

LE DOSSIER

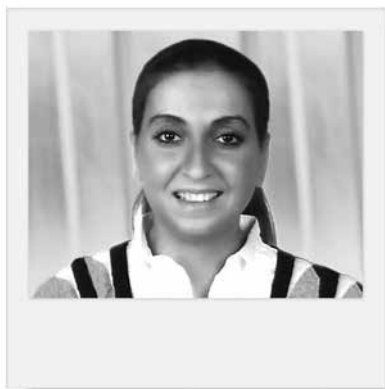
Actualités sur les toxidermies

Toxidermies et pharmacovigilance : pourquoi? Comment? Quelles limites? Implication du dermatologue au quotidien

RÉSUMÉ : Les toxidermies regroupent l'ensemble des lésions cutanées induites par les médicaments et font partie des effets indésirables les plus fréquemment observés. Leur fréquence et/ou leur gravité peuvent contribuer à inverser la balance bénéfice/risque d'un médicament, aussi bien au cours des essais cliniques qu'après sa mise sur le marché. Une déclaration en pharmacovigilance est donc indispensable.

Cette discipline repose sur un système de veille sanitaire et permet d'alimenter les connaissances sur les risques liés à l'utilisation d'un produit de santé, de confirmer ou d'infirmer des signaux d'alertes et de mettre en évidence des effets indésirables potentiellement rares. Tout professionnel de santé peut notifier spontanément une observation d'effet indésirable par télédéclaration à l'ANSM ou en contactant le Centre régional de pharmacovigilance de sa région.

Le dermatologue est donc un acteur majeur dans l'évaluation des risques cutanés liés aux médicaments en participant activement à l'alerte ascendante vers les autorités de Santé compétentes.



→ **C. HADDAD,
B. LEBRUN-VIGNES**
Coordination de Pharmacovigilance
d'Île-de-France, Centre régional
de Pharmacovigilance,
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Toxidermies

Les toxidermies regroupent l'ensemble des lésions cutanées induites par le médicament. Elles se manifestent par des signes cutanés variés et non spécifiques, difficiles à différencier des affections d'autres causes. Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont soit de nature immunoallergique immédiate ou retardée, soit toxique/pharmacologique dose-dépendants et/ou temps-dépendants.

Les toxidermies font partie des effets indésirables les plus fréquemment observés après administration de médicaments [1-3]. La prévalence des toxidermies en France est évaluée à 3,3 % [4], et ces pathologies se placent parmi

les trois premiers motifs de consultation aux urgences dermatologiques [5].

Les éruptions les plus fréquentes sont les exanthèmes maculopapuleux (40 à 60 % des notifications de toxidermies), suivies des urticaires/angioœdèmes (20 à 30 %) [6]. La plupart de ces effets sont bénins, mais certaines formes rares peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient. C'est le cas du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, ou DRESS [7] (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), de la pustulose exanthématique aiguë généralisée [8] (PEAG) et des syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell [9]. Les toxidermies représentent donc un enjeu non négligeable de santé publique en France. Leur fréquence et/ou leur

Type de toxidermie	Médicaments les plus souvent impliqués
● Exanthème maculopapuleux	● Bêta-lactamines, sulfamides antibactériens, antiépileptiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens.
● Toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique)	● Sulfamides antibactériens, antiépileptiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (Oxicam), allopurinol, névirapine.
● Syndrome d'hypersensibilité (DRESS)	● Sulfamides antibactériens, allopurinol, antiépileptiques, minocycline.
● Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)	● Pristinamycine, aminopénicilline, quinolones, (hydroxy) chloroquine, sulfamides antibactériens, terbinafine, diltiazem.
● Photosensibilité	● Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine.
● Érythème pigmenté fixe	● Anti-inflammatoires non stéroïdiens (Oxicam), antibiotiques, paracétamol.

TABEAU I : Principaux médicaments impliqués en fonction du type de toxidermie.

gravité peuvent contribuer à inverser la balance bénéfice/risque d'un médicament, aussi bien au cours des essais cliniques qu'après sa mise sur le marché.

Tous les médicaments, y compris ceux utilisés dans le cadre d'une automédication, peuvent être responsable d'une toxidermie chez environ 1 % à 3 % des utilisateurs, certaines molécules étant plus fréquemment impliquées (**tableau I**).

Une déclaration en pharmacovigilance est donc indispensable en cas de toxidermie grave quel que soit le médicament impliqué et, dans tous les cas, s'il s'agit d'un médicament récent ou non classiquement associé à un risque cutané.

- La iatrogénie médicamenteuse est un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et de la sévérité des effets. Tous les médicaments sont impliqués, sans oublier ceux utilisés en automédication.
- Des effets indésirables sont observés chez environ 10 % des patients hospitalisés ; un quart à un tiers de ces effets sont graves.
- Les toxidermies se situent parmi les effets indésirables les plus notifiés.

Toxidermies et pharmacovigilance : pourquoi ?

La surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation d'un médicament après sa mise sur le marché est assurée par le système de pharmacovigilance.

En effet, les données de tolérance d'un médicament sont très incomplètes avant sa commercialisation. Au cours des essais cliniques, le médicament n'est administré qu'à un nombre limité de sujets (quelques centaines à quelques milliers) sélectionnés et soumis à une surveillance soutenue. Dans ces conditions, les effets indésirables rares et potentiellement graves ont statistiquement peu de chance d'être observés. Une fois mis sur le marché et commercialisé, le médicament sera prescrit à un grand nombre de malades très hétérogènes sur un temps relativement court, souvent en association avec d'autres médicaments. C'est à ce moment que des effets indésirables rares peuvent apparaître et que le rôle de la pharmacovigilance prend toute son importance. Il en est de même pour une molécule dont de nouvelles indications seraient développées.

La pharmacovigilance permet d'alimenter les connaissances sur les risques liés à l'utilisation d'un produit de santé, tout au long de sa commercialisation.

La notification spontanée post-AMM représente une source fondamentale d'implémentation des données pharmacologiques et médicales, et permet de :

- mettre en évidence des effets potentiellement rares, généralement non observés durant les essais cliniques ;
- confirmer des signaux d'alertes ;
- réévaluer la balance bénéfice/risque d'un médicament, notamment en cas d'extension ou de modification d'indication.

Toxidermies et pharmacovigilance : comment ?

Les manifestations cutanées d'origine médicamenteuse représentent 25 % des notifications aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Le rôle premier de la pharmacovigilance est de repérer d'éventuels effets indésirables rares et graves, qui peuvent faire rediscuter le rapport bénéfice/risque du médicament. Le fonctionnement de la pharmacovigilance repose sur la notification spontanée des professionnels de santé, donc sur leur motivation personnelle à déclarer les suspicions d'effets indésirables qu'ils observent. En France, le Code de la santé publique précise les obligations en termes de déclaration : tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant constaté ou ayant eu connaissance d'un effet indésirable doit en faire la déclaration immédiate au Centre de pharmacovigilance de sa région (CRPV, au nombre de 31 sur le territoire national). Ces effets sont d'autant plus importants à signaler qu'ils sont graves (par exemple s'ils conduisent à une hospitalisation et/ou mettent en jeu le pronostic vital), ou s'ils sont inattendus (c'est-à-dire non répertoriés dans le

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

résumé des caractéristiques du produit). Tout autre personnel de santé peut également signaler un effet indésirable médicamenteux de même que, depuis 2012, les patients ou associations de patients.

Lorsqu'un dermatologue souhaite signaler une suspicion d'effet indésirable au CRPV, il peut le faire soit en complétant en ligne une fiche de déclaration CERFA (disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM [10]), soit en adressant un courrier ou un compte rendu suffisamment informatif et précis au CRPV de sa région. Il est toujours possible, et parfois préférable, de contacter les pharmacovigilants par téléphone afin de discuter plus directement de la situation clinique. Ce contact permet un échange de question/réponse conduisant non seulement à une notification précise, mais également à une aide diagnostique et dans la conduite à tenir si nécessaire. Au sein d'un CHU disposant d'un CRPV, l'équipe de pharmacovigilants recueille elle-même l'observation, interroge le cas échéant le malade et/ou son entourage ou son médecin traitant sur les prises médicamenteuses. L'interrogatoire doit porter non seulement sur les médicaments prescrits, mais aussi sur ceux pris en automédication, sans oublier les "plantes", les collyres et autres topiques.

Une fois ce recueil réalisé, le rôle des pharmacovigilants est alors d'analyser cette observation en fonction des critères suivants, nécessaires à l'application de la méthode d'imputabilité [11, 12]:

- la **chronologie** précise des prises médicamenteuses et de l'évolution de l'effet. Cette analyse est indispensable car tous ces éléments rassemblés et confrontés sur une pancarte datée permettent souvent de confirmer ou d'infirmer le lien entre les prises médicamenteuses et l'effet indésirable soupçonné;
- les **diagnostics différentiels** soulevés et éliminés, car l'étiologie médicamenteuse est souvent un diagnostic d'élimination;

– la **recherche bibliographique** qui consiste à identifier dans les sources habituelles de publications et dans les ouvrages spécifiquement dédiés aux effets indésirables médicamenteux des cas similaires ou rappelant l'observation signalée.

L'observation (anonyme) est alors enregistrée dans la base nationale de pharmacovigilance (20 000 à 30 000 observations enregistrées chaque année).

La pharmacovigilance constitue un système de veille sanitaire concernant les effets indésirables médicamenteux. Ce système repose sur la notification spontanée:

- que faut-il déclarer? Toute suspicion d'effet indésirable cutané, attendu ou inattendu;
- qui doit déclarer? L'obligation de déclaration s'applique à "tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant constaté ou ayant eu connaissance d'un effet indésirable". Depuis 2012, les patients peuvent également déclarer leurs effets indésirables;
- à qui déclarer? Au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de sa région;
- comment déclarer? Par télédéclaration sur le site internet de l'ANSM ou sur les sites des CRPV, ou en envoyant par courrier ou par fax une fiche de déclaration CERFA téléchargeable sur ces mêmes sites [11]. Un contact téléphonique peut aider dans la démarche.

Toxidermies et pharmacovigilance: quelles limites?

Les principales limites de la notification des effets indésirables sont d'ordre quantitatif et qualitatif:

>>> **Quantitatif:** la sous-notification existe dans tous les systèmes de pharmacovigilance. De ce fait, la notification

n'est pas destinée à quantifier directement la fréquence des effets indésirables d'un médicament au cours de son utilisation dans la vraie vie, mais elle permet d'estimer cette fréquence en tenant compte de la sous-notification et des chiffres de ventes du médicament. Cette sous-notification dépend de la sévérité des effets indésirables, elle est d'autant moins importante que l'effet indésirable est grave. À titre d'exemple, on peut considérer que la déclaration des syndromes de Lyell est proche de l'exhaustivité en France.

>>> **Qualitatif:** la qualité des observations enregistrées en pharmacovigilance dépend des moyens mis en œuvre pour documenter l'événement indésirable et éliminer les diagnostics différentiels. La précision du diagnostic et le recueil des éléments nécessaires à l'établissement de l'imputabilité dépendent à la fois du clinicien qui notifie et de l'équipe de pharmacovigilance qui reçoit la déclaration.

>>> **Imputabilité:** l'un des principaux écueils réside dans la non spécificité des manifestations cutanées qui peuvent être aussi bien liées à une prise médicamenteuse qu'à une étiologie infectieuse ou inflammatoire. Dans la plupart des situations, aucun examen complémentaire ne permet de confirmer ou d'infirmer le rôle du médicament. En l'absence de test diagnostique suffisamment sensible et spécifique, le diagnostic de toxidermie repose donc sur une démarche d'imputabilité prenant en compte pour chaque cas la présentation clinique, la chronologie précise des événements et des prises médicamenteuses, et l'élimination des diagnostics différentiels. Cette démarche diagnostique est complétée par une recherche bibliographique. La méthode française d'imputabilité étant généraliste, elle n'est pas toujours adaptée aux particularités des toxidermies. C'est la raison pour laquelle une méthode d'imputabilité spécifique (ALDEN) a été développée par le réseau européen RegiSCAR pour les nécrolyses épidermiques toxiques [12].

Le dermatologue est donc un acteur majeur dans l'évaluation des risques liés aux médicaments en participant activement à l'alerte ascendante vers les autorités de Santé compétentes. La collaboration entre dermatologues et pharmacovigilants est indispensable non seulement pour diminuer la sous-notification, mais aussi et surtout pour améliorer la qualité et la pertinence des observations de toxidermie. Une meilleure collaboration entre les réseaux nationaux/internationaux spécialisés, comme RegiSCAR et la pharmacovigilance, permettra d'améliorer l'efficacité de la surveillance des risques dans le domaine des toxidermies.

Bibliographie

1. CEDEF. Item 181-Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2012;139: A172-A178.
2. FISZENSION-ALBALA F, AUZERIE V, MAHE E *et al*. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*, 2003;149:1018-1022.
3. BIGBY M, JICK S, JICK H *et al*. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*, 1986;256: 3358-3363.
4. WOLKENSTEIN P, GROB JJ, BASTUJI-GARIN S *et al*. French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. *Arch Dermatol*, 2003;139:1614-1619; discussion 1619.
5. MURR D, BOCQUET H, BACHOT N *et al*. Medical activity in an emergency outpatient department dermatology. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2003;130:167-170.
6. ROUJEAU JC, BONNETBLANC JM, SCHMUTZ JL *et al*. Iatrogénie. Diagnostic et prévention: toxidermies médicamenteuses. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2002;129:2S163-2S169.
7. KARDAUN SH, SEKULA P, VALEYRIE-ALLANORE L *et al*. RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multi-system adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*, 2013;169:1071-1080.
8. SIDOROFF A, DUNANT A, VIBOUD C *et al*. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*, 2007; 157:989-996. Epub 2007 Sep 13.
9. SEKULA P, DUNANT A, MOCKENHAUPT M *et al*. RegiSCAR study group. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1197-11204.
10. Site Web: www.ansm.sante.fr
11. BÉGAUD B, ÉVREUX JC, JOUGLARD J. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie*, 1985; 40:111-118.
12. SASSOLAS B, HADDAD C, MOCKENHAUPT M *et al*. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*, 2010;88:60-68.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.