



Manifestations
dermatologiques
des anticancéreux

P.2

Thérapies
anticancéreuses
orales et
recommandations
de l'INCa

P.2

DRESS Syndrome
et Olanzapine

P.3

Dermatoses
bulleuses et
gliptines

P.3

Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

 S'ABONNER

Editorial

Pr Marc Géniaux (Bordeaux)

Et si, une fois de plus, la pharmacovigilance, à travers ce numéro du Bulletin exclusivement dermatologique, nous rappelait que la peau est l'organe qui parle le mieux le langage des signes à ceux qui lui ont fait l'amitié de l'apprendre, qui savent le voir et comprendre.

Parfois la peau gronde sa colère et hurle « arrêtez tout », en affichant ses drames éruptifs suraigus : DRESS syndrome, pustuloses exanthématiques et autres dermatoses bulleuses nécrosantes étendues, gare aux aveugles ou aux ignorants, ils seront coupables.

Le plus souvent, elle se lasse de sa bonne volonté et de sa patience ignorée, questionne notre perspicacité et interroge sur la prescription de certains traitements, certes le plus souvent utiles, mais parfois conflictuels.

De plus en plus, elle affiche sa lassitude, mais accepte le dialogue avec le thérapeute pour supporter l'inconfort des effets indésirables des médicaments anticancéreux incontournables.

Mais enfin, et on ne le dit pas assez, tout n'est pas en pharmacovigilance qu'effet indésirable et pour les Miss Marple de la dermatologie, elle peut être source de merveilleuses découvertes comme l'incroyable efficacité du propranolol, bêta-bloquant non cardio-sélectif, sur les hémangiomes de l'enfant, découverte liée à la simple perspicacité clinique d'un praticien éclairé, à l'heure des biologies et imageries coûteuses.

Donc pour rester performants, vive la clinique : apprenons en cent mots le vocabulaire des toxidermies, ouvrons tous grands nos yeux et nos oreilles et notre avenir sera riche de nouvelles découvertes.

Léauté-Labrèze C et al. Propranolol for severe hemangiomas in infancy. N England J Med 2008 ; 24 : 2649-51

L'énigme du mois

Une patiente de 47 ans est traitée pour une aspergillose pulmonaire par VFEND (voriconazole) et par ONBRESZ Breezhaler (indacatérol), FLIXOTIDE (fluticasone), FORMOAIR (formotérol) et ésoméprazole à la suite d'une lobectomie du poumon.

Au mois de juin, elle voyage en voiture et vers midi, fait une pause de 15 minutes sur une aire d'autoroute, sous une lumière voilée. Elle porte des lunettes noires et un chapeau pour se protéger.

Le soir même à l'hôtel, elle se plaint de photophobie, d'une douleur oculaire, d'une sensation de brûlure intense au niveau du visage et présente une chéillite.

Qu'en pensez-vous ?



Manifestations dermatologiques des anticancéreux

Dr Hélène Géniaux

Les manifestations dermatologiques des anticancéreux sont **variables et très fréquentes**. Elles concernent aussi bien la **peau** que les **phanères** (ongles, poils, cheveux) et représentent souvent un fardeau pour les malades. Elles se retrouvent aussi bien avec les chimiothérapies « classiques » (alkylants, antimétabolites, etc.) qu'avec les thérapies ciblées (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de tyrosine kinase) et l'hormonothérapie. La plupart de ces effets indésirables sont « connus » et attendus.

Cette toxicité dermatologique peut revêtir de nombreux aspects : **alopécie** (davantage le fait des chimiothérapies classiques), modifications de l'aspect de la chevelure (avec les thérapies ciblées), **éruptions** (acnéiforme, érythémateuses, etc.), **érythèmes toxiques** (érythème inflammatoire, bilatéral et aux points de contact), fissures cutanées, hyperkératose, **modifications pigmentaires** (hyperpigmentation avec les chimiothérapies vs dépigmentation avec les thérapies ciblées), **mucites** (allant de l'érythème simple à la nécrose), **troubles unguéaux** (décollements de la tablette unguéale, inflammation du tissu qui entoure l'ongle). Dans le cas de ces manifestations, l'origine **toxique** donc **dose-dépendante** n'impose pas nécessairement l'arrêt du traitement. Néanmoins, leur sévérité et leur caractère handicapant avec impact sur la qualité de vie nécessitent souvent une **adaptation posologique** toujours associée à une **prise en charge adéquate, préventive et curative**.

Par ailleurs, les anticancéreux, comme tous les médicaments peuvent être à l'origine de **toxidermies sévères** d'origine **immunoallergique** tels que syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou PEAG (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée). Le diagnostic est souvent compliqué du fait de la présence de plusieurs classes thérapeutiques associées, potentiellement inductrices de ce type de réactions (antibiothérapies, antiépileptiques, AINS). Dans tous les cas, l'arrêt du/des médicaments suspects est indispensable, la prise en charge rapide, spécialisée et symptomatique et la réintroduction de la molécule formellement contre-indiquée.

Au total, contrairement à l'attitude adoptée avec un médicament « classique » qui consiste à interrompre le traitement, devant une réaction cutanée avec un anticancéreux, la poursuite du traitement, associée à un traitement symptomatique est à discuter selon le mécanisme, la sévérité des symptômes et le retentissement (physique et psychologique).

Références

Sibaud V et al. *Dermatologie des traitements anticancéreux. Guide pratique. Privat Ed. Toulouse. Décembre 2014*

Thérapies anticancéreuses orales et recommandations de l'INCa

Dr Claire Filloux

L'Institut National du Cancer (INCa) vient de mettre en ligne sur son site, de nouvelles recommandations pratiques destinées aux professionnels de santé de proximité.

Ces documents, coordonnés par l'INCa, ont été rédigés par un collège d'experts, pour informer, prévenir et gérer les effets indésirables dus à certains **traitements oraux du cancer disponibles en ville**.

Il s'agit d'un travail pluridisciplinaire qui a pour objectif d'aider les médecins traitants, pharmaciens, infirmiers, etc. à **gérer les toxicités les plus courantes et les moins graves** afin d'éviter des hospitalisations ou en cas de nécessité, à orienter au plus vite les patients présentant des toxicités inattendues ou graves.

Ces nouvelles recommandations pratiques listent les **principaux types de toxicité** liés aux thérapies ciblées indiquées dans les **cancers de la peau** (ITK ciblant BRAF ou ciblant MEK et un inhibiteur de la voie Hedgehog) ou les **cancers du poumon** (ITK ciblant EGRF et ITK ciblant ALK). Elles complètent les premières recommandations de 2015 qui concernaient les thérapies orales utilisées en **hématologie**.

Des informations sont également fournies sur :

- la surveillance à réaliser par le patient lui-même,
- la prévention et les conseils à donner afin de limiter l'apparition d'un ou plusieurs effets indésirables,
- la conduite à tenir en cas de toxicité avérée,
- les précautions nécessaires à évoquer en cas de désir de grossesse.

Ces outils sont présentés dans une version interactive avec un accès par dénomination commune internationale (DCI), facile à télécharger et à utiliser au cabinet médical comme à l'officine.

<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale>

DRESS Syndrome et Olanzapine (ZYPREXA et génériques)

Dr Hélène Géniaux

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) est une toxidermie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle se caractérise par un tableau aigu et sévère associant une éruption cutanée érythémateuse souvent prurigineuse, avec parfois un œdème du visage, des signes généraux (fièvre, myalgies, adénopathies, altération de l'état général, etc.), une hyperéosinophilie et une atteinte viscérale (hépatite, insuffisance rénale, pneumopathie, etc.) ; le délai d'apparition est tardif, entre 15 jours et 3 mois après l'introduction du médicament. En cas de réintroduction du médicament, ce délai peut être beaucoup plus court. Un diagnostic précoce et l'arrêt immédiat et définitif du médicament en cause s'imposent, l'évolution pouvant être fatale¹.

Parmi les médicaments classiquement associés au DRESS syndrome on retrouve les anticonvulsivants (carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne), les sulfamides (co-trimoxazole, dapson, sulfasalazine, sulfadiazine), la minocycline, certains antirétroviraux (abacavir, névirapine), l'allopurinol, le ranélate de strontium¹.

En mai dernier, l'agence états-unienne du médicament, la FDA (Food and Drug Administration) a alerté sur la survenue possible de DRESS syndrome avec l'olanzapine, un neuroleptique². La FDA a répertorié 23 cas de DRESS depuis 1996 associé à l'olanzapine, dont un d'issue fatale. Des cas isolés ont été publiés dans la littérature^{3,4}. Une sous-notification de ces réactions d'hypersensibilité avec ce médicament est probable².

La survenue d'une éruption associée à des signes généraux (adénopathies, fièvre, altération de l'état général, œdème du visage, etc.), dans les semaines après l'introduction de ce neuroleptique doit alerter. En cas de suspicion de DRESS syndrome, l'olanzapine doit être arrêtée et une corticothérapie associée à un traitement symptomatique est à envisager selon la sévérité de l'atteinte. Secondairement, une déclaration à la pharmacovigilance sera réalisée.

Références

1. Descamps V et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol.* 2010 ; 137 : 703-8.
2. FDA. Olanzapine: Drug Safety Communication - FDA Warns About Rare But Serious Skin Reactions. Mai 2016 disponible: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm500123.htm>
3. Raz A et al. A case report of olanzapine-induced hypersensitivity syndrome *Am J Med Sci.* 2001 ; 321 :156-8
4. Prevost P et al. Hypersensitivity syndrome with olanzapine confirmed by patch tests. *Eur J Dermatol.* 2012 ; 22 : 126-7

Dermatoses bulleuses et gliptines

Juliette Fatoux (interne en Pharmacie) et Harriet Tricone (externe en pharmacie)

Les dermatoses bulleuses se caractérisent par l'apparition de collections liquidiennes superficielles claires ou hémorragiques, de taille supérieure à 3 à 4 mm. Elles peuvent être d'origine médicamenteuse sous deux principales formes :

- les toxidermies bulleuses (syndrome de Lyell et Stevens-Johnson)
- les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI), incluant les pemphigoïdes bulleuses.

Parmi les médicaments impliqués, on retiendra (liste non exhaustive) :

- pour les toxidermies bulleuses : antibiotiques (pénicillines, sulfamides, céphalosporines, fluoroquinolones, nitrofurantoïne, macrolides, anti-tuberculeux), AINS (oxicams), l'allopurinol, antiépileptiques (carbamazépine, acide valproïque, diphénylhydantoïne).
- pour les pemphigoïdes bulleuses : diurétiques (furosémide, sprinolactone), antibiotiques (bêta-lactamines, fluorquinolones), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), sartans, inhibiteurs calciques, sulfasalazine, anti-TNF-alpha, psychotropes (fluoxétine, rispéridone), statines (rosuvastatine), oméprazole et plus récemment mis en évidence les antidiabétiques de la famille des gliptines (inhibiteurs DPP-4).

Le mécanisme d'apparition d'une pemphigoïde bulleuse sous gliptine s'expliquerait par la présence de dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) au niveau de la peau avec un rôle dans la production de cytokines, dans la différenciation tissulaire et dans le métabolisme du collagène. L'inhibition de ces DPP4 par les gliptines favoriserait la survenue d'une pemphigoïde bulleuse à la suite d'une modification de la réponse immunitaire et/ou une altération des propriétés antigéniques de la membrane basale épidermique.

Les données de pharmacovigilance et de la littérature sont en faveur d'un effet de classe puisque l'effet est décrit avec toutes les gliptines. Le délai médian d'apparition est de 10 mois, avec une amélioration notable à l'arrêt du traitement et sous corticothérapie locale, parfois une aggravation en cas de switch entre gliptines ou une réapparition de l'effet à la réintroduction du médicament.

Il est donc préférable d'envisager un arrêt définitif de la gliptine devant un tableau de pemphigoïde bulleuse.

RÉPONSE A

QUESTION :

Une femme de 40 ans souffre depuis 3 ans de trouble panique. Elle est traitée par FLOXYFRAL (fluvoxamine) 50 mg/jour et par TRANXENE (clorazépate) 10 mg/jour. Devant l'existence de vertiges, la fluvoxamine est remplacée par IXEL (milnacipran) 50 mg/jour. Sept jours après, elle se plaint d'une piloérection qui va s'atténuer dans le temps. Un mois après, la posologie de milnacipran est augmentée à 100 mg/jour et la patiente se plaint d'une réapparition de la piloérection qui va encore s'atténuer dans le temps.

Quelle explication pharmacologique peut être donnée à la survenue de cette piloérection ?



Pr Louis Merle

REPOSE :

Cet effet indésirable est exceptionnel. Deux publications japonaises mentionnant la survenue de piloérection sous milnacipran ont inspiré ce cas clinique (1,2).

Plusieurs hypothèses, de vérification difficile du fait de la rareté de cet effet, peuvent être proposées :

1 - Le milnacipran est un stimulant modeste des récepteurs alpha-1. Les muscles piloérecteurs sont sous l'effet des récepteurs alpha-1 ; on peut alors supposer une stimulation par le milnacipran de ces récepteurs conduisant à l'apparition d'une piloérection (1). Toutefois, les alpha-1 stimulants plus puissants (comme la phényléphrine, le dihydroergotamine, la méthylérgométrine) n'induisent pas systématiquement de piloérection ; il est possible dans cette situation particulière qu'il y ait une susceptibilité particulière.

Le milnacipran, par son effet stimulant alpha-1, conduit à une élévation de la pression artérielle de 4 à 5 mm Hg quand le médicament est administré chez des sujets ayant une fibromyalgie (3). Dans le cadre d'une revue Cochrane, il apparaît que le milnacipran entraîne moins d'hypotension artérielle et moins de sensations de bouche sèche que l'imipramine (4). Le potentiel alpha-1 stimulant du milnacipran explique donc ce moindre effet hypotenseur.

2 - Le milnacipran peut entraîner des frissons. Les frissons associent contractions musculaires cutanées et piloérection dans un contexte de vasoconstriction. On peut envisager que le milnacipran perturbe la régulation thermique par l'hypothalamus, qui enverrait alors des stimulations erronées et induirait les frissons.

1-Hori S et al. Piloerection induced by replacing fluvoxamine with milnacipran. *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 63 : 665 - 671.

2-Matsuo N et a. Sisters who developed piloerection after administration of milnacipran. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016 ; 3 : 208-211.

3-Trugman JM et al. Milnacipran effects on 24-hour ambulatory blood pressure and heart rate in fibromyalgia patients: a randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *Curr Med Res Opin* 2014 ; 30 : 589-597.

4-Nakagawa A et al. Efficacy and tolerability of milnacipran in the treatment of major depression in comparison with other antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2008 ; 22 : 587-602.

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

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

CONTACT

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

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr