



PHARMACOVIGILANCE INFO

N°2 - AVRIL 2007

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments et services de Pharmacologie et Pharmacologie Clinique CHU

Centre de Biologie
58, Rue Montalembert – BP 69
63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 01
☎ : 04.73.75.48.31 – Fax: 04.73.75.48.32
E-mail: pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments et de recueillir et analyser vos notifications d'effets indésirables.

Les effets indésirables graves ou inattendus doivent obligatoirement être déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance (article R5144-19 du Code de la Santé Publique).

SOMMAIRE

EDITORIAL

• Les actualités de pharmacovigilance

► Dans la littérature:- « Ne pas utiliser la minocycline comme antibiotique oral en première intention dans l'acné » **p 2**

► Médicaments et Grossesse: Tabac, substituts nicotiques et grossesse **p 2**

► Info Agences **p 3**

• En réponse à vos questions ou observations

► Interaction Fluindione / Venlafaxine **p 4**

► Acide acétylsalicylique et allaitement **p 5**

• **Forum d'échanges:** Que sont les toxidermies? **p 6**

• Pharmacologie Info:

► Adaptation de la prise en charge médicamenteuse en fonction du génome du patient: l'approche pharmacogénétique **p 8**

• Actualités « régionales »:

► Oncopharmacovigilance et thérapeutiques anticancéreuses orales **p 9**

Le Centre Régional de Pharmacovigilance vient de rédiger son rapport annuel d'activité. C'est l'occasion de vous présenter les missions du Centre. Elles sont essentiellement orientées vers le recueil et le suivi des effets indésirables médicamenteux pour la région Auvergne, la réalisation d'enquêtes de différentes natures à la demande de l'AFSSAPS, la formation, l'information et la recherche.

Le recueil et le suivi des effets indésirables répond à deux modalités : observations et demandes de renseignements. Nous avons traité 448 observations en 2006 dont 297 d'effets indésirables graves et 456 demandes de renseignements dont 61 questions inhérentes à la grossesse. Notre Centre s'applique à donner, suite à ces déclarations, une information descendante la plus optimale possible (staffs de pharmacovigilance dans différents services et courriers aux prescripteurs sont privilégiés). Nous avons mis en place cette année, en collaboration avec la Délégation Régionale à la Recherche Clinique, le suivi des effets indésirables médicamenteux observés lors d'essais cliniques, conformément aux nouvelles réglementations.

En terme d'enquêtes nous retiendrons la participation du Centre au travail d'évaluation du risque des médicaments pour la conduite automobile. Trois niveaux de risque ont été retenus et sont illustrés par de nouveaux pictogrammes portés sur les conditionnements des spécialités pharmaceutiques.

Au-delà de la formation initiale qui permet de sensibiliser les étudiants de différents cursus aux effets indésirables nous participons de plusieurs manières à la formation continue.

Enfin, le Centre poursuit, en relation avec l'UMR INSERM/UdA 766 et le CIC, une recherche sur les syndromes douloureux iatrogènes associant travaux fondamentaux et cliniques.

Au travers de ces activités notre but est de participer, avec vous, à l'amélioration de la qualité des soins. Nous sommes, dans cet esprit, prêts à répondre à toutes sollicitations de votre part.

Alain ESCHALIER

DANS LA LITTERATURE

« Ne pas utiliser la minocycline comme antibiotique oral en première intention dans l'acné »

La minocycline est l'antibiotique le plus communément utilisé dans le traitement de l'acné. Elle est considérée, à tort, comme plus efficace, permettant une meilleure observance, et avec un risque moindre d'apparition de résistance par rapport aux autres tétracyclines. En fait, aucune étude n'a montré une meilleure efficacité de la minocycline par rapport aux autres traitements oraux antibiotiques. Aucune publication n'a pu montrer que la minocycline engendre moins de résistance vis-à-vis de *Propionibacterium acnes* que les autres tétracyclines ou que le passage d'une tétracycline à la minocycline améliore la réponse.

La minocycline, en plus des effets indésirables communs aux tétracyclines tels que les troubles gastro-intestinaux, candidose, photosensibilité, réaction d'hypersensibilité et hypertension intracrânienne bénigne, peut entraîner l'apparition d'une hyperpigmentation cutanée gris ardoise irréversible (effet non retrouvé avec les autres tétracyclines). Elle est également plus souvent impliquée dans l'apparition d'un syndrome lupique que les autres tétracyclines.

