

Année universitaire 2012-2013

**THÈSE pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par M. **Basile PREZELIN**

né le 25 février 1988 à Angers (49)

-----  
soutenue publiquement le **19 décembre 2012**  
-----

**Alopécies médicamenteuses  
non cytotoxiques :  
revue de la base de données  
de pharmacovigilance  
française.**

JURY :

Président	M. <b>Sébastien FAURE</b>
Directeur	Mme <b>Pascale LAINE-CESSAC</b>
Membre	Mme <b>Martine AVENEL-AUDRAN</b>



## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné .....

déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire cette thèse.

signé le        /        /



## Liste des enseignants

### Année Universitaire 2012-2013

#### PROFESSEURS

BENOIT Jean-Pierre  
BOUET Gilles  
BOURY Franck  
CALENDA Alphonse  
DUVAL Olivier  
FOUSSARD Françoise  
JARDEL Alain  
MAHAZA Chetaou  
MARCHAIS Véronique  
MAURAS Geneviève  
MAURAS Yves  
PASSIRANI Catherine  
RICHOMME Pascal  
ROBERT Raymond  
SAULNIER Patrick  
SERAPHIN Denis  
VENIER Marie-Claire

#### Disciplines

Pharmacotechnie  
Chimie Physique Générale et Minérale  
Biophysique  
Biologie Moléculaire - Biotechnologie  
Chimie Thérapeutique  
Biochimie Générale et Clinique  
Physiologie  
Bactériologie - Virologie  
Bactériologie et Virologie  
Biologie Cellulaire  
Toxicologie  
Chimie générale – Chimie analytique  
Pharmacognosie  
Parasitologie et Mycologie médicale  
Biophysique pharmaceutique et biostatistiques  
Chimie Organique  
Pharmacotechnie

## MAITRES DE CONFERENCES

ANNAIX Véronique  
 BASTIAT Guillaume  
 BAGLIN Isabelle  
 BATAILLE Nelly  
 BENOIT Jacqueline  
 CLÈRE Nicolas  
 CORVEZ Pol  
 DERBRE Séverine  
 DUBREUIL Véronique  
 ÉVEILLARD Matthieu  
 FAURE Sébastien  
 FLEURY Maxime  
 GALLAND Françoise  
 GIRAUD Sandrine  
 GUILLET David  
 HELESBEUX Jean-Jacques  
 JOLIVET Jean-Paul  
 KHAN Mustayeen  
 LAGARCE Frédéric  
 LANDREAU Anne  
 LARCHER Gérald  
 LE RAY Anne-Marie  
 LICZNAR Patricia  
 MALLET Marie-Sabine  
 MAROT Agnès  
 MILTGEN-LANCELOT Caroline  
  
 NAIL BILLAUD Sandrine  
 OGER Jean-Michel  
 PECH Brigitte  
 SCHINKOVITZ Andréas  
 TRICAUD Anne

## A.H.U.

SPIESSER-ROBELET Laurence

## PRAG (Professeurs Agrégés)

HANOTTE Caroline  
 ROUX Martine

## PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)

GENARD Nicole  
 LECOMTE Stéphane

## Disciplines

Biochimie Générale et Clinique  
 Biophysique pharmaceutique et biostatistiques  
 Pharmaco - Chimie  
 Biologie Cellulaire et Moléculaire  
 Pharmacologie et Pharmacocinétique  
 Pharmacologie  
 Sémiologie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Analytique  
 Bactériologie - Virologie  
 Pharmacologie Physiologie  
 Immunologie  
 Biophysique  
 Biologie moléculaire et cellulaire  
 Chimie Analytique  
 Chimie Organique  
 Biophysique  
 Chimie Générale et Minérale  
 Pharmacotechnie-Biopharmacie  
 Botanique  
 Biochimie Générale et Clinique  
 Valorisation des substances naturelles  
 Bactériologie - Virologie  
 Chimie Analytique et Bromatologie  
 Parasitologie et Mycologie médicale  
 Management et gestion des organisations de santé  
 Immunologie  
 Chimie  
 Pharmacotechnie  
 Pharmacognosie  
 Biologie Cellulaire

Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

Economie – Gestion  
 Espagnol

Anglais  
 Anglais

## REMERCIEMENTS

Cette thèse clôture une partie très heureuse de mon existence. C'est l'occasion de saluer tous ceux qui m'ont entouré pendant ces belles années de fac. Je me risque donc à cet exercice assez spécial. Vous me pardonnez les termes saugrenus.

Je dédis donc ce travail...

A mes parents, mes géniteurs, mes repères. Maman pour ses soupes. Papa pour ses coups de pouces en tout genre.

A mes frangins pas toujours très futés et au nom de la clique Pierpoljul mais où est Basile... qu'est ce que tu fais là à rêver...?

A ma famille Bouron.

A tous les Prézelin et autres manouches de Cantenay et de Navarre.

Aux étés Cyclobag, et à tous les vendeurs de camelote.

A Samuel, à Soulaire, au commencement.

A mes amis de Renoir qui restent.

A la bande de « narvalouzes » qui comme moi a obtenu son ticket pour un joyeux bail boulevard Daviers un midi de juin 2007. Toutes ces personnes que j'ai fréquenté par tous les temps (et bien malgré moi !), que je ne citerai pas pour rester concis et par souci d'anonymat car secret professionnel oblige...

Soirées, skis, galas, chabs, fifas, Mcdo, week-ends, TP d'hydro, sorties plan-plantes, champi-pis, révisions des poupoudres, ...

Aujourd'hui je vous le dis les amis : « y'a un moment, faut arrêter !! »

A la corpo, l'Acepage, la pharmafootball team et nos trophées planétaires, aux AG, aux WEI, et à tous les zozos qui j'y ai côtoyé.

A Pauline, parce que tou è magnifaïque!

A notre belle faculté qui me laissera des souvenirs intarissables.

A mes maîtres de stages, notamment Jean Louis qui fut le premier et qui m'a donné le goût pour ce métier.

A mes employeurs, je pense à Mme Béal, Mme Fouché et à M. Guyon qui m'ont tous les trois reçus à merveille.

Et pour terminer un grand merci à Mme Lainé pour sa disponibilité et son dévouement.

# Sommaire

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>PRE-REQUIS</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Cycle normal du cheveu</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Les alopécies</b> .....	<b>10</b>
2.1. Définition .....	10
2.2. Classification usuelle.....	11
2.3. Autre classification .....	14
<b>METHODE</b> .....	<b>17</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>20</b>
<b>1. Profil général de l'étude</b> .....	<b>20</b>
<b>2. Profil clinique</b> .....	<b>21</b>
<b>3. Evolution</b> .....	<b>21</b>
<b>4. Imputabilité</b> .....	<b>22</b>
<b>5. Profil médicamenteux</b> .....	<b>23</b>
5.1. Hiérarchie médicamenteuse .....	23
5.2. Revue médicamenteuse détaillée .....	25
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>30</b>
<b>1. Qualité des données</b> .....	<b>30</b>
1.1. Aspect des alopécies .....	30
1.2. Chronologie de l'effet indésirable .....	30
1.3. Imputabilité .....	31
1.4. Posologies .....	31
<b>2. Pronostic</b> .....	<b>32</b>
<b>3. Une prédominance féminine</b> .....	<b>32</b>
<b>4. Etude des médicaments</b> .....	<b>32</b>
Alopécies attendues au vu du mode d'action du médicament.....	33
Anti-aromatases.....	33
Contraceptifs à base de progestatifs .....	33
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) .....	34
Interférons et autres immunomodulateurs.....	34
Anti TNF $\alpha$ .....	35
Immunosuppresseurs .....	37
Hypocholestérolémiants.....	37
Anti-ulcéreux gastriques.....	38
B-bloquants .....	38
Médicaments de l'hémostase .....	38
Anti-inflammatoires.....	39
Antirétroviraux.....	39
Vaccins .....	40
Antifongiques azolés.....	41
Antiépileptiques.....	41
Lithium .....	42
Antidépresseurs .....	43
Antiparkinsoniens.....	44

Antituberculeux.....	45
Ranélate de strontium .....	45
Cas uniques pour lesquels l'effet est décrit dans le RCP. ....	45
Cas uniques pour lesquels l'effet n'est pas décrit dans le RCP. ....	46
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>49</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>55</b>
<b>Annexe 1 : exemple de fiche dense .....</b>	<b>55</b>
<b>Annexe 2 : revue par classe pharmacologique détaillée .....</b>	<b>56</b>
<b>Annexe 3 : Tableau reprenant l'ensemble des cas d'alopécies de l'étude .....</b>	<b>67</b>

# Introduction

En stage au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) du C.H.U. d'Angers<sup>1</sup> d'avril à juin 2011, j'ai eu l'occasion de participer au travail de recueil et de traitement des notifications spontanées d'effets indésirables supposés être d'origine médicamenteuse, que nous recevions de la part de praticiens hospitaliers ou de ville.

Au cours d'une réunion avec l'équipe du service, nous avons été interpellés par un cas d'alopécie lié à la prise de Préviscan<sup>®</sup> (fluindione) notifié par un pharmacien officinal. La probabilité pour que le médicament soit à l'origine de l'effet était forte puisque les symptômes ont régressé à l'arrêt du traitement et ne sont pas réapparus lors de la réintroduction de Coumadine<sup>®</sup> (warfarine), un autre anti-vitamine K. La survenue d'alopécie est décrite comme « rare » dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce médicament utilisé par de nombreux patients en France.

Par ailleurs, l'équipe du CRPV angevin travaille sur les alopécies persistantes consécutives aux chimiothérapies du cancer du sein. Ces alopécies sont fréquentes, sévères et d'apparition rapide. A l'inverse, les alopécies non cytotoxiques comme celle sous Préviscan<sup>®</sup> sont moins fréquentes et leur installation est progressive et généralement retardée. Elles sont de ce fait assez difficiles à traiter en pharmacovigilance. De plus, chimiothérapies exclues, les connaissances au sujet des médicaments pourvoyeurs d'alopécies et leurs modalités de survenue ne reposent que sur un nombre faible de données, issues pour la plupart des essais cliniques. Ces alopécies sont souvent inattendues ou décrites dans les RCP mais à une fréquence rare ou très rare (inférieure à 1 patient pour 1000).

Nous avons donc décidé, en collaboration avec Pascale Lainé, d'étudier plus en détail ces alopécies médicamenteuses non chimio-induites afin d'effectuer un état des lieux de la situation en 2011. Pour ce faire, nous avons analysé les cas d'alopécies déclarés par les différents centres de pharmacovigilance français au cours des cinq dernières années. L'objectif étant de déterminer le profil médicamenteux (quels médicaments retrouve t'on dans les déclarations, quels sont les scores d'imputabilité) et le profil clinique (allure, conditions de survenue, évolution) de ces alopécies pour savoir si des données nouvelles par rapport à l'état actuel des connaissances apparaissent. *Nous entendons par « état actuel des connaissances » les informations retrouvées dans les RCP et/ou dans la littérature scientifique.*

Ce travail commence par des rappels de physiopathologie car il est nécessaire de comprendre le cycle du cheveu et de connaître les différentes conditions pouvant engendrer une alopécie avant d'étudier l'hypothèse d'une origine médicamenteuse de celle-ci.

Bonne lecture.

---

<sup>1</sup> Centre Hospitalier Universitaire, 4 rue Larrey 49100 ANGERS

# Pré-requis

## 1. Cycle normal du cheveu

Un être humain possède en moyenne entre 80 000 et 150 000 cheveux (1). Chaque follicule pileux est programmé pour effectuer 10 à 30 cycles au cours de la vie (2).

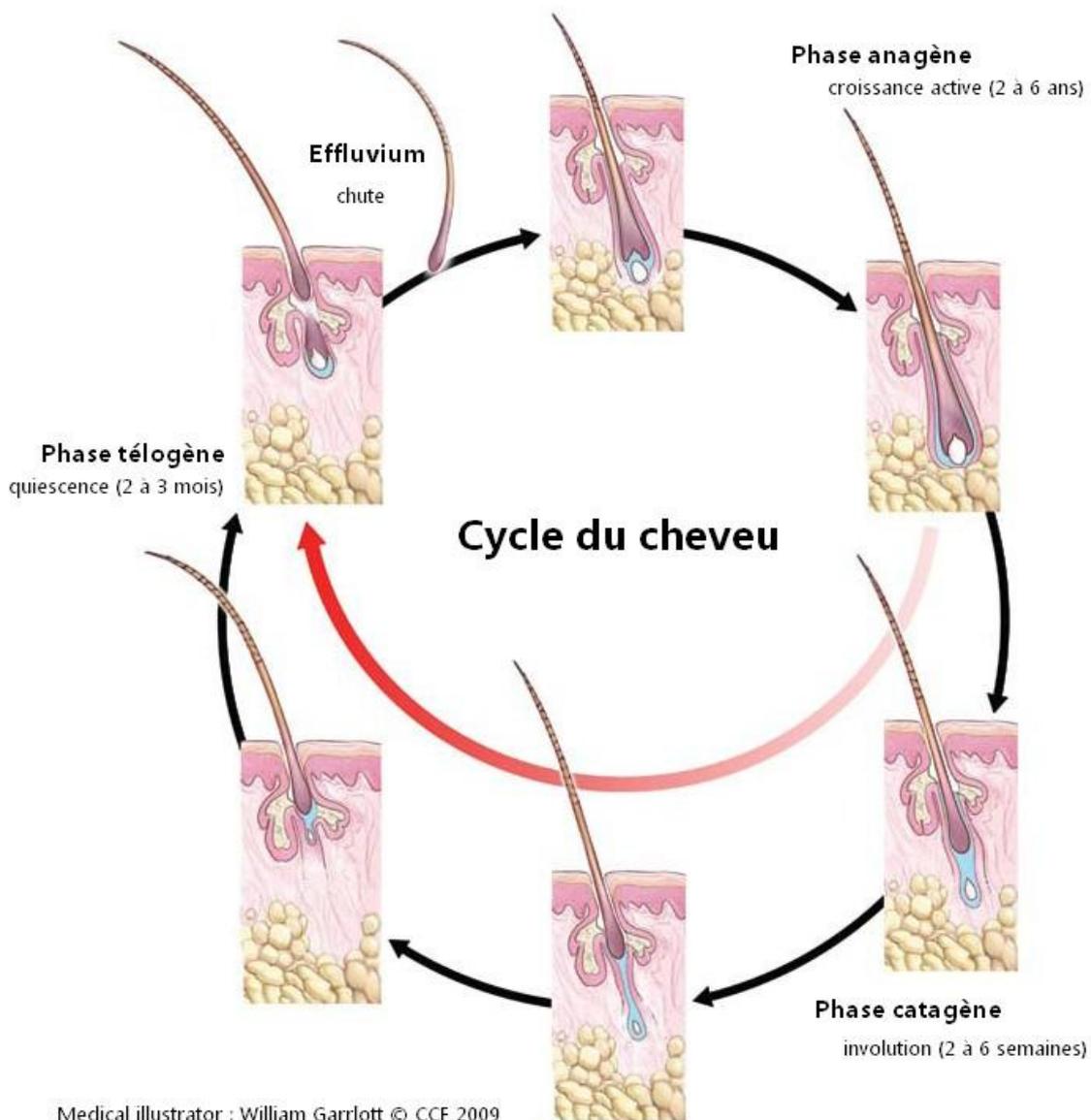


Figure 1 : cycle du cheveu (3)

Le cycle du cheveu est un phénomène complexe qui peut se décliner en 3 phases successives (1) (3) (4) :

- **Phase anagène**  
C'est la phase de croissance active du bulbe. Elle dure 2 à 6 ans (elle est plus longue chez la femme).  
Environ 80% des cheveux se trouvent en phase anagène.
- **Phase catagène**  
C'est une phase d'involution durant laquelle la croissance s'arrête, le bulbe se rétractant suite à un signal d'apoptose (il se kératinise et remonte en surface de la peau). Elle dure entre 2 et 6 semaines selon les individus et concerne 1% des cheveux.
- **Phase télogène**  
C'est une phase de relative quiescence ou repos pour le follicule. Le cheveu reste dans cette phase pendant 2 à 3 mois, jusqu'à ce qu'il soit réactivé par un signal intra ou extrafolliculaire. Elle concerne 15 à 20% des cheveux.  
A la fin de cette phase, le cheveu mort est expulsé du cuir chevelu par le nouveau bulbe en croissance. La chute du cheveu est appelée **effluvium**.

Chez l'Homme, la croissance des cheveux n'est pas un phénomène synchrone. On parle de croissance en mosaïque : chaque follicule fonctionne et évolue indépendamment. Certains cheveux sont donc en phase de croissance, d'autres en phase d'involution et d'autres en phase de chute. Les transitions entre les phases successives sont influencées par de nombreux signaux externes : hormones, cytokines, facteurs de croissance, toxines, nutriments, vitamines, énergie (5). Ainsi, la densité de la chevelure reste stable au cours du temps.

Une chute de cheveu ou une pilosité exacerbée sont la conséquence directe d'une perturbation d'une des phases du cycle capillaire.

## 2. Les alopécies

### 2.1. Définition

La chute physiologique permanente concerne 30 à 150 cheveux par jour, mais elle est très variable d'un individu à l'autre (4).

**L'alopécie désigne l'accélération de la chute des cheveux et/ou des poils.** Elle peut prendre des formes cliniques très diverses : diffuse ou en plaque, affectant uniquement le cuir chevelu et/ou parfois d'autres zones pileuses, parfois plus importante sur certaines surfaces que sur d'autres (golfs temporaux, vertex,...).

La survenue d'alopécie est d'interprétation subjective et le diagnostic est souvent difficile à établir. Dans la plupart des cas, les patients remarquent une quantité accrue de cheveux sur l'oreiller, dans le bac de douche ou une perte accrue pendant le brossage. Les femmes semblent le remarquer plus facilement que les hommes.

## 2.2. Classification usuelle

On distingue les alopécies congénitales et/ou constitutionnelles des alopécies acquises. Ces dernières peuvent être classées selon qu'elles soient localisées ou diffuses.

### Alopécies congénitales et/ou constitutionnelles

Elles peuvent prendre diverses formes, sont rares et nécessitent une prise en charge spécialisée

### Alopécies acquises

#### 1. Diffuses

On dit qu'une alopécie est diffuse lorsque l'ensemble du cuir chevelu est touché :

- Suite à certaines conditions de stress organique (forte fièvre, post-partum)
- Suite à des carences nutritionnelles (fer, zinc, certaines vitamines, malnutrition)
- Suite à certaines pathologies (dysthyroïdies, syphilis secondaire)
- Suite à l'exposition à des toxiques, à des médicaments

#### 2. En plaques ou localisées sur certaines zones du cuir chevelu

##### 2.1. Cicatricielles (racine du cheveu détruite), donc définitives

- « Pseudopelades »
  - o lupus érythémateux discoïde (maladie systémique à composante dermatologique pouvant se manifester par l'apparition de plaques cicatricielles érythémato-squameuses)
  - o lichen plan (dermatose inflammatoire chronique à type de lésions papuleuses et prurigineuses)
  - o sclérodermie (maladie rare caractérisée par des anomalies de la microcirculation et des lésions de sclérose cutanée et/ou viscérale)
  - o idiopathiques
- Dermatoses bulleuses (porphyrie, pemphigoïde cicatricielle)
- Certaines folliculites
- Pustulose érosive du scalp
- Post-traumatiques (brûlures, traumatisme, radiodermite)
- Post-zostériennes

##### 2.2. Non cicatricielles (racine du cheveu intacte ou non définitivement détruite)

- **Alopécie androgénétique \***
- **Pelade \*\***  
*Certaines formes de pelade peuvent être diffuses*
- Traumatismes : traction, trichotillomanie (arrachage compulsif)
- Teignes
- Substances cytotoxiques (ex : chimiothérapies)

## \* L'alopecie andro(géno)génétique

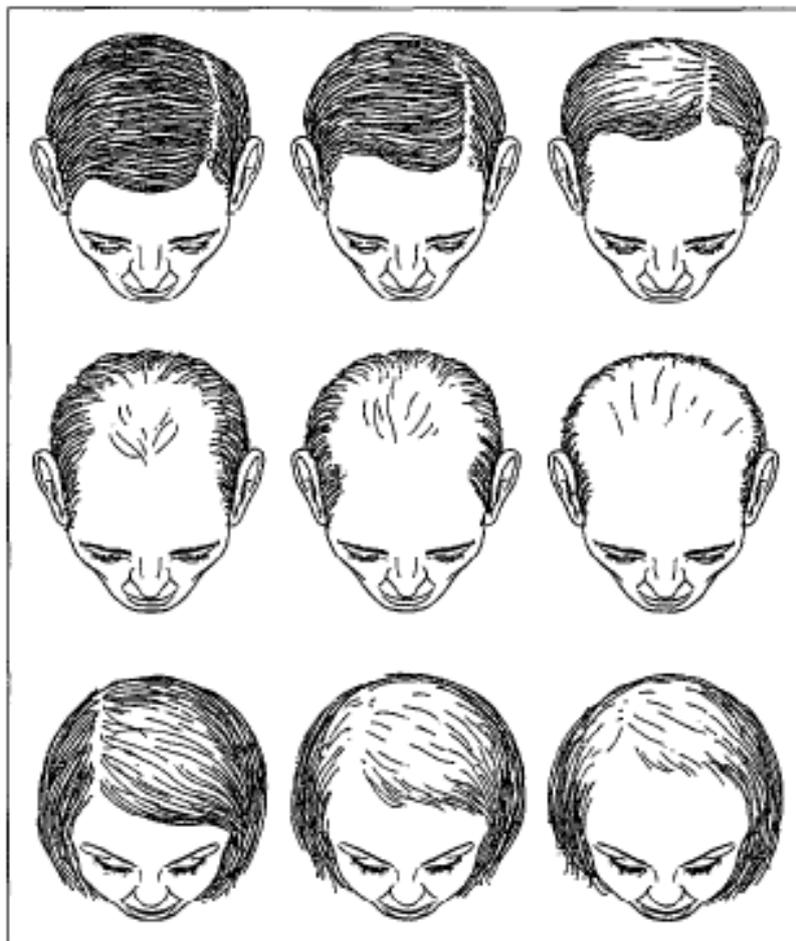
L'alopecie androgénétique correspond à une perte graduelle des cheveux sous l'influence des hormones androgènes. Elle a généralement un caractère héréditaire. Chez l'homme, elle affecte successivement les golfes fronto-temporaux, le vertex puis la tonsure. Chez la femme, l'évolution est beaucoup plus lente et respecte la lisière frontale du cuir chevelu, avec une raréfaction ovale du vertex (4).

Ces changements sont **androgène-dépendants** (alopecie « androgénique »). En effet, la forte imprégnation de certains follicules par les hormones androgènes engendre un raccourcissement de la phase anagène, un allongement de la phase télogène, ainsi qu'une miniaturisation des follicules pileux. L'atrophie du follicule ne produirait alors que des cheveux microscopiques, expliquant les zones de calvitie (6).

Les différences topographiques entre homme et femme sont liées à une différence de distribution de la 5 $\alpha$ -réductase, des aromatasés (transformant la testostérone en œstradiol) et des récepteurs aux androgènes au niveau des zones concernées (7).

Ces atteintes sont également **génétiquement déterminées** (alopecie « génétique »). La 5 $\alpha$ -réductase transforme la testostérone en dihydrotestostérone, cette dernière se fixant sur les récepteurs aux androgènes des follicules. Chez les personnes concernées, l'activité 5 $\alpha$ -réductasique est exacerbée, et les récepteurs aux androgènes plus nombreux sur les zones concernées par l'alopecie.

Figure 2 : Alopecie androgénétique, aspects cliniques chez la femme et chez l'homme (8)



## \*\* La pelade (9) (10)

La pelade (*alopecia areata*) est une maladie inflammatoire chronique, d'origine probablement **auto-immune**, touchant les follicules pileux. Elle se manifeste par l'apparition, chez un sujet en bon état général, **d'une ou plusieurs plaques d'alopécie affectant essentiellement le cuir chevelu** (ongles, cils, barbe et autres zones pileuses du corps peuvent être aussi atteints). Elle peut débuter à tout âge mais se manifeste plus fréquemment chez les enfants et les adultes jeunes. Elle **évolue par poussées** imprévisibles qui peuvent se répéter au cours de la vie.

Les zones alopéciques peuvent être limitées à certaines zones du cuir chevelu (pelade en aires), s'étendre à tout le cuir chevelu (pelade totale) ou même atteindre toute la pilosité corporelle (pelade universelle).

Au niveau des plaques, la peau est lisse, blanche et lâche. L'examen très attentif du cuir chevelu permet de visualiser des cheveux courts dont l'extrémité est renflée (cheveux en point d'exclamation ou cheveux peladiques). On voit parfois aussi des points noirs au niveau des orifices pilaires. L'examen dermatologique est important d'un point de vue diagnostique.

Les facteurs exacts à l'origine de la pelade sont encore méconnus. Il semble acquis que l'IFN  $\gamma$ , les interleukines, le TNF  $\alpha$ , les antigènes HLA, certaines hormones du stress et d'autres médiateurs cellulaires jouent un rôle dans la pathogénésie de la maladie (11).

La repousse est généralement spontanée. Elle reste lente et variable selon les sujets et l'étendue de l'atteinte (entre 3 et 12 mois). La mise en place d'un traitement local (corticothérapie, minoxidil, anthraline) voire général (corticothérapie, PUVAthérapie, immunosuppresseurs) se discute selon la sévérité de la maladie et ses répercussions psychologiques.



Figure 3 : plaques de pelade bien délimitées à surface lisse (10)

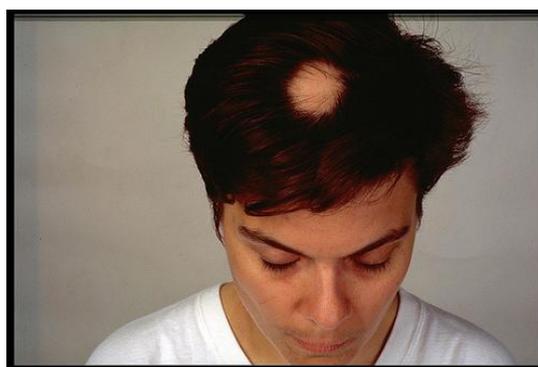


Figure 4 : plaque de pelade sui le cuir chevelu (Hole BioPic 03 F par Carolyn P. Speranza)

## 2.3. Autre classification

Les alopecies peuvent également être répertoriées en fonction du mécanisme à l'origine de l'effluvium. Les théories actuelles différencient les effluvioms télogènes des effluvioms anagènes. Cette différenciation permet de classer et d'expliquer la plupart des alopecies non cicatricielles. Elle permet également de pointer des différences franches caractérisant les alopecies observées : sévérité, délai de survenue, pronostic... Autant de critères déterminants pour évaluer l'imputabilité de médicaments.

### 2.3.1. L'« effluvium anagène »

Il est la résultante d'une interruption prématurée de la phase anagène, faisant suite à une agression métabolique aiguë et sévère des cellules à croissance rapide du bulbe. Cette agression aboutit à la formation d'un cheveu dystrophique (bout effilé sans matrice ni gaine épithéliale au microscope) (5). La chute de cheveux qui s'en suit est généralement **importante** avec un **délai court** allant de quelques jours à quelques semaines (12). Une insulte sévère peut conduire à la perte de 80% de la chevelure (13). Lorsqu'elle cesse, la repousse est observée dans les semaines qui suivent (3).

Facteurs de risque connus :

- **Médicaments cytotoxiques** (colchicine, chimiothérapies)  
L'alopecie survient usuellement 1 à 2 semaines après le début de la chimiothérapie, avec une atteinte maximale entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> mois (14). Le cuir chevelu est souvent le plus touché, mais tous les poils du corps (cils et sourcils inclus) peuvent aussi l'être.
- **Radiations** (rayons X) (12)  
Elles sont aussi connues pour causer des alopecies permanentes et des alopecies télogènes.
- **Intoxications aux métaux lourds** (thallium, mercure, arsenic, cuivre, cadmium, bismuth) (5), à **l'acide borique** (14)
- **Pelade**  
C'est une des causes les plus fréquentes d'effluvium anagène dystrophique.
- **Syndrome des « cheveux anagènes caducs »** (*Loose Anagen Hair Syndrom*) (15)  
Cette pathologie rare est caractérisée par des cheveux lâches, secs, facilement dépilables, avec parfois des changements de textures. Elle affecte surtout les enfants. Elle régresse en général avec l'âge mais peut persister à l'âge adulte. Les patients concernés ont une chute de cheveux exacerbée liée au fait que leurs cheveux ne croissent pas autant qu'ils le devraient, et dont la structure est pour le coup incomplète (absence de gaine, extrémités inégales).

## 2.3.2. L'« effluvium télogène »

C'est la forme de chute la plus fréquente. Elle se caractérise par le fait qu'une proportion excessive de cheveux arrive en phase télogène à un temps  $t$ . Il en résulte une chute de cheveux exacerbée, généralement inférieure à 50% de la chevelure (5), qui survient à la fin de cette phase soit **2 à 4 mois<sup>2</sup> après l'évènement qui a déclenché cette synchronisation des cheveux en phase télogène**. Selon la nature et la périodicité de l'évènement déclencheur, l'effluvium télogène peut être aigu, chronique, ou séquentiel, son volume plus ou moins important et sa résolution plus ou moins rapide (3). La repousse n'est généralement pas visible avant 4 à 6 mois (13). Il faut parfois patienter plus d'un an avant de retrouver une chevelure identique à celle d'origine. A la différence des « effluviums anagènes », le cheveu n'est pas dystrophique.

Facteurs de risque connus :

- **Certaines conditions de stress d'origine organique<sup>3</sup>**
  - Traumatisme chirurgical (16)
  - Forte fièvre (16)
  - Maladie systémique chronique (16)
  - Hémorragie (17)
  
- **Causes nutritionnelles**
  - Carences en zinc, en fer (17) (18)
  - Déficits en calories, en protéines, en acides gras en lien avec une malnutrition ou un épisode de jeûne aigu (17) (18) (19) (20)
  - Syndromes de malabsorption, maladies pancréatiques (17)
  - Carences en vitamine D (13), en vitamine B<sub>8</sub> (biotine) (18)
  
- **Certaines pathologies**
  - Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie (17)
  - Amylose (16)
  - Insuffisance hépatique, insuffisance rénale (16)
  - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (16) (18)
  - Maladies lymphoprolifératives (19)
  - Lupus érythémateux disséminé (18)
  - Dermatomyosite (18)
  - Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de type 1 (17)
  - Syphilis secondaire (17)
  - Psoriasis, dermite séborrhéique et dermatites allergiques de contact (13)

---

<sup>2</sup> Dans de rares cas, l'alopécie peut être observée dès 2 semaines (13).

<sup>3</sup> Stress émotionnel : bien que des cas d'alopécie aiguë aient été rapportés chez des patients présentant un important épisode de stress (106) et *in vitro* chez le rat (107), la relation entre stress émotionnel et chute de cheveu est sujette à controverse. La concordance paraît faible puisque, dans la population, les stress du quotidien ne sont pas forcément suffisants pour engendrer une alopécie (18) (106).

- **Médicaments**

Les médicaments peuvent induire un effluvium télogène par différents mécanismes (21) :

- le médicament provoque une transition prématurée de la phase anagène en phase télogène (cas le plus fréquent).
- un médicament prolongeant la phase anagène est arrêté (ex : minoxidil topique, contraceptifs oraux).
- le médicament raccourcit la phase télogène en provoquant une séparation prématurée du poil de son follicule (ex : les rétinoïdes).

## 2.3.3. Autres types d'effluvium

### Effluviums saisonniers

Il a été démontré que l'Homme possède un maximum de cheveux en phase télogène entre la fin de l'été et le début de l'automne (5). Un effluvium saisonnier pourrait s'observer lors des changements de saisons ou lors de transitions rapides entre des pays à faible ensoleillement et des pays à fort ensoleillement (22). Dans ce cas, une majorité de cheveux resterait en phase télogène prolongée jusqu'à ce que l'effluvium ne se déclenche.

### Effluvium post-partum

A contrario des androgènes, les hormones sexuelles féminines ont une action en faveur de la poussée du cheveu. Des études in vitro ont montré que le 17  $\beta$ -œstradiol prolonge la phase anagène du cheveu humain (23). Pendant la grossesse, l'immense imprégnation oestrogénique prolonge cette phase de croissance et conduit les cheveux à rester « bloqués » à ce stade. Lors du rééquilibrage hormonal qui a lieu après l'accouchement, l'ensemble de ces cheveux passe alors en phase télogène qui s'achève 2 ou 3 mois plus tard par une chute massive de ces cheveux.

Cette condition d'effluvium s'apparente donc à un effluvium télogène de par la transition synchronisée vers la phase télogène au moment du rééquilibrage hormonal.

### Alopécie androgénétique

L'alopécie androgénétique est une forme particulière de chute de cheveux. Elle répond en partie aux conditions de l'effluvium anagène puisque l'imprégnation aux androgènes engendre un raccourcissement de la phase anagène. En phase précoce, l'alopécie androgénétique peut se présenter sous la forme d'un épisode d'effluvium télogène (24). On doit cependant faire le diagnostic différentiel.

# Méthode

Le système de pharmacovigilance français regroupe 31 centres régionaux de pharmacovigilance repartis sur le territoire. Pour rappel, tout professionnel de Santé a pour devoir de déclarer au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend tout effet indésirable médicamenteux grave ou inattendu, mais aussi tout effet qu'il est jugé pertinent de déclarer, dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique, dont il aurait connaissance.

Chaque centre analyse, valide et impute les déclarations spontanées qui lui sont rapportées. Depuis 1985, chaque déclaration ou « cas » est enregistrée dans une base de données nationale qui regroupe ainsi toute les déclarations à l'échelon national. Les éléments clés du dossier informatisé peuvent être édités sous forme d'une fiche résumée appelée "fiche dense" (**voir annexe n°1**). Un même cas peut mentionner plusieurs effets indésirables et plusieurs médicaments suspects simultanément.

Dans le système français de pharmacovigilance, à chaque cas est relié un score d'imputabilité intrinsèque. Ce score permet d'évaluer la relation de cause à effet entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un évènement clinique ou para-clinique déterminé. Ce score prend en compte :

- des critères chronologiques « C » : délai d'apparition de l'évènement suite à l'administration du médicament, évolution de l'effet suite à l'arrêt et à une éventuelle réadministration du médicament.  
Le score chronologique allant de C0 (« chronologie paraissant exclue ») à C3 (« chronologie vraisemblable »).
- des critères sémiologiques « S » : symptômes évocateurs ou non du rôle de ce médicament, présence d'une autre explication médicamenteuse ou d'un facteur favorisant, réalisation ou non d'un examen complémentaire spécifique et fiable.  
Le score sémiologique allant de S1 (« sémiologie douteuse ») à S3 (« sémiologie vraisemblable »). (25).

Pour cette étude, ont été sélectionnés au sein de la base de données nationale les **effets indésirables médicamenteux répondant au mot-clef « alopecie »** et ayant été recensés dans la base nationale **entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2010**. De cette sélection ont été **retirés tous les cas comptant au moins un médicament de la classe ATC L01 (agents antinéoplasiques)** parmi le(s) médicament(s) suspect(s). Ont également été retirés de l'étude des cas ininterprétables, trop peu informatifs ou illogiquement classés dans la catégorie « alopecie ».

Pour chaque cas, les informations suivantes ont été recensées et classées : année et mois de survenue, âge et sexe du patient, nombre de médicaments classés « suspects », imputabilité chronologique et sémiologique (CxSx), allure de l'alopecie, évolution, ainsi que tout élément clinique ou paraclinique pouvant être en lien avec la survenue de l'effet indésirable.

Pour chaque médicament suspect ont été enregistrés la dénomination commune internationale (DCI), le code ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), la dose et le délai de survenue de l'alopecie par rapport à la date d'introduction du traitement (voir exemple ci-dessous)

Figure 5 : exemple de données répertoriées pour un cas d'alopécie.

Année	Mois	Sexe	Age	Allure de l'alopécie	Eléments notoires	Nombre de Suspects
2006	déc.	F	56	diffuse et importante	patiente VIH+	1
Imputabilité	ATC	DCI	Dose	Délai de survenue	Evolution	
<b>C2S1</b>	C10AA05	<b>atorvastatine</b>	10 mg/j	2 mois	guérison sans séquelles 30 jours après l'arrêt	

Les alopécies sont des effets indésirables particulièrement délicats à imputer. De plus, pour un même cas il y a parfois plusieurs effets indésirables déclarés simultanément à l'alopécie, et les notificateurs ont tendance à imputer de manière globale. Ainsi, pour assurer une homogénéité dans l'interprétation des cas sélectionnés, certains ont été réimputés sur le plan chronologique en prenant en compte les délais de survenue et de régression particuliers des alopécies (24 cas concernés). Les scores attribués répondent aux critères mentionnés dans la figure ci-après, calquée sur la méthode française d'imputabilité des effets indésirables médicamenteux (25).

Figure 6 : Table de décision combinant les critères chronologiques, et appliquée aux alopécies

Administration	Délai d'apparition de l'événement						
	très suggestif			compatible			Incompatible
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament						
	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
<b>Evolution suggestive :</b> régression de l'alopécie <sup>1</sup> dans des délais coïncidant bien avec cet arrêt <sup>2</sup>	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
<b>Evolution non concluante :</b> - régression paraissant plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles. - Ou évolution inconnue. - Ou recul insuffisant. - Ou médicament non arrêté.	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
<b>Evolution non suggestive :</b> - Absence de régression malgré arrêt. - Ou régression complète malgré la poursuite du médicament.	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

R+ : l'alopécie récidive suite à la réadministration.

R0 : médicament non réadministré ou non évaluable.

R- : absence de récidive malgré la réadministration.

<sup>1</sup> : on entend par régression une repousse ou un début de repousse du poil ou du cheveu.

<sup>2</sup> : les délais de régression doivent être plausibles en regard de la date d'arrêt, de la sévérité de l'atteinte et des délais de repousse « normaux » du poil ou du cheveu dans un contexte sain. Pour

rappel, la repousse est observée dans les jours à semaines qui suivent une agression d'origine anagène ; et elle n'est parfois pas visible avant 4 à 6 mois lors des effluviums d'origine télogène.

Pour les alopécies, les délais d'apparition ne peuvent que très rarement être considérés comme « très suggestifs » car le cycle du cheveu est un phénomène extrêmement complexe et encore mal connu. De plus, parmi les 256 cas sélectionnés, aucun n'a été retenu avec un délai d'apparition classé « incompatible ». Les scores d'imputabilité chronologique ont donc été réévalués en considérant le délai d'apparition « compatible ».

Concernant l'imputabilité sémiologique, les facteurs non médicamenteux potentiellement responsables d'alopecies sont à ce jour encore mal connus des notificateurs et sont assez peu renseignés en général. De plus, les mécanismes de toxicité sur le cycle pileux des médicaments, chimiothérapies exclues, restent ignorés pour la plupart. Il n'existe pas non plus d'examen(s) complémentaire(s) spécifique(s) et fiable(s) en rapport avec les alopecies. En conséquence, l'imputabilité sémiologique conclue par les notificateurs ne sera pas commentée.

Pour l'étude des médicaments en cause, nous ne commenterons que les médicaments répondant à l'un et/ou l'autre des critères suivants :

- **Son imputabilité est supérieure ou égale à C2.**
- **Le médicament ou sa classe médicamenteuse est imputé(e) à au moins trois reprises dans toute l'étude** (toutes imputabilités confondues).

L'étude des médicaments prendra également en compte le **caractère attendu ou non de l'alopecie**. Un effet indésirable inattendu est un effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). On parle d'effet attendu lorsque celui-ci est au contraire mentionné dans le RCP. Lorsque l'effet est connu, la fréquence de celui-ci est enregistrée. Elle est définie de la manière suivante :

- Très fréquent :  $\geq 10\%$
- Fréquent :  $\geq 1\%$  et  $< 10\%$
- Peu fréquent :  $> 0,1\%$  et  $< 1\%$
- Rare :  $\geq 1/10\ 000$  et  $< 0,1\%$
- Très rare :  $< 1/10\ 000$ .
- Indéterminée : l'effet a déjà été décrit mais sa fréquence n'a pas pu être déterminée.

Ex : lorsqu'un effet indésirable est décrit pour la première fois dans la phase post-commercialisation (il n'a pas été décrit lors des essais cliniques)

Ce caractère attendu ou inattendu de l'alopecie a un impact certain sur la quantité et la qualité des notifications puisque le RCP est une des premières sources que le professionnel ou le patient consulte lorsque qu'il constate un effet supposé être lié à un médicament.

Pour compléter les informations données par le RCP, qui ne sont pas toujours à jour, des recherches ont été effectuées dans la **littérature** (revues de cas, méta-analyses, publications diverses,...) afin de savoir si l'effet indésirable est déjà décrit par ailleurs.

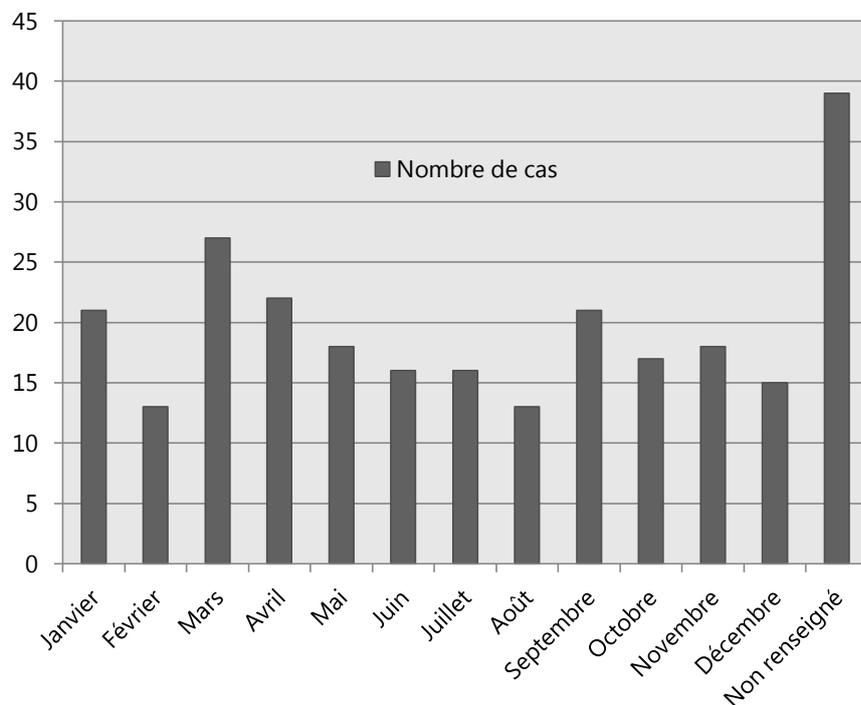
# Résultats

## 1. Profil général de l'étude

Entre janvier 2006 et décembre 2010, 121 708 observations (ou « cas ») ont été saisies dans la base française de pharmacovigilance. Parmi celles-ci, 439 sont concernées par une alopécie ce qui représente 0,36% du nombre total des observations. L'étude excluant les médicaments antinéoplasiques (172 cas) et les observations ininterprétables ou trop peu informatives (11 cas), il a finalement été retenu **256 cas d'alopécie** englobant **343 médicaments** suspects puisqu'il y a parfois plusieurs médicaments suspects pour un même cas. Au sein de tous ces cas, on retrouve 165 médicaments différents.

La figure suivante recense les mois de survenue des alopécies pour tous les cas de l'étude. La survenue d'alopécie ne semble pas être corrélée à une période de l'année plus qu'une autre.

Figure 7 : Mois de survenue des alopécies



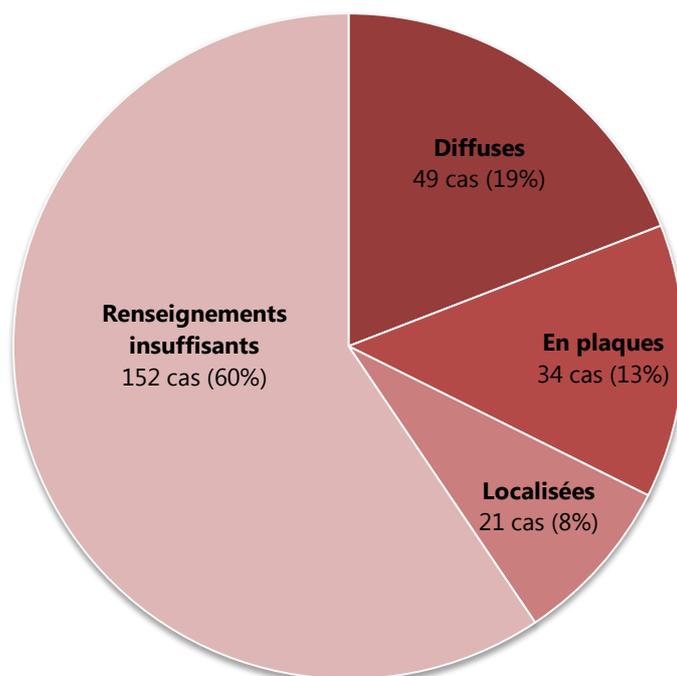
L'âge moyen des patients est de 43,5 ans et l'âge médian de 42,5 ans. **Les observations concernent en grande majorité le sexe féminin** : 211 femmes (82.4%) pour 45 hommes (17.6%).

## 2. Profil clinique

Parmi les 256 cas retenus, une majorité ne contient pas suffisamment de renseignements cliniques pour savoir si l'alopecie est diffuse ou localisée (152 cas concernés). Seulement 104 notifications sont suffisamment bien renseignées pour distinguer les alopecies diffuses (affectant l'ensemble du cuir chevelu et/ou la pilosité corporelle), les alopecies en plaque(s) bien délimitée(s) et les autres alopecies localisées (ex : cils/sourcils, vertex du cuir chevelu, zone affectée par une autre dermatose et sur laquelle se manifeste l'alopecie,...).

On dénombre 26 cas de pelade, tous types confondus. Un changement de couleur ou de texture du cheveu est observé dans 11 cas.

Figure 8 : Topographie des alopecies



## 3. Evolution

Le profil des évolutions des alopecies est répertorié dans le tableau ci-après. Pour 20% des observations, l'évolution est inconnue ou non renseignée. Une guérison ou un début de guérison a été observé dans 41 % des observations. Dans la majorité des cas (39%), le sujet n'est pas encore rétabli de l'alopecie. Pour cette catégorie, la majeure partie des observations concerne des alopecies pour lesquelles les médicaments suspects n'ont pas été arrêtés. Pour certaines, les médicaments ont été arrêtés mais le recul pour évaluer la guérison est insuffisant.

Les délais de régression/guérison après arrêt n'ont pas été enregistrés. Les données répertoriées dans les observations sont souvent insuffisantes pour déterminer avec exactitude ce délai (patient parfois perdu de vue, date d'arrêt incertaine,...). De plus, ces délais sont souvent longs et donc difficiles à établir précisément.

Figure 9 : évolution des alopécies selon l'exposition au(x) médicament(s)

	médicament(s) arrêté(s)	médicament(s) continué(s)	médicament(s) continué(s) mais à dose diminuée	non renseigné	total
guérison sans séquelles	51	7	1	2	61 soit 24%
guérison avec séquelles	5	1	0	0	6 soit 2%
guérison en cours	28	5	3	2	38 soit 15%
sujet non encore rétabli	29	55	2	14	100 soit 39%
évolution inconnue	-	-	-	-	51 soit 20%

## 4. Imputabilité

Les figures suivantes reprennent les scores d'imputabilité chronologiques ainsi que le nombre de médicaments suspects par cas.

Figure 11 : Nombre de suspects par cas

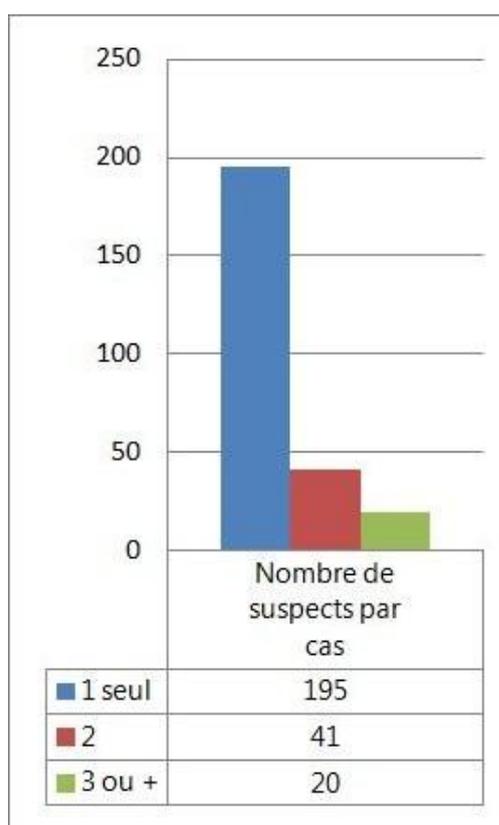
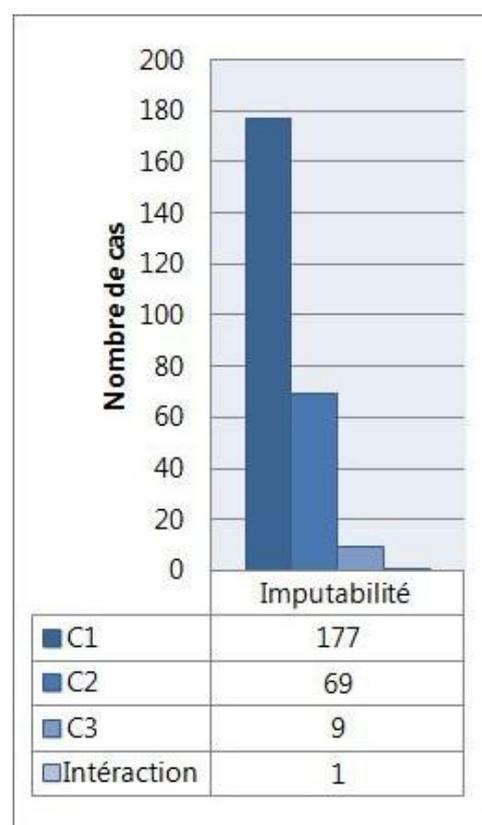


Figure 10 : Imputabilité chronologique globale



## 5. Profil médicamenteux

Pour rappel, nous commentons les alopécies uniquement pour les médicaments répondant à l'un ou l'autre des critères suivants :

- **Son imputabilité est supérieure ou égale à C2.**
- **Le médicament ou sa classe médicamenteuse est imputé(e) à au moins trois reprises dans toute l'étude** (toutes imputabilités confondues).

Cette sélection évince un total de 48 médicaments soit 14% du nombre total de médicaments concernés par l'étude.

### 5.1. Hiérarchie médicamenteuse

Parmi tous les médicaments classés suspects, les tableaux suivants recensent ceux qui reviennent les plus fréquemment. Les suspects sont classés par dénomination commune internationale (DCI) ou sont regroupés par classe thérapeutique, avec ou sans prise en compte du score d'imputabilité chronologique Cx.

Figure 12 : Classement des médicaments les plus cités en tant que suspects parmi toute l'étude (toutes imputabilités confondues)

Rang	DCI	Réurrence
1	acide valproïque	17
2	pravastatine	12
3	adalimumab	10
4	infiximab	9
5	rosuvastatine	8
6	atorvastatine	7
-	leflunomide	7
-	azathioprine	7
-	venlafaxine	7
7	emtricitabine	6
8	clonazépam	5
-	stérilet au levonorgestrel (MIRENA®)	5
-	peginterféron alfa-2a	5
-	lamotrigine	5
-	lévétiracétam	5
-	lithium	5
-	topiramate	5
-	tenofovir	5

Figure 13 : Classement des médicaments pour lesquels le score d'imputabilité chronologique est au minimum égal à C2

Rang	DCI	Réurrence
1	adalimumab	6
2	acide valproïque	5
-	pravastatine	5
3	atorvastatine	4
4	emtricitabine	3
-	azathioprine	3
5	oméprazole	2
-	rosuvastatine	2
-	ténofovir	2
-	infliximab	2
-	clonazépam	2
-	valpromide	2
-	venlafaxine	2

Figure 14 : Classes médicamenteuses les plus citées parmi toute l'étude (toutes imputabilités confondues)

Rang	Classe	Réurrence
1	Antiépileptiques	50
2	Antiviraux	32
3	Statines	29
4	Anti TNF $\alpha$	23
-	Antidépresseurs	23
5	Immunosuppresseurs	17
6	Vaccins	13
7	$\beta$ -bloquants	12
8	Interférons et apparentés	10

## 5.2. Revue médicamenteuse détaillée

Les tableaux suivants détaillent pour chaque médicament ou groupe de médicaments le nombre de cas retrouvés dans l'étude, leur imputabilité chronologique, la fréquence de l'effet dans le RCP et la présence ou non de cas décrits dans la littérature à notre connaissance (revue de cas, méta-analyses et publications diverses...). L'imputabilité est dite faible pour les « C1 », moyenne pour les « C2 » et élevée pour les « C3 ». La case est vide lorsque l'effet n'a jamais été décrit (effet inattendu).

<b>Antiépileptiques</b>				
Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>acide valproïque</b>	17	faible à moyenne	indéterminée	oui
<b>carbamazépine</b>	1	moyenne	très rare	oui
<b>clonazépam</b>	5	faible à moyenne	rare	oui
<b>divalproate de sodium</b>	3	faible à moyenne	indéterminée	oui
<b>gabapentine</b>	2	faible	indéterminée	oui
<b>lamotrigine</b>	5	faible		oui
<b>lévétiracétam</b>	5	faible à moyenne	peu fréquente	oui
<b>oxcarbazépine</b>	2	faible	fréquente	oui
<b>prégabaline</b>	1	faible		non
<b>topiramate</b>	5	faible à moyenne	fréquente	oui
<b>valpromide</b>	3	faible à moyenne	indéterminée	oui
<b>zonisamide</b>	1	moyenne		non

<b>Antiviraux</b>				
Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>abacavir</b>	1	faible		non
<b>atazanavir</b>	3	faible à moyenne	peu fréquente	oui
<b>darunavir</b>	2	faible à moyenne	peu fréquente	oui
<b>emtricitabine seule</b>	1	moyenne		non
<b>emtricitabine/tenofovir</b>	5	faible à moyenne		non
<b>enfuvirtide</b>	2	faible		non
<b>etravirine</b>	1	faible		non
<b>lamivudine</b>	1	faible	fréquente	oui
<b>raltégravir</b>	3	faible	peu fréquente	oui
<b>ribavirine /IFN <math>\alpha</math>-2a</b>	4	faible à moyenne	très fréquente	oui
<b>ritonavir</b>	3	faible à moyenne		oui
<b>tipranavir</b>	1	faible		non

**Hypocholestérolémiant**

Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>atorvastatine</b>	7	faible à élevée	peu fréquente	oui
<b>ezetimibe</b>	4	faible à moyenne		non
<b>pravastatine</b>	12	faible à élevée	peu fréquente	non
<b>rosuvastatine</b>	8	faible à élevée		non
<b>simvastatine</b>	2	faible	rare	non

**Anti TNF  $\alpha$** 

Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>adalimumab</b>	10	faible à moyenne	fréquente	oui
<b>certolizumab pegol</b>	2	faible	peu fréquente	oui
<b>etanercept</b>	2	faible à élevée		oui
<b>infliximab</b>	9	faible à moyenne	fréquente	oui

**Antidépresseurs et médicaments de l'humeur**

Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>agomélatine</b>	1	faible		non
<b>duloxétine</b>	2	faible à moyenne		non
<b>escitalopram</b>	4	faible à moyenne	peu fréquente	oui
<b>fluoxétine</b>	4	faible	peu fréquente	oui
<b>lithium</b>	5	faible	très rare	oui
<b>miansérine</b>	1	faible		?
<b>paroxétine</b>	2	faible		oui
<b>sertraline</b>	2	faible	peu fréquente	oui
<b>venlafaxine</b>	7	faible	peu fréquente	oui

**Immunosuppresseurs**

Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>abatcept</b>	1	faible	peu fréquente	non
<b>azathioprine</b>	7	faible à moyenne	rare	non
<b>efalizumab</b>	1	faible		non
<b>leflunomide</b>	7	faible	fréquente	oui
<b>mycophénolate mofetil</b>	1	faible	fréquente	oui

**Vaccins**

Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>Gardasil®</b>	4	faible à moyenne		non
<b>Pandemrix®</b>	2	faible à moyenne		oui
<b>Autres</b>	7	faible		variable

**β-bloquants**

Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>betaxolol</b>	1	faible		non
<b>bisoprolol</b>	4	faible à moyenne	très rare	non
<b>néбиволол</b>	2	faible		non
<b>propranolol</b>	4	faible	rare	oui
<b>timolol</b>	1	moyenne	indéterminée	oui

**Interférons et apparentés**

Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>glatiramère</b>	3	faible		oui
<b>interféron α-2a/ribavirine</b>	4	faible à moyenne	très fréquente	oui
<b>interféron α-2a seul</b>	1	faible	?	?
<b>interféron β-1a</b>	2	faible à élevée	indéterminée	oui

**Médicaments de l'hémostase**

Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>acenocoumarol</b>	3	faible	rare	oui
<b>aspirine</b>	2	faible		non
<b>clopidogrel</b>	1	faible		non
<b>dypiridamole</b>	1	moyenne		non
<b>fluidione</b>	3	faible	rare	oui
<b>warfarine</b>	2	faible à moyenne	rare	oui

**Antiparkinsoniens**

Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>amantadine</b>	1	élevée		non sauf surdosage
<b>rasagiline</b>	1	faible		non
<b>ropinirole</b>	2	faible		oui

<b>Anti-infectieux</b>				
Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>antituberculeux</b> ( <i>non dissociables</i> )	4	faible à moyenne		variable
<b>doxycycline</b>	1	moyenne		non
<b>fluconazole</b>	2	faible à moyenne	indéterminée	oui
<b>itraconazole</b>	1	faible	très rare	oui
<b>kétoconazole</b>	1	faible	très rare	oui
<b>levofloxacine</b>	1	élevée		non
<b>perméthrine</b> (lotion)	1	moyenne		non
<b>terbinafine</b>	1	moyenne	indéterminée	oui
<b>voriconazole</b>	1	moyenne	fréquente	non

<b>Anti-inflammatoires</b>				
Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>diclofenac/misoprostol</b>	1	faible	indéterminée	non
<b>hydrocortisone</b>	1	faible		non
<b>indométacine</b>	1	moyenne	indéterminée	oui
<b>kétoprofène</b>	1	moyenne	indéterminée	oui
<b>prednis(ol)one</b>	5	faible		non

<b>Contraceptifs</b>				
Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>desogestrel</b>	1	moyenne	peu fréquente	oui
<b>etonogestrel</b> (implant)	1	faible	fréquente	oui
<b>levonorgestrel</b> (stérilet)	5	faible à moyenne	peu fréquente	oui

<b>Anti-aromatases</b>				
Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>anastrozole</b>	3	faible à moyenne	fréquente	oui
<b>exemestane</b>	1	faible	fréquente	oui
<b>létozole</b>	1	faible	fréquente	oui

<b>Autres</b>				
Identité	Nombre	Imputabilité	Fréquence dans le RCP	Littérature
<b>acitrétine</b>	1	moyenne	fréquente	oui
<b>amiodarone</b>	1	moyenne	très rare	oui
<b>captopril</b>	1	faible	fréquente	oui
<b>colchicine</b>	1	élevée	si surdosage	oui
<b>eflornithine</b>	1	moyenne	fréquente	non
<b>hydroxychloroquine</b>	2	faible à moyenne	indéterminée	non
<b>imiquimod</b>	1	moyenne		oui
<b>lanthane carbonate</b>	1	moyenne	peu fréquente	non
<b>metformine</b>	1	élevée		non
<b>octréotide</b>	1	moyenne	rare	oui
<b>olmésartan/amlodipine</b>	1	moyenne	rare/très rare	non
<b>omalizumab</b>	1	élevée	indéterminée	non
<b>(es)omeprazole</b>	4	faible à moyenne	rare	non
<b>périndopril</b>	2	faible		non
<b>ranélate de strontium</b>	3	faible	indéterminée	oui
<b>thiamazole</b>	1	moyenne	très rare	oui
<i>Tinospora crispa</i> (extrait)	1	moyenne		non
<b>triptoréline</b>	1	faible	indéterminée	oui

# Discussion

## 1. Qualité des données

### 1.1. Aspect des alopécies

Les critères déterminants pour décrire une alopécie sont :

- la quantité de cheveux ou de poils perdus
- sa topographie : atteint-elle l'ensemble du cuir chevelu, est-elle localisée sur certaines zones ?
- l'aspect des lésions : la racine du cheveu est-elle touchée, le cheveu est-il dystrophique, y'a-t-il un changement de couleur ou de texture du cheveu ?
- la présence ou non d'autres atteintes dermatologiques : eczéma, prurit,...

La quantité de cheveux perdus est rarement renseignée. Seuls certains adjectifs comme « importante », « majeure », « modérée » ou encore « minime » sont utilisés mais leur interprétation est très subjective. Même si une perte de cheveux est effectivement difficile à évaluer quantitativement, l'alopécie pourrait être exprimée en pourcentage de perte par rapport à la chevelure initiale.

La topographie est aussi très rarement stipulée. Seulement 104 notifications sont suffisamment bien renseignées pour distinguer les alopécies diffuses, les alopécies en plaque(s) bien délimitée(s) et les autres alopécies localisées. Le simple code « alopécie » sans aucun autre détail est souvent retrouvé. Même si on peut imaginer qu'une alopécie « de base » est une alopécie diffuse dans l'esprit des notificateurs, on ne peut en être certain, ce qui rend l'interprétation de la topographie très compliquée. L'aspect des lésions et la présence ou non d'autres atteintes dermatologiques sont beaucoup plus fréquemment renseignés, notamment dans les cas où un avis de dermatologue est demandé (ex : pelade).

### 1.2. Chronologie de l'effet indésirable

Les alopécies sont des effets indésirables difficiles à suivre. Elles sont relativement chroniques car elles apparaissent en plusieurs jours ou mois et régressent dans des délais généralement encore plus longs.

Les délais de survenue sont assez bien renseignés puisqu'ils sont totalement inconnus pour moins de 8% des médicaments. Pour autant, ils ne sont pas toujours connus précisément. Parfois ils sont

uniquement donnés dans des termes non chiffrés (ex : « depuis l'instauration » ou « dans les suites de »). Le délai de survenue est parfois chiffré mais sans l'être de manière précise (ex : « plusieurs mois », « moins de 2 mois »). En conséquence, même pour les classes de médicaments bien représentées, il n'est pas possible de calculer de délai de survenue moyen. Ces observations ne s'expliquent pas par un mauvais travail des centres de pharmacovigilance mais plutôt par la difficulté de repérer les alopécies qui sont très rarement d'apparition brutale.

D'un autre côté, les délais de guérison longs impliquent un suivi à long terme et il n'est pas toujours possible pour les centres de pharmacovigilance de prendre des nouvelles du patient plusieurs mois voire années après la première enquête. Les dates d'arrêt sont parfois incertaines ou imprécises et il arrive fréquemment que le(s) médicament(s) suspect(s) ne soi(en)t pas arrêté(s) soit parce que le bénéfice du traitement est supérieur à la gravité de l'effet indésirable, soit parce que la responsabilité du traitement est incertaine. De plus, la guérison est très progressive. Il est ainsi difficile d'établir précisément à partir de quel moment elle débute.

Pour toutes ces raisons, les délais de survenue et de régression des alopécies n'ont pu être commentés.

## 1.3. Imputabilité

Le fait que les délais de survenue et de guérison soient longs et peu renseignés explique la forte proportion de cas chronologiquement imputés « C1 ».

L'imputabilité globale est en général faible. Cette réalité est tout d'abord illustrée par la forte proportion de cas où plusieurs médicaments sont classés « suspects » (24%). D'autre part, les critères sémiologiques ne peuvent être interprétés (**voir Méthode**). Enfin, on remarque que dans un nombre certain de déclarations, il n'y a pas de réel argument en faveur d'une responsabilité du médicament. Lorsqu'aucune autre cause n'a été trouvée, l'enquêteur étudie d'autant plus facilement l'hypothèse d'une origine médicamenteuse de l'alopécie, notamment lorsque l'effet est déjà décrit dans la bibliographie. C'est donc la présence de plusieurs cas pour un même médicament qui doit faire évoquer son éventuelle responsabilité dans la genèse de l'alopécie.

## 1.4. Posologies

Les posologies ont été enregistrées dans l'espoir de démontrer une éventuelle dose-dépendance dans les alopécies. Celles-ci n'ont cependant pas pu être interprétées. Pour 100 des 343 médicaments, la posologie n'a pas été renseignée dans la déclaration de pharmacovigilance. De plus, le faible nombre de cas par classe médicamenteuse où la posologie est précisément renseignée rend délicate toute conclusion.

## 2. Pronostic

Dans la majorité des cas (39%), le sujet n'est pas encore rétabli de l'alopécie et pour 20% des observations, l'évolution est inconnue ou non renseignée. Il est donc difficile de se prononcer sur le pronostic, même s'il est souvent bon. En effet dans seulement 11% des cas, le sujet n'est pas encore rétabli malgré l'arrêt du traitement, avec dans ce pourcentage une part non négligeable de cas où le recul est insuffisant pour évaluer la guérison.

On remarque par ailleurs qu'un pronostic favorable n'est pas toujours corrélé à un arrêt du médicament. En effet, on remarque quelques observations (au nombre de 13) pour lesquelles on observe une guérison ou un début de guérison alors que les médicaments suspects n'ont pas été arrêtés.

## 3. Une prédominance féminine

Les cas de l'étude concernent en grande majorité le sexe féminin (82.4%). Cette susceptibilité féminine est aussi décrite par Karin Hedenmalm et *al.* pour les alopécies sous antidépresseurs (26). Les femmes ont tendance à porter plus d'attention à leur chevelure et un effluvium est plus facilement repérable lorsque les cheveux sont longs.

Par ailleurs, le post-partum est un facteur de risque d'alopécie certain. La ménopause peut aussi l'être puisqu'elle est à l'origine d'une diminution de la densité folliculaire avec appauvrissement en mélanocytes fonctionnels. Les cheveux ont tendance à dépigmenter et leur croissance est freinée (27). Chez des femmes prédisposées, la ménopause peut également aggraver une alopécie androgénétique (28). D'autres facteurs de risque d'alopécie comme la carence martiale, les dysthyroïdies ou encore les carences nutritionnelles sont prédominants dans le sexe féminin.

Pour autant, la possibilité que les femmes présentent un plus grand risque d'alopécie médicamenteuse que les hommes doit être étudiée plus spécifiquement. Les résultats de l'étude restent une simple observation.

## 4. Etude des médicaments

Les alopécies peuvent rarement être expliquées par le mode d'action du médicament en lui-même. Hormis les chimiothérapies pour lesquelles on explique l'alopécie par l'activité toxique exercée sur la cellule à division rapide qu'est le poil, très peu de médicaments à usage courant ont une activité à laquelle il est possible de corrélérer une toxicité évidente sur le cycle pilaire. En définitive, les atteintes des phanères secondaires aux médicaments sont mal connues dans leurs origines.

## Alopécies attendues au vu du mode d'action du médicament

Dans ce registre, on note un cas de dépilation des sourcils, des aisselles et du pubis survenant un mois après l'instauration d'**acitrétine**, analogue aromatique de synthèse de l'acide rétinoïque. Les rétinoïdes sont connus pour raccourcir la phase télogène en provoquant une séparation prématurée du poil de son follicule (21). Le délai d'un mois est compatible avec cette éventualité. On recense aussi une alopécie suite à l'application d'une crème à base d'**eflornithine**, utilisée dans le traitement de l'hirsutisme. L'eflornithine inhibe de façon irréversible l'ornithine décarboxylase, enzyme participant à la production du poil par le follicule pileux.

On répertorie également un cas de surdosage en **colchicine** qui a déclenché une alopécie diffuse au 13<sup>ème</sup> jour. Le RCP du produit ne fait état d'alopécie qu'en cas de surdosage (elle apparaîtrait le 10<sup>ème</sup> jour). La colchicine à haute dose est connue pour son activité antimitotique. Les manifestations toxiques ont lieu dans les tissus à haute activité mitotique, dont font partie les follicules pileux. L'alopécie débute généralement par le crâne mais peut atteindre les aisselles, le tronc, les extrémités et le pubis (29).

## Anti-aromatases

L'alopécie est un effet secondaire fréquent des médicaments inhibiteurs de l'aromatase, enzyme participant à la synthèse des œstrogènes. Cet effet est plausible au vu de l'influence positive des œstrogènes sur le développement capillaire. Il a été montré que ces derniers raccourcissent la phase télogène et allongent la phase anagène du cuir chevelu humain (30). Dans l'étude, 5 cas d'alopécie sont attribués à la prise d'**anastrozole**, d'**exemestane** ou de **létrozole**. L'allure est préférentiellement diffuse et les délais de survenue sont très variables. Dans le même ordre, un cas d'alopécie diffuse avec chute des poils pubiens chez une fille de 9 ans sous **triptoréline** comme traitement de la puberté précoce n'est pas vraiment surprenant. La triptoréline est un analogue de la GnRH dont l'administration a pour conséquence la mise au repos de la fonction ovarienne.

## Contraceptifs à base de progestatifs

Les contraceptifs à base de progestatifs sont eux aussi connus pour engendrer des alopécies. L'étude recense 5 cas d'alopécie survenant suite à la pose de **dispositifs intra-utérins (DIU) au levonorgestrel**. Cet effet indésirable a une fréquence estimée entre 0,1% et 1% dans le RCP du produit. Une étude de pharmacovigilance néozélandaise suggère que l'incidence de cet effet est certainement sous-estimée (31). Ses conclusions sont issues de la comparaison des données de sa base nationale à celles d'une étude de grande ampleur menée en Finlande sur près de 18 000 femmes utilisant un DIU au levonorgestrel et qui relate une fréquence de chute de cheveu de 15.7% (32). Pour deux déclarations, il est observé une alopécie de type androgénétique dans les semaines ou mois suivant la mise en place du dispositif intra-utérin. L'induction d'alopécie de ce type est plausible au vu de la composante androgénique du levonorgestrel. D'autres cas impliquent cependant des contraceptifs à base de progestatifs dans des alopécies diffuses survenant 4 à 8 semaines après l'instauration du traitement (4 cas concernés). Pour ces cas, la composante androgénique du contraceptif ne peut expliquer l'alopécie. L'alopécie sous DIU ou implants au levonorgestrel pourrait être liée à un taux circulant d'œstrogènes abaissé chez certaines femmes (33).

L'alopécie sous progestatif n'est donc pas encore clairement expliquée. Il est admissible qu'une alopécie de type androgénétique puisse survenir chez des femmes génétiquement prédisposées (34). Pour les autres, les déclarations sont à interpréter avec prudence. D'autant que l'ancien moyen de contraception de la patiente n'est jamais renseigné. Or, l'interruption d'un contraceptif contenant un œstrogène est fréquemment suivie d'un effluvium télogène. En effet, les œstrogènes ont la propriété d'allonger la phase anagène et ainsi de synchroniser les cycles d'un grand nombre de cheveux. Ce phénomène est suivi par l'entrée en phase télogène d'une large proportion de cheveux lors de l'interruption de la contraception (35).

## Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

En ce qui concerne les IEC, l'alopécie est considérée comme un effet de classe. Sa fréquence (mentionnée au sein des RCP) varie selon les molécules. Elle est parfois fréquente (ex : **captopril**) mais n'a parfois jamais été recensée (ex : **périndopril**). Les données publiées dans la littérature à ce sujet sont rares et anciennes. Les IEC sont des médicaments courants et aucun cas probant n'est recensé dans l'étude. La seule piste pouvant expliquer une alopécie est en lien avec la carence en zinc que l'utilisation chronique d'IEC peut induire (36). Bien que les mécanismes de l'influence du zinc sur le follicule pileux soient inconnus, la carence en zinc est un facteur de risque d'alopécie avérée (37).

## Interférons et autres immunomodulateurs

Les interférons sont parmi les médicaments, cytotoxiques exclus, qui déclenchent le plus fréquemment une alopécie. Plus de 50% des patients traités par interféron seraient atteints (21). L'interféron  $\alpha$  semble être le plus pourvoyeur mais l'expérience clinique, bien que limitée, suggère une proportion équivalente d'alopécies avec les interférons  $\beta$  et  $\gamma$ .

Dans l'étude, on retrouve deux cas d'alopécie sous **interféron  $\beta$  1a**, dont un très probant avec un triple rechallenge positif (reprise du médicament déclenchant à nouveau l'effet indésirable) et une guérison lors de chaque arrêt. L'influence négative de l'interféron  $\beta$  sur la croissance capillaire est connue. Secréte par les cellules de la papille dermique, il exerce un rétrocontrôle négatif sur le développement de la gaine externe du cheveu (38).

L'autre interféron concerné dans l'étude est le **peg-interféron  $\alpha$  2a**, imputé à 5 reprises. En revanche, les cas sont moins probants puisque les alopécies sont d'allure très variable et que par 4 fois ce dernier est imputé avec le même score que le ribavirine, co-traitement de l'hépatite C.

Un autre immunomodulateur, le **glatiramère**, est imputé dans 3 cas d'alopécies survenant moins de 2 mois après son introduction. Bien qu'apparenté aux interférons, l'alopécie n'est pas répertoriée dans le RCP de cet immunostimulant. Seuls quelques écrits le signalent comme possible pourvoyeur d'alopécies (35).

On remarque une certaine homogénéité dans les délais de survenue, qui varient de quelques semaines à quelques mois pour la quasi-totalité. Les examens du cheveu (trichogramme et test à la traction) chez des patients traités au long cours par l'interféron alpha-2b recombinant évoquent un effluvium de type télogène (39), hypothèse en accord avec les résultats observés ici. On observe par ailleurs plusieurs cas (un cas sous interféron  $\beta$  1a et deux cas sous glatiramère) où la **texture du cheveu est modifiée** (cheveux secs, fins et/ou cassants). Il est connu que l'interféron  $\alpha$  peut rendre les cheveux grisonnants, secs ou raides (35). Cette forte proportion de cas laisse suggérer que l'effet est bien relié aux interférons malgré qu'il ne soit pas mentionné dans les RCP.

## Anti TNF $\alpha$

Les anti-TNF  $\alpha$  sont une des classes qui revient le plus fréquemment dans l'étude (4<sup>ème</sup> rang). On recense 23 cas d'alopécies incriminant surtout **adalimumab** et **infliximab** (respectivement 10 et 9 cas). Les autres molécules impliquées sont l'**etanercept** et le **certolizumab pegol** (2 cas chacun).

Les alopécies sous anti TNF  $\alpha$  ont un profil clinique assez différent de ceux que l'on peut observer pour la majorité des autres médicaments. Sur les 23 cas, on recense en effet 8 cas apparentés à une pelade, 6 cas où l'alopécie se développe sur une lésion de type psoriasis ainsi qu'un cas d'alopécie cicatricielle post-folliculite. Le restant des alopécies sont très souvent d'allure non renseignée ce qui fait qu'il y a au final très peu d'alopécies diffuses *stricto sensu*. On remarque aussi une proportion élevée de scores d'imputabilité chronologique forts (1 « C3 » et 8 « C2 »).

L'alopécie est un effet indésirable inattendu pour l'etanercept. Or, l'étude recense un cas d'alopécie très probant imputé « C3 » chez une femme de 49 ans suite à la prise d'etanercept. Malheureusement, le dossier est succinct et ne donne ni le délai de survenue ni l'allure clinique. Bien que seul, ce cas est un argument en faveur de la responsabilité du médicament même si une association fortuite ne peut être écartée.

### Pelade sous anti TNF $\alpha$

La pelade est un effet indésirable inattendu pour tous les anti TNF  $\alpha$ . L'étude recense 3 cas de pelade sous infliximab et 5 cas de pelade sous adalimumab. Tous sont probants avec un seul médicament suspect pour chaque cas et des scores d'imputabilité chronologiques relativement forts (5 C2 pour 3 C1). Une publication datant de 2010 décrit une série de neuf cas de pelade survenus au cours de traitements par anti-TNF  $\alpha$  (adalimumab dans huit cas et etanercept dans un cas) dans un délai moyen de quatre mois (extrêmes : six semaines à huit mois) (40). Pour l'étude, le délai moyen est d'environ six mois (extrêmes : un mois à dix-huit mois). Sept déclarations sur huit insistent sur le caractère sévère de l'alopécie. On retrouve en effet deux pelades décalvantes, une pelade totale et une pelade universelle. On retrouve trace de cette observation dans la publication précédemment citée : elle recense quatre pelades universelles et deux pelades en plaques atteignant plus de 60 % du cuir chevelu (40). A l'inverse, les pelades survenant dans la population générale seraient le plus souvent des pelades en plaques peu sévères, se limitant à quelques plaques éparses (41) (42).

D'autres cas similaires sont retrouvés dans la littérature. *Le Bidre et al.* décrivent 17 autres cas survenant avec l'adalimumab, l'infliximab et l'etanercept. Ils évoquent une probable sous-notification des cas (40), ce qui conforte l'hypothèse que la pelade puisse être un effet indésirable des anti TNF  $\alpha$ .

Figure 15 : Pelade universelle sous traitement par adalimumab (40)



Figure 16 : pelade en plaques de la barbe sous traitement par adalimumab (40)



Le rôle des anti-TNF  $\alpha$  dans la survenue de pelade n'est pas clairement expliqué. La physiologie suggèrerait plutôt un effet bénéfique des anti-TNF  $\alpha$ . In vitro en effet, le TNF  $\alpha$ , qui est un important inhibiteur de prolifération (43), inhibe la pousse des cheveux. De même, les souris génétiquement déficientes en TNF ne présentent pas d'anomalie phénotypique cutanée ou pileuse, ce qui suggère également un effet positif des anti-TNF sur la croissance pileuse (11). L'activation des lymphocytes T auto-réactifs par les anti-TNF alpha pourrait induire des réactions auto-immunes et cellulaires à l'origine des pelades (44). La survenue de pelades au cours de traitement par anti-TNF  $\alpha$  pourrait être interprétée comme un nouvel effet paradoxal de ces molécules, au même titre que le psoriasis cutané décrit ci après.

### Alopécies psoriasiformes et anti TNF $\alpha$

Le développement de lésions de psoriasis (ou psoriasiformes) de novo ou l'exacerbation d'un psoriasis ancien sous anti-TNF- $\alpha$  sont rapportés de plus en plus fréquemment dans la littérature (45). Tous les anti-TNF- $\alpha$  sont concernés (46). Ces effets sont également bien décrits au sein des RCP. Les lésions, qui peuvent engendrer une alopécie, apparaissent entre quelques jours après l'introduction de la molécule jusqu'à 48 mois après (47), mais le plus souvent de façon précoce entre 1 et 3 mois après l'initiation du traitement (48). Dans l'étude, on recense 6 cas d'alopécie dans ce registre dont trois sous infliximab, deux sous adalimumab et un sous certolizumab pegol. Ils touchent tous des femmes. L'allure est tantôt diffuse (3 cas), tantôt en plaques (3 cas). Les cas sont probants : pas d'autre traitement suspect concomitant, imputabilités chronologiques très évocatrices dans 3 cas sur 6. Les délais de survenue se conforment à ceux décrits plus hauts. Ils s'échelonnent entre 2 mois et 36 mois mais surviennent de préférence précocement (4 cas sur 6 apparaissant entre 2 et 4 mois après l'introduction du traitement).

*Figure 18 : atteinte du cuir chevelu chez une patiente traitée par etanercept (45)*



*Figure 17 : atteinte du cuir chevelu chez une patiente traitée par adalimumab (45)*



## Immunosuppresseurs

L'étude décrit 7 cas d'alopécie chez des patientes traitées par **leflunomide** survenant généralement 1 à 3 mois après l'introduction du traitement. Les alopécies sont d'allure variable, préférentiellement diffuses. Cet effet indésirable est bien décrit avec le médicament. Il surviendrait chez 10% à 16% des patients traités par leflunomide pour une polyarthrite rhumatoïde (49). Le RCP décrit une « fréquente accentuation de la chute naturelle des cheveux ». Malgré le nombre conséquent de cas retrouvés dans l'étude, l'alopécie reste un effet indésirable encore mal décrit avec le leflunomide, d'autant que pour tous, l'imputabilité est faible.

Un autre immunosuppresseur, l'**azathioprine**, est impliqué à 7 reprises dans l'étude. La majorité des déclarations plaident en faveur d'une responsabilité du médicament (3 sont imputés C2). L'allure clinique de l'alopécie est variable. Il est mentionné dans le RCP que l'alopécie peut survenir à une fréquence rare chez certains patients traités par l'azathioprine associée à d'autres agents immunosuppresseurs, et que la résolution de celle-ci est généralement spontanée. Il n'est pas relaté de cas d'alopécies dans la littérature à notre connaissance. Au vu des résultats que nous rapportons, la responsabilité de l'azathioprine doit être étudiée devant toute alopécie médicamenteuse. Les autres cas impliquant des immunosuppresseurs ne seront pas commentés car ils sont trop peu nombreux ou peu probants.

## Hypocholestérolémians

Vingt-neuf alopécies sous **statines** sont décrites dans l'étude. Les statines occupent ainsi le 3<sup>ème</sup> rang des classes les plus citées (8% du total de médicaments). On recense 12 cas sous **pravastatine**, 8 sous **rosuvastatine**, 7 sous **atorvastatine** et 2 avec la **simvastatine**. Aucune alopécie sous fibrate n'est décrite. Les alopécies sont préférentiellement diffuses mais peuvent être en plaques (3 cas). Un seul cas de pelade est observé. Elles surviennent entre 15 jours et 6 mois après l'introduction du traitement dans la grande majorité des cas.

D'un point de vue imputabilité, les éléments du dossier sont souvent en faveur d'une responsabilité de la statine dans l'alopécie. On recense 10 cas où le score d'imputabilité chronologique est au moins égal à C2. De plus, cette responsabilité est très rarement partagée avec d'autres médicaments. Parmi les cas marquants, on note une récurrence de chute de cheveux chez une femme de 61 ans apparaissant 7 jours après la prise de rosuvastatine (le même effet avait été observé avec ce même traitement un an auparavant). Un cas étonnant relate une importante chute de cheveux sous une spécialité générique de la pravastatine. Par deux fois, l'effet se manifeste sous la spécialité générique alors qu'il régresse sous la spécialité princeps !

Pour résoudre le problème, le changement de molécule (« switch ») est parfois fructueux. On relate cependant un cas d'alopécie croisée entre la rosuvastatine et l'atorvastatine, les deux médicaments causant successivement une alopécie. Le « switch » est même parfois à l'origine de l'alopécie (2 cas concernés).

L'alopécie est un effet indésirable décrit (RCP) pour la simvastatine, l'atorvastatine et la pravastatine (rare à peu fréquent). Il n'est en revanche pas décrit avec la rosuvastatine. Les résultats obtenus ici (8 cas dont un C3 et un C2) plaident en faveur d'une intégration de l'effet indésirable dans le RCP de cette molécule.

L'**ezetimibe** est impliqué à 4 reprises dans des alopécies. Un cas imputé C2 décrit une alopécie faisant suite à une toxidermie cutanée eczématiforme et apparaissant sur le torse, les bras et les cuisses quatre mois après la mise en route du traitement. Ce genre d'effet n'apparaît pas dans le RCP. Pour

autant, l'ézetimibe est souvent co-prescrit avec les statines (3 cas sur 4 dans l'étude) et il est donc difficile de se prononcer sur son éventuelle responsabilité dans la survenue d'alopécies.

Le cholestérol est un composant des lipides cellulaires et un métabolisme normal semble nécessaire à la structuration de l'épiderme. Ainsi, tout agent intervenant dans la synthèse du cholestérol pourrait modifier la kératinisation (50). Dans la littérature, on retrouve des cas sporadiques d'alopécies sous statines. Une chute de cheveu progressive a été observée chez une femme de 38 ans six semaines après la mise en route d'un traitement par atorvastatine (51). Les symptômes ont régressé à l'arrêt et sont réapparus 2 semaines après la seconde exposition au médicament. Ont aussi été relatés des alopécies sous fibrates (clofibrate, bezafibrate, fenofibrate) ainsi que sous lovastatine (5), la plus ancienne des statines, jamais commercialisée en France. Mais toutes ces données sont assez anciennes et l'effet reste peu documenté. Le grand nombre de cas impliquant des hypocholestérolémiants dans l'étude apporte donc d'intéressantes données.

## Anti-ulcéreux gastriques

L'**oméprazole** ou son énantiomère l'**esomeprazole** sont impliqués dans 4 cas d'alopécies d'allure diffuse. On ne trouve pas trace de réactions similaires dans la littérature. Selon le RCP, l'alopécie est décrite à une fréquence rare pour ces deux **inhibiteurs de la pompe à proton** (IPP). L'implication de ces médicaments couramment prescrits dans le développement d'alopécie reste douteuse (pas de cas vraiment probant dans l'étude). Par ailleurs, des alopécies sous antihistaminiques H<sub>2</sub> ont déjà été décrites par certains auteurs (5) (52). Bien que beaucoup moins prescrits ces dernières années en France, on retrouve dans l'étude deux cas de chute de cheveux suite à l'utilisation de **ranitidine**, tous deux d'imputabilité faible.

## B-bloquants

L'alopécie sous  $\beta$ -bloquant est un effet rare à très rare. Elle a déjà été décrite dans la littérature avec certains  $\beta$ -bloquants per os comme le metoprolol (53), le propranolol (54), l'acébutolol, le labétalol, l'atenolol ou encore le pindolol (5). Elle a également été décrite avec des  $\beta$ -bloquants utilisés en collyre (55). L'étude rapporte 12 cas d'alopécie impliquant principalement le **propranolol** et le **bisoprolol** (4 cas chacun). On observe aussi une alopécie survenant 7 jours après la mise en route d'un traitement par **collyre à base de timolol**. L'effet a régressé une semaine après l'arrêt du collyre.

L'allure des alopécies est très variable. Elles surviennent souvent alors que le  $\beta$ -bloquant est introduit depuis longtemps (mois voire années). Dans 50% des cas, le  $\beta$ -bloquant n'est pas le seul médicament suspect. Hormis l'alopécie sous timolol, les données recueillies dans l'étude ne sont pas très probantes. Leur nombre laisse cependant suggérer que l'alopécie est bien un effet possible des  $\beta$ -bloquants.

## Médicaments de l'hémostase

On recense 8 cas d'alopécies avec les **anti-vitamine-K** (AVK). Ils impliquent la **fluidione**, l'**acenocoumarol** et la **warfarine**. L'alopécie survient généralement dans un délai inférieur à 3 mois après l'introduction du médicament. L'allure semble plutôt diffuse même s'il manque souvent des renseignements cliniques dans les déclarations. L'alopécie est décrite dans la littérature pour les AVK.

L'anticoagulant accélérerait la phase télogène (56) et l'effluvium surviendrait notamment chez les patients traités par un dosage fort (21). Chez un patient, on retrouve effectivement un dosage de warfarine paraissant élevé (19 mg/jour pour des doses habituelles de 5 mg/jour). Les travaux de *Tetsuhiko Nagao et al.* sur l'efficacité du coenzyme Q10 dans le traitement d'alopécies induite par la warfarine suggèrent que réduire l'International Normalized Ratio (INR) pourrait stopper la chute de cheveux (57). Les prochaines études pourraient prendre en compte ce paramètre bien connu des patients sous AVK.

L'alopécie est un effet non décrit pour les antiagrégants plaquettaires. Seule l'alopécie sévère observée 9 jours après l'administration intraveineuse de **dipyridamole** peut être relevée. Les trois autres cas, qui concernent aspirine et clopidogrel, sont très peu probants.

## Anti-inflammatoires

On retrouve quelques cas impliquant des **corticoïdes (prednisone, prednisolone et hydrocortisone)**. La plupart ne sont pas probants. On relève cependant un cas particulier. Celui-ci met en jeu une interaction entre un antifongique azolé et la prednisolone entraînant un dérèglement de la glande corticosurrénale. Cette interaction engendre une alopécie diffuse avec une modification de la texture des cheveux (passant de raides à frisés), une hypertrichose du visage et des ongles cassants. L'alopécie est un effet inattendu des corticoïdes (RCP) et aucun cas n'est décrit dans la littérature. Pour autant, ceux retrouvés dans l'étude ne bousculent pas les certitudes sur le sujet.

Trois cas impliquent des **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**. On retrouve notamment une importante chute de cheveux survenant deux jours après l'injection de **kétoprofène** par voie intramusculaire, effet qui régressera rapidement à l'arrêt du traitement. Un autre cas plausible met en exergue une alopécie diffuse progressive dans les mois qui suivent la mise en route d'un traitement par **indométacine** et oméprazole. Cet effet est répertorié (fréquence indéterminée) dans le RCP et quelques cas de la littérature décrivent des alopécies avec ces deux traitements (5). Les alopécies sous AINS restent donc sporadiques.

## Antirétroviraux

L'infection par le VIH est elle-même un facteur de risque d'alopécie. Les problèmes capillaires peuvent être causés par des infections locales ou systémiques, des troubles immunologiques (dermite séborrhéique, dermite psoriasiforme, production massive de cytokines induisant un stress oxydatif), des troubles endocriniens (dysthyroïdies, troubles de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien), ou des carences nutritionnelles qui peuvent survenir au décours de la maladie. Cliniquement, les changements cutanés les plus caractéristiques observés chez les patients sont l'allongement des cils et la chute de cheveux à laquelle peut s'ajouter un défrisage dans les derniers stades de la maladie (58). L'effluvium serait de type télogène (58) (59).

La responsabilité éventuelle des traitements est donc difficile à établir tant la pathologie elle-même semble susceptible de déclencher des alopécies. La tâche est également compliquée par le fait que les traitements du VIH sont rarement des monothérapies. *Manuel Almagro et al.* plaident en faveur d'une origine multifactorielle des alopécies observées chez les patients atteints du VIH (59).

L'antirétroviral le plus fréquemment à l'origine d'alopécies (RCP) est la **lamivudine**. *Ignatius W. Fong* répertorie cinq cas de chute de cheveux diffuse et modérée dans les 2 mois suivant la prise de cet inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (60). Des alopécies sont aussi décrites sous

**inhibiteurs de protéase** comme saquinavir, indinavir, lopinavir, ritonavir ou atazanavir. Dans la plupart des cas, l'effet est rapidement réversible avec une repousse 6 à 8 semaines après l'arrêt des médicaments (61) (62) (63) (64) (65). Les inhibiteurs de protéase induiraient une altération du métabolisme des rétinoïdes (62).

Au sein de l'étude, 28 antirétroviraux sont impliqués dans 12 cas d'alopécies. Onze molécules sont concernées. L'**emtricitabine** (6 cas), le **tenofovir** (5 cas), le **ritonavir** l'**atazanavir**, le **raltégravir** (3 cas), le **darunavir** et l'**enfuvirtide** (2 cas) sont cités à plusieurs reprises. Les alopécies impliquent 11 femmes et un homme. Hormis 2 cas d'alopécies en plaques, l'effluvium semble atteindre toute la chevelure. Le plus souvent, plusieurs médicaments sont classés suspects pour un même cas (souvent d'autres antirétroviraux), ce qui complique le travail de pharmacovigilance et peut expliquer pourquoi deux tiers des alopécies sont imputées « C1 ». On recense 4 alopécies chronologiquement probantes pour lesquelles le remplacement de l'antirétroviral par un autre permet de résoudre l'alopécie. On remarque que l'**emtricitabine** est impliquée dans 3 cas sur 4, dont un où elle est le seul médicament suspect. Ni le RCP, ni la littérature ne relèvent de cas d'alopécies avec ce médicament. L'effet n'est d'ailleurs pas décrit dans le RCP pour plus de la moitié des médicaments impliqués dans l'étude. Notre revue de la base de pharmacovigilance française apporte donc un certain nombre de données qui confortent ou complètent celles déjà observées. L'origine médicamenteuse de l'alopécie chez les sujets atteints du VIH est donc une hypothèse à étudier.

La **ribavirine** est indiquée en association avec l'interféron  $\alpha$  2a dans le traitement de l'hépatite C. Elle est impliquée conjointement avec ce dernier dans quatre alopécies. Un cas imputé « C2 » décrit l'apparition d'une pelade en aires 3 mois après la mise en route des traitements chez un homme de 31 ans. Les données sur le profil de tolérance de la ribavirine en monothérapie sont cependant rarissimes et l'interféron  $\alpha$  2a est bien connu pour son pouvoir alopeciant (21). Notre revue de la base confirme cependant que des alopécies peuvent bien survenir avec l'association ribavirine/interféron  $\alpha$  2a.

## Vaccins

Les cas d'alopécies concernant des vaccins reviennent assez régulièrement dans l'étude. On recense en effet 11 déclarations imputant un ou plusieurs vaccin(s). Toutes ou presque sont des **pelades** ou des **poussées de pelade** (8 cas). Elles surviennent dans des délais généralement assez brefs (moins de 2 mois).

Sont impliqués quatre **vaccins contre les génotypes 6, 11, 16 et 18 du papillomavirus humain** (Gardasil<sup>®</sup>), trois **vaccins recombinants contre le virus de l'hépatite B** (HBVAXPro<sup>®</sup> et Engerix<sup>®</sup>), deux **vaccins contre la rougeole, les oreillons et rubéole** (Priorix<sup>®</sup>), deux **vaccins antigrippaux** (Pandemrix<sup>®</sup>), un **vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite** (DTPolio Merieux<sup>®</sup>), et un **vaccin hexavalent Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche-Haemophilus influenzae type b-Hépatite B** (Infanrix hexa<sup>®</sup>).

Hormis pour le vaccin recombinant de l'hépatite B, l'effet n'est pas décrit dans le RCP de ces produits. On le décrit cependant dans la littérature pour certains. *Wise et al.* répertorient 60 cas d'alopécies consécutives à une vaccination enregistrés entre 1984 et 1996 par la Food and Drug Administration et le système de pharmacovigilance américain, avec 16 cas pour lesquels un rechallenge positif est observé. Les alopécies mettent souvent en jeu le vaccin recombinant de l'hépatite B (66).

Le nombre de cas de pelade dans l'étude est assez frappant. Cette pathologie est encore mal connue dans ses origines et imputer un vaccin peut être l'opportunité de trouver un facteur déclenchant à la pathologie. Dans la pelade, l'attaque auto-immune contre les follicules pileux est principalement

médiée par les lymphocytes-T (67) et certaines conditions induisant une immunisation seraient susceptibles de déclencher une réponse auto-immune contre le follicule pileux (68) (69).

Les travaux de *Morales-Sánchez et al.* relient d'ailleurs pelade et vaccination. Leur enquête cas-témoins porte sur 65 patients atteints de pelade, qui ont été questionnés sur les vaccins reçus dans les 6 mois précédents le déclenchement de leur maladie et dont un prélèvement de gorge a été mis en culture. Elle démontre que l'historique de vaccination (Odds ratio = 3,3), la présence de bactéries pathogènes dans l'oropharynx (Odds ratio = 2,6) et le portage de *Streptococcus pyogenes* (Odds ratio = 2,1) sont des facteurs de risque de pelade avec un intervalle de confiance de 95%. Les vaccins concernés sont le vaccin de l'hépatite B, de la grippe, du tétanos, du ROR (rougeole-oreillons-rubéole) et de la varicelle (70). Une autre étude (71) met elle aussi en avant une forte proportion d'antécédent de vaccination chez les patients présentant une pelade (67% dans le groupe-témoin contre 26% dans le groupe-contrôle).

Même s'il est certain que les vaccins font l'objet d'un excès de surveillance en pharmacovigilance, on ne peut pas rejeter la possibilité qu'ils puissent être à l'origine de pelades devant les données que nous retrouvons dans l'étude et dans la littérature. L'exemple des quatre cas de pelade suite à l'injection du vaccin préventif du cancer du col de l'utérus (Gardasil®), et pour lesquelles aucune autre cause non vaccinale n'a été retenue par le dermatologue, est assez suggestif.

## Antifongiques azolés

Deux cas d'alopécies sont liés à un hyperandrogénisme. Le premier fait suite à une interaction entre l'**itraconazole** et la prednisolone. L'effet inhibiteur enzymatique du premier entraîne un surdosage du second à l'origine d'un dérèglement de la corticosurrénale, glande qui produit les androgènes. Le second met en jeu le **ketoconazole**, prescrit dans le traitement d'un syndrome de Cushing. Pour ce cas, la pathologie elle-même est l'explication la plus probable de l'alopécie observée.

Deux autres cas font état d'alopécies survenant moins d'une semaine après la prise de **voriconazole** et de **fluconazole** (respectivement 4 et 6 jours). Les alopécies régressent à l'arrêt du traitement. L'alopécie est un effet connu de tous ces antifongiques, notamment du voriconazole (RCP).

Pour autant, cet effet est difficile à expliquer. Dans l'alopécie androgénétique, le ketoconazole en shampoing augmente la densité des cheveux, ainsi que la taille et la proportion de cheveux anagènes (72). Cette activité serait liée à une inhibition de la production de dihydrotestostérone et donc à une activité anti-androgénique (73). On recense d'ailleurs dans notre revue de la base le cas d'une femme présentant une importante alopécie quinze jours après l'arrêt de son traitement par fluconazole.

Les observations sont donc hétérogènes. En conséquence, la responsabilité des antifongiques azolés dans les alopécies observées ne peut être certaine.

## Antiépileptiques

Cette classe médicamenteuse est la plus représentée dans l'étude avec 49 antiépileptiques classés suspects au sein de 42 déclarations (soit plus de 16% du nombre total de déclarations). L'**acide valproïque** ou ses dérivés (**valpromide** et **divalproate de sodium**) sont imputés à 23 reprises et se classent donc au 1<sup>er</sup> rang des médicaments imputés. Les autres antiépileptiques que l'on retrouve à une fréquence importante sont le **clonazépam**, la **lamotrigine**, le **topiramate** et le **lévétiracétam** (5 fois chacun). Dans les notifications, l'antiépileptique est soit le seul suspect, soit imputé avec un ou plusieurs autre(s) antiépileptique(s).

La plupart des antiépileptiques sont connus pour engendrer des alopécies ou des troubles cutanés. L'effet a été décrit plus fréquemment avec l'acide valproïque ou ses dérivés. Pour ces derniers, il est suggéré que plus de 12% des patients développeraient une alopécie, avec une incidence encore accrue (28%) pour les hauts dosages (74). L'alopécie serait en effet dose-dépendante (75) (76) et une réduction des doses peut ainsi faire espérer l'arrêt des symptômes. L'étiologie précise des alopécies sous antiépileptiques n'est pas encore vraiment élucidée. L'usage chronique d'antiépileptiques, acide valproïque en tête, pourrait engendrer un déficit en biotine (vitamine B<sub>8</sub>) et en biotinidase. Ces conditions peuvent causer une alopécie ainsi qu'une dermatose érythémato-squameuse (77) (78) (79). Plusieurs études suggèrent également que les antiépileptiques sont à l'origine de carences en zinc (80) (81). Un traitement de supplémentation en ces éléments peut donc faire espérer une repousse.

Au sein de l'étude, les alopécies sous acide valproïque et ses dérivés sont préférentiellement diffuses. Dans 70% des cas, l'alopécie survient rapidement après l'instauration (délai inférieur à 3 mois) ou dans les suites d'une augmentation de dose ou d'un surdosage. Dans la plupart des cas, un arrêt ou une diminution de la posologie ont été décidés afin d'enrayer la chute de cheveux, généralement avec succès. Ces observations confortent donc l'hypothèse d'une **dose-dépendance** des alopécies sous acide valproïque. Elles surviennent à des posologies généralement comprises entre 750 et 1500 mg/jour mais cette donnée n'est pas interprétable en elle-même. En revanche, la mesure de concentration sérique de l'acide valproïque apporte de meilleures informations. Le problème est qu'elle est difficile à mettre en œuvre au moment où a lieu l'enquête (qui se fait généralement à posteriori et hors milieu hospitalier) et est donc rarement pratiquée.

Par ailleurs, quatre cas mentionnent une modification de la texture et/ou de la couleur du cheveu lors de la repousse. Cette éventualité a déjà été décrite à plusieurs reprises dans la littérature (82) (83) (84). L'étude apporte donc quelques cas supplémentaires qui appuient l'hypothèse d'une origine médicamenteuse de cet effet.

Pour les autres antiépileptiques, les alopécies sont comparables dans leurs allures et leurs modalités de survenue à celles observées sous acide valproïque ou ses dérivés. On remarque en plus trois cas où les sourcils sont atteints (chute ou décoloration). En ce qui concerne la lamotrigine, les alopécies sont inattendues (RCP). Pour autant, aucun des 5 cas recensés dans l'étude n'est vraiment probant (imputabilité faible et/ou partagée avec d'autres antiépileptiques connus pour causer des alopécies).

De par le nombre et l'homogénéité des cas retrouvés dans l'étude, les alopécies apparaissent donc comme un effet indésirable certain des antiépileptiques. Les données recueillies dans l'étude reflètent bien l'état actuel des connaissances sur le sujet. En effet, tous les cas probants concernent des médicaments pour lesquels l'alopécie est bien décrite dans le RCP et/ou dans la littérature.

## Lithium

L'étude recense 5 cas d'alopécies sous lithium, dont une faisant suite à un syndrome sérotoninergique causé par l'interaction entre le lithium et la sertraline. Dans les 4 autres cas, il y a peu d'arguments en faveur d'une responsabilité du lithium, soit parce qu'il existe un autre facteur de risque concomitant, soit parce que la chronologie n'est pas évocatrice. Selon le RCP, l'alopécie est un effet indésirable très rare pour le lithium. L'étude n'apporte donc pas d'arguments en faveur d'une modification de ces données.

Une origine thyroïdienne des alopécies sous lithium est avancée. *Ruth K. Freinke et al.* ont montré qu'un déficit en hormones thyroïdiennes était associé à un pourcentage accru de cheveux télogènes. Les hormones thyroïdiennes initieraient également la croissance du cheveu en impactant la phase anagène (85). Une méta-analyse publiée dans *The Lancet* (2012) retrouve effectivement que la prévalence de l'hypothyroïdisme est augmentée chez les patients recevant du lithium. En revanche, elle

remarque que le risque d'alopécie n'est pas significativement augmenté (86). Cette méta-analyse se base notamment sur 24 publications, dont une forte proportion de revues de cas et sur deux essais contrôlés randomisés versus placebo qui rapportent une fréquence relative d'alopécies sous lithium de 2% (87) et 3% (88).

## Antidépresseurs

Un grand nombre d'alopécies sous antidépresseurs est enregistré dans l'étude (4<sup>ème</sup> rang des classes médicamenteuses). En revanche, peu de cas sont chronologiquement très probants avec seulement 3 cas sur 23 imputés « C2 », ce qui représente une proportion faible par rapport à la moyenne de l'étude qui se situe autour de 29%. Même si on peut envisager le fait que l'alopécie soit causée par la dépression elle-même plus que par l'antidépresseur, les preuves disponibles à ce jour ne sont pas en faveur d'un fort rôle de la dépression dans la pathogenèse de l'alopécie (89) et le nombre de déclarations confortent l'hypothèse que les antidépresseurs peuvent être à l'origine d'alopécies.

L'antidépresseur le plus représenté est la **venlafaxine** (7 cas). On retrouve aussi en grand nombre les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme la **fluoxétine**, l'**escitalopram**, la **paroxétine** et la **sertraline** (12 cas au total). Sont également représentés la **duloxétine** (2 cas), la **miansérine** et l'**agomélatine** (1 cas chacun). L'effet est décrit comme « peu fréquent » dans le RCP de la majorité des antidépresseurs précédemment cités. Il est cependant inattendu à ce jour pour la paroxétine, la miansérine, l'agomélatine ou la duloxétine. Pour la paroxétine, 203 cas d'alopécies ont déjà été recensés dans la base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) entre 1968 et 2004 (26). Nul doute que de nouveaux cas seront recensés avec ces molécules dans les prochaines années...

Quasiment tous inhibent la recapture de la sérotonine. Chez l'Homme, il a été montré que la mélatonine, métabolite de la sérotonine, est impliquée dans le cycle de croissance du cheveu (90). Il est donc possible que des traitements qui interfèrent avec l'homéostasie de la sérotonine puissent altérer l'équilibre entre croissance et chute de cheveux. L'activité antimittotique exercée par les ISRS pourrait aussi jouer un rôle (91). *Karin Hedenmalm et al.* ont étudié à grande échelle l'association entre alopécie et ISRS en utilisant les données de la base de pharmacovigilance suédoise et celles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Tous les ISRS furent rapportés comme causant des alopécies mais l'association entre l'effet indésirable et le médicament ne fut significative que pour la sertraline et le citalopram (26).

*Dorota Krasowska et al.* décrivent les alopécies sous ISRS comme étant diffuses, non cicatricielles et affectant généralement tout le cuir chevelu (92). Hormis un cas de pelade en aires sous agomélatine, la chute de cheveux est effectivement quasi systématiquement diffuse dans l'étude. Les délais de survenue sont eux assez brefs puisque dans près de 40% des cas l'alopécie survient au maximum un mois après l'instauration du médicament.

Excepté pour un cas, les alopécies concernent exclusivement des femmes. Pour les autres classes représentées en nombre comme les antiépileptiques ou les statines, les proportions sont davantage paritaires (respectivement 82% et 64% pour le sexe féminin). *Karin Hedenmalm et al.* décrivent également une proportion très élevée de femmes (89%) pour les alopécies sous ISRS (26). Même si les femmes semblent porter plus d'attention à leur chevelure et qu'un effluvium est plus facilement repérable quand les cheveux sont longs, on ne peut pas exclure au vu de ces données la possibilité que les femmes présentent un risque accru d'alopécie avec les antidépresseurs.

## Antiparkinsoniens

L'étude recense 4 cas qui impliquent des agonistes dopaminergiques : **amantadine** (1 cas), **ropinirole** (2 cas) et **rasagiline** (1 cas). Pour ces 3 médicaments, l'alopécie est inattendue dans le RCP. Quelques cas d'alopécies à type d'effluvium télogène ont cependant été décrits dans la littérature avec le ropinirole et d'autres agonistes dopaminergiques (bromocriptine, pramipexole, ropinirole, pergolide, carbergoline), ainsi qu'avec la levodopa (93). Concernant l'amantadine, seul un surdosage serait susceptible de causer une alopécie (94). L'effet n'a donc à ce jour pas encore été décrit pour la rasagiline et l'amantadine à dose thérapeutique.

Le cas de l'amantadine, bien qu'isolé, est très probant. On observe une chute de cheveu qui par deux fois apparait dans les mois suivant la mise en route du traitement puis régresse à l'arrêt. C'est à ce jour le premier cas d'alopécie décrit pour ce médicament. La possibilité de survenue d'une alopécie à dose thérapeutique est donc à considérer et une éventuelle modification des données du RCP pourrait être discutée. L'amantadine est un antiparkinsonien assez particulier puisqu'elle a aussi une activité antivirale. Elle agirait en provoquant la libération de dopamine au niveau du striatum.

Les agonistes dopaminergiques pourraient engendrer un effluvium télogène par leur activité réductrice des taux sanguins de prolactine. Cliniquement, l'hyperprolactinémie est responsable d'hirsutisme et il a été démontré expérimentalement que la prolactine et son récepteur sont présents dans l'épithélium du follicule pileux, avec des taux qui varient au cours du cycle (95) (96).

Pour le ropinirole et la rasagiline, les données de l'étude, même confrontées à celles de la littérature, sont trop peu nombreuses et trop faiblement imputées (elles sont toutes classées « C1 ») pour s'avancer à une quelconque interprétation.

*Figure 19 : effluvium télogène consécutif à la prise de pramipexole (97)*



## Antituberculeux

Dans l'étude, on dénombre quatre cas d'alopécie associés à la prise d'antituberculeux. Le seul cas vraiment probant est une chute de cheveux survenant 14 jours après la mise en place d'une quadrithérapie (**rifampicine, pyrazinamide, isoniazide, ethambutol**) et qui régresse en 6 semaines suite à l'arrêt de tous les médicaments. On retrouve aussi une pelade localisée aux membres inférieurs apparaissant quelques jours après la prise de rifampicine et d'isoniazide mais qui s'améliore sans que les traitements ne soient arrêtés.

L'effet n'est pas décrit dans le RCP de tous ces produits. Dans la littérature, des alopécies ont rarement été décrites avec l'isoniazide (98). *Sharma et al.* décrivent un cas d'alopécie diffuse de type anagène faisant suite à une éruption lichenoïde généralisée avec ce médicament. Bien qu'associé à d'autres antituberculeux, sa responsabilité a été retenue car son arrêt a favorablement fait évoluer l'alopécie alors que les autres traitements étaient continués (99). De rares cas de pelade ont également été décrits suite à l'utilisation de rifampicine (100). Le fait que les antituberculeux soient quasi systématiquement associés complique l'interprétation des données. De plus, la pathologie étant grave, les traitements sont très rarement arrêtés. Les quelques cas répertoriés dans l'étude n'apportent donc pas de données suffisamment puissantes pour plaider en faveur d'une modification du RCP.

## Ranélate de strontium

Dans le RCP, l'effet est connu avec une fréquence indéterminée. Entre 2005 et 2008, la pharmacovigilance espagnole a enregistré 5 cas d'alopécies avec le ranélate de strontium (101). L'étude recense trois cas mais l'imputabilité est très faible pour chaque dossier. Aucune conclusion ne peut donc être établie.

### Cas uniques pour lesquels l'effet est décrit dans le RCP.

*Tous les cas mis en avant dans ce paragraphe sont probants avec une imputabilité au moins égale à « C2 ».*

L'alopécie s'observe parfois dans les suites d'une lésion des tissus cutanés causée par le médicament (toxidermie). Lorsque ces manifestations affectent le cuir chevelu, les cheveux peuvent chuter. Dans ce registre, on note une alopécie faisant suite à un eczéma de contact aigu causé par l'application d'un produit antipoux à base de **perméthrine**. Même si l'alopécie est inattendue dans le RCP, des réactions cutanées allergiques conséquentes ont déjà été décrites avec ce produit. Localisées au cuir chevelu, on comprend qu'elles puissent mettre en péril l'intégrité de celui-ci.

Parfois l'alopécie et la toxidermie surviennent simultanément. L'**hydroxychloroquine** a causé une alopécie associée à une ichtyose cutanée sévère et à une mélanodermie chez une femme de 52 ans. Une autre alopécie de ce genre est survenue quelques jours après la prise de **thiamazole**, agent antithyroïdien. En inhibant la synthèse des hormones thyroïdiennes, les antithyroïdiens peuvent être à l'origine d'hypothyroïdies. Dans ce cas, une alopécie par effluvium télogène est possible (50). Pour autant, des alopécies chez des patients euthyroïdiens ont été observées (102) et le délai de survenue de l'alopécie sous thiamazole n'est pas compatible avec un effluvium télogène. *Bocheva* remarque lui aussi des délais de survenue courts (inférieurs à 3 semaines) pour d'autres alopécies sous antithyroïdiens. Il suggère donc que ces derniers agiraient plutôt sur la phase anagène, par une activité

cytotoxique directe et une inhibition de la prolifération et de la différenciation de la matrice capillaire (103).

Le cas d'alopécie en plaques atteignant la barbe et le cuir chevelu d'un patient traité depuis 3 mois par **amiodarone** pourrait correspondre à un effluvium télogène consécutif à une hypothyroïdie amiodrone-induite. Le caractère en plaques de l'alopécie n'est cependant pas très évocateur d'une origine télogène.

L'alopécie survenant moins d'un jour après l'injection intramusculaire d'**octréotide** fait évoquer un effluvium anagène. L'octréotide est un analogue de la somatostatine utilisé dans le traitement de l'acromégalie (trouble hormonal lié à un excès de sécrétion d'hormone de croissance). L'acromégalie est parfois accompagnée d'hirsutisme qui est relié à un excès d'IGF-1. Sous octréotide, les taux sériques d'hormone de croissance et d'IGF-1 chutent (104) mais il n'est pas évident qu'une telle condition puisse s'installer suffisamment rapidement pour déclencher une alopécie dans la journée. L'octréotide pourrait ainsi avoir une action toxique directe sur le bulbe.

L'**omalizumab**, anticorps monoclonal anti IgE utilisé dans le traitement d'asthmes allergiques sévères, est à l'origine d'un cas très probant d'alopécie en plaques avec rechallenge positif. Nous n'avons cependant pas retrouvé de données dans la littérature concernant cet effet, qui a été découvert après la commercialisation.

Enfin, la **terbinafine** et l'association **olmésartan/amlodipine** ont été imputées chacune dans un cas de pelade. Des alopécies ont déjà été décrites avec ces molécules mais la survenue de pelade n'est ni décrite dans le RCP, ni dans la littérature. Bien qu'elle rentre dans la catégorie « alopécie », la pelade n'est jamais répertoriée dans les listes d'effets indésirables des RCP en tant que telle. Il est donc difficile d'interpréter son caractère attendu ou non.

## Cas uniques pour lesquels l'effet n'est pas décrit dans le RCP.

*Tous les cas mis en avant dans ce paragraphe sont probants avec une imputabilité au moins égale à « C2 ».*

L'**imiquimod** a été désigné responsable d'une alopécie diffuse survenant un mois après son introduction. *Conde et al.* décrivent aussi un cas d'alopécie de type télogène après 6 semaines de traitement par imiquimod (105). Ce médicament, d'usage topique, est efficace contre les infections virales et se comporte comme un agent antitumoral, principalement par induction de l'interféron alpha et d'autres cytokines. Cette induction de l'interféron  $\alpha$  pourrait expliquer la survenue d'alopécie télogènes (*voir paragraphe « interférons »*).

Les autres alopécies dans cette catégorie impliquent ***Tinospora crispa*** (plante de la famille des Ménispermacées), le **technétium marqué** ( $^{99m}\text{Tc}$ ), la **doxycycline**, la **metformine** et la **levofloxacin**. Pour tous ces cas, aucune donnée n'est retrouvée dans la littérature pour documenter l'effet. Le plus probant concerne la levofloxacin, qui provoque une chute des sourcils en environ un mois et qui récidivera en 5 jours lors du rechallenge. Un rechallenge positif est aussi observé pour l'alopécie en plaques sous metformine.

# Conclusion

Les alopécies ne posent pas un problème de santé majeur car elles ne mettent pas en péril la vie de l'individu. En revanche, elles portent atteinte à l'image et à l'estime de soi. D'autant plus chez les femmes qui y sont de toute évidence plus sensibles. Une perte de cheveux même modérée doit donc être prise en considération.

Le tableau suivant reprend les médicaments pour lesquels l'étude a apporté des critères suffisamment forts pour pouvoir affirmer qu'ils peuvent être responsables d'alopécies. Cette liste de médicaments n'est pas exhaustive puisque elle ne prend en compte que les médicaments concernés par l'étude.

Effet certain	Effet probable à très probable	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>acitrétine</b></li> <li>✓ <b>eflornithine</b></li> <li>✓ <b>colchicine</b> (surdosage)</li> <li>✓ anti-aromatases <b>anastrozole</b> <b>létrozole</b> <b>exemestane</b></li> <li>✓ <b>interférons <math>\alpha</math>-2a et <math>\beta</math>-1a</b></li> <li>✓ <b>acide valproïque</b></li> <li>✓ <b>valpromide</b></li> <li>✓ <b>clonazépam</b></li> <li>✓ <b>topiramate</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <u>Anti TNF <math>\alpha</math></u> <b>etanercept</b> <b>infliximab</b> (pelade et alopecie psoriasiforme) <b>adalimumab</b> (pelade et alopecie psoriasiforme) <b>certolizumab</b> (alopécie psoriasiforme)</li> <li>✓ <u>Immunosuppresseurs</u> <b>azathioprine</b> <b>leflunomide</b></li> <li>✓ <u>Statines</u> <b>rosuvastatine</b> <b>pravastatine</b> <b>atorvastatine</b> <b>simvastatine</b></li> <li>✓ <u>Antiviraux</u> <b>ribavirine</b> associée à l'interféron <math>\alpha</math>-2a <b>emtricitabine</b> et <b>tenofovir</b> <b>atazanavir</b></li> <li>✓ <u>Anti-infectieux :</u> <b>voriconazole</b> <b>fluconazole</b> <b>terbinafine</b> (pelade) <b>doxycycline</b> <b>levofloxacin</b> (chute des sourcils)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <u>Antiépileptiques</u> <b>oxcarbazépine</b> <b>lévétiracétam</b> <b>zonisamide</b> <b>lamotrigine</b></li> <li>✓ <u>Antidépresseurs</u> <b>venlafaxine</b> <b>escitalopram</b> <b>duloxétine</b> <b>fluoxétine</b></li> <li>✓ <u>Contraceptifs</u> stérilet au <b>lévonorgestrel</b> implant à l'<b>étonorgestrel</b></li> <li>✓ <u>Autres</u> vaccin <b>Gardasil</b><sup>®</sup> (pelade) <b>amantadine</b> <b>imiquimod</b> <b>perméthrine</b> <i>lotion anti-poux</i> <b>omalizumab</b> <b>octréotide</b> <b>hydroxychloroquine</b> <b>amiodarone</b> <b>thiamazole</b> <b>timolol</b> <i>collyre</i> <b>kétoprofène</b> <i>IM</i> <b>metformine</b> <b>triptoréline</b></li> </ul>

Les alopécies non cytotoxiques sont généralement de type télogène donc d'installation progressive et retardée, avec une guérison lente. Le diagnostic de perte de cheveux repose essentiellement sur des arguments chronologiques : une réversibilité des symptômes est attendue à l'arrêt du médicament. Ce diagnostic est à la fois difficile pour le patient et le professionnel de santé. Une sous-notification des cas est donc certaine et aucun calcul d'incidence n'est possible pour ce genre d'études.

Globalement, les alopécies iatrogènes que nous décrivons sont inattendues ou rarement décrites. En outre, les arguments en faveur d'une responsabilité du traitement sont peu nombreux et rares sont les cas où le mode d'action du médicament peut expliquer la survenue d'alopécie. C'est d'ailleurs toute la problématique mais aussi tout l'intérêt de la pharmacovigilance : repérer des effets secondaires nouveaux, les décrire et éventuellement en expliquer les mécanismes dans le but de sécuriser l'utilisation des produits.

Dans la majorité des cas que nous exposons, l'origine iatrogène de l'alopécie est incertaine. Pour tous les médicaments qui ne sont pas cités dans le tableau précédent (soit 112 médicaments sur les 165 de l'étude), les scores d'imputabilité sont faibles. En effet, la chronologie est souvent peu probante, les suspects sont nombreux et le suivi du patient à long terme est difficile à mettre en œuvre pour les centres de pharmacovigilance.

Les alopécies médicamenteuses non cytotoxiques restent donc des événements rares. Lorsqu'elles surviennent, le notificateur a tendance à se référer au RCP pour savoir si l'effet est connu ou non. A plusieurs reprises, nous avons observé des alopécies probantes alors que l'alopécie n'est pas décrite dans le RCP. Nous suggérons donc que l'intégration de celle-ci au sein du RCP soit débattue pour les médicaments suivants :

- **etanercept** : alopécie
- **infliximab** et **adalimumab** : pelade
- **rosuvastatine** : alopécie
- **emtricitabine**, associé ou non à ténofovir : alopécie
- vaccin **Gardasil**® : pelade
- **duloxétine** : alopécie
- **amantadine** : alopécie
- **imiquimod** : alopécie
- **lévofloxacine** : chute des sourcils

Les données au sujet des médicaments responsables de chute de cheveux sont encore très hétérogènes. Parfois au sein d'une même classe pharmacologique, l'alopécie est décrite uniquement pour certains médicaments (exemple : cas de la rosuvastatine au sein des statines). Aussi, un effet non décrit dans le RCP peut être décrit dans la littérature, et inversement. Ceci complique les travaux d'enquête et peut constituer des biais. D'où la nécessité de réactualiser régulièrement les RCP et plus généralement la liste des médicaments pouvant causer des alopécies.

# Bibliographie

1. **Krause K, Foitzik K.** Biology of the Hair follicle : The Basics. *Seminar in Cutaneous Medecine and Surgery.* 2006, Vol. 25, 1, pp. 2-8.
2. **Harrison S, Sinclair R.** Telogen effluvium. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2002, 27, pp. 389-395.
3. **Harrison S, Bergfeld WF.** Diffuse hair loss : its triggers and management. *Cleveland Clinic Journal of Medecine.* juin 2009, Vol. 76, 6, pp. 361-367.
4. **Cribier B, Richard-Lallemant MA, Petit A.** *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* Item no 288 : Troubles des phanères. Paris : Elsevier-Masson, 2005. pp. 181-191. Vol. 132.
5. **Blume-Peytavi U, Whiting DA, Trüeb R, Tosti A.** *Hair growth and disorders. Chapter 12 : Diffuse hair loss.* Berlin : Springer Berlin Heidelberg, 2008.
6. **Garza LA, Yang CC, Zhao T, et al.** Bald scalp in men with androgenetic alopecia retains hair follicle stem cells but lacks CD200-rich and CD34-positive hair follicle progenitor cells. *Journal of Clinical Investigation.* February 2011, Vol. 121, 2, pp. 613-622.
7. **Rivera R, Guerra-Tapia A.** Management of Androgenetic Alopecia in Postmenopausal Women. *Actas Dermo-Sifiligráficas.* 2008, Vol. 99, 4, pp. 257-261.
8. **Bergfeld WF.** *Androgenetic alopecia : an overview. Seventh symposium on alopecia.* New York : HP Publishing, 1988. pp. 1-10.
9. **Madani S, Shapiro J.** Alopecia areata update. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2000, Vol. 42, 4, pp. 1620-1630.
10. **Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E et al.** Alopecia areata update. Part I : Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2009, Vol. 62, 2, pp. 177-188.
11. **Gregoriou S, Papafraqkaki D, Kontochristopoulos G, et al.** Cytokines and Other Mediators in Alopecia Areata. *Mediators of inflammation.* 2010.
12. **Sperling LC.** Hair and systemic disease. *Dermatologic Clinics.* 2001, Vol. 19, 4, pp. 711-726.
13. **Bergfeld WF.** *Hair and scalp diseases : medical, surgical and cosmetics treatments. Chapter 9 : Telogen effluvium.* London : Informa healthcare, 2008. pp. 119-136.
14. **Sinclair R, Grossman KL, Kvedar JC.** *Disorders of hair growth : diagnosis and treatment. Chapter 9 : Anagen hair loss.* New York : McGraw-Hill, 2003. p. 544.
15. **Tosti A, Peluso AM, Misciali C, et al.** Loose anagen hair. *Archives of Dermatology.* 1997, Vol. 133, 9, pp. 1089-1093.
16. **Kligman AM.** Pathologic dynamics of human hair loss. I. Telogen effluvium. *Archives of Dermatology.* 1961, 83, pp. 175-198.
17. **Rook A, Dawber R.** *Diseases of the hair and scalp. Chapter 5. diffuse alopecia : endocrine, metabolic and chemical influences on the follicular cycle.* Oxford : John Wiley and Sons Ltd, 1982. pp. 115-145.

18. **Fiedler VC, Gray AC.** *Diffuse alopecia : telogen hair loss. Chapter 10.* New York : Mc Graw Hill publishing, 2003. pp. 303-320.
19. **Headington JT.** Telogen effluvium : new concepts and review. *Archives of Dermatology.* 1993, 129, pp. 356-363.
20. **Goette DK, Odom RB.** Alopecia in crash dieters. *Journal of The American Medical Association.* 1976, Vol. 235, 24, pp. 2622-2623.
21. **Tosti A, Pazzaglia M.** Drug reactions affecting hair : diagnosis. *Dermatologic Clinics.* 2007, 25, pp. 223-231.
22. **Courtois M, Lousouarn G, Hourseau S, et al.** Periodicity in the growth and shedding of hair. *British Journal of Dermatology.* 1996, Vol. 134, 1.
23. **Conrad F, Paus R.** The role of oestrogens in hair biology. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2004, Vol. 2, 6, pp. 412-423.
24. **Sinclair RD, Dawber RP.** Androgenetic alopecia in men and women. *Clinics in Dermatology.* 2001, 19, pp. 167-178.
25. **Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al.** Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation) : actualization of the method uses in France. *Thérapie.* 1985, Vol. 40, pp. 111-118.
26. **Hedenmalm K, Sundström A, Spigset O.** Alopecia associated with treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2006, Vol. 15, 10, pp. 19-25.
27. **Van Neste D.** Thickness, medullation and growth rate of female scalp hair are subject to significant variation according to pigmentation and scalp location during ageing. *European journal of dermatology.* Vol. 14, 1, pp. 28-32.
28. **FM, Camacho-Martínez.** Hair Loss in Women. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* 2009, Vol. 28, 1, pp. 19-32.
29. **Milne ST, Meek PD.** Fatal colchicine overdose: Report of a case and review of the literature. *The American Journal of Emergency Medicine.* 1998, Vol. 16, 6, pp. 603-608.
30. **Conrad F, Paus R.** Estrogens and the hair follicle. *Journal of the German Society of Dermatology.* 2004, Vol. 2, 6, pp. 412-423.
31. **Paterson H, Clifton J, Miller D et al.** Hair loss with use of levonorgestrel intrauterine device. *Contraception.* 2007, 76, pp. 306-309.
32. **Backman T, Huhtala S, Blom T, et al.** Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system : a nation-wide study of 17,360 users. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2000, Vol. 107, pp. 335-339.
33. **Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, et al.** Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception.* 1990, 42, pp. 51-56.
34. **Auteur non renseigné.** Hair loss and contraceptives. *British medical journal.* 1973, 5865, pp. 499-500.
35. **Piraccini BM, Iorizzo M, Rech G, and al.** Drug-induced hair disorders. *Current Drug Safety.* 2006, Vol. 1, 3, pp. 301-305.
36. **Golik A, Zaidenstein R, Dishi V, et al.** Effects of Captopril and Enalapril on Zinc Metabolism in Hypertensive Patients. *Journal of the American College of Nutrition.* 1998, Vol. 17, 1, pp. 75-78.
37. **Goldberg LJ, Lenzy Y.** Nutrition and hair. *Clinics in Dermatology.* 2010, 28, pp. 412-419.

38. **Chang Deok Kim, Youngshik Choe, Chanseob Shim, et al.** Interferon beta secreted from human hair dermal papilla cells inhibits the growth of outer root sheath cells cultured in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002, 290, pp. 1133-1138.
39. **Tosti A, Misciali C, Bardazzi F, et al.** Telogen effluvium due to recombinant interferon alpha-2b. *Dermatology*. 1992, Vol. 184, 2, pp. 124-125.
40. **Le Bidre E, Chaby G, Martin L, et al.** Pelade au cours d'un traitement par anti-TNF alpha : neuf cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2011, Vol. 138, 4, pp. 285-293.
41. **Tan E, Tay YK, Goh CL, et al.** The pattern and profile of alopecia areata in Singapore : a study of 219 Asians. *International Journal of Dermatology*. 2002, Vol. 41, 11, pp. 748-753.
42. **Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, et al.** Incidence of alopecia areata in Olmsted County Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clinic Proceedings*. 1995, 70, pp. 628-633.
43. **Philpott MP, Sanders DA, Bowen J, and al.** Effects of interleukins, colony-stimulating factor and tumour necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: a possible role for interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha in alopecia areata. *The British Journal of Dermatology*. 1996, Vol. 135, 6, pp. 942-948.
44. **Gilhar A, Shalaginov R, Assy B, et al.** Alopecia areata is a T-lymphocyte mediated autoimmune disease: lesional human T-lymphocytes transfer alopecia areata to human skin grafts on SCID mice. *Journal of Investigative Dermatology Symposium proceedings*. 1999, Vol. 4, 3, pp. 207-210.
45. **Viguié M, Richette P, Bachelez H, et al.** Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2010, Vol. 137, 1, pp. 64-71.
46. **Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al.** Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy : a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008, 59, pp. 996-1001.
47. **Sari I, Akar S, Birlik M, et al.** Antitumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *The Journal of Rheumatology*. 2006, 33, pp. 1411-1414.
48. **Wendling D, Balblanc JC, Briançon D, et al.** Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNF-alpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine*. 2008, 75, pp. 315-318.
49. **Smolen JS, Emery P.** Efficacy and safety of leflunomide in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000, Vol. 39, 1, pp. 48-56.
50. **Liau ME, Viraben R, Montastruc JL.** Les alopécies médicamenteuses : revue de la littérature. *Thérapie*. 1995, Vol. 50, 2, pp. 145-150.
51. **Segal, Alan S.** Alopecia associated with atorvastatin. *The American Journal of Medicine*. août 2002, Vol. 113, 2, p. 171.
52. **Ahmad S.** Cimetidine and alopecia. *Annals of Internal Medicine*. 1979, 91, p. 930.
53. **Graeber CW, Lapkin RA.** Metoprolol and alopecia. *Cutis*. 1981, Vol. 28, 6, pp. 633-634.
54. **Hilder RJ.** Propranolol and alopecia. *Cutis*. 1979, Vol. 24, 1, pp. 63-64.
55. **Grandidier P, Ouedraogo A, Montard M, et al.** Collyres bêta-bloquants et alopécie : le doute est permis. *Bulletin des sociétés d'ophtalmologie de France*. 1992, Vol. 92, 4, pp. 437-439.
56. **Brodin MB.** Drug-related alopecia. *Dermatologic clinics*. 1987, Vol. 5, 3, pp. 571-579.
57. **Nagao T, Ibayashi S, Fujii K, et al.** Treatment of warfarin-induced hair loss with ubidecarenone. *The Lancet*. 1995, Vol. 346, 8982, pp. 1104-1105.

58. **Smith KJ, Skelton HG, DeRusso D, et al.** Clinical and histopathologic features of hair loss in patients with HIV-1 infection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996, Vol. 34, 1, pp. 63-68.
59. **Almagro M, Del Pozo J, Garcia-Silva J, et al.** Telogen effluvium as a clinical presentation of human immunodeficiency virus infection. *The American Journal of Medicine*. 2002, Vol. 112, 6, pp. 508-509.
60. **Fong IW.** Hair loss associated with lamivudine. *The Lancet*. 1994, Vol. 344, 8938, p. 1702.
61. **Gasiorowski J, Knysz B, Szetela B.** Generalized hair loss as an adverse effect of antiretroviral therapy in an HIV-1 positive man – a case report. *HIV & AIDS Review*. 2008, Vol. 7, 2, pp. 25-26.
62. **Chrysos G, Mikros S, Kokkoris S et al.** Alopecia induced by lopinavir plus ritonavir therapy in an HIV patient. *The Journal of Drugs in Dermatology*. 2007, 6, pp. 742-743.
63. **Borras-Blasco J, Belda A, Rosique-Robles D et al.** Hair loss induced by lopinavir-ritonavir. *Pharmacothérapie*. 2007, Vol. 27, 8.
64. **Ginarte M, Losada E, Prieto A et al.** Generalized hair loss induced by indinavir plus ritonavir therapy. *AIDS*. 2002, 16, pp. 1695-1696.
65. **Bongiovanni M, Chiesa E, d'Arminio Monforte A.** Hair loss in an HIV-1 infected woman receiving lopinavir plus ritonavir therapy as first line HAART. *Dermatology Online Journal*. Vol. 9, 28.
66. **Wise RP, Kiminyo KP, Salive ME.** Hair loss after routine immunizations. *Journal of the American Medical Association*. 1997, Vol. 278, 14, pp. 1176-1178.
67. **Gilhar A, Paus R, Kalish RS.** Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007, 117, pp. 2019-2027.
68. **Schoenfeld Y, Aharon-Maor A, Sherer Y.** Vaccination as an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Clinical and experimental dermatology*. 2008, Vol. 18, pp. 181-184.
69. **Schoenfeld Y, Aron-Maor A.** Vaccination and autoimmunity, "vaccinosis": a dangerous liaison? *Journal of Autoimmunity*. 2000, Vol. 14, pp. 1-10.
70. **Morales-Sánchez MA, Domínguez-Gómez MA, Jurado-Santa Cruz F, et al.** Immunization and Bacterial Pathogens in the Oropharynx as Risk Factors for Alopecia Areata. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2010, Vol. 101, 5, pp. 437-443.
71. **Guzmán-Sánchez DA, Villanueva-Qintero GD, Alfaro NA, et al.** A clinical study of alopecia areata in Mexico. *International Journal of Dermatology*. 2007, Vol. 46, pp. 1310-1312.
72. **Pierard-Franchimont C, De Doncker P, Cauwenbergh G, et al.** Ketoconazole shampoo: effect of long-term use in androgenetic alopecia. *Dermatology*. 1998, Vol. 196, pp. 474-477.
73. **Hugo Perez BS.** Ketoconazole as an adjunct to finasteride in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Medical Hypotheses*. 2004, Vol. 62, 1, pp. 112-115.
74. **Mercke Y, Sheng H, Khan T, and al.** Hair loss in psychopharmacology. *Annals of clinical psychiatry*. 2000, Vol. 12, 1, pp. 35-42.
75. **SJ, Wallace.** A comparative review of the adverse effects of anticonvulsants in children with epilepsy. *Drug Safety*. 1996, Vol. 15, 6, pp. 378-393.
76. **McKinney PA, Finkenbine RD, DeVane CL.** Alopecia and mood stabilizer therapy. *Annals of clinical psychiatry*. 96, Vol. 8, 3, pp. 183-185.
77. **Mock DM.** Skin manifestations of biotin deficiency. *Seminars in Dermatology*. 1991, Vol. 10, 4, pp. 296-302.

78. **Schulpis KH, Karikas GA, Tjamouranis J, et al.** Low serum biotinidase activity in children with valproic acid monotherapy. *Epilepsia*. 2001, Vol. 42, 10, pp. 1459-1462.
79. **Korkmazer N, Vurucu S, Demirkaya E, et al.** Serum and liver tissue biotinidase enzyme activity in rats which were administrated to valproic acid. *Brain and development*. 2006, Vol. 28, 8, pp. 515-520.
80. **Suzuki T, Koizumi J, Moroji, et al.** Effects of long-term anticonvulsant therapy on copper, zinc, and magnesium in hair and serum of epileptics. *Biologica Psychiatry*. 1992, Vol. 31, 6, pp. 571-581.
81. **Yilmaz Y, Tasdemir HA, Paksu MS.** The influence of valproic acid treatment on hair and serum zinc levels and serum biotinidase activity. *European journal of pediatric neurology*. 13, 2009, Vol. 5, pp. 439-443.
82. **Jeavons PM, Clark JE, Harding GF.** Valproate and curly hair. *The Lancet*. 1977, 12, p. 359.
83. **Caneppele S, Mazereeuw-Hautier J, Bonafé JL.** Cheveux crépus acquis induits par le valproate de sodium. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2001, Vol. 128, 1, pp. 34-35.
84. **Gerstner T, Lipinski C, Longin E.** Valproate-induced change in hair color. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008, Vol. 28, 2, pp. 63-64.
85. **Freinkel RK, Freinkel N.** Hair Growth and Alopecia in Hypothyroidism. *Archives of dermatology*. 1972, Vol. 106, 3, pp. 349-352.
86. **McKnight RF, Adida M, Budge K, et al.** Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012, Vol. 379, 9817, pp. 721-728.
87. **Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al.** A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Archives of general psychiatry*. 2000, Vol. 57, 5, pp. 81-89.
88. **Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, et al.** A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2005, Vol. 162, 11, pp. 2152-2161.
89. **Güleç AT, Tanriverdi N, Dürü C, et al.** The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *International Journal of Dermatology*. 2004, Vol. 43, 5, pp. 352-356.
90. **Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ.** The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *Journal of the Federation of American Society for Experimental Biology*. 19, 2005, Vol. 2, pp. 176-194.
91. **Rebora A.** Changes in Growth and Distribution of Hair Associated with Psychotropic Drug Use: Incidence and Mechanisms. *CNS Drugs*. 1997, Vol. 8, 4, pp. 323-334.
92. **Krasowska D, Szymanek M, Schwartz RA, et al.** Cutaneous effects of the most commonly used antidepressant medication, the selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007, pp. 848-853.
93. **Miwa H, Kondo T.** Hair loss induced by dopamine agonist: case report and review of the literature. *Parkinsonism and related disorders*. 2003, Vol. 10, 1, pp. 51-52.
94. **Smith JP, Riley TR 3rd, Bingaman S, et al.** Amantadine therapy for chronic hepatitis C: a dose escalation study. *The American journal of gastroenterology*. 2004, Vol. 99, 6, pp. 1099-1104.
95. **Foitzik K, Krause K, Nixon AJ, et al.** Prolactin and its receptor are expressed in murine hair follicle epithelium, show hair cycle-dependent expression, and induce catagen. *The American journal of pathology*. 2003, Vol. 162, 5, pp. 1611-1621.

96. **Craven AJ, Ormandy CJ, Robertson FG, et al.** Prolactin signaling influences the timing mechanism of the hair follicle: analysis of hair growth cycles in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology*. 2001, Vol. 1426, pp. 2533-2539.
97. **Katz KA, Cotsarelis G, Gupta R, et al.** Telogen effluvium associated with the dopamine agonist pramipexole in a 55-year-old woman with Parkinson's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006, Vol. 55, 5, pp. 103-104.
98. **Gupta KB, Kumar V, Vishvkarma S, et al.** Isoniazid-induced alopecia. *Lung India*. 2011, Vol. 28, 1, pp. 60-61.
99. **Sharma PK, Gautam RK, Bhardwaj M, et al.** Isonicotinic acid hydrazide induced anagen effluvium and associated lichenoid eruption. *The journal of dermatology*. 2001, Vol. 28, 12, pp. 737-741.
100. **McMillen R, Duvic M.** Alopecia areata occurring in sisters after administration of rifampicin. *Journal of the american academy of dermatology*. 2001, Vol. 44, 1, pp. 142-143.
101. **Sainz M, del Pozo JG, Arias LH, et al.** Strontium ranelate may cause alopecia. *British Medical Journal*. 2009, Vol. 338.
102. **Papadopoulos S, Harden RM.** Hair loss in patients treated with carbimazole. *British medical journal*. 1966, Vol. 2, 5526, pp. 1502-1503.
103. **Bocheva G.** Drug induced reversible alopecia after thioreylenes. *Toxicology Letters*. 2003, Vol. 144, p. 120.
104. **Nakauchi Y, Kumon Y, Yamasaki H, et al.** Scalp hair loss caused by octreotide in a patient with acromegaly: a case report. *Endocrine journal*. 1995, Vol. 42, 3, pp. 385-389.
105. **Conde J, Davis K, Ntuen E, et al.** A case of imiquimod-induced alopecia. *The Journal of dermatological treatment*. 2010, Vol. 21, 2, pp. 122-124.
106. **York J, Nicholson T, Minors P, et al.** Stressful life events and loss of hair among adult women, a case-control study. *Psychological Reports*. 1998, 82, pp. 1044-1046.
107. **Arck PC, Handjiski B, Hagen E, et al.** Indications for a 'brain-hair follicle axis (BHA)': inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P. *FASEB Journal*. 2001, Vol. 15, 13, pp. 2536-2538.

# Annexes

## Annexe 1 : exemple de fiche dense

### SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : AM0600227(0) N° Local : Centre de : AMIENS  
 Dossier : Complet Type : Effet indésirable  
 Date de notification : 11/04/2006 Date dernière information : 29/05/2006

#### PATIENT

Age : 56 ans Sexe : F Taille : 160 cm Poids : 85 kg  
 Antécédent(s) : Pure hypercholestérolémie (Hypercholestérolémie), Hypertension essentielle, non précisée (Hypertension artérielle essentielle), Polyarthrite (Polyarthrite), Allergie médicamenteuse (Hypersensibilité médicamenteuse), Hypersensibilité (Hypersensibilité)  
 Cause(s) de décès :

#### EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
15/12/2005	10001760	Alopécie	Guérison sans séquelle

#### MEDICAMENT(S)

TAHOR														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	10 mg	1 Jour(s)	15/09/2005	23/12/2005	3 mois	4 mois	arrêt	3	2	1	3	1	Suspect
Indication(s)														

#### COMMENTAIRES

##### Description du cas:

Autre antécédent : Troubles de la ménopause et post-ménopausiques.

Patiente de 56 ans traitée pour hypercholestérolémie par Tahor 10 mg\*/jour. Quelques semaines après le début du traitement la patiente remarque une importante chute de cheveux (surtout vertex : cuir chevelu visible nettement). Le traitement débute en Septembre 2005. La patiente s'inquiète de cette chute de cheveux qui augmente en intensité jusqu'au mois de Décembre 2005 date à laquelle elle finit par arrêter le traitement de sa propre initiative. Elle constate dans les semaines qui suivent l'arrêt, une diminution de l'intensité de la perte de cheveux, qui redevient progressivement physiologique (en Mai 2005 tout est rentré dans l'ordre d'après elle). Le traitement n'a pas été réintroduit.

Une tentative de mise sous Ezetrol\* s'est soldée par un échec, car elle éprouve des sensations vertigineuses depuis qu'elle le prend (traitement arrêté). Pas de relais par anticholestérolémiant ce jour malgré l'existence de facteurs de risques cardio-vasculaires.

Mise à jour = Rubrique Effet Indésirable, Date de survenue = 15/12/2005 (au lieu de 15/01/2006). Dans ce Commentaire, modification de la phrase : La patiente s'inquiète de cette chute de cheveux qui augmente en intensité jusqu'au mois de Décembre 2005 date à laquelle elle finit par arrêter le traitement de sa propre initiative (au lieu de : La patiente s'inquiète de cette chute de cheveux qui augmente en intensité au mois de Mars 2005 et finit par arrêter le traitement de sa propre initiative).

##### Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

# Annexe 2 : revue par classe pharmacologique détaillée

## **Inhibiteurs de la pompe à protons**

Nombre de cas : 4

Identité : oméprazole (3) ou son énantiomère esoméprazole (1)

Imputabilité : 2 C2, 2 C1

Allure : inconnue ou diffuse

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : rare pour tous

Délais de survenue : 4 semaines à 4 mois

Remarque(s) : imputabilité souvent partagée avec d'autres médicaments (3 cas sur 4)

## **Metformine**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C3

Allure : notion de prurit et de plaques d'alopécies

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : inattendu pour l'alopécie, très rare pour le prurit

Délai de survenue : inconnu

## **Anti-vitamine K**

Nombre de cas : 8

Identité : 3 fluindione, 3 acenocoumarol, 2 warfarine

Imputabilité : 1 C2, 7 C1

Allure : inconnues ou diverses

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : rare pour tous

Délais de survenue : variables, généralement < à 3 mois

Remarque(s) : imputabilité souvent partagée avec d'autres médicaments (4 cas sur 8)

## **Anti-agrégants plaquettaires**

Nombre de cas : 4

Identité : 2 aspirine, 1 clopidogrel, 1 dypiridamole

Imputabilité : 3 C1 et 1 C2 pour le dypiridamole (imputabilité partagée avec le technétium radioactif)

Allure : diverses

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : inattendu pour tous

Délais de survenue : 9 jours pour le cas sous dipyridamole, mois ou années pour les autres.

Remarque(s) : imputabilité toujours partagée avec d'autres médicaments (3 cas sur 3)

## **Amiodarone**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C2

Allure : en plaques (barbe et cheveux)

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : très rare

Délai de survenue : 3 mois

**B-bloquants**

Nombre de cas : 12

Identité, imputabilité et fréquence de l'effet :

<u>DCI</u>	<u>Réurrence</u>	<u>Imputabilité</u>	<u>Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP</u>
propranolol	4	4 C1	rare
bisoprolol	4	1 C2, 3 C1	très rare
néбиволol	2	C1	inattendu
betaxolol	1	C1	inattendu
timolol (collyre)	1	C2	indéterminée

Allure : tous types d'alopecies retrouvés. Pour les 2 cas imputés C2, l'allure de l'alopecie n'est pas renseignée.

Délais de survenue : très variables et imprécis

Remarque(s) : imputabilité parfois partagée avec d'autres médicaments (6 cas sur 12). A noter que très rarement, les bêtabloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis.

**Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**

Nombre de cas : 3

Identité : 2 périndopril, 1 captopril

Imputabilité : 3 C1

Allure : inconnue ou variable

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : fréquent pour captopril, inattendu pour périndopril

Délais de survenue : inconnu ou variable

Remarque(s) : imputabilité souvent partagée avec d'autres médicaments (2 cas sur 3)

**Olmésartan + amlodipine**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C2

Allure : pelade

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : rare pour olmésartan, très rare pour amlodipine

Délai de survenue : 12 jours

**Statines**

Nombre : 28 cas impliquant 29 médicaments

Identité, imputabilité et fréquence de l'effet :

<u>DCI</u>	<u>Réurrence</u>	<u>Imputabilité</u>	<u>Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP</u>
pravastatine	12	1 C3, 4 C2 et 7 C1	peu fréquent
rosuvastatine	8	1 C3, 1 C2 et 6 C1	inattendu
atorvastatine	7	4 C2, 3 C1	peu fréquent
simvastatine	2	2 C1	rare

Imputabilité globale : 2 C3, 9 C2 et 18 C1

Allure : préférentiellement diffuse (7 cas concernés) mais pouvant être en plaques (3 cas). Les alopecies restantes sont d'allure non renseignée ou inconnue.

Délais de survenue :

<u>&lt; à 15 jours</u>	<u>15 jours – 1 mois</u>	<u>1 mois – 6 mois</u>	<u>supérieur à 6 mois</u>	<u>inconnu</u>
2	10	9	5	3

Remarque(s) :

- imputabilité rarement partagée avec d'autres médicaments, hormis ezetimibe ou autre statine (6 cas sur 29)
- le changement de statine est parfois à l'origine de l'alopécie (2 cas concernés), le switch est parfois infructueux = EIM croisé (1 cas concerné)
- 1 cas « pravastatine générique » : double-déchallenge positif avec un rechallenge positif pour le générique, alors que la chute de cheveux régresse sous princeps.

### **Ezétimibe**

Nombre de cas : 4 (dont 1 avec simvastatine)

Imputabilité : 1 C2 et 3 C1

Allure : variable

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : inattendu lorsque l'ézétimibe est seul, alopécie observée (fréquence non renseignée) lorsqu'il est associé à la simvastatine.

Délais de survenue : 1 à 5 mois

Remarque(s) : imputabilité partagée avec d'autres médicaments dans 3 cas sur 4.

### **Terbinafine**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C2

Allure : pelade + anomalie de texture

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : « alopécie » = effet connu mais de fréquence indéterminée.

Délai de survenue : 2 mois

### **Acitrétine**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C2

Allure : localisée (chute des sourcils, dépilation des aisselles et du pubis)

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : aggravation de la chute physiologique (fréquente), texture anormale des cheveux (peu fréquente)

Délai de survenue : 1 mois

### **Imiquimod**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C2

Allure : diffuse

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : prurit, eczéma et diverses éruptions cutanées connues mais alopécie est un effet inattendu

Délai de survenue : 1 mois

### **Eflornithine**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C2

Allure : inconnue

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : fréquent

Délai de survenue : 3 mois

### **Hydroxychloroquine**

Nombre de cas : 2

Imputabilité : 1 C2 et 1 C1

Allure : alopecie associée à une toxidermie pour le C2

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : alopecie et décoloration des cheveux sont des effets connus (fréquence non renseignée)

Délais de survenue : inconnu pour le C2

Remarque(s) : imputabilité partagée avec 2 autres médicaments pour le cas C1

### **Contraceptifs à base de progestatifs**

Nombre de cas : 7

Identité : 5 stérilets au levonorgestrel (Mirena®), 1 implant à l'étonorgestrel (Implanon®, Nexplanon®) et 1 pilule au desogestrel (Cerazette®)

Imputabilité : 2 C2, 5 C1

Allure : variable (2 cas d'alopecie de type androgénétique, 1 récurrence de pelade, 2 alopecies diffuses et 2 cas d'allure non précisée)

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : peu fréquent pour Mirena®, fréquent pour l'implant à l'étonorgestrel et peu fréquent pour Cerazette®.

Délais de survenue :

- Stérilet ou implant délivrant un progestatif : < à 6 semaines après la pose du nouveau dispositif contraceptif pour 5 cas sur 6
- Pilule progestative : 2 mois après instauration et immédiatement après l'arrêt (1 cas)

Remarque(s) :

- pas d'autres médicaments suspects
- dans 6 cas sur 7, il n'est pas renseigné l'ancien moyen de contraception. Il aurait été important de savoir si les patientes étaient ou non sous pilule oestroprogestative avant la mise en place.
- Un cas relate une alopecie suite au remplacement de la pilule microprogestative par le stérilet à base de progestatif.

### **Octréotide**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C2

Allure : inconnue

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : rare pour chute de cheveux

Délai de survenue : < 1 jour après l'injection intramusculaire

### **Corticoïdes à usage systémique**

Nombre de cas : 6

Identité : 4 prednisolone, 1 prednisone, 1 hydrocortisone

Imputabilité : 5 C1, 1 dossier interaction

Allure : très variable (tous les cas de figure sont retrouvés)

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : inattendu pour tous

Délais de survenue : très variables. A noter 1 cas d'alopecie survenant 1 à 2 semaines après l'arrêt de la corticothérapie.

Remarque(s) : imputabilité partagée avec d'autres médicaments dans 5 cas sur 6, avec peu d'arguments en faveur du corticoïde. Le dossier interaction concerne une augmentation de la concentration du corticoïde par un antifongique azolé entraînant un dérèglement de la glande corticosurrénale.

### **Antithyroïdiens**

Nombre de cas : 1

Identité : thiamazole

Imputabilité : C2

Allure : alopecie d'allure non renseignée associée à une toxidermie

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : réactions cutanées allergiques très fréquentes, alopecie très rare

Délai de survenue : quelques jours

Remarque(s) : thiamazole est le métabolite actif du carbimazole

### **Doxycycline**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C2

Allure : diffuse

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : inattendu

Délai de survenue : 4 jours

### **Fluoroquinolones**

Nombre de cas : 1

Identité : levofloxacine

Imputabilité : C3

Allure : chute des sourcils

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : inattendu

Délai de survenue : < à 1 mois la 1<sup>ère</sup> fois ; en 5 jours suite au rechallenge

### **Antifongiques azolés**

Nombre de cas : 5

Identité : 2 fluconazole, 1 kétoconazole, 1 itraconazole, 1 voriconazole

Imputabilité : 1 C2 pour fluconazole, 1 C2 pour voriconazole, 2 C1 et 1 dossier interaction

Allure : alopecie diffuse (1 cas) ou d'allure non renseignée (4 cas)

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : alopecie fréquente pour voriconazole, très rare pour kétoconazole et itraconazole, alopecie connue pour fluconazole mais fréquence non renseignée.

Délai de survenue : 4 jours et 6 jours pour les deux cas imputé C2

Remarque(s) : pour un des cas, l'alopecie survient 15 jours après l'arrêt de l'antifongique.

### **Antituberculeux**

Nombre de cas : 4

Identité : une monothérapie par rifampicine chez un patient atteint du syndrome d'Alagille, une bithérapie (rifampicine + isoniazide) chez un patient tuberculeux, une bithérapie rifabutine + ethambutol chez un patient VIH+ et une quadrithérapie (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, ethambutol) chez un patient tuberculeux.

Imputabilité : 1 C2, 3 C1

Allure : non renseignée ou pelade (1 cas)

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : inattendu pour l'ensemble des molécules.

Délais de survenue : < à 1 mois (< à 2 semaines dans 2 cas sur 3)

**Antiviraux à usage systémique**

Nombre de cas : 32 médicaments classés suspects, au sein de 16 déclarations.

Identité, imputabilité et fréquence de l'effet :

DCI	Réurrence	Fréquence de l'effet dans le RCP	Classe pharmacologique
ribavirine	4	très fréquent (toujours en association avec peg-INF $\alpha$ -2a)	Nucléoside non inhibiteur de la transcriptase inverse
ritonavir	3	inattendu	Inhibiteurs de protéase
atazanavir	3	peu fréquent	
tipranavir	1	inattendu (associé au ritonavir)	
darunavir	2	peu fréquent (associé à ritonavir)	
emtricitabine	6	inattendu	Nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse
tenofovir	5	inattendu	
abacavir	1	inattendu	
lamivudine	1	fréquent	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
étravirine	1	inattendu	
enfuvirtide	2	inattendu	Autres antiviraux
raltégravir	3	peu fréquent	

Imputabilité : Au sein des 16 déclarations, 11 sont imputées C1 et 5 sont imputées C2. Parmi les molécules imputées C2, on retrouve l'emtricitabine (3 fois), le tenofovir (2 fois au sein de la spécialité TRUVADA<sup>®</sup>), la ribavirine, le ritonavir, le darunavir et l'atazanavir (chacune une fois).

Allure : 3 cas de pelade, 1 cas d'alopécie totale. Dans les autres cas l'allure clinique n'est pas renseignée.

Délais de survenue :

< à 15 jours	15 jours – 1 mois	1 mois – 6 mois	supérieur à 6 mois	inconnu
1	4	8	1	2

Remarque(s) :

Les imputabilités sont partagées entre plusieurs médicaments dans 11 cas sur 16 (en général bithérapies ou trithérapies). Les thérapies sont d'ailleurs fréquemment réajustées (ajout d'un médicament, remplacement d'un autre,...) et il est très difficile de différencier les différents traitements en terme d'imputabilité (d'où un nombre conséquent de C1). Il faut aussi relever que tous les patients sont traités pour des pathologies qui sont en elles-mêmes des facteurs de risque d'alopécie : SIDA, hépatite chronique (insuffisance hépatique).

**Vaccins**

Nombre de cas : 13 médicaments concernant 11 déclarations.

Identité : 4 Gardasil<sup>®</sup>, 2 Pandemrix<sup>®</sup>, 1 HBVAXPro<sup>®</sup>, 2 Engerix<sup>®</sup>, 2 Priorix<sup>®</sup>, 1 DTPolio<sup>®</sup>, 1 Infanrix<sup>®</sup>

Imputabilité : 2 C2 et 9 C1

Allure : Les alopécies observées sont principalement des cas pelades ou des poussées de pelade (8 cas sur 11). Parmi ces pelades, 2 évolueront en pelade totale (décalvante) et 2 évolueront en pelade universelle. On recense aussi une alopécie en plaques, un syndrome des cheveux anagènes caducs et une alopécie diffuse.

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : très rare pour HBVAXPro<sup>®</sup>, inattendu pour tous les autres.

Délai de survenue : pour 8 cas, l'alopécie survient dans les suites de la première injection, dans un délai inférieur à 2 mois.

## **Anti-aromatases et autres thérapeutiques endocrines entraînant une déplétion en œstrogènes**

Nombre de cas : 6

Identité : 3 anastrozole, 1 exemestane, 1 létrozole et 1 triptoréline (analogue de la GnRH) utilisé comme traitement de la puberté précoce chez une fille de 9 ans.

Imputabilité : 1 C2 et 5 C1

Allure : variable, plutôt diffuse en général

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : l'alopécie est un effet attendu pour la triptoréline (fréquence non déterminée). L'alopécie est un effet indésirable fréquent pour les 3 antiaromatases.

Délai de survenue : variant de quelques semaines à quelques mois pour 4 cas, délais supérieurs à 2 ans pour 2 cas.

Remarque(s) : toutes ces molécules ont en commun d'entraîner une déplétion en œstrogènes.

## **Interférons et autres immunomodulateurs**

Nombre de cas : 10

Identité : 5 interférons  $\alpha$  2a, 2 interférons  $\beta$  1a, 3 glatiramère

Imputabilité : 1 C3, 1 C2 et 8 C1

Allure : 1 cas de pelade, 1 alopécie totale et 3 cas où la texture du cheveu était modifiée (cheveux secs, fins, cassants)

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP :

- interféron  $\beta$  1a : effet connu mais fréquence indéterminée
- interféron  $\alpha$  2a : très fréquent
- glatiramère : inattendu

Délai de survenue : assez homogènes, variant de quelques semaines à quelques mois pour la quasi-totalité.

Remarque(s) : dans 4 cas, l'interféron  $\alpha$  2a est imputé en même temps que la ribavirine. Pour les autres cas, l'interféron est le seul suspect. La sclérose en plaque n'est pas un facteur de risque connu d'alopécie.

## **Anti TNF $\alpha$**

Nombre de cas : 23

Identité, imputabilité et fréquence de l'effet indésirable dans le RCP :

<u>DCI</u>	<u>Réurrence</u>	<u>Imputabilité</u>	<u>Alopécie</u>	<u>Poussée ou aggravation de psoriasis (et manifestations apparentées)</u>
etanercept	2	1 C3 et 1 C1	inattendue	peu fréquente
infliximab	9	2 C2 et 7 C1	fréquente	fréquente
adalimumab	10	6 C2 et 4 C1	fréquente	fréquente
certolizumab pegol	2	2 C1	peu fréquente	peu fréquente

Imputabilité globale : 1 C3, 8 C2 et 14 C1

Allure : On retrouve 11 cas où le notificateur parle de pelade ou d'alopécie en plaques, 1 cas de changement de texture (sec, fin, cassant), 1 cas d'alopécie cicatricielle ainsi que 9 cas d'alopécie d'allure diffuse ou non renseignée.

Délai de survenue :

<u>quelques jours à 1 mois</u>	<u>1 mois – 4 mois</u>	<u>&gt; à 4 mois</u>	<u>inconnu</u>
6	8	7	2

Remarque(s) : dans 19 cas sur 23, le médicament imputé est le seul suspect. Dans 3 autres cas, l'Anti TNF  $\alpha$  est imputé avec un autre immunosuppresseur. Pour 7 cas, l'alopécie se développe sur des lésions de psoriasis ou de dermite séborrhéique.

### **Immunosuppresseurs sélectifs**

Nombre de cas : 10

Identité, imputabilité et fréquence de l'effet indésirable dans le RCP :

<u>DCI</u>	<u>Réurrence</u>	<u>Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP</u>
mycophénolate mofetil	1	alopécie : fréquente
leflunomide	7	accentuation de la chute naturelle des cheveux : fréquent
efalizumab ( <i>retiré du marché</i> )	1	alopécie : inattendue
abatacept	1	alopécie : peu fréquente

Imputabilité : tous C1

Allure : Dans 3 cas, l'alopécie est en plaques ou localisée. On note également 3 alopécies diffuses, 1 alopécie totale. L'allure des 3 autres n'est pas suffisamment renseignée.

Délai de survenue :

Dans 7 cas sur 10, l'alopécie survient dans un délai inférieur à 3 mois après l'instauration du traitement. Dans les autres cas, le délai de survenue est soit inconnu, soit supérieur à 3 mois.

Remarque(s) : L'immunosuppresseur est le seul médicament imputé dans 8 cas sur 10. Dans les 2 autres cas, l'immunosuppresseur est imputé avec un corticoïde.

### **Azathioprine**

Nombre de cas : 7

Imputabilité : 3 C2, 4 C1

Allure : 1 alopécie cicatricielle et 6 alopécies non suffisamment renseignées pour en déterminer l'allure exacte. Il n'y a aucun cas d'alopécie en plaques ou localisée.

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : Il est mentionné que l'alopécie peut rarement survenir chez certains patients traités par l'azathioprine associée à d'autres agents immunosuppresseurs, avec une résolution généralement spontanée

Remarque(s) : Dans 4 cas, le patient est en agranulocytose ou en neutropénie lorsque l'alopécie se déclare.

### **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Nombre de cas : 3

Identité : 1 cas sous indométacine imputé C2, 1 cas sous diclofenac+misoprostol imputé C1, 1 cas sous kétoprofène intramusculaire imputé C2

Allure : alopécies diffuses

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : L'alopécie est un effet connu mais de fréquence indéterminée pour kétoprofène et indométacine. Des cas isolés de chute de cheveux sont décrits sous diclofenac. L'effet n'est pas décrit pour le misoprostol seul.

Délai de survenue : 2 jours pour le kétoprofène administré en IM, 4 à 6 mois pour les 2 autres cas.

Remarque(s) : l'indométacine est imputé en C2 avec comme autre médicament suspect l'oméprazole.

**Colchicine**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C3 par surdosage suite à une insuffisance rénale aiguë

Allure : alopecie diffuse

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : Non référencée dans la liste des effets indésirables, l'alopecie est observée (le 10<sup>ème</sup> jour) dans les cas de surdosage à la colchicine.

Délai de survenue : à J13 du surdosage

**Ranélate de strontium**

Nombre de cas : 3

Imputabilité : 3 C1

Allure : mal renseignées

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : connu mais fréquence indéterminée

Délai de survenue : variables

Remarque(s) : imputabilité très faible pour chaque dossier

**Antiépileptiques**

Nombre de cas : 50 médicaments classés suspects, au sein de 43 déclarations.

Imputabilité globale : 12 déclarations représentant 13 médicaments ont été imputées C2. Le reste des déclarations est imputé C1. L'antiépileptique est le seul suspect dans 32 cas sur 43. Il est parfois imputé avec un ou deux autre(s) antiépileptique(s) (5 cas).

DCI	Récurrence	Nbre de C2	Fréquence dans le RCP	Classe médicamenteuse
clonazépam	5	2	rare	Dérivés de benzodiazépines
oxcarbazépine	2	0	fréquent	Dérivés du carboxamide
carbamazépine	1	1	très rare	
acide valproïque	17	5	une chute de cheveux passagère et/ou dose-dépendante a été observée	Dérivés d'acides gras
divalproate de sodium	3	0		
valpromide	3	2		
lamotrigine	5	0	inattendu	Autres antiépileptiques
topiramate	5	1	fréquent	
gabapentine	2	0	indéterminée	
lévétiracétam	5	1	peu fréquente	
zonisamide	1	1	<u>alopecie</u> : inattendue <u>éruption cutanée prurigineuse</u> : fréquente	
prégabaline	1	0	inattendue	

Allure : On note 6 alopecies localisées dont 1 pelade, 1 chute des sourcils, une alopecie en plaques ainsi que 3 alopecie en « clairière » (cheveux clairsemés uniquement sur certaines zones du crâne). On dénombre 17 alopecies diffuses. Pour les 20 autres cas, les renseignements ne sont pas suffisants pour déterminer l'allure de l'alopecie. Parmi les 43 déclarations, on remarque que la texture du cheveu est modifiée par 3 fois. Les sourcils sont eux aussi atteints dans 3 cas.

Délais de survenue :

< à 15 jours	15 jours – 1 mois	1 mois – 4 mois	supérieur à 4 mois	inconnu
8	8	16	13	5

Remarque(s) : Par 10 fois, la déclaration mentionne une augmentation de dose récente ou un contexte de surdosage pour le médicament suspect.

### **Antiparkinsoniens dopaminergiques**

Nombre de cas : 4

Identité : 1 amantadine, 2 ropinirole (agoniste dopaminergique) et 1 rasagiline (inhibiteur de la monoamine oxydase de type B)

Imputabilité : 1 C3 pour l'amantadine, 3 C1.

Allure : plutôt diffuses

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : inattendu pour tous

Délai de survenue : 4 mois pour l'amantadine, inférieurs à 2 mois pour les autres

Remarque(s) : 1 seul suspect pour chaque déclaration

### **Lithium**

Nombre de cas : 5

Imputabilité : Elle est faible puisque tous les cas sont imputés C1. Dans la majorité des cas, la survenue de l'alopécie ne peut s'expliquer par le seul traitement par le lithium, soit parce qu'il existe un autre facteur de risque concomitant, soit parce que la chronologie n'est pas évocatrice d'une responsabilité du lithium.

Allure : plutôt diffuse

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : très rare

Délai de survenue : très variables

Remarque(s) : Le médicament est imputé avec un ou plusieurs autre(s) suspect(s) dans 3 déclarations. Une déclaration mentionne une interaction entre le lithium et la sertraline, interaction supposée à l'origine d'un syndrome sérotoninergique (l'alopécie étant un des symptômes observés)

### **Antidépresseurs**

Nombre de cas : 23 médicaments classés suspects, au sein de 23 déclarations.

Imputabilité globale : seulement 3 cas sont imputés C2, les autres sont imputés C1

Identité, imputabilité spécifique et fréquence de l'effet indésirable dans le RCP :

DCI	Récur.	Nombre de C2	Fréquence dans le RCP	Propriétés pharmacodynamiques
fluoxétine	4	-	peu fréquent	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
paroxétine	2	-	inattendu	
sertraline	2	-	peu fréquent	
escitalopram	4	1	peu fréquent	
miansérine	1	-	inattendu	Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline
venlafaxine	7	1	peu fréquent	Inhibiteur de recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine (faiblement)
duloxétine	2	1	inattendu	
agomélatine	1	-	inattendu	Agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste du sous type 5HT2c des récepteurs de la sérotonine

Allure : On note 11 alopécies diffuses et une pelade (sous agomélatine). Pour les 11 cas restants, les renseignements ne sont pas suffisants pour déterminer l'allure de l'alopécie.

Délais de survenue :

<u>≤ à 1 mois</u>	<u>≥ 1 mois et &lt; 6 mois</u>	<u>&gt; 6 mois</u>
9	8	6

Remarque(s) : Un contexte de troubles du comportement alimentaire (anorexie ou carence alimentaire) a été notifié dans 3 déclarations.

### **Extrait de *Tinospora crispa***

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C2

Allure : inconnue

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : inattendu

Délai de survenue : 2 mois

### **Perméthrine**

Nombre : 1 cas pour la spécialité Parapoux crème®

Imputabilité : C2

Allure : eczéma de contact aigu survenant 2 jours après l'application du produit et engendrant une alopécie

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : prurit et brûlure locale fréquents, alopécie inattendue

Remarque(s) : cette spécialité n'est plus commercialisée depuis le 03/06/2010. D'autres perméthrines ou dérivés le sont toujours sous d'autres noms commerciaux.

### **Omalizumab**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C3

Allure : en plaques

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : connu mais fréquence indéterminée

Délai de survenue : 69 jours après la 1ère injection et 6 jours après la dernière. Réapparition des symptômes en 10 jours lors de la réintroduction du médicament.

### **Carbonate de lanthane**

Nombre de cas : 1 cas imputé C2 pour ce médicament chélateur du phosphate

Allure : non renseignée

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : peu fréquent

Délai de survenue : inférieur à 1 mois

### **Technétium marqué (<sup>99m</sup>Tc)**

Nombre de cas : 1

Imputabilité : C2

Allure : alopécie sévère

Fréquence de l'effet mentionnée dans le RCP : inattendu

Délai de survenue : 9 jours

Remarque(s) : imputabilité partagée avec le dipyridamole

# Annexe 3 : Tableau reprenant l'ensemble des cas d'alopécies de l'étude

*Les noms de DCI sont inscrits en minuscules et les éventuels noms de spécialité utilisés sont en majuscules.*

## **Abréviations utilisées**

S. : nombre de médicaments suspects

Imp. : imputabilité

E. : évolution

GSS : guérison sans séquelles

NER : sujet non encore rétabli

GEC : guérison en cours

GAS : guérison avec séquelles

INC/inc : inconnu(e)

Sp : symptômes

SD : syndrome

Dg : diagnostic

Smn : semaine(s)

TTT : traitement(s)

ATCD : antécédents

Qq : quelques

CSR : corticosurrénale

EI : effet indésirable

Pb : problème

IRC/IRA : insuffisance rénale chronique/aiguë

HTA : hypertension artérielle

N : normal/normaux

HDM : histoire de la maladie

NFS : numération formule sanguine

Csq : conséquence

PAR : polyarthrite rhumatoïde

SPA : spondylarthrite ankylosante

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

INF : interféron

Cas	Sexe	Age	Allure de l'alopecie	S.	Imp.	DCI	Délai de survenue	E.	Eléments notoires
AM0600227	F	56	diffuse et importante	1	C2S1	<b>atorvastatine</b>	quelques semaines	GSS	troubles de la ménopause
AM0600564	F	73	inconnue	3	C1S1	<b>levothyroxine</b> <b>peginterféron alfa-2a</b> <b>ribavirine</b>	inconnu - -	NER	En hypothyroïdie avant l'effet. Persistance malgré la correction de la TSH.
AM0600565	F	36	alopecie totale avec disparition des cils	2	C1S1	<b>ribavirine</b> <b>peginterféron alfa-2a</b>	10 jours <u>après arrêt des traitements</u>	NER	hépatite virale alopecie totale + disparition des cils demandeur d'asile
AM20080565	F	50	inconnue	3	C1S1	<b>exenatide</b>	2 mois	NER	Sp associés : asthénie, diarrhée, céphalées. Depuis l'augmentation de poso du BYETTA (5µg à 10µg)
AM20090106	F	74	diffuse, de volume inconnu puis total	1	C3S2	<b>colchicine</b>	13 jours après l'IRA 5 jours après le choc	GEC	IRA à J0, multidéfaillance (pluriSP) par toxicité de la colchicine à J+7 alopecie à J+12
AM20090323	M	69	inconnue	1	C2S1	<b>timolol</b>	7 jours	GSS	collyre
AM20090413	F	63	inconnue	2	C1S1	<b>ribavirine</b> <b>peginterféron alfa-2a</b>	5 mois -	NER	hépatite C. SP associés : anémie, perte de poids, asthénie. Dg de sarcoïdose 4 mois + tard
AM20100428	F	9	diffuse et importante + chute des poils pubiens	1	C1S2	<b>triptoréline</b>	quelques mois	NER	puberté précoce isosexuelle
AN0600563	M	64	alopecie totale apparue en 3 jours	1	C1S1	<b>efalizumab</b>	5 mois	NER	patient psoriasique SP associé : érythrodermie + aggravation du psoriasis
AN20080683	M	34	en plaques (cheveux clairsemés) cheveux et sourcils décolorés	2	C2S1	<b>valpromide</b> <b>clonazépam</b>	7 mois (3 smn après augm. de dose) 4 mois (1 semaine après augm. de dose)	GEC	patient psychotique peau très claire et fine avec photosensibilisation
AN20090462	M	inc	poussée de pelade puis décalvation quasi-totale	1	C2S1	<b>adalimumab</b>	4 mois	NER	ATCD de poussées de pelade entrecoupées de repousse depuis 2005
AN20090562	F	34	diffuse et modérée (pas de plaque)	1	C1S1	<b>venlafaxine</b>	1 mois	GEC	état dépressif ++, période anorexique ++ en mai, troubles du sommeil

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

AN20100301	F	65	diffuse et transitoire <u>SP associés</u> : modification de la texture des cheveux (raides à frisés!!), hypertrichose du visage, ongles cassants.	3	I	<b>itraconazole prednisolone budésone</b>	1 semaine ancien 4 mois mais peu évocateur	NER	dossier interaction sur CYP3A4 entre azolé + corticoïdes entraînant dérèglement de la CSR
BR0600171	F	40	inconnue	1	C1S1	<b>acide valproïque</b>	9 mois (qq semaines après augm. de dose)	GSS	Autres SP : tremblement, troubles de la mémoire
BR0600252	F	52	chute importante de cheveux	1	C1S1	<b>ropinirole</b>	15 jours	NER	Autres TTT : TARDYFERON, NAFTILUX, PRAXINOR, TANAKAN, OGAST, PLAVIX, pinaverium.
BR0700081	F	27	en plaques (50% du crâne)	1	C2S1	<b>atazanavir</b>	7 semaines	GSS	patiente VIH+
BR20100127	M	6	pelade décalvante (totale)	1	C2S1	<b>PANDEMRIX</b>	1 mois	NER	aucun
BS20090243	F	43	pelade ophiasique (importante)	1	C2S1	<b>levonorgestrel (MIRENA)</b>	aggravation de la pelade depuis MIRENA	NER	peladique depuis 20 ans, poussés sporadiques et résolutive auparavant
BS20090492	M	36	pelade universelle (importante)	2	C1S1	<b>mésalazine hydrocortisone</b>	12 ans années	GEC	maladie de Crohn la pelade est survenue juste après l'arrêt de la corticothérapie
BX0600189	F	53	alopécie importante	1	C1S1	<b>leflunomide</b>	entre 1 et 3 mois	NER	ATCD : polyarthrite rhumatoïde, lupus Autres SP : paresthésies
BX0600460	F	45	diffuse et modérée	1	C1S1	<b>fluoxétine</b>	6 ans	GSS	patiente dépressive
BX0600838	M	35	inconnue	2	C1S1	<b>colchicine atorvastatine</b>	9 mois 1 mois	NER	
BX0600862	F	11	très importante	1	C2S2	<b>topiramate</b>	4 mois	GSS	fer et TSH normaux enfant épileptique
BX20070230	F	33	en plaques (importante)	1	C2S1	<b>adalimumab</b>	2 à 3 mois	GEC	<u>Février</u> : poussée de psoriasis <u>Mars</u> : apparition de plaques érythémato-squameuses du cuir chevelu alopéciantes <u>Juillet</u> : l'aspect du cuir chevelu est assez inhabituel (lupus induit, pelade avec lésions de psoriasis surajoutées?)

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

BX20080712	M	65	alopécie faisant suite à une éruption prurigineuse au niveau des bras, du torse et des cuisses + mucite	2	C2S2	<b>ezetimibe chondroïtine sulfate</b>	4 mois inc.	NER	biopsie cutanée en faveur d'une toxidermie cutanée eczématiforme
BX20080773	F	80	inconnue autres SP : prurit et érythème papuleux du visage	1	C1S1	<b>ranélate de strontium</b>	> 2 ans	NER	ATCD : LED les atteintes ont un aspect de lupus discoïde mais bilan auto-immun négatif, d'où hypothèse médicamenteuse d'après la biblio. Patiente polymédicamentée par ailleurs
BX20090158	F	33	en plaques	1	C2S1	<b>infliximab</b>	68 J après l'injection n°1 23J après l'injection n°3	GEC	lésions dermato universelles diffuses évocatrices d'une dermite séborrhéique ou de sébo-psoriasis.
BX20090550	F	35	diffuse, assez importante	1	C1S2	<b>valpromide</b>	3 mois	NER	patiente anxieuse + SD de la queue de cheval
Bx20090595	F	77	inconnue	1	C1S1	<b>acide zolédronique</b>	2 mois	NER	<u>autres SP apparus suite à l'injection :</u> Sd pseudo-grippal, nodule sous-cutané au niveau de l'hémicrâne gauche. Patiente polymédicamentée par ailleurs
BX20090709	F	25	chute de cheveu avec apparition de lésions d'acné sur le visage	1	C1S1	<b>certolizumab pegol</b>	3 mois	NER	ATCD : Maladie de Crohn
BX20091033	F	49	inconnue	2	C1S1	<b>lithium venlafaxine</b>	> 1 an < à 4 mois	INC	aucune info
BX20100238	F	59	inconnue	1	C2S1	<b>bisoprolol + hydrochlorotiazide</b> (générique)	< 15 jours après l'introduction	GSS	autres SP : céphalées
BX20100912	F	39	importante et sur l'ensemble du cuir chevelu	1	C1S1	<b>Immunoglobuline humaine normale</b>	à partir de la 4ème cure soit 3 mois après l'injection n°1	NER	ATCD : chorioretinite, thalassémie. Poursuite des cures, pas d'amélioration
CF20080315	F	inc	inconnue	1	C1S1	<b>losartan + hydrochlorotiazide</b>	années	NER	patiente traitée par ce médicament depuis 14 ans et alopécie depuis env. 10 ans. bilan dermato (Fer, TSH...) normal
CF20101062	F	54	diffuse	1	C2S1	<b>valpromide</b>	< à 1 mois	GAS	Patiente bipolaire, recevant aussi EFFEXOR, XANAX, IMOVANE.

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

CN20080368	F	20	perte de cheveux modérée, puis augmentant	2	C1S1	<b>périndopril rimonabant</b>	< à 1 mois -	NER	IEC suspecté selon description dans le Meyler's
CN20080386	M	58	inconnue	3	C1S1	<b>rosuvastatine clopidogrel périndopril zonisamide</b>	2 à 4 semaines années années	INC	perte de cheveux associée à une asthénie, dossier succinct
CN20100037	M	40	inconnue	1	C2S1	<b>zonisamide</b>	7 j après début du TTT, immédiatement après l'augmentation de posologie	GEC	<u>ATCD</u> : patient épileptique et narcoleptique <u>SP</u> : éruption cutanée diffuse prurigineuse associée à une perte de cheveux
DJ0600091	M	33	en plaques totalement alopéciques	1	C1S1	<b>infliximab</b>	18 mois après la 1ère injection	GSS	3 grandes plaques évocatrices de pelade. Bonne régression de la pelade sous TTT local
DJ0600812	F	68	inconnue	1	C1S1	<b>atorvastatine</b>	6 semaines	NER	hépatite C active patiente polymédicamentée avec nombreuses molécules aussi imputables que TAHOR... (TAHOR imputé sur la base du Vidal?)
DJ0600924	F	44	inconnue	3	C1S1	<b>ritonavir enfuvirtide tipranavir</b>	7 semaines - -	NER	hépatite C active
DJ20070189	F	50	probablement diffuse	2	C1S1	<b>paroxétine varenicline</b>	dans les jours suivants l'instauration (des 2)	INC	sevrage tabagique en cours
DJ20070212	M	0,33	importante	3	C1S1	<b>acide ursodésoxycholique rifampicine vitamine A</b>	33 jours 29 jours 29 jours	NER	nourrisson syndrome d'Alagille
DJ20070385	F	63	inconnue	2	C1S1	<b>ranélate de strontium</b>	soit concomitamment, soit même avant l'instauration du TTT... années	NER	ATCD : céphalées, gastrite, allergie alimentaire (sésame, cacahuètes)
DJ20070478	F	71	inconnue	3	C1S2	<b>fluoxétine pravastatine oxcarbazépine fluindione</b>	"dans les suites de l'instauration" - -	NER	les consultations dermato et endocrino n'ont pas retrouvé d'étiologie locale ou systémique de cette alopecie

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

DJ20080104	F	53	cheveux fins, secs et cassants, perte assez importante	2	C1S1	<b>glatiramère prégabaline</b>	< à 2 mois < 3 mois (pris seulement qq jours, arrêté au moment de l'EI)	INC	SEP depuis juillet 2007
DJ20080192	M	75	chute des cheveux par plaques + perte des poils (jambes)	1	C1S2	<b>rosuvastatine</b>	rapide après l'instauration du TTT	NER	autres TTT instaurés en même temps : FOZIRETIC et TEMERIT Le patient recevait auparavant atorvastatine sans pb particulier
DJ20080206	M	67	pelade au vertex (5 cm de diamètre)	1	C1S1	<b>ezetimibe + simvastatine</b>	1 mois	INC	maladie de Berger avec IRC et HTA + ATCD de crises de goutte et d'une septicémie à Colibacille
DJ20080712	F	54	inconnue	1	C2S1	<b>warfarine</b>	1 mois (auparavant sous fluindione sans pb)	INC	patiente polymédicamentée (anastrozole, levothyroxine, venlafaxine)
DJ20080770	F	41	importante	1	C1S2	<b>warfarine</b>	depuis l'instauration du TTT (3 ans auparavant)	NER	thrombophilie + Ac anti-nucléaires positifs
DJ20081023	M	22	alopécie « quotidienne »	1	C1S1	<b>topiramate</b>	>1 an	INC	patient épileptique, pas d'autres TTT
DJ20090014	M	39	perte brutale et massive de cheveux	2	C1S2	<b>lithium</b>	9 mois	NER	ATCD : toxicomanie, épisodes dépressifs, hépatite C non active. "n'aurait pas eu de pb avec EFFEXOR en monothérapie"
DJ20090332	F	74	aggravation d'une alopécie connue depuis plusieurs années	1	C1S2	<b>alendronate monosodique</b>	aggravation environ 5 mois après l'introduction du TTT	NER	
DJ20090860	F	59	inconnue	1	C2S1	<b>pravastatine</b>	1 an amélioration constatée suite à l'arrêt	GSS	bilan étiologique effectué : absence d'anémie ferriprive, TSH normale. La patiente était aussi sous FEMARA depuis 2 ans.
DJ20091100	M	19	inconnue	1	C2S2	<b>azathioprine</b>	3 mois	GSS	ATCD : maladie de Crohn, dermite séborrhéique sous REMICADE
DJ20100397	F	45	perte des cils et des sourcils	1	C1S1	<b>anastrozole</b>	1 mois	INC	cancer du sein traité notamment par TAXOL (arrêté à ce jour) et HERCEPTIN (en cours) + ATCD (3 mois auparavant) de chute des cils et sourcils dans les 15 jours suivant l'arrêt de TAXOL.

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

DJ20100418	F	65	diminution du volume capillaire	1	C1S1	<b>propranolol</b>	inconnu (le TTT a été interrompu 40 jours, sans amélioration)	INC	apparemment pas de dysthyroïdie, statut hormonal non connu. Dossier succinct
DJ20100478	F	27	pelade (conséquente) sur psoriasis surajouté	1	C2S1	<b>infliximab</b>	15 jours après la 3ème cure, soit 2 mois après l'instauration.	GSS	ATCD : psoriasis examen dermato poussé a été fait.
DJ20101026	F	31	inconnue	2	C1S1	<b>azathioprine</b>  <b>infliximab</b>	31 jours après le début du TTT mais TTT arrêté depuis 15 jours. 31 jours après le début du TTT, soit env. 15 jours après la 2ème cure	INC	maladie de Crohn
GR0600960	F	49	alopécie "disséminée"	1	C1S1	<b>leflunomide</b>	< à 1,5 mois	NER	polyarthrite rhumatoïde dossier très succinct
GR0601433	F	50	alopécie importante	1	C1S1	<b>lithium</b>	< ou égal à 5 semaines	NER	patiente dépressive, aussi traitée par ZYPREXA (ancien) et SEROPLEX (mis en route en même temps que le lithium)
GR20070135	M	42	alopécies en plaques (barbe + cheveux)	1	C2S2	<b>amiodarone</b>	3 mois	GSS	<u>dg différentiel effectué</u> : pas de signes de stress, teigne éliminée, TSH normale
GR20080575	F	40	"chute de cheveux"	1	C1S1	<b>étanercept</b>	< à 3 mois persistance avec +/- des poussées	NER	spondylarthrite ankylosante diagnostic différentiel non effectué
Gr20080692	F	34	"chute de cheveux"	1	C1S1	<b>paroxétine</b>	"depuis qu'elle prend le TTT"	INC	dossier succinct
GR20090198	F	21	"alopécie"	1	C1S1	<b>kétoconazole</b>	"peu après le début de la prise"	GSS	alopécie due à un SD de Cushing ACTH-dépendant. Exérèse d'un adénome hypophysaire, possiblement responsable
Gr20090636	M	32	perte majeure des sourcils	1	C2S1	<b>lévétiracétam</b>	inconnu	GSS	ATCD : cavernome, épilepsie
GR20090669	F	44	"alopécie majeure"	2	C1S1	<b>azathioprine</b> <b>infliximab</b>	20 jours 13 jours après la 2ème perfusion, soit 4 smn après la 1ère	GEC	<u>ATCD</u> : maladie de Crohn <u>Dg différentiel</u> : Vit B9 et B12 N mais hypoalbuminémie et carence en zinc <u>Autres</u> : alopécie survenant 3 jours après une asthénie majeure (agranulocytose).

## Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

Gr20100263	F	10	"alopécie" modérée	1	C1S2	<b>azathioprine</b>	407 jours	INC	ATCD : Sd cushingoïde, hépatite auto-immune (dg 1 an auparavant) HDM : <u>pancytopénie</u> puis alopécie pendant l'hospitalisation, amélioration de la cytopénie à l'arrêt
LL0600288	F	35	perte des cheveux "par poignées"	1	C1S2	<b>acide valproïque</b>	3 mois	INC	patiente psychotique, avec décompensation de sa maladie 4 mois avant l'alopécie. Autres TTT : HEPTAMYL, PREVISCAN, PARKINANE, XANAX.
LL0700036	F	40	chute de cheveux	1	C2S2	<b>extraits de <i>Tinospora crispa</i></b>	8 semaines	GSS	Produits acheté sur internet. HDM : au bout de 8 smn la patiente présente nausées, anorexie, chute de cheveu et hépatite (non virale).
LL0700079	F	0,4	chute des cheveux et des sourcils	3	C1S1	<b>gabapentine lamotrigine clonazépam</b>	3 semaines 3 jours 1 mois	GSS	nourrisson traitement à visée anti-comitiale
LL20070125	F	77	chute de cheveux (ongles et peau non touchés)	1	C1S1	<b>rimonabant</b> (retiré du marché)	2 mois	INC	pas d'infos
LL20080213	F	38	"alopécie"	1	C2S1	<b>acide valproïque</b>	dans les suites de la réintroduction du TTT	GEC	autres SP : œdèmes
LL20080399	F	15	perte de cheveux	1	C2S2	<b>adalimumab</b>	4 jours après la 1ère injection	GEC	maladie de Crohn
LL20100121	F	50	chute de cheveux	1	C1S1	<b>topiramate</b>	6 mois	INC	autres TTT : ALMOGRAN et APRANAX TARDYFERON.
LL20100338	F	29	alopécie sur psoriasis du cuir chevelu (confirmé par biopsie)	1	C1S1	<b>certolizumab pegol</b>	6 mois	GEC	maladie de Crohn
LL20100480	F	73	"alopécie"	1	C1S2	<b>rasagiline</b>	"depuis l'introduction"	INC	Parkinson Autres SP : hallucinations visuelles
LM0600271	F	41	"chute de cheveu"	1	C1S1	<b>oxcarbazépine</b>	"depuis l'introduction"	NER	aucune info
LM20070010	F	inc	"chute de cheveux accrue"	1	C2S1	<b>pravastatine</b>	"depuis l'introduction"	GEC	ATCD : alopécie androgénétique de la femme, HTA, dépression

LM20070126	F	34	"alopécie"	1	C1S1	<b>peg-INF alpha 2a</b>	96 jours	NER	autres SP : doigts raides, gonalgie, paresthésie du membre supérieur, diminution de la libido
LM20080004	F	71	"perte de cheveux"	1	C1S1	<b>ranélate de strontium</b>	30 jours	GSS	ATCD : allergies alimentaires mises en évidence à postériori
LM20080040	F	47	chute massive de cheveux	1	C1S1	<b>adalimumab</b>	inconnu	INC	dossier succinct
LM20080143	F	56	perte importante de cheveu + diminution de la pilosité pelvienne (actuellement disparue), axillaire et des 4 membres	2	C1S1	<b>topiramate sertraline</b>	> 3 ans -	INC	autres TTT : LEVOTHYROX, TRANXENE autre SP : sécheresse cutanée. NFS et ferritine normales, pas d'autre problème endocrinien
LM20090156	F	42	perte de cheveux + importante	2	C1S1	<b>acide valproïque lamotrigine</b>	contexte de surdosage pour ces 2 médicaments anciens (suite à l'arrêt d'un inducteur enzymatique)	NER	contexte de surdosage engendrant les SP simultanés suivants : ataxie, diplopie, tremblements, vision floue et alopécie.
LM20090439	F	61	Rechute des cheveux et poils, après que ces derniers soient tombés une première fois et aient repoussé après une cure de chimio.	1	C2S2	<b>anastrozole</b>	dans les semaines qui ont suivi la prise	INC	cure de chimio quelques mois auparavant
LM20090720	F	73	"perte importante de cheveux"	1	C2S2	<b>thiamazole</b>	9 jours après la 1ère prise 3 jours après la reprise	GAS	J1 : démangeaisons J3 : arrêt J6 : reprise J9 : alopécie J11 : érythème cutané
LM20100078	F	19	chute de cheveux	2	C1S1	<b>acide valproïque lamotrigine</b>	années (mais contexte de surdosage) 3 mois (mais contexte de surdosage +/-)	NER	autre SP : somnolence diurne
LM20100236	F	18	importante chute de cheveux	1	C1S1	<b>acide valproïque</b>	2 à 5 mois	NER	patient épileptique

LM20100278	F	19	perte de cheveux importante	1	C1S1	<b>acide valproïque</b>	médicament ancien mais dépakinémie au dessus des valeurs normales 3 mois après	NER	autre TTT : lamotrigine
LM20100494	F	61	chute de cheveux	2	C1S1	<b>acide valproïque lamotrigine</b>	inconnu -	INC	
LY0600311	F	64	chute de cheveux + conséquente qu'à l'accoutumée	1	C1S1	<b>acénocoumarol</b>	3 mois	NER	autre TTT : PROPOFAN
LY0600351	F	84	importante (belle chevelure auparavant)	1	C1S1	<b>ropinirole</b>	2 mois	INC	
LY0600735	F	42	chute importante par plaques (tout le cuir chevelu concerné)	1	C2S1	<b>acide valproïque</b>	11 semaines	GSS	pas d'ATCD d'alopécie, aucune cause non médicamenteuse retrouvée à postériori
LY0600812	F	43	perte importante de cheveux	1	C1S1	<b>acide valproïque</b>	3 mois	GEC	RAS
LY20070402	F	26	chute de cheveux inhabituelle, diffuse avec diminution de la densité capillaire	1	C2S1	<b>acide valproïque</b>	4 mois	GSS	TSH, NFS, ionogramme et CRP tous normaux. Pathologie psychiatrique évoluant favorablement, pas d'argument pour une parasitose.
LY20070601	F	17	poussée de pelade en plaques, d'abord peu intense (3 plaques de 2 à 4 cm de diamètre) puis s'intensifiant les jours suivants	1	C1S1	<b>GARDASIL</b>	"quelques jours"	GEC	<u>ATCD</u> : pelade depuis 2004 avec traitements successifs par corticoïdes puis méthotrexate, arrêté depuis 2 mois. Pas de facteur déclenchant constaté en dehors du vaccin par le corps médical.
LY20080105	F	46	chute importante de cheveux	1	C2S1	<b>kétoprofène</b>	2 jours	GSS	SP associé : prurit
LY20080255	F	inc	alopécie notable	1	C1S1	<b>leflunomide</b>	depuis l'instauration	NER	<u>SP associés</u> : augmentation de la sensibilité aux infections, onychomycose.
LY20080311	F	35	alopécie	1	C1S1	<b>acénocoumarol</b>	"depuis la mise sous AVK (patiente)"	INC	déficit en protéine S + mutation du facteur V

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

LY20090208	F	35	chute de cheveu inhabituelle par sa durée (alopécie non retrouvée à l'examen dermato)	1	C1S1	<b>emtricitabine + ténofovir (TRUVADA)</b>	1 mois	GSS	patiente VIH+ bien contrôlée sous antirétroviraux. ATCD : chutes de cheveux saisonnières depuis l'enfance, favorisées par le stress et les maladies intercurrentes. Pas de pb hormonal, NFS, TSH et fer sont normaux
LY20091013	F	15	perte de cheveux modérée	1	C1S1	<b>lévétiracétam</b>	depuis la prise du M.	NER	dossier succinct
LY20100051	F	7	chute de cheveu évoluant en pelade universelle, se dégradant toujours plus.	1	C1S1	<b>PANDEMRIX</b>	1ère chute de cheveu à +25 jours	NER	pas d'ATCD de pelade dans la famille, enfant asthmatique (TTT non connu)
LY20100158	F	56	alopécie importante, avec cheveux clairsemés	1	C1S1	<b>acide valproïque</b>	6 mois	NER	dépakinémie > à la normale mais TTT bien toléré. La posologie a été diminuée à 1000mg/j après l'EI, sans succès.
LY20100360	F	57	perte de cheveu > à l'habitude.	1	C1S1	<b>pravastatine</b>	1 mois depuis la prise de la nouvelle statine (avait avant rosuvastatine)	INC	confusion du notificateur : doute entre pravastatine ou simvastatine
LY20100899	F	47	alopécie importante	1	C2S1	<b>acide valproïque</b>	1 mois après la mise en place	GEC	patiente dépressive, traitée aussi par venlafaxine depuis 9 mois
MA0600055	F	43	alopécie décalvante diffuse	1	C2S1	<b>acide valproïque</b>	3 semaines après l'instauration du TTT	GEC	patiente éthylique, avec troubles de l'humeur (dépression)
MA20070524	F	40	chute de cheveux	1	C2S1	<b>oméprazole</b>	2 à 3 mois	GSS	Autres SP : fatigue, urticaire +/- eczémateux (mains), peau sèche et prurit diffus. NB : la personne prend aussi de temps en temps de la ranitidine, + carencée en fer
MA20070731	M	77	alopécie diffuse d'apparition rapide	1	C2S1	<b>imiquimod (ALDARA crème)</b>	30 jours	GSS	RAS
MA20080049	F	17	pelade minime	1	C2S1	<b>GARDASIL</b>	5 jours	GSS	notifié par le dermatologue, qui n'a retrouvé aucune autre étiologie non vaccinale.
MA20081339	F	59	alopécie importante	1	C2S2	<b>eflornithine</b>	3 mois	GSS	traitement de l'hirsutisme facial. autres SP : eczéma, herpès labial

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

MA20090130	F	79	diminution de la densité des cheveux sur le sommet du crâne (sans qu'il n'y ait une chute de cheveu + importante)	2	C1S1	<b>simvastatine propranolol</b>	années -	NER	
MA20091565	F	58	"alopécie"	1	C2S2	<b>carbamazépine</b>	quelques jours	GEC	erreur de dispensation pharmaceutique (carbamazépine à la place de lithium). Csq : diminution brutale de la lithémie. Autres SP: nausées, acné, troubles mémoire, gastralgie, somnolence.
MA20091881	F	29	"alopécie partielle"	1	C1S1	<b>glatiramère</b>	19 jours	NER	sclérose en plaques
MA20100971	F	41	alopécie avec cheveux secs et cassants (codé en alopécie androgénétique de la femme)	1	C1S2	<b>infliximab</b>	"depuis le début du TTT"	NER	psoriasis cutané et articulaire SP associé : xérose cutanée
MA20101462	F	29	alopécie + sécheresse chronique des phanères	2	C1S1	<b>olanzapine escitalopram</b>	3 mois -	NER	<u>autre SP</u> : chute de dent non expliquée. schizophrénie de type schizo-affective, possible contexte de carence alimentaire
MA20102055	F	45	pelade en plaques puis se généralisant à tout le cuir chevelu	1	C2S2	<b>adalimumab</b>	75 jours	GEC	traitée pour spondylarthrite. pas d'autre lésion cutanée, y compris cuir chevelu (pas de biopsie effectuée). ATCD : thyroïdectomie.
MP0600015	F	49	inconnue	1	C3S1	<b>etanercept</b>	inconnu précisément.	GSS	polyarthrite rhumatoïde
MP0600688	F	40	chute de cheveux par plaques	4	C1S2	<b>emtricitabine/ténofovir darunavir ritonavir enfuvirtide</b>	5 semaines pour tous	NER	SIDA
MP0700108	F	16	chute de cheveux confirmée par dermato	1	C1S1	<b>topiramate</b>	6 mois	INC	épilepsie
MP20070099	F	71	perte de cheveux	1	C1S1	<b>lévétiracétam</b>	inconnu	INC	épilepsie
MP20080808	F	42	perte des cils, cheveux et sourcils	1	C2S1	<b>azathioprine</b>	4 jours après l'augmentation de la posologie de 100 à 150 mg/j	GEC	Autres SP : purpura (membres, visage et tronc) avec sensation de brûlure. SD de Sharp et PAR. Bilan bio : leuco-neutro-lymphopénie.

## Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

MP20090162	F	60	alopécie peladique + diminution des cils	1	C2S2	<b>adalimumab</b>	1 mois	GSS	RAS
MP20090191	F	76	chute de cheveux	2	C1S1	<b>ranitidine pravastatine</b>	inconnu -	INC	anémie de Biermer + carence en fer traitée par TARDYFERON et perfusion de VENOFER
MP20090448	F	76	pelade	1	C2S1	<b>olmésartan/amlodipine</b>	12 jours	GEC	le cas n'a pas été commenté
MP20100821	F	52	alopécie associée à une ichtyose cutanée sévère et à une mélanodermie	1	C2S2	<b>hydroxychloroquine</b>	inconnu	GEC	RAS
MP20101003	F	inc	pelade universelle (1 <sup>er</sup> épisode constaté en 3,5 ans auparavant)	1	C1S2	<b>calcitonine</b>	3 jours après l'injection	INC	patiente atteinte d'une thyroïdite
NC0600048	F	47	alopécie importante	1	C1S1	<b>pravastatine</b>	15 jours	NER	hypothyroïdie équilibrée depuis des années
NC0600279	F	27	alopécie diffuse	3	C1S1	<b>hydroxychloroquine prednisolone oméprazole</b>	4 semaines - -	NER	Lupus érythémateux disséminé diagnostiqué 1 mois auparavant
NC0600443	F	39	chute de cheveux ++	1	C1S1	<b>bimatoprost</b>	4 semaines	NER	a eu le même problème avec un autre analogue de prostaglandine
NC20070183	M	49	alopécie en rond sur le sommet du crâne, avec persistance de quelques cheveux	1	C2S2	<b>atorvastatine</b>	19 jours	GSS	ATCD : psoriasis, anxiété Autres SP : apparition de bulles + érythème (mains-pieds)
NC20080316	F	14	chute de cheveux +++	1	C2S2	<b>emtricitabine/ténofovir (TRUVADA)</b>	2 à 3 semaines	GSS	patiente VIH
NC20090582	F	24	alopécie en plaques bien circonscrites avec dysesthésie à leur niveau	1	C1S2	<b>adalimumab</b>	9 mois	NER	aucune autre étiologie retrouvée d'où S2
NC20090718	F	55	"alopécie"	1	C1S1	<b>létrazole</b>	3 mois	NER	cancer du sein
NC20100495	F	54	pelade en plaques "à l'emporte-pièce"	1	C1S1	<b>agomélatine</b>	3 jours	NER	pas de modification récente de ses autres TTT
NT20100718	F	70	chute de cheveux conséquent (port d'une perruque à la 4ème semaine)	1	C1S1	<b>escitalopram</b>	2 ans	NER	ATCD : cancer du sein traité à 2 reprises avec alopécie transitoire sous chimio. Patiente dépressive. Pbs thyroïdiens qui seraient concomitants (Ac anti TPO élevés + signes cliniques frustrés)

NY0616631	F	25	perte de cheveux avec aspect sec, fourchu et cassant	1	C1S1	<b>isotrétinoïne (ROACCUTANE)</b>	inconnu, probablement environ 1 an	NER	la patiente a eu le M. par cure pendant 3 ans
NY0616767	F	17	alopécie prurigineuse, érythémato-squameuse, d'aggravation progressive	2	C1S1	<b>infliximab propranolol</b>	3 ans 10 mois	INC	biopsie en faveur d'un eczéma et/ou d'un psoriasis ATCD : maladie de Crohn
NY0617195	F	62	alopécie partielle (codée en pelade) + anomalie de texture (secs et crépus)	1	C2S2	<b>terbinafine</b>	8 semaines	GSS	RAS
NY20080745	M	5	3 plaques d'alopécie (5, 3 et 1 cm) de survenue brutale, avec raréfaction pileuse.	2	C1S1	<b>mycophénolate mofétil prednisolone</b>	10 mois -	INC	hyper éosinophilie notoire. Enfant présentant un SD néphrotique. La peau est saine et les plaques sont non prurigineuses.
NY20080787	F	33	"alopécie"	4	C1S1	<b>lithium verapamil irbésartan esomeprazole</b>	3 mois après l'initiation et depuis l'arrêt de la poso inconnu - -	INC	pas de contraception orale bio : la lithémie est à 1,2 meq/L, soit une valeur haute mais pas forcément alarmante
NY20090405	F	46	perte de cheveux, confirmée médicalement	2	C1S1	<b>fluoxétine levothyroxine</b>	plusieurs mois années	INC	bilans thyroïdien et sanguin normaux
NY20100521	F	33	perte importante de cheveux	1	C1S1	<b>étonorgestrel (IMPLANON)</b>	6 semaines	INC	Autres SP : rétention d'eau (prise de poids) nervosité/émotivité
NY20100648	F	62	alopécie	1	C1S1	<b>diclofénac/misoprostol</b>	a priori après 5 à 6 mois (mais incertain)	INC	patiente "perdue de vue"
NY20100706	F	79	chute de cheveux	1	C1S1	<b>divalproate de sodium</b>	18 jours	INC	dossier sans évolution encore une fois
PA0600383	F	31	chute de cheveux	1	C2S1	<b>fluconazole</b>	6 jours	GSS	dossier succinct
PA20080335	F	21	chute de cheveux de topographie non précisée	1	C1S1	<b>clonazépam</b>	7 mois	GEC	ATCD : troubles du comportement + anxiété. Autres SP : asthénie, troubles équilibre, toux, prurit + éruption dans le dos. Pas de bilan complémentaire.
PA20090122	F	81	perte de cheveux, confirmée médicalement	1	C1S1	<b>ranitidine</b>	21 jours	NER	pas d'exams complémentaires ni de bilan bio
PA20090219	F	37	alopécie partielle	2	C1S1	<b>abacavir + lamivudine raltégravir</b>	31 jours -	NER	RAS

## Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

PA20100309	F	28	perte de cheveux évaluée par la patiente à env. 20%	1	C2S1	<b>désogestrel (CERAZETTE)</b>	au moment de l'arrêt de la pilule débutée 2 mois auparavant	INC	RAS
PB20070059	F	61	chute de cheveux	1	C3S2	<b>rosuvastatine</b>	7 jours	GAS	a présenté le même effet 1 an auparavant dans des conditions identiques (=rechallenge positif). Elle tolère mal les autres statines (myalgies,...)
PB20070062	F	48	perte importante de cheveux	1	C1S1	<b>fluconazole</b>	environ 15 jours après l'arrêt du TTT	NER	patiente ayant présenté fatigue ++, malaise et transaminases augmentées au décours de la prise de fluconazole, et ce jusqu'à 4 jours après l'arrêt du TTT.
PB20080352	M	7	alopécie brutale	3	C1S1	<b>levomépromazine acide valproïque clonazépam</b>	dans la journée 244 jours 91 jours	GEC	enfant épileptique, avec ATCD d'encéphalopathie + retard mental profond.
PB20090071	F	2	alopécie diffuse, avec aspect de "SD des cheveux anagènes caduques"	2	C1S1	<b>PRIORIX HB VAX-PRO</b>	2 mois -	NER	
PB20090368	M	1	alopécie diffuse	2	C1S1	<b>PRIORIX INFANRIX</b>	3 semaines -	NER	dermatite atopique
PB20090608	F	49	perte de cheveux importante ++	1	C1S1	<b>leflunomide</b>	< à 76 jours	GEC	Autre SP : syndrome de Raynaud ATCD : toxicomanie à la cocaïne sevrée, inflammation pulmonaire chronique. Autres TTT : ARANESP, VASTEN, ZELITREX, CERTICAN
PB20100132	F	37	alopécie par plaques	1	C3S1	<b>omalizumab</b>	69 jours après la 1ère injection, 6 jours après la dernière.	GSS	asthme allergique
PC060050	M	57	alopécie sévère	1	C1S1	<b>divalproate de sodium</b>	4 mois	GEC	Autres TTT : levothyroxine, simvastatine, TRANXENE, mépronizine, venlafaxine.
PC0700236	F	29	chute de cheveux diffuse	1	C1S1	<b>venlafaxine</b>	28 jours (mais serait imprécis)	GSS	Pas de pelade ni de cassure de cheveux. Bilan bio : normal
PC20080437	F	67	alopécie d'apparition progressive sur 6 mois	1	C2S1	<b>venlafaxine</b>	1 mois	GSS	patiente dépressive

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

PC20080567	F	26	chute de cheveux + modification de la texture (+secs et + fins)	1	C1S1	<b>glatiramère</b>	< à 1 mois	NER	sclérose en plaques ferritinémie et NFS sont en attente
PC20090527	F	inc	alopécie	1	C1S1	<b>orlistat (ALLI)</b>	4 mois	NER	autre SP : dépression
PC20090893	F	inc	chute de cheveux	1	C1S1	<b>orlistat (ALLI)</b>	1 à 2 mois	NER	
PC20100278	F	31	chute de cheveux diffuse, partant par « paquets »	1	C2S1	<b>doxycycline</b>	4 jours	GSS	aucun ATCD, aucun médicament pas de choc émotionnel ou de stress
PO0600204	F	34	chute de cheveux	1	C2S1	<b>octréotide</b>	< 1 jour	GSS	autre SP : épistaxis dans l'heure suivant l'injection. sous octréotide pour acromégalie
PO20070092	F	73	perte de cheveux accrue	1	C1S1	<b>diacéréine</b>	"pendant la durée du TTT"	GSS	cas succinct
PO20070164	F	84	chute de cheveux par poignées	1	C1S1	<b>gabapentine</b>	< 131 jours	NER	
PO20100022	F	45	importante chute de cheveux	7	C1S1	<b>ethambutol</b> <b>azithromycine</b> <b>rifabutine</b> <b>folinate de calcium</b> <b>cotrimoxazole</b> <b>étravirine</b> <b>emtricitabine/ténofovir</b>	48 jours - - 49 jours - 56 jours -	NER	patiente VIH+ avec problèmes d'observance
PP0600337	F	27	chute + importante et modification de la texture	1	C1S1	<b>INF beta 1a</b>	5 mois	NER	Autres SP : altération de l'aspect des ongles (ondulés et cassants), coloration anormale de l'émail dentaire.
PP20080016	F	30	chute de cheveux	1	C3S2	<b>INF beta 1a</b>	< 6 mois	GSS	La chute de cheveu est atténuée par minoxidil.
PP20080112	F	31	alopécie	1	C1S1	<b>acide hydroxybutyrique</b>	2 mois	NER	aurait des ATCD de chute de cheveux. patiente narcoleptique, cataplexique
PP20080124	F	46	alopécie	1	C1S1	<b>acide hydroxybutyrique</b>	1 mois après la 1 <sup>ère</sup> prise	INC	Autres Sp : céphalées, crampes, énurésie.
PP20090019	F	45	chute de cheveux	1	C1S2	<b>divalproate de sodium</b>	env. 3 mois	GAS	Autres TTT : lithium, citalopram, tamoxifène et SERESTA.
PP20100155	M	53	3 plaques d'alopécie distinctes (1 à 2 cm de diamètre)	1	C1S2	<b>Immunoglobuline humaine normale</b>	quelques jours après la 18ème cure, soit 2 ans après l'initiation	NER	ATCD : hépatites B et C traitées, consommation de cannabis.

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

PP20100343	M	37	chute de cheveux (aspect d'alopecie androgénétique)	1	C1S1	<b>isotrétinoïne</b>	< à 8 mois	INC	Autres SP : sécheresse oculaire, céphalées, asthénie.
PS0600260	F	38	alopecie en clairière	1	C2S1	<b>clonazépam</b>	8 jours	GSS	patiente psychiatrique
PS0700306	M	31	zone de pelade avec acné	2	C2S2	<b>peg-INF alpha 2a ribavirine</b>	3 mois -	GSS	hépatite C chronique. Autres SP : irritabilité, fatigue.
PS20090110	F	10	chute de cheveux	1	C1S1	<b>prednisolone</b>	7 à 15 jours après l'arrêt	INC	traitée pour rectocolite hémorragique Autre SP : vergetures
PS20090499	F	20	chute de cheveux	2	C2S1	<b>rifampicine + isoniazide + pyrazinamide ethambutol</b>	14 jours -	GSS	tuberculose
PS20100251	M	43	chute de cheveux	1	C2S1	<b>pravastatine + aspirine</b>	"depuis l'instauration"	GSS	médicament remplacé par ASPEGIC+ CRESTOR sans réapparition des SP à M+8
PS20100947	F	33	chute de cheveux	3	C2S1	<b>darunavir ritonavir emtricitabine/tenofovir</b>	< 3 mois - -	GSS	patiente VIH+
PV0600797	F	inc	perte de cheveux importante associée à une neutropénie grade 4	1	C2S2	<b>azathioprine</b>	15 jours	GSS	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
PV060288A	F	40	chute des cheveux et des sourcils évoluant en pelade décalvante	1	C1S1	<b>infliximab</b>	après la 10 <sup>ème</sup> cure soit à +12 mois	NER	notion de choc émotionnel quelques jours avant l'effet. Rhumatisme psoriasique
PV20080094	F	35	perte diffuse de cheveux (par poignées)	1	C2S1	<b>escitalopram</b>	< à 1 mois	GEC	
PV20090184	F	54	chute de cheveux	2	C1S1	<b>pravastatine raltégravir</b>	< 2 smn -	INC	autres SP : crampes et faiblesse musculaire. Patiente VIH+ autres TTT : NORVIR, REYATAZ, EPIVIR
RE0610552	F	45	effluvium télogène important	1	C1S1	<b>levonorgestrel (MIRENA)</b>	1 mois et demi	NER	RAS
RE20080268	F	37	récidive de chute de cheveux très importante	1	C2S1	<b>venlafaxine</b>	depuis la reprise (codé à 2 mois mais doute)	GSS	RAS
RE20090008	M	30	pelade au niveau des membres inférieurs	1	C1S1	<b>rifampicine + isoniazide</b>	en quelques jours	GEC	corticothérapie par prednisone

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

RE20100130	F	56	perte de cheveux importante	4	C1S1	<b>fluindione folinate de calcium atovaquone miansérine</b>	34 jours - 33 jours 28 jours	NER	hospitalisée pour encéphalite (sur toxoplasmose). Les médicaments suspects ont juste été imputés selon les données biblio
RE20100231	F	41	perte de cheveux	2	C1S2	<b>raltégravir atazanavir</b>	< à 245 jours < à 445 jours	NER	autres SP : lipohypertrophie (prise de poids) et prurit généralisé. Patiente VIH+
RN20070079	F	32	dépilation diffuse des sourcils, alopecie des golfes temporaux (androgénétique) + hirsutisme du menton	1	C1S1	<b>levonorgestrel (MIRENA)</b>	6 mois	NER	
RN20070158	F	80	alopécie cicatricielle en plaques avec hyperkératose folliculaire	4	C1S1	<b>nébivolol fluindione mononitrate d'isosorbide betahistine</b>	plusieurs mois à 1 an - - -	NER	<u>Autres SP</u> : amaigrissement, purpura cicatriciel jambe gauche avec suspicion de lupus. Biopsie du cuir chevelu : histologie non spécifique et immunofluorescence directe négative
RN20080207	F	59	alopécie sans cause patente	1	C1S1	<b>raloxifène</b>	4 ans	INC	
RN20080364	F	42	alopécie persistante depuis 6 mois	1	C1S1	<b>abatcept</b>	env. 2 ans	NER	traitée pour PAR associée à un lupus cutané (actuellement stable)
RN2009739	F	70	chute importante de cheveux	1	C3S1	<b>pravastatine</b>	2 mois après la mise sous générique	GSS	autres SP : douleurs musculaires à priori pas de pb sous princeps
RN20100213	F	52	chute de cheveux	1	C1S1	<b>leflunomide</b>	5 à 6 smn	NER	autre SP : leuconeutropénie
RN20100427	F	15	pelade	1	C1S1	<b>GARDASIL</b>	2 mois après la 1 <sup>ère</sup> injection	NER	pas d'ATCD particulier ni d'autre TTT
RN20100431	F	12	chute de cheveux + importante qu'à l'habitude (sans plaques)	2	C2S1	<b>oméprazole indométacine</b>	4 mois -	GSS	maladie de Still
RS0600167	M	0,66	alopécie principalement en regard de l'occipital	1	C1S1	<b>captopril</b>	env. 3 smn après les interventions et la mise sous captopril	INC	a subi 2 interventions dont 2 anesthésies générales en 10 jours. Enfant aussi sous FUMAFER.
RS20070039	F	inc	chute de cheveux	1	C2S1	<b>pravastatine</b>	"rapidement" après l'introduction	GEC	autres SP : étourdissement et vertiges au réveil. Pas d'autre TTT.

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

RS20070084	M	38	chute brutale des cheveux avec décoloration et modification de texture (secs, rares, très fins, clairsemés, dépigmentés et fragiles par endroit)	3	C1S1	<b>loratidine algidase beta aspirine</b>	inc - -	NER	dg différentiel négatif : lupus, lichen, teigne,... Tous les bilans sont normaux.
RS20070120	F	58	chute des sourcils et dépilation des aisselles et du pubis	1	C2S1	<b>acitrétine</b>	1 mois après instauration du TTT et 10 jours après la réduction posologique	GSS	autres SP : hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie bilans bio et thyroïdien normaux
RS20080094	M	10	perte homogène et excessive de cheveux	1	C1S1	<b>methylphénidate</b>	1 à 2 mois	NER	Hyperactivité
RS20100049	F	41	accentuation d'alopecie androgénétique	1	C1S2	<b>levonorgestrel (MIRENA)</b>	suite à la pose	NER	ATCD d'alopecie androgénétique, régressive à la suite de ses grossesses
RS20100419	F	26	pelade du cuir chevelu en plusieurs zones de 1 à 2cm	2	C1S1	<b>lévétiracétam aspirine</b>	1 an 2 ans	NER	cas succinct
SE0600027	F	46	perte de densité capillaire (vertex)	2	C1S1	<b>leflunomide prednisone</b>	inc -	INC	ATCD familiaux d'alopecie androgénétique
SE0600107	F	41	perte importante de cheveux	1	C2S1	<b>emtricitabine</b>	environ 1 mois	GSS	ATCD : VIH, lymphome à grandes cellules, tuberculose, pneumocystose, cryptococcose, candidose, hépatite C
SE0600131	F	47	chute de cheveux	1	C1S1	<b>baclofène</b>	à chaque prise	INC	composante de stress très importante
SE0600240	M	46	perte de cheveux	1	C1S1	<b>atazanavir</b>	inconnu rémission complète un mois après l'arrêt	NER	patient VIH avec switch très fréquents dans la trithérapie, d'où imputabilité très difficile à attribuer.
SE0600428	M	67	chute de cheveux	1	C1S1	<b>acide valproïque</b>	lié au TTT selon patient	INC	épilepsie
SE0600434	F	60	alopecie	1	C2S1	<b>atorvastatine</b>	inconnu	GSS	Autre SP : asthénie morale
SE20070155	F	68	chute capillaire diffuse	2	C1S1	<b>rosuvastatine lorazépam</b>	à priori quelques mois -	GEC	injection d'iode il y a 6 mois pour IRM
SE20070231	F	45	alopecie androgénétique avec respect des golfes temporaux	1	C1S1	<b>leflunomide</b>	3 mois	INC	rhumatisme psoriasique
SE20080031	M	47	plaques de pelade (barbe + moustaches)	1	C1S1	<b>pravastatine</b>	4 à 5 mois après mise sous générique	GEC	Avis dermato : pelade psychogène

SE20080076	F	64	alopécie	3	C1S1	<b>atorvastatine</b> <b>bisoprolol</b> <b>acenocoumarol</b>	inc - -	GEC	TSH +/- normale.
SE20080118	M	29	alopécie	4	C1S1	<b>venlafaxine</b> <b>aripiprazole</b> <b>alprazolam</b> <b>NOCTAN</b>	3 ans - - -	INC	toxicomanie, dépression
SE20080438	F	69	chute de cheveux diffuse et modérée	1	C1S1	<b>bisoprolol + hydrochlorothiazide</b>	depuis le switch de CELECTOL par LODOZ	NER	
SE20080459	F	61	chute de cheveux	1	C1S1	<b>fluoxétine</b>	1 mois	NER	
SE20080485	M	56	alopécie du cuir chevelu suite à un lupus érythémateux subaigu	1	C1S2	<b>rosuvastatine</b>	1 an	GSS	l'étiologie du lupus est encore à déterminer
SE20080548	F	78	eczéma de contact aigu, avec alopécie en csq.	1	C2S1	<b>PARAPOUX</b> crème	2 jours	GSS	
SE20090120	F	4	pelade évoluant en 3 ans en pelade décalvante	1	C1S1	<b>ENGERIX B</b>	début 4 mois après la 3ème dose	NER	Avis dermato : pelade qui n'a peut être pas de rapport avec la vaccination
SE20090214	F	60	alopécie en plaques	1	C1S1	<b>anastrozole</b>	> 2 ans	INC	Autres SP : douleur et raideur ostéoarticulaire. ATCD de chimio 2 ans auparavant.
SE20090347	M	25	alopécie circonscrite du cuir chevelu	1	C2S2	<b>adalimumab</b>	à l'introduction	GSS	pas d'argument pour une teigne SPA
SE20090394	F	28	alopécie	1	C1S2	<b>citrate de clomifène</b>	< 6 mois	NER	ATCD de décès d'un enfant dans les suites d'un accouchement.
SE20090395	F	36	alopécie isolée diffuse	1	C1S2	<b>levonorgestrel (MIRENA)</b>	31 jours	INC	infos très peu explicitées SPA
SE20100154	F	29	alopécie + hyperpilosité sous mentonnière et face interne des cuisses	1	C1S1	<b>lévétiracétam</b>	2 ans	NER	bilans hormonaux normaux
SE20100354	F	14	pelade universelle définitive	1	C1S1	<b>DT POLIO Merieux</b>	6 à 8 semaines	GAS	
ST20090626	F	46	alopécie gênante	1	C1S1	<b>amlodipine</b>	3 mois	INC	tableau d'HTA + hyperaldostérionisme secondaire
ST20100006	M	30	chute de sourcils	1	C3S1	<b>levofloxacine</b>	1 <sup>ère</sup> fois : < à 1 mois 2 <sup>ème</sup> fois : en 5 jours	GSS	patient asthmatique et allergique
ST20100670	F	61	perte de cheveux (à priori en plaques)	1	C3S1	<b>metformine</b>	inconnu	GSS	notion de "prurit"

Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

TO060259	F	32	raréfaction des cheveux avec modification de leur structure	1	C1S2	<b>acide valproïque</b>	12 semaines	NER	patiente migraineuse
TO060420	F	77	alopécie avec cheveux clairsemés	1	C1S1	<b>rivastigmine</b>	10 mois après l'instauration	NER	pas d'autre médicament, pas d'explorations effectuées
TO060697	F	23	alopécie cicatricielle post-folliculite + dermatite impétinisée au niveau occipital	3	C1S2	<b>infliximab azathioprine hydrocortisone</b>	14 mois - -	GEC	autre SP : dermatite péri-orale érythématosquameuse. Traitée pour maladie de Crohn, reçoit aussi flashes d'hydrocortisone + IMUREL
TO070597	F	65	alopécie diffuse avec prurit du cuir chevelu	2	C1S1	<b>rosuvastatine ezetimibe</b>	< ou = à 1 an -	NER	médicaments imputés uniquement selon biblio. Pas de bilan effectué.
TO070627	F	72	alopécie diffuse importante	2	C2S2	<b>atorvastatine rosuvastatine</b>	quelques mois juste après le switch	GSS	EIM croisé
TO20070483	M	47	alopécie occipitale	1	C1S1	<b>bisoprolol</b>	7 jours	GEC	polymédicamenté (cas douteux)
TO20080014	F	45	aggravation franche d'une alopécie habituellement légère (confirmé par dermato)	1	C1S1	<b>varénicline</b>	à priori assez rapidement après l'instauration	NER	patiente tabagique
TO20080658	F	30	chute de cheveux par poignées	1	C1S1	<b>venlafaxine</b>	8 mois (env. 6 smn après l'augmentation de dose)	NER	polytoxicomanie, dépression, troubles alimentaires.
TO20080661	F	40	signes de surdosage : alopécie, hypersudation, nausées, vertiges, tremblements des extrémités	2	C1S2	<b>sertraline lithium</b>	long cours 7 jours	GSS	probable SD sérotoninergique, lié à l'interaction. Lithémie normale.
TO20081209	F	70	alopécie	1	C2S2	<b>carbonate de lanthane</b>	< 1 mois	GSS	médicament chélateur du phosphore Patiente hémodialysée chronique
TO20081664	F	40	chute de cheveux importante	2	C1S1	<b>aripiprazole duloxétine</b>	145 jours 96 jours	NER	alopécie douteuse selon médecin traitant. ATCD : délires, dépression, TS.
TO20081767	F	38	perte de cheveux importante	1	C2S1	<b>duloxétine</b>	< ou = à 33 jours	GEC	
TO20090299	F	57	alopécie diffuse prédominant en zone frontopariétale évoluant depuis 2 ans.	1	C1S2	<b>propranolol</b>	long cours	NER	dosage des androgènes normal Examen dermato : évocateur d'un lichen plan (pas de kératose pilaire ni d'alopécie cicatricielle)

## Alopécies médicamenteuses non cytotoxiques | revue de la base de données de pharmacovigilance française

TO20090667	M	45	pelade en plaques (cuir chevelu et ensemble des poils)	1	C1S1	<b>betaxolol</b>	15 ans	INC	A une MICI. Hypothèse non médicamenteuse rejetées.
To20091261	M	8	apparition de 2 zones d'alopécie	1	C1S2	<b>ENGERIX B</b>	1 mois après la 2ème dose	GAS	ATCD : asthme traité
TO20091378	F	36	perte de cheveux importante	1	C1S1	<b>escitalopram</b>	4 mois	NER	dépression
TO20091409	F	55	chute de cheveux	1	C3S1	<b>amantadine</b>	4 mois	GSS	Autre TTT : piracétam
TO20100918	F	40	alopécie diffuse brutale sur lésions de psoriasis préexistantes	1	C1S2	<b>adalimumab</b>	aggravation 4 jours après arrêt	NER	ATCD : psoriasis bien contrôlé par adalimumab pendant un temps.
TS0600201	M	60	alopécie avec perte de tout le système pileux	1	C1S1	<b>pravastatine</b>	4 à 5 mois	INC	
TS0600260	F	inc	importante chute de cheveux au niveau des golfs temporaux + chute sourcils	1	C1S1	<b>nébivolol</b>	6 semaines (soit 2 smn après le psoriasis)	GEC	autre SP : psoriasis survenant au cours du 1 <sup>er</sup> mois de TTT et 2 smn avant que l'alopécie ne survienne
TS20080048	F	73	alopécie diffuse, s'aggravant 1 mois + tard	2	C1S2	<b>ezetimibe rosuvastatine</b>	153 jours 153 jours et juste après réintroduction	NER	TSH et ferritine normales, pas d'étiologie retrouvée par le dermato.
TS20080102	F	53	chute de cheveux diffuse et gênante	1	C1S2	<b>exemestane</b>	4 ans environ	NER	Traitée pour récurrence de cancer du sein. Pas d'autre TTT
TS20080143	F	35	alopécie	1	C1S1	<b>lamotrigine</b>	2,5 mois	GEC	autres SP amenant à la découverte d'une hypothyroïdienon présente 1 mois avant instauration du TTT
TS20080158	F	45	alopécie	1	C2S1	<b>voriconazole</b>	4 jours	GSS	<u>Autres SP</u> : érythème diffus prurigineux, œdèmes des muqueuses, hallucinations visuelles, conjonctivite, dysphagie et dysgueusie.
TS20080413	F	63	alopécie sévère	2	C2S1	<b>dipyridamole technétium marqué</b>	9 jours -	GSS	injections reçues pour scintigraphie
TS20090379	F	15	pelade	1	C1S1	<b>GARDASIL</b>	84 jours après dose n°1 23 jours après dosé n°2	GEC	rôle du vaccin retenu par le dermato qui a contre-indiqué la 3 <sup>ème</sup> dose
TS20100323	M	39	chute progressive des polis et cheveux progressive évoluant en pelade universelle	1	C1S1	<b>adalimumab</b>	7 mois	GEC	Aucune infection, stress ni traumatisme ne sont retrouvés

Basile PREZELIN

**Titre : Alopecies médicamenteuses non cytotoxiques, revue de la base de données de pharmacovigilance française**

**RÉSUMÉ**

Les alopecies médicamenteuses non chimio-induites sont des effets secondaires rares et peu documentés. Nous avons donc analysé les cas d'alopecies enregistrés entre 2006 et 2010 dans la base de pharmacovigilance française dans le but de mieux décrire celles-ci et de faire un point sur les médicaments qui en sont pourvoyeurs.

Le diagnostic de perte de cheveux est difficile à établir car il repose essentiellement sur des arguments chronologiques. Même si ce n'est pas un problème de santé majeur, l'alopecie porte atteinte à l'image de soi et doit être prise en considération.

Les alopecies que nous exposons affectent davantage les femmes qui y sont de toute évidence plus sensibles. Elles sont généralement de type télogène c'est-à-dire d'installation progressive et retardée, avec une guérison lente. Même si l'origine iatrogène de l'alopecie est souvent incertaine, plusieurs cas nous apportent des arguments forts. En s'aidant des données des RCP (résumé des caractéristiques du produit) et de données retrouvées dans la littérature, nous avons analysé nos cas et dressé une liste de médicaments pour lesquels l'alopecie est un effet indésirable très probable voire certain. Pour quelques-uns, il s'agit d'un effet encore jamais décrit. En fonction des arguments en notre possession, nous nous sommes parfois positionnés en faveur d'une modification du RCP.

**mots-clés** : alopecie, médicaments, effet indésirable, pharmacovigilance, imputabilité, cycle du cheveu, effluvium télogène, effluvium anagène, alopecie diffuse, pelade

**Titre : Non cytotoxic drug-induced alopecia : a review of the French pharmacovigilance database**

**ABSTRACT**

Non cytotoxic drug-induced alopecia are rare and poorly documented. Therefore we analyzed the cases of alopecia reported between 2006 and 2010 in the French pharmacovigilance database in order to better describe them and show which medicines are providers.

Hair loss is difficult to diagnose because it first relies on chronological arguments. Although this is not a major health problem, alopecia affects self-image and must be taken into consideration.

It involves more women, probably because they are more sensitive to that kind of changing. Alopecia are generally of telogen type : they appear progressively with delayed recovering. Although the iatrogenic origin of alopecia is often uncertain, we provide several cases with strong arguments. With the help of data from SPC (summary of product characteristics) and literature, we analyzed our cases and built a list of drugs for which alopecia is a very likely or certain side effect. For some of them, this fact has never been disclosed. Sometimes, we came out in favor of an amendment to the SPC.

**keywords** : hair loss, drugs, side effect, pharmacovigilance, accountability, hair cycle, telogen effluvium, anagen effluvium, diffuse alopecia , alopecia areata

