

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
E-mail: pharmacodependance@chu-lille.fr
Site : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>

SOMMAIRE

Editorial

Syndrome du loup-garou chez de
jeunes enfants (minoxidil) 1

Médicaments à base de
pseudoéphédrine sur ordonnance 1

Addictovigilance

Enquête OSIAP 2

Question

Linézolide chez un patient sous ISRS 2

Littérature

Statines et toxicité musculaire 3

A suivre ...

Toxicité cutanée, carence en zinc et
traitement par ITK anti-EGFR 3

Question

Association capécitabine/
acide folique 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 83 : Octobre – Décembre 2024

EDITORIAL

Syndrome du loup-garou chez de jeunes enfants : le retour !

Début décembre 2024, les médias se faisaient écho d'un cas de pharmacovigilance espagnol, qui rapportait la survenue progressive d'une hypertrichose au niveau du visage, du dos et des membres inférieurs, chez un nourrisson de 4 mois, dont le père utilisait pour le contrôle de la chute de ses cheveux, une lotion à base de minoxidil 5 %. Dans la foulée, un dermatologue de notre région rapportait un cas, chez une petite fille de 2 ans, dont les deux parents utilisaient ce type de lotion cutanée.

Ce risque par exposition cutanée à un médicament est bien connu et justifie la recommandation du lavage des mains après application du médicament et celle d'éviter le contact avec les zones d'application. Ainsi, la problématique du minoxidil, par application directe accidentelle ou indirecte, a émergé depuis plusieurs années : un premier cas de pharmacovigilance en France en 1995 avait été rapporté, d'un enfant exposé *in utero* au minoxidil que la maman s'appliquait très régulièrement chaque jour sur le cuir chevelu. L'enfant était né avec une pilosité anormale au niveau de la région sacrée et des jambes (1). Depuis les publications sont rares mais régulières, et, en 2023, 7 publications concernant des nourrissons (âgés de moins de 1 an) présentant une hypertrichose au niveau des zones de contact avec les mains des parents qui s'appliquaient le minoxidil ont été publiées (2). A l'arrêt de l'exposition, la régression est lente en plusieurs semaines, voire mois (jusqu'à 5-6 mois) mais systématiquement observée.

L'Europe s'est saisie de ce problème et des modifications ont été apportées dans la monographie des spécialités à base de minoxidil depuis octobre 2024 afin d'avertir sur ce risque spécifique chez le nourrisson et sur les précautions à prendre. Ce risque sera également mentionné sur le conditionnement extérieur (3).

Une information qui nous semble importante à préciser aux patients lors de la prescription et de la délivrance du minoxidil en lotion cutanée. (1) Veyrac G et al. Therapie. 1995 (2) Boletín de farmacovigilancia 2023 ;57. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/boletines_farmacovigilancia/es_def/adjuntos/Boletin_Farmacovigilancia-n-57.pdf . (3) Minoxidil (topical formulation) : CMDh scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the product information and timetable for the implementation-PSUSA-00002067-202310. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/psusa/minoxidil-topical-formulation-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002067-202310_fr.pdf

Médicaments à base de pseudoéphédrine dans la prise en charge symptomatique du rhume : enfin sur ordonnance !

Il y a tout juste un an nous abordions cette problématique historique dans l'édito de nos *Brèves n°79*. L'ANSM fait enfin, évoluer les conditions de dispensation des vasoconstricteurs oraux contenant de la pseudoéphédrine, utilisés pour soulager les symptômes du rhume. A compter du 11 décembre 2024, une ordonnance devra obligatoirement être présentée pour obtenir ces médicaments en pharmacie.

ANSM Rhume : ordonnance obligatoire pour toute dispensation de médicament à base de pseudoéphédrine. <https://ansm.sante.fr/actualites/rhume-ordonnance-obligatoire-pour-toute-dispensation-de-medicament-a-base-de-pseudoephedrine>

ADDICTOVIGILANCE

L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes – Indicateurs d'Abus Possible) en Hauts-de-France en 2024

Les pharmacies sont invitées à participer à l'enquête nationale OSIAP en transmettant à leur centre d'Addictovigilance, les ordonnances suspectes qu'elles sont amenées à détecter, accompagnées d'un bordereau de recueil comportant, pour chaque ordonnance, les caractéristiques démographiques du demandeur, le nom du ou des médicaments concernés et les critères de suspicion de l'ordonnance.

Au-delà du simple recensement des ordonnances suspectes, l'enquête OSIAP permet d'**identifier** les médicaments détournés, d'estimer pour ces médicaments, un **index de détournement** qui aide à l'évaluation du potentiel d'abus et/ou de dépendance de ces substances, de **comparer** les tendances de détournement entre les différentes régions de France, d'évaluer l'impact des **mesures de prévention** mises en place.

En 2024, dans la région Hauts-de-France, 18 OSIAP ont ainsi été signalées par les pharmacies, en nette diminution par rapport à 2023 (55 OSIAP).

Dans 17 cas, il s'agissait d'ordonnances photocopiées ou scannées. Onze d'entre elles comportaient des erreurs d'orthographe. Le patient était inconnu de la pharmacie dans 12 cas.

Parmi les molécules psycho-actives citées, les opiacés/opioides occupent la 1^{ère} place du classement avec 5 citations (**codéine 4, tramadol 1**), devant les **benzodiazépines (BZD) et apparentés** (2 citations) et la **prégabaline** (2 citations). A noter, le signalement d'une ordonnance associant codéine et **prométhazine** évocatrice d'un mésusage de type « *Purple Drank* ».

On recense d'autre part, 9 OSIAP citant des **capteurs FREESTYLE®** associés soit au **sémaglutide OZEMPIC®** (5 OSIAP) soit à de l'insuline et des anti-diabétiques oraux (4 OSIAP).

Vous avez détecté une ordonnance suspecte ? N'hésitez pas à la signaler à votre centre d'Addictovigilance ; le bordereau de l'enquête est disponible à cette adresse : <https://pharmacovigilance-npdc.fr/autres-vigilances/addictovigilance-centre-devaluation-et-dinformation-sur-les-pharmacodependances/>

Pour plus d'informations : les **résultats nationaux** de l'enquête OSIAP des années 2005 à 2021 peuvent être consultés sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante : <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>

QUESTION

Quelle conduite à tenir en cas de nécessité d'introduire du linézolide chez un patient sous ISRS ?

Nous avons été, récemment, interrogés concernant la conduite à tenir en cas de nécessité d'introduire un traitement par linézolide (antibiotique ayant une action IMAO-A) chez un patient traité par ailleurs par ISRS. L'association de linézolide et d'ISRS est déconseillée en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite est recommandée ainsi que l'utilisation des posologies les plus faibles possibles. Dans cette situation d'interaction médicamenteuse de nature pharmacodynamique, liée au mécanisme d'action de ces 2 médicaments, 2 éléments doivent être gardés en tête :

- la plupart des ISRS possèdent des demi-vies d'élimination modérées (de 24 heures pour la paroxétine et la sertraline à 6 jours pour la fluoxétine voire 16 jours pour son métabolite actif, la norfluoxétine) ;
- en cas d'association avec le linézolide, le syndrome sérotoninergique peut mettre plusieurs semaines avant de se manifester et des cas de syndrome sérotoninergique ont été observés plusieurs jours après l'arrêt de l'ISRS (arrêt depuis 3 jours dans un cas avec la paroxétine et arrêt depuis 18 jours dans un autre cas avec la fluoxétine) (1).

En pratique, en situation aiguë, si le linézolide doit être débuté rapidement, il est recommandé d'arrêter l'ISRS et de surveiller l'éventuelle survenue d'un syndrome sérotoninergique pendant 2 semaines après cet arrêt (5 semaines pour la fluoxétine) et/ou jusqu'à 24 heures après la dernière dose de linézolide (2).

Pour rappel, les signes cliniques du syndrome sérotoninergique peuvent être : psychiques (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma), moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité), végétatifs (hypo- ou hyper-tension, tachycardie, hyperthermie, sueurs, frissons), digestifs (diarrhées). Le diagnostic de syndrome sérotoninergique pourra être envisagé en cas de survenue de 3 symptômes minimum, de catégories différentes et après avoir éliminé les autres étiologies pouvant expliquer ces symptômes (3).

(1) Clark et al. *Pharmacotherapy* 2006. (2) *Stockley's drug interactions*. 12th edition (3) [Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses \(psychoanalyse.com\)](https://www.ansm.sante.fr/actualites/syndrome-malin-des-neuroleptiques-et-syndrome-serotoninergique-diagnostics-positifs-et-differentiels-et-etologies-medicamenteuses-psychoanalyse-com)

LITTÉRATURE Statines et toxicité musculaire : à propos de la question récurrente sur celle la plus à risque de survenue d'effets indésirables musculaires.

Pour rappel, la toxicité musculaire des statines est un effet de classe qui serait dose-dépendant. L'incidence de ces effets est variable en fonction des études : sous-estimée dans les essais cliniques (1 à 5 %) et sur-estimée dans les études observationnelles (1,2). Le mécanisme en cause dans ces effets indésirables musculaires n'est pas complètement élucidé mais plusieurs auteurs évoquent 4 mécanismes possibles liés aux statines : (i) une déstabilisation des membranes des myocytes par diminution de la synthèse du cholestérol; (ii) une toxicité mitochondriale sur les myocytes; (iii) une déplétion en isoprénoïdes, dérivés impliqués dans l'apoptose des myocytes ; (iv) des facteurs génétiques (polymorphisme au niveau des transporteurs des statines) (1,3). Un score spécifique de probabilité de la responsabilité d'une statine dans la survenue d'une symptomatologie musculaire existe : le SAMS-CI (Statin Associated Muscle Symptom Clinical Index) (4). D'un point de vue théorique, les statines lipophiles (simvastatine, atorvastatine et lovastatine) seraient plus fréquemment à l'origine d'effets indésirables musculaires que les hydrophiles (fluvastatine, rosuvastatine, pravastatine), soit en raison de leur pénétration plus facile dans le muscle (1,5), soit en raison d'un métabolisme mettant en jeu le CYP3A4/5 (1). Cependant, les études épidémiologiques ayant comparé les statines lipophiles et hydrophiles sont peu nombreuses et les données des essais cliniques à ce sujet sont contradictoires. On peut citer une étude observationnelle à partir de la CPRD (base de données de remboursement anglaise) qui ne retrouvait pas de différence significative en termes d'effets indésirables musculaires (6) entre la rosuvastatine et la simvastatine, entre la pravastatine et la simvastatine et entre la rosuvastatine et l'atorvastatine. Cette étude était notamment limitée par de petits échantillons dans certains groupes, ce qui n'a pas permis de réaliser toutes les comparaisons entre les statines. Ainsi, comme certains auteurs le soulignent, d'autres facteurs de risque sont probablement également en cause. Les facteurs de risque actuellement identifiés comme pouvant favoriser la survenue d'une toxicité musculaire sous statines sont : l'âge > 80 ans, le sexe féminin, l'hypothyroïdie, l'existence d'une fonction rénale ou hépatique altérée, l'immunodépression (VIH), un taux de CPK élevé (avant le traitement), un antécédent musculaire, un IMC bas, une activité physique intense, un diabète, une chirurgie récente, un trouble d'usage de l'alcool. Également, des interactions médicamenteuses (IAM) peuvent être à l'origine d'un surdosage en statines et entraîner une toxicité musculaire, cet effet étant dose-dépendant (1,3,5,7).

En pratique en cas de survenue d'effets indésirables musculaires sous statines, des algorithmes pour guider la prise en charge existent en fonction de l'intensité des symptômes et des taux de CPK notamment (1). Une diminution de dose de statine est recommandée, voire une prise 1 jour/ 2 (en privilégiant les statines à longue demi-vie comme l'atorvastatine) ou un changement de molécule en privilégiant, malgré les arguments précédents, les molécules hydrophiles (1,3).

Ainsi, il n'est toujours pas évident de répondre à la question de la statine la plus toxique musculairement : toutes les statines peuvent être à l'origine d'effets indésirables musculaires et plusieurs facteurs de risque semblent être impliqués, certains liés à la statine (dose, nature hydrophile ou lipophile) et d'autres liés à des facteurs extérieurs (état physiopathologique, IAM...).

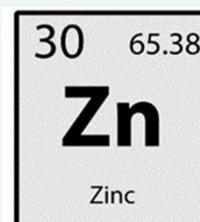
(1) Vergès B. Complications musculaires des statines, Médecine Mal Métaboliques 2021. (2) Muñoz-Blanco A, et al. Rev Clínica Esp Engl Ed. 2022. (3) Dicken W, et al. Prog Cardiovasc Dis. 2022. (4) Taylor BA, et al. Neurotherapeutics. 2018. (5) Climent E et al. Front Cardiovasc Med 2021. (6) Mueller AM, et al. J Gen Intern Med. 2021. (7) Moßhammer D et al. Br J Clin Pharmacol. 2014.

A SUIVRE... Toxicité cutanée, carence en zinc et traitement par ITK anti-EGFR

Après avoir été alertées par une dermatologue concernant la survenue tardive d'une éruption cutanée atypique chez une patiente traitée par osimertinib depuis presque 3 ans, nos recherches nous ont menées à une curieuse découverte concernant les toxidermies secondaires à un traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR. En effet, plusieurs cas (1-3) d'atteintes cutanées lors d'un traitement par ITK anti-EGFR, parfois sévères, ont été associés à une carence en zinc, en l'absence de dénutrition du patient.

Plusieurs hypothèses ont été formulées, la principale s'appuyant sur un déficit de l'absorption du zinc en présence d'un ITK anti-EGFR (3). Fait marquant, les patients présentaient une régression de la toxidermie, non seulement après l'arrêt du traitement, mais aussi lors de son association à une supplémentation en zinc. Le zinc n'est pas stocké dans l'organisme et nécessite un apport journalier d'origine exclusivement alimentaire. Physiologiquement, cet oligo-élément est impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires notamment celles de la peau (4). Il semble donc être intéressant d'y être attentif en cas de traitement par ITK anti-EGFR.

(1) Yamamoto et al. Current Problems in Cancer: Case Reports 2021. (2) Tohyama et al. J Dermatol. 2021. (3) Lu, Chun Wei et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023. (4) Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. Anses. 2021. <https://www.anses.fr/fr/content/les-references-nutritionnelles-en-vitamines-et-mineraux>



QUESTION Association capécitabine / acide folique

Nous avons été interrogés par un pharmacien de notre CHU concernant le risque de l'association capécitabine / acide folique pour une patiente suivie pour un adénocarcinome du moyen - haut rectum, chez qui l'introduction d'un traitement par Xeloda® (capécitabine) était envisagée alors qu'elle était par ailleurs traitée par Imenor® (méthotrexate) et Speciafoldine® (acide folique).

En effet, le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (mise à jour : 09/2023) indique un risque de potentialisation des effets, à la fois cytostatiques et indésirables, du fluorouracile et des autres fluoropyrimidines (dont la capécitabine, prodrogue du 5 fluorouracile) en cas d'association à l'acide folinique, cette interaction étant « à prendre en compte ».

La monographie française de la capécitabine fait mention d'une étude sur l'association capécitabine-acide folinique qui a montré que l'acide folinique n'exerce **aucun effet important sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites mais influe sur la pharmacodynamie de la capécitabine.**

Cette interaction est d'ailleurs utilisée dans certains cancers comme le cancer colorectal métastatique où l'association 5-FU/acide folinique agit de manière synergique, renforçant l'effet cytotoxique du 5-FU. L'acide folinique permettrait une inhibition plus importante de l'activité enzymatique de la thymidylate synthase (TS) en stabilisant le complexe TS – 5-FU inactif (Figure 1) (1). La force de cette liaison est directement proportionnelle à la concentration en folates (2).

Cependant, il existe aussi un risque de potentialisation des effets indésirables des fluoropyrimidines. Dans la littérature, nous retrouvons par exemple 2 cas (2) rapportant la survenue d'effets indésirables graves (1 cas de diarrhées et syndrome mains-pieds de grade 3 et 1 cas de syndrome mains-pieds de grade 4) chez des patientes traitées par capécitabine pour lesquelles une auto-supplémentation en acide folique a été par la suite découverte. A noter que dans les deux cas, elles étaient non porteuses des quatre mutations du gène DPYD qui doivent être recherchées mais porteuses d'autres polymorphismes (TSER-2R/2R notamment) possiblement associés à la toxicité induite par les fluoropyrimidines (2).

Une revue de littérature récente s'est intéressée à la prise de folates et au statut en folates (biomarqueurs circulants comme le 5-méthyl-tétrahydrofolate ou l'acide folique) en relation avec la toxicité des chimiothérapies chez des patients (enfants et adultes) atteints de cancer (3). Parmi les 14 études concernant les fluoropyrimidines, 6 concluaient qu'un taux élevé en folates, avant ou pendant le traitement, était associé à un risque plus élevé de toxicité. Deux de ces études décrivaient spécifiquement un risque augmenté de toxicité cutanée (notamment syndrome mains-pieds) pour les niveaux les plus hauts de folates sériques (médianes de 16 à 27 nmol/L). Une autre relevait une augmentation du risque de toxicité hématologique, également pour les apports en folates les plus élevés, suggérant un effet seuil (3).

Ainsi, l'interaction pharmacodynamique entre les fluoropyrimidines et les folates est bien connue, et utilisée à dessein dans certains types de cancer. Cependant, un risque de toxicité augmentée, plus particulièrement en cas de taux de folates sériques élevés, est possible et à prendre en compte notamment chez des patients recevant des folates pour une autre indication et/ou en automédication (compléments alimentaires).

(1) Romano et al. Oncotarget 2021. (2) Stefanelli et al. Pharmaceuticals 2022. (3) Zwart et al. Critical reviews in oncology/hematology 2023.

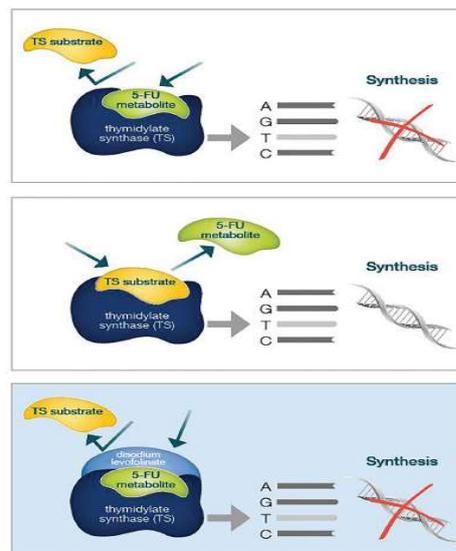


Figure 1. Action de l'acide folinique sur le complexe 5-FU – TS, issue de (1)

A quoi sert le Centre Régional de Pharmacovigilance ?

Que peut-il vous apporter ?

- Il répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
 - Il recueille et expertise les suspicions d'effets indésirables médicamenteux,
- Il vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.