En conclusion, selon ces auteurs, les pratiques de prescription doivent changer et la minocycline ne doit plus être utilisée en traitement de première intention de l'acné car il n'existe aucune preuve de sa meilleure efficacité ou de sa capacité à diminuer l'apparition de résistance ; une alternative par la doxycycline ou la lymécycline semble préférable.

McManus P, Iheanaho I. Don't use minocycline as first line oral antibiotic in acne. BMJ 2007 20 Jan; 334:154.

Claire-Lise PASTRE, Interne

MEDICAMENTS ET GROSSESSE

Tabac, substituts nicotiniques et grossesse

Parmi les substances exogènes pouvant avoir des répercussions sur la grossesse, le tabac fumé figure en bonne place de par le nombre de patientes exposées. Ainsi d'après l'étude menée en Auvergne par De Chazeron et coll (Tob Control, 2007 ; 16(1) :64-5) entre juillet 2003 et juin 2004, 29 % des patientes déclarent fumer au moment de l'accouchement (n= 955). Certaines des complications induites par l'usage du tabac fumé au cours de la grossesse pourraient être diminuées ou seraient réversibles en cas d'arrêt (grossesses extra-utérines, retards de croissance intra-utérin, prématurités) d'où l'intérêt d'un sevrage tabagique. En cas d'échec des prises en charge non pharmacologiques, les substituts nicotiniques peuvent être proposés aux femmes enceintes, la nicotine seule étant réputée moins nocive sur le fœtus que le tabac fumé qui en plus de la nicotine, donne du monoxyde de carbone (CO), des hydrocarbures aromatiques, des métaux lourds.... L'efficacité de ces substituts n'est toutefois pas encore démontrée et fera l'objet d'un essai thérapeutique mené à l'initiative de la DGS qui vérifiera également l'effet sur le fœtus. Une mise en garde contre l'exposition passive doit être également réalisée auprès des femmes enceintes puisque d'après l'étude de De Chazeron, 44% (n = 305) des 698 patientes enceintes se déclarant non-fumeuses, 196/305 soit 64% avaient des taux de cotinine (marqueur de l'exposition à la nicotine ou au tabagisme) au dessus du seuil de détection (0,46 ng/ml).

A noter qu'il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque malformatif global (2 à 3%) chez les patientes fumeuses mais un doute persiste pour les laparoschisis, craniosténoses et fentes faciales. L'augmentation du risque de malformations musculosquelettiques suggéré par la récente étude de Morales-Suarez-Vazela (Obstet Gyneco, 2006, 107 : 51-7) n'a pas été retenue par les experts de l'AFSSaPS (voir mise au point d'octobre 2006).

Marie ZENUT

Retrait de l'autorisation de mise sur le marché de NEURIPLEGE[®] crème (chlorproéthazine)

Suite à la notification d'effets indésirables cutanés rares mais graves tels que des réactions d'eczéma de contact et des réactions de photosensibilisation liées à la chlorproéthazine, l'AFSSAPS, après réévaluation du rapport bénéfice/risque, a décidé du retrait de l'AMM de cette spécialité ainsi que d'un rappel de tous les lots disponibles dans les pharmacies.

NEURIPLEGE[®] crème était indiquée, depuis 1963, dans le traitement local d'appoint des douleurs musculaires et tendino-ligamentaires.

Méthadone et risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe

La méthadone est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La survenue de cas de torsades de pointe et d'allongement de l'intervalle QT, le plus souvent chez des patients recevant une posologie élevée de méthadone (> 120 mg / j) ou présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, a conduit à des modifications du RCP des spécialités METHADONE. En conséquence, la méthadone doit désormais être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique, aux patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT c'est-à-dire en cas :

- d'antécédent connu d'allongement du QT (congénital ou acquis)
- d'antécédents familiaux de mort subite
- de posologie élevée, supérieure à 120 mg / j
- de pathologie cardiaque évoluée
- d'associations avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou connus pour provoquer une hypokaliémie, ou pour entraîner une bradycardie, ou pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone (cf. Interactions médicamenteuses). L'association avec le sultopride est désormais contre-indiquée.

