à la prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire avec facteurs de risque, le traitement et la prévention des récidives des thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire, la prévention des événements thrombo-emboliques veineux post-chirurgie de prothèse de hanche ou de genou et la prévention des événements athéro-thrombotiques post-syndrome coronarien aigu. Les monographies du rivaroxaban et de l'apixaban rappellent d'ailleurs que l'usage des AOD n'est pas recommandé chez les patients porteurs de valves artificielles et celle du dabigatran le place même en contre-indication.

Ainsi, les AVK sont la référence pour l'anticoagulation au long cours chez les porteurs de valves mécaniques ; il est important de respecter cette recommandation et les objectifs d'INR au risque de voir survenir des thromboses chez ces patients.

1.Fonseca et al. Journal of the American Heart Association 2025;14:e038736. 2. SFC. Surveillance des porteurs de valve et prothèses vasculaires. <https://www.sfcardsio.fr/publication/chapitre-10-item-153-surveillance-des-porteurs-de-valve-et-protheses-vasculaires/>

## A SUIVRE ... Retrait du Dantrium® (dantrolène) et risque d'erreur avec la nouvelle spécialité

Le Dantrium® IV, médicament à base de dantrolène est indiqué dans le traitement de l'hyperthermie maligne. Depuis fin 2025, il n'est plus commercialisé mais les derniers lots mis sur le marché peuvent être utilisés jusqu'à fin juin 2027. En remplacement, la spécialité Agilus® est commercialisée depuis le 08/04/2025. Plusieurs différences sont à noter: (i) un dosage 6 fois plus élevé en dantrolène dans la spécialité Agilus® (120 mg versus 20 mg) pouvant être à l'origine d'erreurs médicamenteuses si l'on utilise l'AGILUS® en remplacement du DANTRIUM® sans adapter la dose ; (ii) des modalités de reconstitution différentes ; (iii) des excipients différents avec notamment la présence de 2 excipients à effet notoire (EEN) dans l'Agilus® (sodium et hydroxypropylbétadex).

Ces différences nécessitent d'apporter une attention particulière en cas de coexistence des 2 spécialités au sein d'un même établissement afin de limiter le risque d'erreur.

## BIBLIOGRAPHIE

### Colite sous ocrélimab, un effet indésirable méconnu.

Par les Dr Valérie Gras (CRPV Amiens) et Delphine Bourneau-Martin (CRPV Angers)

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

En effet, plusieurs cas de colites associées à l'ocrélimab ont été déclarés aux CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) ou publiés dans la littérature (1-18). Tous les patients, majoritairement des femmes, recevaient l'ocrélimab dans le cadre d'une SEP, avec un âge médian de 41 ans. Les effets indésirables rapportés comprenaient des cas de colite, diarrhée chronique, 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 ocrélimab a été interrompu dans la majorité des cas. La question de la réadministration n'est pas élucidée car des cas de rechallenge positif et négatif ont été documentés.

Trente et un cas additionnels issus de la Food and Drug Administration viennent confirmer ces données, tant sur le plan des présentations cliniques observées (maladie de Crohn, colite microscopique/ulcérate) que sur le délai de survenue et les prises en charge (arrêt définitif d'ocrélimab, corticothérapie systémique et chirurgie intestinale) (11),

Concernant le mécanisme physiopathologique, plusieurs auteurs (4,5,8,10,14,19) suggèrent que la déplétion en lymphocytes 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 sécrétaires IgA et IgM, essentielles au maintien de l'intégrité de la barrière muqueuse. La déplétion en lymphocytes B induite par l'ocrélimab 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. (14) 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 (20-24) (effet indésirable non mentionné dans leur Résumé des Caractéristiques du Produit). 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'ocrélimab (25-27).

La problématique des colites sous ocrélimab 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 ocrélimab semble suffisamment solide pour justifier une information des professionnels de santé et une surveillance accrue de ce risque auprès des patients traités par ocrélimab, notamment dans les 12 à 18 premiers mois de traitement.

1. Vodă et al. Front Neurol. 2025;16:1530438. 2. Vigilante N, et al. Cureus. janv 2024;16:e52032. 3. Tolaymat et al. Mult Scler Relat Disord. 2023;75:104763. 4. Sunjaya et al. Inflamm Bowel Dis. 2020;26:e49. 5. Shah et al. ACG Case Reports Journal. 2022;9:e00742. 6. Akram et al. Inflamm Bowel Dis 2020;26: S1. 7. Tuqan et al. Am J Gastroenterol 2020;115:S913. 8. Mehta et al. Neuroimmunology Reports. 2021;1:100013. 9. Malloy et al. BMJ Case Rep. 2022;15:e252140. 10. Lee et al. Case Rep Gastrointest Med. 2020;2020:8858378. 11. Kim et al. Mult Scler. 2023;29:1275 81. 12. García-Estevez et al. Ann Indian Acad Neurol. 2025;28:276 8. 13. Challa et al. Histopathology. 2024;84:765 75. 14. Carballo-Folgoso et al. Rev Esp Enferm Dig. 2022;114:766 7. 15. Barnes et al. Ann Gastroenterol. 2021;34:447 8. 18. Au et al. World J Clin Cases. 2022;10:2569 76. 19. Quesada-Simó et al. Front Pharmacol. 2023;14:1186016. 20. Mendes et al. GE Port J Gastroenterol. 2023;31:278-282. 21. López-Mourelle et al. Rev Esp Enferm Dig. 2024;116:501-502. 22. Weijel et al. Case Rep Oncol. 2025;18:613-619. 23. Patel et al. Mult Scler. 2025;31:242-245. 24. Eckmann et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:252-253. 25. SWISSMEDIC. Information professionnelle Suisse de Ocrevus® <https://swissmedicinfo.ch/showText.aspx?textType=FI&lang=FR&authNr=66185&supportMultipleResults=1>
26. 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> 27. 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](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761053s029s030lbl.pdf)

Si vous observez un effet indésirable grave et/ou inattendu ou si vous désirez un renseignement sur un médicament, n'hésitez pas à nous contacter :

Tel : 03-20-96-18-18 Fax : 03-20-44-56-87

E-mail : [pharmacovigilance@chu-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-lille.fr)

## QUESTION

Est-il possible de maintenir un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez les patients ayant présenté un angioédème sous analogue recombinant du tPA (altéplase, ténectéplase) ?

Il existe des arguments précliniques et cliniques indiquant une probable origine bradykinique aux angioédèmes sous thrombolytiques (1,2), notamment l'évolution favorable après administration d'icatibant et/ou de C1 inhibiteur, ainsi que l'augmentation du risque d'angioédème chez les patients thrombolytés traités par IEC (risque multiplié par 6). Il existe également un argument mécanistique, les thrombolytiques induisant la production de plasmine qui, à son tour, induit la production de bradykinine (voir schéma ci-dessous (1)). A noter que ce sur-risque est mentionné dans les monographies françaises de l'altéplase (Actilyse®) et du ténectéplase (Metalysé®). Il s'agit d'une association déconseillée d'après le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (mise à jour septembre 2023), mais seul l'altéplase est mentionné à ce jour dans le Thésaurus.

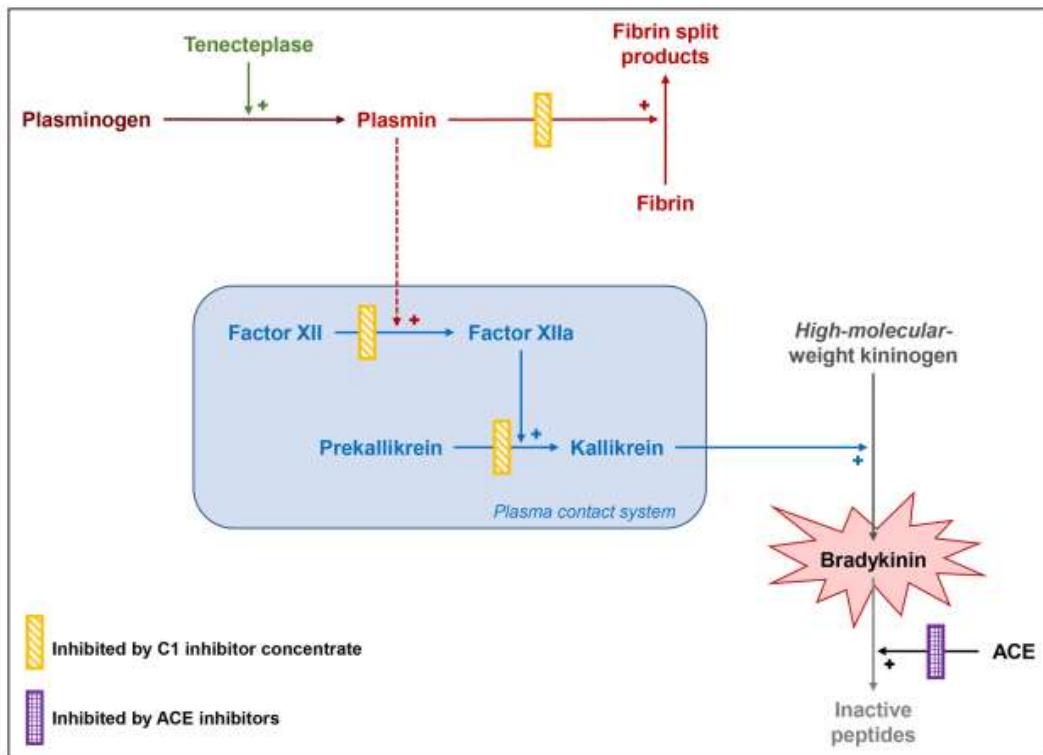


Figure 2. Summary of the mechanism of reaction and treatment sites of C1 esterase inhibitor.  
ACE indicates angiotensin-converting enzyme.

Nous ne retrouvons pas, dans les sources à notre disposition, de recommandations de sociétés savantes ou de données cliniques concernant la poursuite du traitement par IEC chez les patients ayant présenté un angioédème sous thrombolytique. Au vu de la demi-vie courte des thrombolytiques (pouvant aller jusqu'à 2 à 3 heures au maximum), le sur-risque lié à la présence concomitante dans l'organisme de ces deux médicaments devrait disparaître en une quinzaine d'heures. Néanmoins, début 2018, nos collègues du CRPV de Rennes rapportaient un cas d'angioédème chez un patient traité au long cours par IEC, qui bénéficiait d'une thrombolyse par altéplase (3). Dans l'heure suivante, le patient présentait une réaction avec toux, difficulté à respirer, œdèmes du visage et de la lèvre. Les symptômes régressaient après administration d'anti-histaminiques H1 et de corticoïdes. Le CREAK (centre national de référence des angioédèmes), contacté sur ce cas, déconseillait de principe la reprise d'un IEC. Le patient était finalement mis sous bisoprolol. Ainsi, nous ne retrouvons pas d'éléments indiquant une éventuelle sensibilisation exposant les patients ayant présenté un angioédème sous thrombolytique et traités par IEC à un sur-risque d'angioédème bradykinique lié à l'IEC.

Ayant récemment reçu plusieurs observations d'angioédème sous ténectéplase, remontées à l'ANSM comme cas marquants, nous avons réinterrogé le CREAK de Lille à ce sujet. Leur conclusion reste la même : préférer par prudence le relais du traitement anti-hypertenseur par une autre classe médicamenteuse à la réintroduction du traitement par IEC.

1. Smolinska et al. Int J Mol Sci. 2023;24:11649. 2. Hutten et al. Stroke. 2024;55:2193-2197. 3. Pharmacovigilance de Bretagne. Consulté le 06/01/2025 sur <https://www.rfcrpv.fr/bulletins-des-crpv/lettre-d-information-pharmacovigilance-de-bretagne-rennes-brest/janvier-fevrier-mars-2018-n1/>