



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Le syndrome de
vasoconstriction
cérébrale
réversible d'origine
médicamenteuse

P.2

Thiocolchicoside :
renforcement des
précautions en lien
avec un risque
génotoxique

P.3

Erythème
pigmenté fixe à
la doxycycline

P.4

Antidépresseurs
et dysfonctions
sexuelles

P.5

Toxidermies
sous lamotrigine

P.7

L'énigme de la pharmacovigilance

Swann Rivasseau (Interne), Dr Julien Mahé, Dr Nassir Mirfendereski
Centre de Pharmacovigilance de Poitiers

Hypersialorrhée
sous clozapine

P.9

Une patiente de 71 ans, greffée rénale en 2022 et traitée par immunosuppresseurs (ciclosporine et acide mycophénolique), est hospitalisée dans les suites d'un AVC ischémique.

Elle est vue par les cardiologues qui majorent son traitement habituel par atorvastatine, passant de 10 mg/jour à 40 mg/jour.

À l'interrogatoire, elle vous confie avoir omis de prendre la ciclosporine pendant 2 jours à son domicile ; le dosage des concentrations de ciclosporine confirme un sous-dosage marqué. Les néphrologues décident alors d'augmenter progressivement la ciclosporine.

Un mois plus tard, la patiente développe une rhabdomyolyse (CPK à 15 506 UI/L, N < 107), associée à une cytolyse hépatique isolée, prédominant sur les ASAT.

Il n'y a pas de signe clinique associé, les bilans auto-immuns sont négatifs, l'échographie hépatique et les examens infectieux reviennent sans particularité. Il n'y a pas eu de station au sol prolongée.

Courrier des
lecteurs

P.12

Que s'est-il passé, selon vous ?

Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible d'origine médicamenteuse : un risque majoré en cas d'association de facteurs de risque ?

Dr Sylvie Favrelière, Dr Julien Mahé, Centre de Pharmacovigilance de Poitiers

Le **syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible ou SVCR** se caractérise par des céphalées brutales et une vasoconstriction cérébrale multifocale réversible. Si les étiologies du SVCR sont diverses, de nombreux médicaments ont été impliqués dans sa survenue, notamment les **décongestionnants nasaux (pseudoéphédrine)**, les **immunosuppresseurs**, les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**, les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa)**, les **triptans** et les **dérivés de l'ergot de seigle** (1).

Une étude récente réalisée par le CRPV de Poitiers a exploré les caractéristiques des cas de SVCR d'origine médicamenteuse (2).

L'analyse de la base mondiale de pharmacovigilance (Vigibase) jusqu'au 31 mai 2023 a permis d'inclure 560 cas. La population étudiée était majoritairement féminine (72,5 %), avec une prédominance des tranches d'âge 45-64 ans (40 %) et 18-44 ans (35 %).

Les médicaments suspectés étaient principalement des antidépresseurs ISRS et IRSNa (38,4 % des cas) avec un délai médian de survenue de 195 jours. Les autres médicaments étaient des immunosuppresseurs comme le tacrolimus et la ciclosporine (8,7 %), des triptans (6,4 %), des décongestionnants nasaux (3,7 %) et des dérivés de l'ergot de seigle (3 %) avec un délai médian de survenue allant de 1 à 10 jours. Dans un peu plus de la moitié des cas impliquant un antidépresseur, celui-ci était associé à d'autres médicaments incriminés dans la survenue d'un SVCR comme les décongestionnants nasaux, les triptans ou encore les dérivés de l'ergot de seigle. De plus, une augmentation de la posologie de l'ISRS ou un surdosage dans les semaines précédant la survenue d'un SVCR a été observé dans plusieurs cas.

Cette étude met en lumière des spécificités pour les **SVCR associés aux antidépresseurs, notamment un délai d'apparition plus long et une fréquente association médicamenteuse**. Ces observations soulèvent des interrogations quant aux facteurs précipitants et prédisposants. Alors que le rôle iatrogène direct des triptans et des décongestionnants nasaux dans le SVCR est bien établi, les antidépresseurs pourraient davantage agir comme des facteurs de susceptibilité, potentialisant le risque de développement du SVCR en présence d'autres facteurs.

Il est préoccupant de constater que le SVCR n'est mentionné comme effet indésirable que dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la sertraline et du sumatriptan. Face à ces données, il est impératif que les professionnels de santé soient vigilants et déclarent systématiquement aux centres de pharmacovigilance tout cas de SVCR où une origine médicamenteuse est suspectée. Une meilleure compréhension des interactions médicamenteuses et des facteurs de risque associés est cruciale pour optimiser la prise en charge des patients et prévenir le risque de cet événement potentiellement grave.

Références :

- (1) Ducros A. Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible en 2021. Pratique neurologique FMC 2021;12(129-137).
- (2) Favrelière et al. Drugs associated with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A pharmacovigilance study in Vigibase®. Cephalalgia 2024;44(1-9)

Thiocolchicoside : renforcement des précautions en lien avec un risque génotoxique

Dr Nassir Mirfendereski, Centre de Pharmacovigilance de Poitiers

Le **thiocolchicoside** (Miorel® et génériques), **myorelaxant** administré par voie orale ou intramusculaire, est indiqué en traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses du rachis chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans. Son service médical rendu est jugé faible par la HAS dans son indication actuelle.

En raison d'un **risque démontré de génotoxicité** (aneuploïdie, altération de l'ADN) en lien avec le SL59.0955 (l'un des métabolites du thiocolchicoside), les mesures de prévention sont renforcées. Le risque inclut : **tératogénicité, embryo-foetotoxicité, fausses couches, atteinte de la fertilité masculine et risque potentiel de cancer, en particulier en cas d'exposition prolongée**

En plus des mesures déjà prises (**contre-indication pendant la grossesse, l'allaitement, et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace**) de nouvelles contre-indications ont été ajoutées **pour les hommes en âge de procréer et sans contraception**. Ainsi une **contraception efficace** est requise pendant toute la durée du traitement et **jusqu'à 1 mois après l'arrêt pour les femmes, et jusqu'à 3 mois pour les hommes**.

Les schémas posologiques restent limités à 8 mg *per os* toutes les 12 h (sans dépasser 7 jours de prise) ou 4 mg IM toutes les 12 h (sans dépasser 5 jours de prise) après vérification de l'absence de grossesse ou d'allaitement.

Des documents d'information à remettre aux patients sont disponibles sur le site de l'ANSM.

Référence :

ANSM - Lettre aux professionnels de santé - 05/02/2025 consulté sur le site :

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-contenant-du-thiocolchicoside-rappels-et-nouvelles-recommandations-concernant-le-risque-potentiel-de-genotoxicite>

Erythème pigmenté fixe à la doxycycline : attention à une possible recrudescente des cas dans le cadre de la prophylaxie post-exposition des infections sexuellement transmissibles

Dr Paola Sanchez-Pena, Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux

Au cours du congrès national de la société Française de dermatologie en décembre 2024, les équipes de dermatologie et maladies infectieuses des Hôpitaux de Tenon et Necker (1), ont présenté leur travail portant sur l'exploration allergologique de cas d'érythème pigmenté fixe à la doxycycline, travaux depuis publiés (2).

L'érythème pigmenté fixe (EPF) fait partie des réactions cutanées aux médicaments, connues sous le terme éruptions médicamenteuses ou toxidermies (3). Il fait partie des **réactions immuno-allergiques de type IV (retardées à médiation cellulaire)** avec l'exanthème maculo-papuleux, les nécrolyses épidermiques toxiques (connues comme syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell), le syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et la PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée). Son incidence n'est pas établie, la fréquence reste variable en fonction des séries rapportées avec d'importantes différences selon la zone géographique (4). L'origine est majoritairement médicamenteuse, le **délai de survenue est court, entre 3-5 jours après la prise médicamenteuse** ; il peut être raccourci en cas de sensibilisation antérieure (3).

Le tableau clinique se caractérise par la survenue des plaques érythémateuses à contours bien délimités sur la peau/les muqueuses, apparaissant systématiquement aux mêmes endroits lors de la reprise du médicament et pouvant entraîner des séquelles pigmentées. Les principaux médicaments identifiés comme pourvoyeurs d'EPF (3) sont le paracétamol, les antibiotiques (bêta-lactamines, quinolones, sulfamides, cyclines, macrolides) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les médicaments décrits dans la littérature comme pouvant être à l'origine d'EPF évoluent au fil du temps, sous l'influence des pratiques de prescription, des contextes infectieux et des situations géographiques.

Pour la **doxycycline**, cet effet indésirable est peu connu, bien qu'il soit régulièrement cité dans la littérature scientifique (4,5). Ainsi, l'EPF n'est **pas mentionné systématiquement dans la monographie des médicaments contenant de la doxycycline** : parmi 16 spécialités disponibles à ce jour en France, seules 3 mentionnent l'EPF comme effet indésirable.

En janvier 2025, la HAS a publié les recommandations d'utilisation de la doxycycline en prévention des infections sexuellement transmissibles (IST) (6); celles-ci proposent la doxycycline en prophylaxie post-exposition aux personnes à haut risque d'IST, en raison de son efficacité dans la réduction de ces infections chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH).

Dans le travail publié par Brehon *et al*, on retrouve une série de 15 cas d'EPF avec des délais de survenue entre 1 à 72 heures après la prise de la doxycycline, dont 3 patients dans l'indication de prophylaxie post-exposition ; il est mentionné la survenue de 1 à 4 épisodes jusqu'au diagnostic établi. Si les lésions ont régressé à l'arrêt de la doxycycline chez tous les patients, une séquelle cicatricielle (fusion balano-préputiale cicatricielle) potentiellement handicapante est observée chez un patient ayant présenté 3 poussées d'EPF bulleux génital.

Une recrudescente des cas d'EPF sous doxycycline est possible au vu des nouvelles recommandations de la HAS pour la prévention des infections sexuellement transmissibles bactériennes. Nous souhaitons rappeler aux professionnels de santé de rester vigilants face à la survenue de ce type spécifique de toxidermie et de mener un interrogatoire approfondi à la **recherche d'une prophylaxie avec la doxycycline en cas de survenue de lésions d'EPF génitales pouvant être confondues avec une IST**.

Références :

- (1) Brehon A et al. Une série de 15 cas d'érythème pigmenté fixe (EPF) à la doxycycline. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie - FMC, 2024;4(Suppl 1):A143
- (2) Brehon A et al. Doxycycline-induced fixed drug eruption: The new epidemic? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39:e303-e305.
- (3) Saurat JH et al. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Edition Elsevier Masson. 6ème édition.
- (4) Valeyrie-Allanore L et al. sous l'égide du groupe toxidermie de la Société française de dermatologie (FISARD). Érythème pigmenté fixe: épidémiologie, physiopathologie, clinique, diagnostic différentiel et modalités de prise en charge [Fixed pigmented erythema: Epidemiology, physiopathology, clinical features, differential diagnosis and therapeutic management]. Ann Dermatol Venereol. 2015; 142:701-6
- (5) Lee AY. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition, and avoidance. Am J Clin Dermatol. 2000;1:277-85.
- (6) Haute Autorité de santé (HAS), Recommandation, Doxycycline en prévention des infections sexuellement transmissibles bactériennes, publié le 23 janvier 2025, disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/p_3586490/fr/doxycycline-en-prevention-des-infections-sexuellement-transmissibles-bacteriennes

Antidépresseurs et dysfonctions sexuelles : stratégies pharmacologiques de prise en charge

Dr Maxime Demourgues, Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux

La dépression peut être associée à des dysfonctions sexuelles d'une part, et d'autre part, les antidépresseurs peuvent entraîner *de novo* ou aggraver les dysfonctions sexuelles. Il s'agit d'effets indésirables fréquents, qui apparaissant généralement rapidement après l'instauration de l'antidépresseur, et peuvent être à l'origine de défauts d'observance et d'efficacité du traitement. Il est donc crucial de rechercher ces effets indésirables potentiels par un interrogatoire ciblé lors des entretiens avec les patients et de proposer une prise en charge, qui peut être non médicamenteuse (thérapie comportementale, *etc.*) (1-4).

Une publication française récente rappelle les stratégies pharmacologiques en cas de dysfonctions sexuelles induites par des antidépresseurs (4).

Trois types de stratégies sont citées par les auteurs :

- La première correspond à la **réduction de la posologie de l'antidépresseur**. La mise en place d'une fenêtre thérapeutique (arrêt de l'antidépresseur sur 24-48h) n'est pas recommandée, car expose à un risque important de syndrome de sevrage/discontinuation.
- La seconde stratégie vise simplement à maintenir le traitement, en attendant la rémission spontanée, cependant 80 % des patients n'auraient pas d'amélioration des symptômes après 6 mois de traitement selon une étude.
- La troisième stratégie consiste à optimiser le traitement pharmacologique, en **remplaçant l'antidépresseur par un autre antidépresseur moins pourvoyeur de troubles sexuels et/ou en ajoutant des traitements correcteurs des troubles sexuels**.

Les effets étant principalement liés à une sur-stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} cérébraux, il est conseillé de substituer les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, qu'ils soient sélectifs ou non. Dans ce contexte, l'utilisation des antidépresseurs mirtazapine, miansérine ou vortioxétine est à privilégier, sachant qu'ils

ont tous des propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}. Les antidépresseurs fluvoxamine et le moclobémide pourraient également être intéressants, car moins pourvoyeurs de dysfonction sexuelle.

De nombreux traitements correcteurs sont cités parmi lesquels certains ont une AMM dans les troubles de la fonction érectile tels que les inhibiteurs de phosphodiésterases-5 (sildénafil, tadalafil). D'autres médicaments, en particuliers des psychotropes, sont proposés, en ajout au traitement antidépresseur en cours, sur la base de quelques études cliniques.

Ces traitements correcteurs représentent cependant une cascade médicamenteuse et comportent un risque d'effets indésirables potentiels qui vont se rajouter aux effets indésirables du traitement antidépresseur (5,6).

Quelle que soit la stratégie adoptée, l'option thérapeutique la plus appropriée pour le patient doit être proposée, en tenant compte du rapport bénéfice/risque de la stratégie antidépressive en cours, des souhaits exprimés par le patient, et de la phase de l'activité sexuelle concernée (4).

Références :

- (1) Martin-Du Pan R. et al. Dysfonctions sexuelles induites par les antidépresseurs et les antipsychotiques et leurs traitements. *Revue Médicale Suisse* 2008;pp758-762
- (2) Kennedy SH. et al. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:157-64.
- (3) Montejo AL. et al. Management Strategies for Antidepressant-Related Sexual Dysfunction: A Clinical Approach. *J Clin Med.* 2019;8:1640.
- (4) Lach F. et al. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction. *Encephale.* 2024 Oct;50(5):578-581.
- (5) Prescrire rédaction. Cascades médicamenteuses. Les reconnaître et les désamorcer. *Rev Prescrire* 2023;43:671-672
- (6) Laroche ML. La cascade thérapeutique : une pierre angulaire dans l'optimisation des prescriptions médicamenteuses. *Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine* 2023 Oct n° 10:3-4.

Toxidermies sous lamotrigine : repérer et agir rapidement !

Dr Hélène GENIAUX, Centre de Pharmacovigilance de Limoges

Une patiente de 28 ans, avec des troubles thymiques en cours d'exploration, débute un traitement par fluoxétine et lamotrigine, prescrit par un psychiatre. Le traitement par lamotrigine est augmenté progressivement selon le schéma d'escalade de doses recommandé. Une quinzaine de jours plus tard, elle consulte son médecin traitant pour fièvre, asthénie majeure, et douleurs cervicales. Une antibiothérapie et des antalgiques sont introduits. Trois jours plus tard devant l'absence d'amélioration et l'apparition d'une éruption cutanée morbilliforme, une nouvelle consultation est réalisée ; l'antibiothérapie est modifiée, associée à une corticothérapie devant la suspicion d'une hypersensibilité à l'antibiotique. Le lendemain, la patiente dont l'état n'est pas amélioré consulte aux urgences, où une rougeole est suspectée. Elle rentre à domicile sous paracétamol. Elle consulte à nouveau aux urgences le lendemain devant la majoration de sa symptomatologie avec apparition d'une dysphagie, fièvre à 38,3°C, céphalées et sensation de malaise, ainsi que d'une baisse d'acuité visuelle, énanthème avec déshydratation. Elle est hospitalisée et le diagnostic de syndrome de Stevens-Johnson sera finalement retenu devant le tableau clinique conduisant à l'arrêt de la lamotrigine et de la fluoxétine, 9 jours après l'apparition des premiers symptômes.

Ce cas met en lumière des points de vigilance importants :

- Un **retard diagnostique** dû à des **signes initiaux aspécifiques** : les premiers symptômes de la toxidermie (fièvre, asthénie, douleurs cervicales) ont conduit à suspecter une origine infectieuse, retardant l'arrêt du traitement.
- Un **contexte épidémique perturbant l'orientation diagnostique** : la recrudescence des cas de rougeole a orienté vers cette hypothèse avant que la toxidermie ne soit identifiée.
- Un **enjeu de transmission d'informations entre les professionnels de santé**, ainsi qu'**entre le patient et ces derniers**. La lamotrigine ayant été initiée par un psychiatre, il est possible que son introduction récente n'ait pas été immédiatement identifiée comme un facteur contributif, que ce soit par le médecin traitant ou au cours de l'interrogatoire de la patiente, compliquant ainsi le diagnostic. Ce cas souligne aussi le rôle du pharmacien lors de la délivrance, sur l'information quant au risque de toxidermie sévère associée à la lamotrigine.

Pour rappel, la lamotrigine (Lamictal® et génériques) est indiquée dans la prise en charge de l'épilepsie et des troubles bipolaires. Parmi les effets indésirables rares de ce médicament, des éruptions cutanées graves, pouvant conduire au décès, peuvent survenir, généralement dans les 2 premiers mois de traitement. Il s'agit des syndromes de Stevens-Johnson, de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique) et du DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques). Quel que soit l'âge, le risque d'éruption est majoré en cas de posologie initiale élevée, ne respectant pas le schéma d'escalade de doses recommandé, ou en cas d'utilisation concomitante d'acide valproïque ou de ses dérivés (valpromide et divalproate), qui inhibent le métabolisme de la lamotrigine.

Nous souhaitons revenir sur quelques points essentiels afin de prévenir la survenue de ces pathologies graves, potentiellement fatales :

- La prescription de lamotrigine **doit toujours débiter à faible dose** (25 mg/j chez l'adulte et l'adolescent, 0,3 mg/kg/j chez l'enfant) puis l'augmentation de posologie doit être très progressive sur au minimum 4 semaines.
- L'**association de la lamotrigine à l'acide valproïque, au valpromide ou divalproate** (en bithérapie ou lors d'un relais), nécessite de débiter la lamotrigine à une posologie diminuée de moitié (12,5 mg/j chez l'adolescent et l'adulte ; 0,15

mg/kg/j chez l'enfant) avec des paliers d'augmentation plus longs, sur 6 semaines, voire 10 semaines.

- Toute éruption cutanée apparue dans les premières semaines de traitement par lamotrigine, chez l'adulte comme chez l'enfant, doit être évaluée rapidement, avec un avis spécialisé et doit faire arrêter immédiatement le traitement si son imputabilité est suspectée.
- Les premiers signes d'une toxidermie médicamenteuse sont peu spécifiques (fièvre, asthénie, douleurs buccales, céphalée ...). En présence de tels symptômes chez un patient sous lamotrigine, une évaluation approfondie s'impose, même en l'absence initiale d'atteinte cutanée.
- En cas de (télé)consultation pour instauration ou renouvellement de lamotrigine, les patients devront être informés de ce risque et orientés de façon adaptée en cas de symptômes.
- Il convient au pharmacien d'expliquer au patient l'existence d'une « carte patient » à avoir sur lui en permanence. Celle-ci, disponible dans les boîtes de lamotrigine, avertit du risque d'éruption cutanée grave associé à la lamotrigine.

IMPORTANT CARTE DE MISE EN GARDE	
LAMOTRIGINE 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, comprimé dispersible ou à croquer Conserver cette carte sur vous en permanence	
Les patients traités par Lamotrigine peuvent présenter une réaction allergique ou une réaction cutanée, ces réactions peuvent être graves et mettre en jeu la vie du patient si elles ne sont pas traitées.	
CONSULTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN, si :	
1. vous présentez une éruption cutanée ou rougeur OU, 2. vous présentez un des symptômes suivants :	
• fièvre, symptômes pseudo-grippaux, • gonflement du visage, • apparition de ganglions, • irritation de la bouche ou des yeux, • bleus ou saignements inattendus, • gorge douloureuse.	
VOTRE MEDECIN POURRA DECIDER D'ARRETER LE TRAITEMENT (voir au verso)	

Contactez immédiatement votre médecin si vous suspectez une réaction cutanée ou une réaction allergique à LAMOTRIGINE
Veuillez indiquer ci-dessous les coordonnées de votre médecin :
Docteur
Tél.
En cas d'absence de celui-ci, contactez immédiatement un autre médecin pour avis médical (par exemple : service des urgences de l'hôpital le plus proche) et montrez lui cette carte.

Exemple de carte présente dans les boîtes de spécialités à base de lamotrigine (Lamictal ou un médicament générique).

ANSM 02/2019

Références :

- (1) Base de données publique des Médicaments
- (2) ANSM . Lamotrigine : attention au risque d'éruption cutanée grave en particulier au début du traitement (juillet 2023) <https://ansm.sante.fr/actualites/lamotrigine-attention-au-risque-deruption-cutanee-grave-en-particulier-au-debut-du-traitement>
- (3) Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle- Aquitaine (janvier 2024) <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/06/bulletin-information-NA-janvier-2024-VF-2024.01.24.pdf>

Hypersialorrhée sous clozapine

Pr Marie-Laure Laroche, Centre de Pharmacovigilance de Limoges

La **clozapine** est un vieil antipsychotique de seconde génération à index thérapeutique étroit ; le dosage plasmatique de la clozapine est donc recommandé pour toute prescription de clozapine même à faible dose. La clozapine se distingue des autres **antipsychotiques par son profil unique** : antagoniste des récepteurs dopaminergiques type 2 (D2) et sérotoninergique type 2A (5-HT2A), antagoniste des récepteurs muscariniques M3 et M5 mais agoniste partiel des récepteurs M1, M2 et M4, antagoniste des récepteurs adrénergique alpha et histaminergique H1.

Ce médicament est surtout connu pour son risque d'agranulocytose, maximal les premiers mois de traitement conduisant à recommander une surveillance du nombre de leucocytes et polynucléaires neutrophiles (PNN) une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement et, ensuite, au moins toutes les 4 semaines durant toute la durée du traitement.

Contrairement aux autres antipsychotiques marqués par les effets antimuscariniques (« anticholinergiques ») comme la sécheresse buccale, on observe chez près d'un tiers des patients la survenue d'une **hypersialorrhée, surtout en début de traitement (moyenne : 3-7 jours) et majorée la nuit**. Le mécanisme expliquant cet effet n'est pas clair mais plusieurs hypothèses sont avancées (1, 2). Les récepteurs muscariniques M3 sur la glande salivaire et adrénergiques alpha2 au niveau post-synaptiques du système nerveux sympathique bloquent la sécrétion salivaire, tandis que les récepteurs M4 la favorisent. La clozapine étant un agoniste partiel des récepteurs M4 et antagoniste alpha2, cela expliquerait cette hypersalivation sous clozapine. Une autre hypothèse serait un trouble du réflexe de la déglutition et une diminution du péristaltisme laryngé conduisant à une accumulation salivaire dans la bouche. Ce trouble de la déglutition de la salive explique aussi la fréquence des pneumopathies d'inhalation et des infection pulmonaires. Il semblerait qu'il s'agisse d'un **effet dose-dépendant**.

La prise en charge de cet effet indésirable peut être complexe ; la diminution de la dose de clozapine peut être une solution quand la maladie psychiatrique le permet ou bien la titration progressive lors de l'introduction du traitement. Les traitements correcteurs les plus utilisés sont les anticholinergiques (scopolamine, oxybutinine, ipratropium) et les agonistes des récepteurs adrénergiques alpha2 (clonidine), mais avec de faibles niveaux de preuve et sans aucun consensus (3).

Enfin, soulignons une **actualisation récente sur la prescription initiale de clozapine dorénavant possible à compter du 1^{er} avril 2025 par les psychiatres, neurologues ou gériatres exerçant en ville**. Elle était jusqu'alors réservée aux psychiatres, neurologues et gériatres hospitaliers, et un renouvellement possible en ville par ces mêmes spécialistes. Cette décision contribue à favoriser l'accès à ce traitement.

Références :

- (1) Cicala G. et al. A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2019;12,219-234.
- (2) Praharaj SK. et al. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185:265-73.
- (3) E. Cuvelier et al. Prise en charge de l'hypersialorrhée iatrogène : revue de la littérature et recommandations pratiques. *L'Encéphale*. 2022;48:700-711

RÉPONSE

Une petite fille de 2 mois a présenté à deux reprises à 5 jours d'intervalle un tableau clinique faisant évoquer un syndrome sérotoninergique avec fièvre (40,2°C), sueurs, tachycardie (240 bpm), diarrhée, trémulations, hyperesthésie.

Lors du premier épisode, elle recevait linérolide à la posologie de 30 mg et un traitement concomitant par morphine et clonidine. Lors du 2^e épisode, le linérolide avait été repris à 30 mg puis augmenté à 50 mg/j mais la morphine non.

Lors du 2^e épisode, un dosage résiduel de linérolide est retrouvé élevé à 8,4 mg/ml (cible : 2-7 mg/L)

Les médecins s'interrogent sur une éventuelle interaction entre linérolide et morphine pouvant expliquer le premier épisode et se demandent s'ils peuvent continuer à associer ces deux médicaments à l'avenir ; qu'en pensez-vous ?

Dr Hélène GENIAUX, Centre de Pharmacovigilance de Limoges

Linérolide et syndrome sérotoninergique : quels risques en cas d'association aux opioïdes ?

Le syndrome sérotoninergique est un effet indésirable potentiellement mortel qui est la conséquence d'un **excès d'activité de la sérotonine au niveau central et périphérique**. Il peut survenir tant à dose thérapeutique qu'en cas de surdosage, mais il est le plus souvent la conséquence d'une interaction entre plusieurs médicaments sérotoninergiques.

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire exceptionnellement entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- digestifs (diarrhée),
- neuropsychiques (agitation, confusion, hypomanie),
- moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- végétatifs (variations tensionnelles, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma) (1-2).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

Le linérolide est un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase (MAO), en particulier la MAO-A, une enzyme responsable de la dégradation de la sérotonine. Cette inhibition peut entraîner une accumulation excessive de sérotonine dans le système nerveux central, surtout si le linérolide est associé à d'autres agents sérotoninergiques. Le RCP du linérolide précise que « ***lors de l'utilisation en clinique du linérolide en association avec des agents sérotoninergiques, incluant les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les opioïdes, des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés. La co-administration de linérolide et d'agents sérotoninergiques est donc contre-indiquée sauf lorsque l'administration simultanée de linérolide et d'agents sérotoninergiques est indispensable. Dans ce cas, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de syndrome sérotoninergique : trouble cognitif, hyperthermie, hyperréflexie et incoordination.*** (3)

Pourtant, de façon étonnante, la contre-indication avec les opioïdes n'est pas reprise dans la rubrique « contre-indication » du RCP et il n'est pas spécifié si la prudence concerne toute la classe des opioïdes ou/et quels sont les opioïdes à risques.

Mais alors, quels sont les risques et dépendent-ils de l'opioïde utilisé ?

Dans le Thésaurus des interactions de l'ANSM (1) qui liste les interactions cliniquement significatives pour la France, on retrouve **3 opioïdes à risques** avec le linézolide :

- dextrométhorphan (association déconseillée)
- tramadol (association déconseillée)
- péthidine (contre-indication) (n'est plus commercialisé en France)

Pourtant, certains pays incluent d'autres opioïdes (4-7); ainsi, les australiens et les néozélandais ont travaillé sur une stratification du risque selon le couple opioïde/antidépresseur et émis des recommandations (cf. tableau ci-dessous). D'après celles-ci, le **fentanyl et la méthadone** sont considérés comme des opioïdes à risque moyen de syndrome sérotoninergique dans la littérature et considèrent le risque accru en cas d'association aux IMAO.

En effet, des études *in vitro* ont examiné les mécanismes potentiels par lesquels certains opioïdes augmentent directement ou indirectement les niveaux de sérotonine. Le dextrométhorphan, la méthadone, la péthidine et le tramadol inhibent le transporteur de la recapture de la sérotonine (SERT) *in vitro*. Le fentanyl, quant à lui, n'inhibe pas le SERT *in vitro* mais montre une affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}. Le SERT régule les concentrations plasmatiques de sérotonine (5-HT) et joue un rôle clé dans la recapture rapide de la sérotonine dans les terminaisons nerveuses présynaptiques. Les médicaments qui inhibent le SERT peuvent donc augmenter les concentrations de sérotonine dans le plasma, la fente synaptique et les zones postsynaptiques, ce qui active à son tour les récepteurs postsynaptiques de la 5-HT et peut conduire à un syndrome sérotoninergique.

Risque de toxicité sérotoninergique lors de l'association d'antidépresseurs et d'opioïdes d'après les recommandations australiennes et néozélandaises (4,6).

Opioïdes	Antidépresseurs	
	Risque faible à intermédiaire : ISRS, IRSN, ADT, millepertuis, lithium	Haut risque : IMAO (ou antécédents de toxicité sérotoninergique)
Faible risque : morphine, codéine*, buprénorphine, oxycodone	A priori sûr	Interaction rare possible. Utiliser avec prudence.
Risque moyen : fentanyl, méthadone	Interaction rare possible. Utiliser avec prudence.	Risque accru de syndrome sérotoninergique
Haut risque : tramadol*, péthidine, dextrométhorphan	Risque accru de syndrome sérotoninergique	Contre-indiqué

*** Risque de diminution de l'effet analgésique**

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IRSN : inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline

ADT : antidépresseur tricyclique

IMAO : inhibiteur de la monoamine-oxydase

Au total, même si le rôle potentialisateur de la morphine ne peut être totalement écarté, l'hypothèse principale reste une accumulation de linézolide entraînant un excès de sérotonine au niveau central, et ce indépendamment de la prise de morphine.

Il n'y a pas à ce jour d'éléments solides pour ne pas utiliser la morphine en cas d'usage concomitant de linézolide. Ce serait même l'opioïde à privilégier en restant attentif aux signes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique.

Références :

- (1) ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. Septembre 2023
- (1) Boyer E. Serotonin syndrome (serotonin toxicity) in Uptodate
<https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity>
- (2) Base de données publique du médicament
- (3) Medsafe. Opioids and serotonergic medicines: some combinations may increase the risk of serotonin syndrome. Prescriber Update 43(3):32-34 September 2022
<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2022/Opioids-and-serotonergic%20medicines-risk-of-serotonin-syndrome.html>
- (4) Medsafe. Opioids and serotonin syndrome Medicines Adverse Reactions Committee: 9 June 2022. Medicines Adverse Reactions Committee
<https://www.medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/190-Opioids-and-serotonin-syndrome.pdf>
- (5) Peranathan V. Opioids and antidepressants: which combinations to avoid. Aust Prescr 2021;44:41-4.
<https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.004>
- (6) Mitwally H et al. Risk of serotonin syndrome in acutely ill patients receiving linezolid and opioids concomitantly: a retrospective cohort study. IJID Reg. 2022;5:137-140

Courrier des lecteurs

À la suite de l'article « On a lu pour vous » « Que choisir : Médicaments périmés, encore actifs longtemps après ! » dans notre précédent [Bulletin](#), une pharmacienne nous a interpellés sur un point particulier : le **caractère obsolète de certaines notices après plusieurs années**.

Elle prend très justement l'**exemple de la colchicine** et du risque lié à l'automédication avec ce médicament. Un patient pourrait en effet conserver une boîte périmée depuis plusieurs années et, en cas de nouvelle crise de goutte, reprendre le traitement **en suivant les posologies indiquées dans la notice d'origine**. Or, cette notice serait obsolète : les recommandations concernant la colchicine ont en effet évolué depuis 2023 avec une réduction de la posologie en cas de crise pour limiter les risques de toxicité. Le patient s'exposerait ainsi, sans le savoir, à un **surdosage dangereux**. Cette remarque souligne l'importance cruciale de consulter un professionnel de santé avant toute reprise de traitement ancien.

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

OMNIDOC : omnidoc.fr/chu-limoges

Retrouvez-nous sur le SITE INTERNET :

<https://www.rfcrpv.fr/>

Pour s'inscrire ou se désinscrire de la lettre
d'information

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

CONTACT

CRPV de Bordeaux -
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord
CHU Bordeaux
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08

Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :

pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr

Site internet :

[https://www.pharmacobx.fr/equipes/cen
tre-regional-pharmacovigilance-crpv](https://www.pharmacobx.fr/equipes/centre-regional-pharmacovigilance-crpv)

CONTACT

CRPV de Poitiers
Vie La Santé, Porte 5, 1^{er} Etage
CHU Poitiers
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)

Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :

pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).