RAPTIVA[®] (efalizumab) et risque de polyradiculonévrite inflammatoire

RAPTIVA[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère et chronique de l'adulte en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine, au méthotrexate ou à la PUVAthérapie. Fin 2006, un total de trois cas de syndrome de Guillain-Barré ou troubles assimilés (syndrome de Miller-Fisher) et deux cas de myélite transverse ont été rapportés au niveau mondial. Dans tous les cas rapportés de polyradiculonévrite inflammatoire aiguë où l'information est disponible, les patients ont guéri après l'arrêt de RAPTIVA[®]. Des modifications ont donc été introduites dans le RCP de RAPTIVA[®] afin de signaler le risque de survenue de polyradiculonévrite inflammatoire.

BARACLUDGE[®] (entécavir) et la sélection d'une mutation de résistance du VIH chez un patient co-infecté par le VIH et le VHB

BARACLUDGE[®] est indiqué « dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'ALAT, une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées ». Un cas de sélection d'un variant du VIH présentant la mutation M184V a été rapporté par le laboratoire Bristol-Myers Squibb chez un patient co-infecté VIH/VHB traité par BARACLUDGE[®] depuis 6 mois et sans traitement antirétroviral hautement actif concomitant. Le Comité des médicaments à usage humain de l'EMEA ainsi que l'AFSSAPS recommandent donc la prudence en cas d'utilisation de BARACLUDGE[®] dans ce contexte.

Augmentation de l'incidence des fractures chez les patientes traitées au long cours par rosiglitazone

Les résultats de l'essai clinique ADOPT (étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, réalisée chez 4360 patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués, traités par rosiglitazone, metformine ou glibenclamide en monothérapie pendant 4 à 6 ans) ont montré que les patientes traitées par rosiglitazone avaient significativement plus de fractures des os des pieds, des mains et des membres supérieurs que les patientes traitées par metformine ou glibenclamide. Le mécanisme à l'origine de l'augmentation observée des fractures n'est pas élucidé. En accord avec l'EMEA et l'AFSSAPS, le laboratoire GlaxoSmithKline signale donc que le risque de fracture doit être pris en compte, particulièrement chez les femmes traitées par rosiglitazone ou chez lesquelles l'instauration d'un traitement est envisagée.

Interaction fluindione / venlafaxine

Des interactions ont été mises en évidence entre les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture sélectifs de la sérotonine (IRSS) tels que la fluoxétine et les anticoagulants oraux dans le sens d'une potentialisation de l'effet de ces derniers. Les IRSS entraînent par eux-mêmes des anomalies de l'agrégation plaquettaire du fait de l'inhibition de la recapture de la sérotonine (agent pro-agrégant) dans les plaquettes d'où des risques hémorragiques. Par ailleurs, des interactions pharmacocinétiques sont envisagées dans la mesure où les IRSS utilisent pour leur métabolisme de nombreux cytochromes P450 et/ou sont des inhibiteurs de ces systèmes. Ainsi la fluoxétine est largement métabolisée par le CYP2D6 mais les CYP2C9 et 2C19 (utilisés par les dérivés coumariniques tels que la warfarine et l'acénocoumarol pour leur métabolisme) paraissent jouer un rôle important.

Nous rapportons l'observation d'un surdosage en fluindione (dérivé de l'indane-dione) chez un patient dont l'INR était stable faisant suite à l'introduction d'un traitement par venlafaxine, antidépresseur non imipraminique, inhibiteur mixte de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Cette observation a fait l'objet d'une déclaration au CRPV.

Il s'agit d'une patiente de 61 ans (poids=86 Kg, taille=1.60m) présentant un lupus érythémateux, diagnostiqué en 1991, traité actuellement par prednisone (CORTANCYL) 5mg/j et hydroxychloroquine (PLAQUENIL) 200mg/j et une HTA depuis plus de 10 ans, traitée par amlodipine (AMLOR) 5mg/j et losartan (COZAAR) 50 mg/j. Elle était également sous fluindione (PREVISCAN) depuis le 22/06/06 pour une phlébite des membres inférieurs. La posologie du fluindione était la suivante : $\frac{3}{4}$ de cp/j pendant 2 jours, 1 cp/j le 3^{ème} jour. Les dernières valeurs de l'INR étaient les suivantes : 1,9 (le 9/08/06), 2,8 (le 18/08/06), 3,3 (le 1/09/06), la venlafaxine (EFFEXOR) étant introduite le 6/09/06 à la posologie de 37,5 mg/j. Le contrôle suivant pratiqué le 26/09/06 montrait un INR à 4,9 d'où la décision d'arrêter la prise de PREVISCAN le jour du 28/09 qui a conduit à diminuer dès le lendemain sa posologie à $\frac{3}{4}$, $\frac{3}{4}$, $\frac{1}{2}$ permettant une diminution de l'INR à 2,9 le 13/10/06. La constatation d'un INR à 1,7 le 13/11 nécessitera ensuite une augmentation de posologie à $\frac{3}{4}$ de cp/j, posologie toutefois inférieure à celle initiale avant l'interaction, permettant d'obtenir un INR à 2,6 le 21/12.

Nous avons retrouvé dans l'Application Nationale de Pharmacovigilance (cas rapportés aux CRPV) 9 cas d'interaction venlafaxine / AVK ayant abouti à une diminution de l'INR dont 5 entre venlafaxine et fluindione. Les recherches bibliographiques que nous avons été amenés à faire concernant la venlafaxine nous ont montré que les mêmes précautions d'emploi que pour les IRSS doivent être prises concernant les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase et chez des patients traités simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire tels que les AINS et l'aspirine ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque hémorragique. Un certain nombre de cas d'interaction avec la warfarine ont été soumis à la firme commercialisant la venlafaxine avec notamment des chutes de TP, des augmentations de l'INR et des hémorragies (hématurie, saignements gastro-intestinaux, méléna, hémarthrose).

Même si le mécanisme de cette interaction n'est pas pleinement élucidé, il convient de noter que le métabolisme de la venlafaxine passe par les CYP2D6 et 3A4. Celui de la fluindione n'est pas connu car il s'agit d'une molécule ancienne uniquement commercialisée en France. Quoiqu'il en soit cette observation montre que les mêmes précautions d'emploi que pour les IRSS doivent s'appliquer à des patients traités par AVK et chez lesquels un traitement par venlafaxine est introduit.

Joseph FIALIP

Acide acétylsalicylique et allaitement

L'acide acétylsalicylique, passant dans le lait maternel, est « déconseillé » pendant l'allaitement (cf. monographie du Vidal, rubrique allaitement). Si les risques hémorragiques sont bien connus chez les patients traités par l'acide acétylsalicylique aucun cas ne figure dans l'Application Nationale de Pharmacovigilance (cas rapportés aux CRPV) ou n'a été publié d'enfant ayant présenté des troubles hémorragiques suite à l'allaitement maternel. Nous rapportons une observation qui a récemment été déclarée au CRPV .

Il s'agit d'un enfant de 28 j de sexe féminin présentant dans la journée du 8/01/2007 des selles noires, puis dans la nuit du 8 au 9/01/2007 une régurgitation marron et le 10/01/2007 dans la journée une régurgitation marquée d'un filet de sang rouge. Il présentait des pleurs pendant les tétées, l'enfant étant nourri par allaitement exclusif.

La mère était traitée depuis le 4/01/2007 par Aspegic® 1000 3g/j , pour une lymphangite apparue le 3/01/2007, auquel avait été adjoint Efferalgan® 1gx4/j devant la survenue d'une hyperthermie à 40°C le 7/10/2007.

Le soir du 8/01/2007 les deux médicaments sont arrêtés ce qui entraîne la disparition rapide des régurgitations hémorragiques, mais des selles noires persistent pendant 7j. Le traitement suivant est institué le 9/01/2007 : Vitamine K1 1 ampoule buvable, Gaviscon® suspension buvable, 1mlx6/j après la tétée remplacé au bout de 24 h par Topaal® à posologie identique pendant 1 mois, Azantac® cp effervescent à 75 mg: 15mg/kg/j en 2 prises pendant un mois.

Le bilan suivant a été pratiqué:

-salicylémie <2mg/l (non détectable) prélèvement sanguin effectué le 9/01/2007 au soir

-recherche de sang dans les selles négative mais réalisée sur un seul échantillon par la méthode « Actim Fecal-Blood ». Or la négativité ne peut être confirmée qu'après 3 résultats négatifs effectués sur 3 recueils de selles espacées d'au moins 24 h mais ce test ne permet de détecter que des hémorragies d'origine colo-rectale.

-bilan hématologique normal: Hématies: 11,4g/dl, Plaquettes: 497000/mm³, TP: 83%, TCA très légèrement allongé (Témoin 32 s-Patient 39 s), Temps de saignement non réalisé.

Une fibroscopie gastrique a été évoquée mais non réalisée.

Il s'agit donc d'une hémorragie digestive haute extériorisée dans la survenue de laquelle la responsabilité de l'acide acétylsalicylique peut être évoquée du fait de sa chronologie d'administration et de ses propriétés pharmacologiques. Concernant les taux sanguins observés chez le nouveau-né, les résultats des études retrouvées dans la littérature sont variables: l'enfant allaité recevrait 21%de la dose absorbée par la mère selon Unsworth et coll. (Ann Rheum Dis 1987;46:638-639), seulement 0,1% selon Findlay (Clin Pharmacol Ther 1981;29:625-33). Une concentration en salicylates à 6,5mg/dl est observée chez un nouveau-né allaité alors que sa mère recevait 2,4 g d'aspirine par jour et avait une salicylémie à 22,5mg/dl. Toutefois la demi-vie d'élimination plasmatique de l'acide salicylique (2 à 4h chez l'adulte) est très variable chez le nouveau né (4,5 à 11h) Dans notre observation la salicylémie inférieure à 2 mg/l peut s'expliquer par le fait que le prélèvement a été effectué plus de 24 h après la dernière tétée et que la demi-vie de l'acide salicylique devait être dans la partie basse de la fourchette.

Cette déclaration est donc particulièrement intéressante puisque la responsabilité de l'acide salicylique est considérée comme « plausible » selon la Méthode Française d'Imputabilité et doit inciter à bien évaluer le bénéfice – risque de l'allaitement lorsque la mère est traitée par acide acétylsalicylique. Il convient d'être particulièrement vigilant pendant les premières semaines de vie, période pendant laquelle le nouveau-né présente un déficit en vitamine K.

Dominique LAMAISON

LE DERMATOLOGUE

Effets indésirables médicamenteux parmi les plus fréquents, les toxidermies sont des réactions cutanées, dues à un ou plusieurs médicaments, de différents stades : bénin à létal. Elles présentent un polymorphisme lésionnel pour lequel tout médicament est imputable.

Le diagnostic de toxidermie est à évoquer systématiquement devant chaque dermatose d'apparition ou d'aggravation récente. On peut cependant distinguer trois situations:

- ▶ L'éruption peut être spécifique et très évocatrice de toxidermie :
 - Erythème pigmenté fixe ;
 - Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (formes les plus graves) ;
 - Pustulose exanthématique aiguë généralisée (P.E.A.G.). (cf. observation n° 1)
- ▶ Les signes cutanés sont parfois moins spécifiques mais le contexte est fortement évocateur de toxidermie (ex : éosinophilie, atteinte multiviscérale...) :
 - Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS Syndrome) (cf. observation n° 2)
 - Photosensibilisation
- ▶ L'aspect clinique et histologique ne permettent pas d'évoquer une origine médicamenteuse :
 - Exanthème maculo-papuleux (E.M.P.) (plus de 50% des notifications de toxidermies ; 90% des toxidermies dans les études prospectives) (cf. observation n° 3) ;
 - Urticaires.

La mise en cause d'un médicament et son éviction nécessitent une analyse clinique (anamnèse précise, caractéristiques sémiologiques) et paraclinique (histologie, biologie) complétée d'une enquête de pharmacovigilance standardisée (méthode française d'imputabilité).

Signes de gravité :

- Fièvre,
- Atteinte muqueuse,
- Œdème des paupières,
- Décollement cutané et/ou muqueux,
- Adénopathies,
- Eosinophilie.

Alerte :

- Allopurinol,
- Sulfamides antibactériens,
- Anticonvulsivants.

LE PHARMACOVIGILANT

1^{er} cas : P.E.A.G.

Patient de 82 ans, sans antécédent allergique, hospitalisé pour une éruption survenue 48 heures après l'introduction d'un traitement par Pyostacine : érythème généralisé avec micro pustules disséminées non folliculaires. Pas d'adénopathie. Syndrome fébrile. Polynucléose à 10490 éléments/mm³. Le psoriasis pustuleux est éliminé. Histologie en faveur d'une P.E.A.G. (pustule intra épidermique et/ou sous cornée associée à une nécrose des kératinocytes).

Evolution favorable à l'arrêt du traitement par Pyostacine et après traitements locaux. Le traitement pris au long cours : Loxen 20, Corenitec, Flécaïne, Préviscan, Lévothyrox 25 et Di Dolko n'est pas interrompu [C₂ S₂ B₁ sauf B₂ (Préviscan ; Di Dolko)]

Conclusion :

P.E.A.G. 48 heures après le début d'un traitement par Pyostacine [C₃ S₂ B₃]

2^e cas : DRESS Syndrome

Patient de 63 ans, sans antécédent allergique, hospitalisé pour une éruption apparue 5 semaines après le début d'un traitement par Tégrétol : Œdème du visage et du cou. Pustules du tronc, dos et partie inférieure du visage sur fond érythémateux. Erythème morbilliforme des membres inférieurs et du bas ventre. Syndrome fébrile à 39°. Adénopathies. Eosinophilie à 2260. Fonction rénale normale. Cytolyse (ALAT à 167). Cholestase (P. Alc à 497 et γGT à 645). Sérodiagnostics tous négatifs. HHV6 non réalisé.

Histologie : infiltrat lymphocytaire périvasculaire atteignant le derme superficiel avec un épidermotropisme.

Tous les traitements sont arrêtés : Tégrétol et le traitement pris au long cours : Paroxétine et Rivotril. Traitement correcteur par soins locaux.

Evolution favorable après aggravation initiale de la cytolysse, de la cholestase, chute du TP à 70%, éosinophilie à 3840. Réintroduction sans problème du Rivotril.

Conclusion :

DRESS Syndrome apparu 5 semaines après le début du traitement par Tégrétol [C₃ S₁ B₃] ; Paroxétine [C₂ S₁ B₁] ; Rivotril [C₁ S₁ B₁].

3^e cas : E.M.P.

Patiente de 66 ans, hospitalisée pour une éruption apparue au 7^{ème} jour d'un traitement associant Zithromax, Antarene, Thiovalone collutoire et Paroex bains de bouche : éruption maculo papuleuse touchant l'abdomen, la racine des cuisses, les plis inguinaux, les plis axillaires. Pas d'adénopathie. Pas de fièvre. Pas de syndrome inflammatoire. Pas d'insuffisance hépatique ni rénale. Bilan sérologique incomplet négatif. Histologie : infiltrat lymphocytaire du derme superficiel, nécroses kératinocytaires. Evolution favorable à l'arrêt des quatre médicaments récemment introduits. Poursuite du traitement au long cours : Inexium, Lévothyrox, Laroxyl et Actonel.

Conclusion :

E.M.P. apparu au 7^{ème} jour d'un traitement associant Zithromax, Antarene [C₃ S₁ B₂] ; Thiovalone, Paroex [C₃ S₁ B₁].

Tableau résumant les grands types de toxidermies avec délais évocateurs quant à l'introduction ou réintroduction d'un médicament

	Délai d'apparition / introduction médicament	Clinique	Médicaments le plus souvent imputés	Diagnostic différentiel
Erythème Pigmenté Fixe	24 à 48 h	Macules pigmentées et/ou inflammatoires	<i>AINS, antiépileptiques, paracétamol, sulfamides antibactériens</i>	
Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell	2 à 4 semaines	Décollement cutané et/ou muqueux. Pronostic vital	<i>allopurinol++, antiépileptiques, oxicams, sulfamides antibactériens</i>	-Erythème polymorphe : herpès, mycoplasme, CMV -Lyell staphylococcique
Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée	48h à 5 jours	Erythème diffus parsemé de micro pustules non folliculaires	<i>Aminopénicillines, IEC, macrolides, pyostacine</i>	Psoriasis pustuleux
DRESS ou Syndrome d'hypermensibilité	2 à 6 semaines	Atteinte viscérale, fièvre, ADP et éosinophilie. Pronostic vital	<i>Allopurinol, antiépileptiques, dapsone, minocycline, sulfamides antibactériens</i>	
Exanthème Maculo-Papuleux	7 à 21 jours (pic à 9 jours)	Les plus fréquents		Eruptions paravirales
Urticaires Médicamenteux	Quelques minutes à plusieurs jours selon le mécanisme (souvent pharmacologique et non immunoallergique)	Gravité potentielle		Urticaires infectieuses, alimentaires, physiques
Photosensibilisation			<i>Phototoxicité : Amiodarone, cycline, phénothiazines, quinolones</i> <i>Photoallergie : AINS, diurétiques thiazidiques, Kétoprofène gel, sulfamides...</i>	Lupus, porphyrie Lucite estivale

