



SOMMAIRE

Editorial

Prégabaline : un mésusage grandissant 1

A suivre

Topical steroid addiction (TSA) 3

Dioxyde de titane et médicaments 3

Observation

Interaction inhibiteurs calciques/bêta bloquant sous forme de collyre 4

DEXERYL® et lésions cutanées 4

Vos questions

Hypersensibilité au cétximab et réaction croisée 2

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



Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Numéro 67 : Mai 2020 - Juillet 2020

EDITORIAL :

Prégabaline : un mésusage grandissant

Usage abusif, dépendance, association avec des opioïdes ou des benzodiazépines, obtention illégale, trafic : le nombre de signaux d'usages problématiques de la prégabaline (LYRICA® et génériques) recensés par le réseau français des centres d'Addictovigilance est en nette hausse depuis 2018 (106 cas rapportés contre 26 en 2017). Dans l'enquête OSIAP, la prégabaline est ainsi passée de la 15^e place des molécules les plus citées en 2017 à la 4^e place en 2018. Et le nombre d'ordonnances suspectes signalées par les pharmacies reste élevé en 2019 et 2020, avec ce matin encore dans notre région, deux nouvelles ordonnances signalées.

Le mésusage est décrit chez des sujets polyconsommateurs de substances psychoactives, notamment opioïdes, mais également chez des sujets douloureux chroniques (qui augmentent leurs doses quotidiennes). Un phénomène nouveau est également apparu : la détection de cas en contexte de garde à vue ainsi que chez les jeunes migrants. En dehors des effets de la prégabaline prescrite à visée antalgique ou anxiolytique, les effets recherchés décrits par les consommateurs sont des effets euphorisants, de défonce, sédatifs ou à visée de gestion des signes de sevrage aux opiacés.

Ce mésusage n'est pas dénué de risque. Outre un authentique risque de dépendance, le risque d'overdose opiacée serait augmenté chez les sujets associant opioïdes et prégabaline, qu'il s'agisse de patients traités par Médicaments de Substitution aux Opiacés (M.S.O.), par opioïdes forts dans le cadre de douleurs chroniques ou d'usagers de substances illicites (héroïne).

Nous avons besoin de votre vigilance pour mieux caractériser ce phénomène, qui est décrit par ailleurs dans beaucoup d'autres pays, dont certains ont régulé les modalités de prescription en conséquence. N'hésitez pas à nous contacter ou à nous notifier vos cas suspects de mésusages ou de complications avec la prégabaline à votre Centre d'Addictovigilance (pharmacodependance@chru-lille.fr).

A noter : la gabapentine (NEURONTIN®), moins mésusée que la prégabaline, possède néanmoins une activité pharmacologique similaire.

Compte rendu du Comité Technique d'Addictovigilance du 21/03/2019 https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9f3f8e0072d07adfb1a953a128bf7465.pdf

OSIAP : Ordonnances Suspectes – Indicateur d'Abus Possible : enquête nationale menée auprès des officines pour la détection des ordonnances suspectes de falsification.

Bulletin Addictovigilance n°11, septembre 2019 <http://www.addictovigilance.fr/Bulletin-no11-Mai-2019>

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 :

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

✉ : pharmacovigilance@chru-lille.fr

🐦 @crpv_lille

Vos questions : hypersensibilité au cétuximab et réaction croisée ?

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 recombinant spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique et du cancer cutané épidermoïde de la tête et du cou.

Il peut provoquer des réactions d'hypersensibilité immédiate, parfois très sévères voire fatales, et dans ce cadre, les cliniciens se posent bien sûr la question de l'existence de réaction croisée avec l'autre anticorps monoclonal dirigé contre l'EGFR disponible, le panitumumab.

Les réactions d'hypersensibilité sont beaucoup plus fréquentes avec le cétuximab puisqu'elles concernent, d'après une revue de la littérature (1), 7,6 à 33 % des patients traités par cétuximab contre moins de 4 % des patients traités par panitumumab. En fait, le risque de survenue de réactions croisées entre cétuximab et panitumumab est très faible en raison des différences concernant :

- la méthode de production : ces deux anticorps monoclonaux sont produits sur des lignées cellulaires différentes, cellules myélomateuses murines pour le cétuximab et cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) pour le panitumumab. Le risque d'allergie croisée entre protéines de souris et protéines de hamster, résidus de la technique de production, est minime.

- la composition de l'anticorps : le cétuximab exprime sur sa chaîne lourde un épitope oligosaccharidique galactose- α -1,3-galactose ou α -gal, qui est immunogène, non présent chez l'humain (2,3). C'est la production d'IgE anti- α -gal qui est incriminée dans les réactions d'hypersensibilité allergique/immunologique au cétuximab. Le panitumumab ne porte pas d'épitope α -gal et est donc bien moins immunogène.

La particularité des réactions d'hypersensibilité au cétuximab est de survenir dès la 1^{ère} perfusion, ce qui suggère l'existence d'une sensibilisation préalable des patients. Or, un certain nombre de patients présentant une hypersensibilité au cétuximab déclarent des réactions alimentaires sévères anaphylactiques ou à type d'angioedèmes après l'ingestion de viandes de porc ou de bœuf (4). Chez les mammifères non primates, l'épitope α -gal est présent sur les glycoprotéines et sur les glycolipides dans les muscles, les organes et la gélatine. Bien que l'anaphylaxie à la viande de mammifère par l'intermédiaire de l' α -gal soit rare, elle représentait 3,4 % des anaphylaxies alimentaires déclarées entre septembre 2008 et juin 2014 par le réseau d'allergy-vigilance (5).

L'anaphylaxie par α -gal se différencie des anaphylaxies alimentaires habituelles par sa survenue retardée, dans un délai compris, selon les études, entre 3 et 12 heures après l'ingestion de l'aliment responsable et par le fait qu'elle ne survienne pas de manière systématique après exposition. Les symptômes de cette allergie sont divers et on retrouve souvent une urticaire, des symptômes digestifs (douleurs abdominales, diarrhées...) ainsi que certaines manifestations allergiques à l'effort (5). La survenue non systématique des réactions ainsi que la sévérité très variable chez un même individu sont expliquées par la probable influence de cofacteurs qui déclencheraient l'absorption et la réactivité à l'antigène α -gal : l'alcool, l'exercice physique et certains médicaments (AINS). Par ailleurs, le délai de survenue de la réaction serait dû à la présence de l' α -gal sur les glycolipides dont le pic dans la circulation générale survient 5 heures environ après l'ingestion.

Enfin, les premières études effectuées aux Etats Unis (4) révélaient l'existence d'une répartition géographique de la survenue des réactions d'hypersensibilité au cétuximab et à la viande correspondant à celle de certaines tiques exprimant l' α -gal dans leur salive. L'hypersensibilité au cétuximab affecterait donc les sujets sensibilisés préalablement par de la viande ou par une morsure de tique.

Au total, le risque de réaction croisée entre cétuximab et le panitumumab est faible et, en cas de réaction d'hypersensibilité au cétuximab, son relais par le panitumumab est donc possible. En revanche, des réactions d'hypersensibilité croisée peuvent exister avec la viande de porc et de bœuf ainsi qu'avec les gélatines issues de ces animaux que l'on retrouve notamment dans certains bonbons et desserts lactés (des cas sont ainsi rapportés par le réseau d'allergy-vigilance chez des enfants après consommation de bonbons).

(1) *Cancer Med.* 2019;8:5800-9

(2) *JAMA Dermatol.* 2016;152:343-5

(3) *N Engl J Med.* 358(11) : 1109-1117.

(4) *J Allergy Clinical Immunol.* 2020; 145 (4) :1061-71

(5) <https://www.allergyvigilance.org/informations-et-actualites/243-allergie-alimentaire-alpha-gal>

A SUIVRE

« Topical steroid addiction » (TSA)

La déclaration au CRPV d'une patiente, il y a quelques semaines, nous a amenés à nous intéresser à une entité clinique mal connue et pourtant évoquée depuis plusieurs années : la « topical steroid addiction ». Dans deux revues récentes sur ce sujet en 2015 (1) et en 2018 (2), la TSA est décrite comme la survenue, rare et dans des conditions de recours important aux dermocorticoïdes d'activité modérée ou forte, d'un tableau cutané particulier. Chez ces patients, les corticoïdes sont initialement prescrits par voie topique dans une dermatite atopique (cas les plus nombreux), mais également des troubles de la pigmentation, acné, ou prurit, avec une application principale au niveau du visage, souvent quotidienne et prolongée (mois à années). La TSA commence de façon localisée et s'étend, incitant initialement les patients à l'application plus fréquente et en quantité plus importante des dermocorticoïdes. Les signes les plus typiques sont des érythèmes très marqués avec des picotements ou des brûlures, un prurit, la symptomatologie pouvant être très invalidante tant en termes de douleur que d'esthétique. Bien que les symptômes s'amplifient quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement, la prise en charge consiste en l'arrêt des dermocorticoïdes ainsi qu'en l'administration de soins locaux (glace, eau froide, antiseptiques, antihistaminiques). L'évolution de ce TSA est longue et peut parfois durer plus d'une année. La réalisation de tests cutanés pour déterminer une potentielle « allergie » aux dermocorticoïdes s'avère peu contributive, une petite partie seulement des patients ayant des tests positifs (<15 %). Il n'y a actuellement pas de recommandation univoque de prise en charge de la TSA et celle-ci est discutée avec chaque patient.

Le mécanisme physiopathologique de la TSA est à ce jour inconnu bien que deux hypothèses aient été évoquées :

- une hypothèse « allergique » chez des patients traités initialement pour une dermatite atopique qui se sensibiliseraient au fur et à mesure du traitement, remise en cause par les résultats des tests cutanés et par le fait que beaucoup de patients concernés par la TSA tolèrent le traitement corticoïde par voie orale .
- une autre hypothèse ferait intervenir le monoxyde d'azote (NO) et le facteur de relaxation dérivé de l'endothélium cutané (EDRF), médiateurs de l'inflammation et de l'immunité au niveau cutané. Ils sont à ce titre impliqués dans la vasodilatation des vaisseaux cutanés. Les corticoïdes topiques ont un effet supprimeur sur ces médiateurs, et avec l'alternance de cures / non cures de corticoïdes chez les patients, une dysfonction endothéliale cutanée se mettrait en place, avec surexpression du NO à l'arrêt des corticoïdes topiques, qui pourrait expliquer la peau rouge par vasodilatation cutanée sévère (3).

Cette entité reste rare et les traitements dermocorticoïdes sont les traitements de choix dans le cadre des pathologies cutanées de type eczéma. Cependant, devant un patient qui rapporte depuis des semaines un érythème et des brûlures douloureuses sous dermocorticoïdes, qui s'aggravent à l'arrêt et malgré des applications plus nombreuses, la question d'une TSA, dans un contexte d'utilisation quotidienne et prolongée, doit être posée.

(1) *J Am Ac Dermatol* 2015 72, 541-549 ; (2) *Dermatitis* 2018; 29 :213-8 ; (3) *Exp Rev Dermatol* 2006. 1, 547-561.

A SUIVRE

Dioxyde de titane et médicaments

Le dioxyde de titane ou E171, considéré comme une nanoparticule, est utilisé comme additif dans l'industrie alimentaire mais aussi comme excipient : agent de coloration et d'opacification des formes orales telles que gélules, comprimés, pilules ainsi que dans certaines formes cutanées (pommades et crèmes) dans plus de 4000 spécialités pharmaceutiques commercialisées en France. Lors de son ingestion, seule une petite quantité (0,1 % au maximum) est absorbée par l'intestin et distribuée dans différents organes, la majeure partie s'éliminant de façon inchangée dans les selles.

Il a fait l'objet de nombreux programmes d'études afin d'évaluer son potentiel cancérigène, ses effets sur la reproduction et sur le système immunitaire. Cependant, ces études, effectuées chez l'animal, sont difficilement transposables à l'Homme. L'ANSES (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) qui travaille en collaboration avec l'ANSM, a, en avril 2019, publié un point (1) des études les plus récentes et a conclu qu'elle ne disposait pas à ce jour d'éléments permettant de lever les incertitudes sur l'innocuité de l'additif E171. Face à ces incertitudes et par principe de précaution, l'utilisation du dioxyde de titane est, depuis le 1^{er} janvier 2020, interdite dans l'industrie alimentaire, **source principale** de dioxyde de titane.

On peut s'étonner qu'aucune recommandation n'existe à ce jour en ce qui concerne les médicaments. Dans ce contexte, l'ANSM a saisi l'Agence Européenne des Médicaments et des travaux, qui portent sur l'ensemble des excipients sous forme nanométrique entrant dans la composition des médicaments, sont actuellement en cours.

OBSERVATION : interaction inhibiteurs calciques/bétabloquant sous forme de collyre

Une femme âgée de 55 ans qui présente une tachycardie jonctionnelle de Bouveret a l'habitude de prendre, lors de la survenue d'épisodes de palpitations, un comprimé de 240 mg de vérapamil. Dans le cadre d'un glaucome à angle ouvert, un traitement par collyre de cartéolol (CARTEOL®) 1 goutte par jour dans chaque œil est introduit et est très bien toléré pendant 1 mois et demi jusqu'à ce que la patiente présente un épisode de palpitations et prenne un comprimé de vérapamil. Quelques heures après la prise, elle présente un malaise et est hospitalisée en réanimation pour choc cardiogénique résolutif sous adrénaline et isoprénaline. C'est la première fois que la patiente prenait du vérapamil depuis l'introduction du collyre bétabloquant.

Les monographies françaises des inhibiteurs calciques et des bétabloquants (y compris sous forme de collyre en raison du possible passage systémique par cette voie d'administration) rapportent une interaction de niveau « association déconseillée » lors de leur administration concomitante en raison d'une potentialisation des effets cardiovasculaires à type d'hypotension et/ou de bradycardie excessive.

La littérature médicale à notre disposition rapporte ainsi plusieurs cas de bradycardie, parfois sévère, chez des patients traités simultanément par du vérapamil (de manière quotidienne ou au long cours) et par un collyre bétabloquant, le timolol (1,2,3). La Base Nationale de Pharmacovigilance ne comporte pas de cas d'interactions entre un traitement par vérapamil et par cartéolol mais on retrouve en revanche deux cas d'interactions entre le vérapamil et le timolol administré sous forme de collyre. Cependant, pour ces 2 cas, un traitement par bétabloquant par voie orale pris de manière concomitante est également incriminé.

Cette observation, issue du Centre Régional de Pharmacovigilance de Reims, est la 1^{ère} à n'impliquer qu'une prise unique d'inhibiteurs calciques lorsque le patient est traité par béta bloquant administré par voie ophtalmique. Il nous a semblé intéressant de vous en faire part afin de rappeler que :

- *le passage systémique des béta bloquants sous forme de collyre n'est pas négligeable*
- *les prescriptions peuvent émaner de différents professionnels de santé et il est donc nécessaire de veiller à interroger le patient à propos de l'ensemble de ces traitements*

(1) Med J Aust 1983 Jun 11;1 :548; (2) Br Med J (Clin Res Ed) 1987;294(6565):155-6; (3) J Emerg Med 2002;22 :247-9.

OBSERVATION

Une patiente présentant une peau très sèche avec eczéma et ulcérations au niveau des jambes est traitée à l'aide de pansements absorbants et des bandes de contention. Une amélioration de l'état cutané est rapidement observée (en 4 jours) et, devant la persistance d'une peau sèche, du Dexeryl® (glycérol, vaseline, paraffine) du laboratoire Pierre Fabre est introduit, appliqué sous les bandes. La patiente présente rapidement (3 jours) une dégradation cutanée avec la présence d'un érythème important, suintant et œdématié. Les lésions sont limitées aux zones d'application de la crème, qui est alors arrêtée, permettant une amélioration des lésions. La prescription de vaseline seule a conduit à une réapparition des lésions cutanées.

La crème Dexeryl® (et son générique) comporte trois principes actifs, le glycérol, la vaseline et la paraffine ainsi que les excipients suivants : monostéarate de glycérol, acide stéarique, polydiméthylcyclosiloxane, diméticone, macrogol 600, trolamine, parahydroxybenzoate de propyle (E216), eau purifiée.

Le risque de réaction cutanée au Dexeryl® est peu fréquent mais bien décrit, mis sur le compte le plus souvent de ses excipients, notamment le parahydroxybenzoate de propyle, excipient à effet notoire, la lanoline, retirée il y a quelques années du Dexeryl® en raison du risque d'hypersensibilité, mais aussi la trolamine et l'alcool cétyl stéarique, excipients non retenus à effets notoires.

La Base Nationale de Pharmacovigilance rapporte environ 50 cas d'éruptions cutanées impliquant le Dexeryl® (ou son générique) pour lesquels il est le seul médicament suspect. Dans certains de ces cas, des tests épicutanés ont été effectués et lorsqu'ils revenaient positifs, ils l'étaient systématiquement à un des 3 excipients suivants : parahydroxybenzoate de propyle, trolamine ou alcool cétyl stéarique.

L'observation présentée ci-dessus est intéressante puisqu'il s'agit là d'une authentique réaction aux composés actifs du Dexeryl®, ce qui est plus inhabituellement rapporté. L'apparition de la réaction a été favorisée par l'application du Dexeryl® sous les bandes, à l'origine d'une macération.

En cas d'allergie au Dexeryl® (ou générique), il est possible d'effectuer des tests allergologiques. Dans l'attente, l'administration d'une crème ne contenant pas les excipients cités ci-dessus, mais également les composés actifs du Dexeryl®, sera privilégiée. Ainsi, le Cérat de Galien (composé de cire d'abeille blanche, d'huile d'amande raffinée, de borax, d'eau aromatisée de rose) et le Cérat cosmétique ou Cold cream (qui comprend, outre les constituants du Cérat de Galien, du [palmitate de cétyle](#) et peut contenir de la teinture de [benjoin](#)) peuvent être proposés.