CONCLUSION

L'enquête médicamenteuse d'une réaction cutanée est rendue difficile du fait de la polymédication des patients. Il n'y a pas de critère histologique de certitude. Aucun examen biologique n'est suffisamment sensible et spécifique pour être utilisé en routine dans le diagnostic étiologique. En revanche, les tests cutanés, en cas de positivité, augmentent l'imputabilité médicamenteuse. Au plan sémiologique, seuls les érythèmes pigmentés fixes, les syndromes de Stevens-Johnson, les syndromes de Lyell et la pustulose exanthématique aiguë généralisée sont particulièrement évocateurs d'une origine médicamenteuse.

C'est souvent la chronologie et l'évolution de la dermatose à l'arrêt des médicaments qui peuvent orienter vers le ou les médicaments responsables. **L'arrêt de ceux-ci est la règle devant toute suspicion de toxidermie** et ce d'autant qu'il existe des signes de gravité (décollement cutané, érosion muqueuse) ou si l'on suspecte une toxidermie grave (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée, DRESS Syndrome). Ces toxidermies graves, pour lesquelles un médicament est clairement imputé, contre-indiquent à vie ce produit et ceux de la même famille.

Adaptation de la prise en charge médicamenteuse en fonction du génome du patient : l'approche pharmacogénétique

Les effets indésirables médicamenteux représentent, à l'heure actuelle, un problème majeur de santé publique. En effet, on attribue aux traitements médicamenteux 1 128000 hospitalisations ainsi que près de 8000 décès par an en France (chiffres du ministère de la santé). Les effets indésirables sont en général imputés soit à leurs propriétés pharmacodynamiques, soit à des interactions, à un mésusage ou à des causes mal identifiées. Toutefois une part non négligeable de ces effets délétères implique le polymorphisme génétique, c'est-à-dire des variations entre individus dans la séquence de certains gènes (variations normales, non pathologiques). Ces variations, quantitatives ou qualitatives, peuvent concerner les enzymes du métabolisme des médicaments. Elles peuvent aussi avoir un impact sur les protéines impliquées dans la communication inter ou intracellulaire (enzymes, messagers, récepteurs,... impliqués dans le mode d'action des médicaments).

S'appuyant sur les outils en constant développement de la génomique, la stratégie pharmacogénétique vise à rechercher les mutations qui ont une importance clinique sur l'effet des médicaments : elle a pour but d'étudier les variations de la réponse aux substances médicamenteuses sous influence des variations interindividuelles du génome.

L'avenir de la pharmacogénétique semble être fortement lié à celui des « puces à ADN », systèmes d'analyses génétiques permettant la détection de dizaines de milliers de mutations par puce. L'objectif pratique est et sera d'établir un lien entre ces mutations et des cinétiques et efficacités différentes des molécules médicamenteuses en fonction des sujets. En France, de nombreuses équipes de recherche travaillent sur cette thématique, en s'organisant parfois en réseau, dans un but de mise en commun des informations et de gain sensible d'efficacité (tel que le réseau « Pharmacogénétique des psychotropes », auquel participe le CHU de Clermont-Ferrand : Service de Psychiatrie B – Service de Pharmacologie).

Bien que les exemples d'application clinique de l'approche pharmacogénétique soient encore peu nombreux, il paraît évident que cette dernière va considérablement se développer dans les années à venir. Ainsi les quelques exemples d'application sont assez révélateurs :

- une étude canadienne a démontré que, pour les patients recevant de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, le génotypage de l'une des enzymes impliquée dans le métabolisme de cette molécule permet d'éviter la plupart des aplasies médullaires sévères. Elles n'ont en effet été observées que chez les patients déficitaires en cette enzyme, la Thiopurine Méthyl-Transférase (TPMT). Ce test permet donc une large sécurisation des prescriptions d'azathioprine et de 6-mercaptopurine, ainsi que de substantielles économies !
- de nombreuses études ont pu mettre en évidence un lien entre certains génotypes et l'incidence des effets indésirables ou l'insensibilité à certains traitements antirétroviraux, anticancéreux, anticoagulants...

Bien que la part de la génétique dans la variabilité de réponse aux traitements médicamenteux puisse paraître modeste, l'enjeu de la pharmacogénétique n'en est pas moins important : le développement de cette approche permettra d'optimiser l'efficacité thérapeutique en personnalisant les traitements et de limiter sensiblement le nombre d'effets indésirables graves de certaines classes médicamenteuses. Il serait également envisageable de voir revenir sur le marché des molécules abandonnées (parfois lors des étapes de développement), car jugées trop toxiques ou trop peu efficaces, grâce à un test génétique permettant de cibler les patients pouvant les recevoir.

Oncopharmacovigilance et thérapeutiques anticancéreuses orales

L'année 2006 et le début de cette année ont été marqués par l'accélération de mise à disposition de thérapeutiques anticancéreuses dites ciblées administrées par voie orale. On connaissait l'imatinib (GLIVEC*) qui depuis 2002 a obtenu l'AMM dans le traitement des GIST puis des LMC. D'autres « ...inib » (suffixe caractéristique des inhibiteurs de protéines kinases) ont rapidement eux aussi bénéficié d'AMM dans des indications diverses telles les GIST, cancer du rein, poumon et sein métastatiques et leucémie myéloïde chronique (Tarceva, Sutent, Nexavar, Sprycell, Tykerb).

Le caractère innovant de leur mécanisme d'action, les gains en terme de réponse et de survie, associés à une formulation orale ont conféré à ces spécialités une autre caractéristique commune : un délai entre le statut de molécule expérimentale et celui de spécialité avec AMM extrêmement court. C'est pourquoi le suivi de pharmacovigilance, prend alors toute leur importance, car la nature, la gravité, l'incidence et la fréquence des événements indésirables n'ont pu être que faiblement mesurées.

D'autre part, le « Plan Cancer » a incité la mise à disposition de ces spécialités en dehors de l'hôpital (sortie de la réserve hospitalière) engendrant une dispensation et une administration en ambulatoire, à domicile. La détection de l'effet indésirable est alors laissée à l'appréciation du patient lui-même.

Enfin, la formulation orale ajoute un risque supplémentaire en banalisant la chimiothérapie anticancéreuse. Le niveau d'observance à domicile par le patient potentialise le risque d'effet indésirable: risque d'oubli ou de multiplication de prise, prise d'automédication contre-indiquée... Le mésusage est alors fréquent.

La conséquence possible dans ce contexte pourrait être une augmentation du nombre de déclarations de pharmacovigilance mettant en cause les thérapeutiques anticancéreuses orales.

Cette hypothèse semble être en partie confirmée par l'analyse du bilan 2006 des déclarations de Pharmacovigilance notifiées au centre Jean Perrin. En effet la part des notifications de pharmacovigilance incriminant une thérapeutique orale ne cesse d'augmenter et représente, en 2006, 15% des déclarations mettant en cause un médicament anticancéreux. Le plus souvent l'effet indésirable survient à domicile, il est constaté par le médecin traitant ou par les services de dermatologie, pneumologie ou autre de l'hôpital. Ces derniers gèrent cet effet puis adressent le patient à l'oncologue à l'origine de la prescription. C'est à ce moment que la notification est rédigée.

D'autres thérapeutiques anticancéreuses orales sont en cours de développement et elles viendront grossir prochainement le nombre d'effets indésirables provoqués par les anticancéreux. L'énoncé des événements indésirables graves détectés en phase de recherche médicale ne peut que nous forcer à rester vigilant pour la sécurité sanitaire des patients : œdèmes pulmonaires, hémorragie intra tumorales, gastro-intestinales, pneumopathies interstitielles, syndrome main pied, ulcération de la cornée...

Enfin, sachant que ces thérapeutiques orales sont des traitements à prendre en continu et au long cours et que leurs indications vont s'élargir, d'autres effets indésirables, non encore décelés, surviendront très probablement au décours des années à venir, renforçant ainsi la nécessité de cette vigilance.

P. BROUSSARD
Correspondant local
Centre Anti-cancéreux Jean Perrin



DECLAREZ NOUS VOS EFFETS INDESIRABLES !

Si vous connaissez des professionnels de santé qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler au Centre régional de pharmacovigilance par mail à pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr