

Evitabilité des toxidermies sévères
Etude nationale rétrospective
2003-2016

Guillaume Chaby

Service de Dermatologie CHU Amiens

EpiDermE, Hôpital Henri Mondor, Université Paris Est Créteil

DRESS = syndrome hypersensibilité médicamenteuse

- Critères diagnostiques : score RegiSCAR
- Exanthème aigu, évocateur de DRESS
- Fièvre $\geq 38,5^{\circ}$
- Polyadénopathies
- Hyperéosinophilie
- Lymphocytes atypiques
- Atteinte viscérale (cytolyse, cholestase)

**Long délai d'apparition après la prise du médicament
(typiquement 3 semaines à 3 mois)**

Une cinquantaine de médicaments pourvoyeurs, en tête desquels figurent **la carbamazépine et l'allopurinol**

Résolution \geq 15 jours

Traitement mal codifié dermocorticoïdes, corticothérapie générale, Immunoglobulines (formes sévères)

Atteinte viscérale possible

Pulmonaire : SDRA

Nécrose hépatique

Néphropathie interstitielle

Myocardite

Pronostic péjoratif : 5 à 10 % de mortalité

SJS-NET

- Fièvre élevée
- Erosions muqueuses (au moins 2 sites)
- Exanthème maculopapuleux en pseudo-cocardes
- Vésicules, Bulles
- Signe de Nikolski +

- Diagnostic certain si histologie compatible :
nécrose kératinocytaire

Délai apparition : 4 à 28 j

Médicaments : sulfamides antibactériens, allopurinol, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, AINS, lamotrigine, névirapine

Surface décollable :

< 10 % SJS

≥ 30 % Lyell

≥ 10 % < 30 % : SJS-NET overlap

Traitement symptomatique, +/- ciclosporine

Pronostic péjoratif : moy 20-25 % de mortalité

Registre RegiSCAR

- Registre d'effets indésirables cutanés sévères
- 13 pays européens, Taiwan, Afrique du Sud
- Principaux objectifs
 - Collection de données cliniques
 - Collection d'échantillons biologiques
 - Surveillance prospective des médicaments mis sur le marché
- **Couverture de la France Métropolitaine**
 - **Site Henri Mondor (Créteil) + 15 Sites régionaux actifs: centre, est, ouest, nord, sud est, sud ouest**

Proportion de cas évitables

Données de la littérature

- **A l'échelle internationale :**
varie de 19 à 73 %
- **En Europe : 20 % en moyenne de prescriptions inappropriées**
- **En France : entre 20 et 30 % de prescriptions inappropriées**

•Jonville-Béra AP et al. Avoidability of adverse drug reactions spontaneously reported to a French regional drug monitoring centre. Drug Safety 2009

•Bégaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. Septembre 2013. www.sante.gouv.fr

Proportion de cas évitables

Données de la littérature

- **Grande variation selon la définition de l'évitabilité employée**
- Ferner RE, Aronson JK. Preventability of drug-related harms (2010) ; Revue systématique
 - 172 articles sélectionnés
 - **8 méthodes différentes**
- La plus utilisée: les critères de Schumok et Thomton
 - 7 critères : indication, dose, fréquence d'administration, surveillance concentration biologique si nécessaire, ATCD d'allergie, adhérence du patient

Ferner RE, Aronson JK. Preventability of drug-related harms – Part I. A Systematic Review. Drug Saf 2010; 33: 985-994.

Évitabilité des toxidermies

- 1 seule étude (2013)
- Étude prospective sur 12 mois dans le service de dermatologie de Puducherry
- Critères d'évitabilité de Schumok et Thomson
- **12% parmi 41 patients souffrant de toxidermies peu ou modérément sévères**

Padmavathi S et al. Causality, severity and preventability assessment of adverse cutaneous drug reaction: a prospective observational study in a tertiary care hospital. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2013;

Évitabilité des toxidermies

Une part notable des cas de toxidermies sévères correspond probablement à des prescriptions *a priori* non justifiées et donc à des cas évitables

Dans le cas du SJS-NET et DRESS, la question de l'évitabilité, est un élément crucial à rechercher dans l'objectif d'améliorer sa prévention

Toxidermies sévères liées à une prescription inappropriée des médicaments : étude nationale rétrospective

Chaby G^{1,2}, Valeyrie-Allanore L³, Duong TA³, Lebrun-Vignes B¹, Milpied B⁴, Sassolas B⁵, Tetart F⁶, Wolkenstein P^{1,3}, Chosidow O^{1,3}, Fardet L^{1,3}, et le groupe RegiSCAR France

¹EA 7379 EpiDermE, Université Paris Est Créteil, France

²Service de Dermatologie, Hôpital Nord, Amiens, France

³Service de Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Créteil, France

⁴Service de Dermatologie, Hôpital Saint André, Bordeaux, France

⁵Service de Dermatologie, Hôpital Cavale Blanche, Brest, France

⁶Service de Dermatologie, Hôpital Charles Nicole, Rouen, France

Objectif

- Déterminer la prévalence des toxidermies sévères évitables liés au mésusage des médicaments

Schéma général de l'étude

- Etude rétrospective multicentrique menée sur 14 années consécutives

Source des données

- Base de données RegiSCAR France : 2003- 2012
- Bases de données du service de Dermatologie Hôpital Henri Mondor : 2003-2016

Sélection de tous les cas de SJS-NET (certains) et cas de DRESS (possibles, probables, certains (score RegiSCAR \geq 2))

Définition de l'imputabilité

- **Prise en compte de tous les médicaments retenus comme potentiellement imputables d'après les critères d'imputabilité intrinsèque**
 - **SJS/NET : médicaments initiés ≤ 56 j**
 - **DRESS : médicaments initiés $> 3j < 3$ mois**

L'imputabilité extrinsèque non pris en compte quelle que soit la nature du médicament imputable, afin d'éviter tout jugement fondé sur des *a priori*

Définition de l'évitabilité



Définition de l'évitabilité

Réintroduction sur
ATCD
d'hypersensibilité



**Cas
évitable**

Automédication pour un
médicament
normalement disponible
sur prescription



**Cas
évitable**

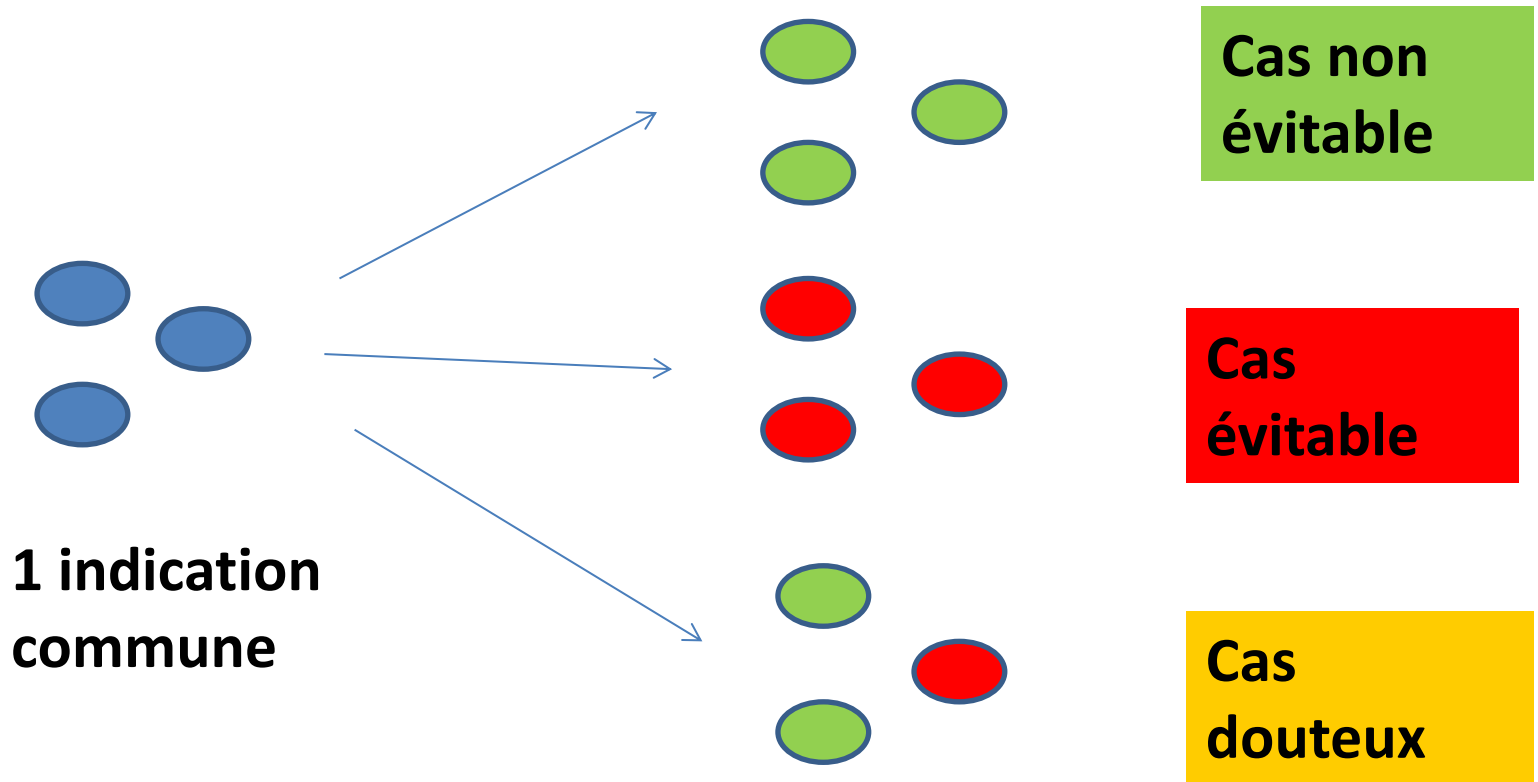
Définition de l'évitabilité-Cas particulier des antibiotiques

la fiche du RCP mentionnant de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens



Situations où plusieurs médicaments étaient imputables

→ Médicaments regroupés en fonction d'un motif commun de prescription



Etude de l'évitabilité

Motifs de prescription recherchés pour tous les médicaments imputables

(compte-rendu d'hospitalisations + si nécessaire des consultations de différentes spécialités)

Validation de l'indication par 4 médecins

(G Chaby, L Fardet, L Valeyrie-Allanore, TA Duong)

**Analyse de tous les dossiers /
Recherche des recommandations
disponibles à la date de prescription**

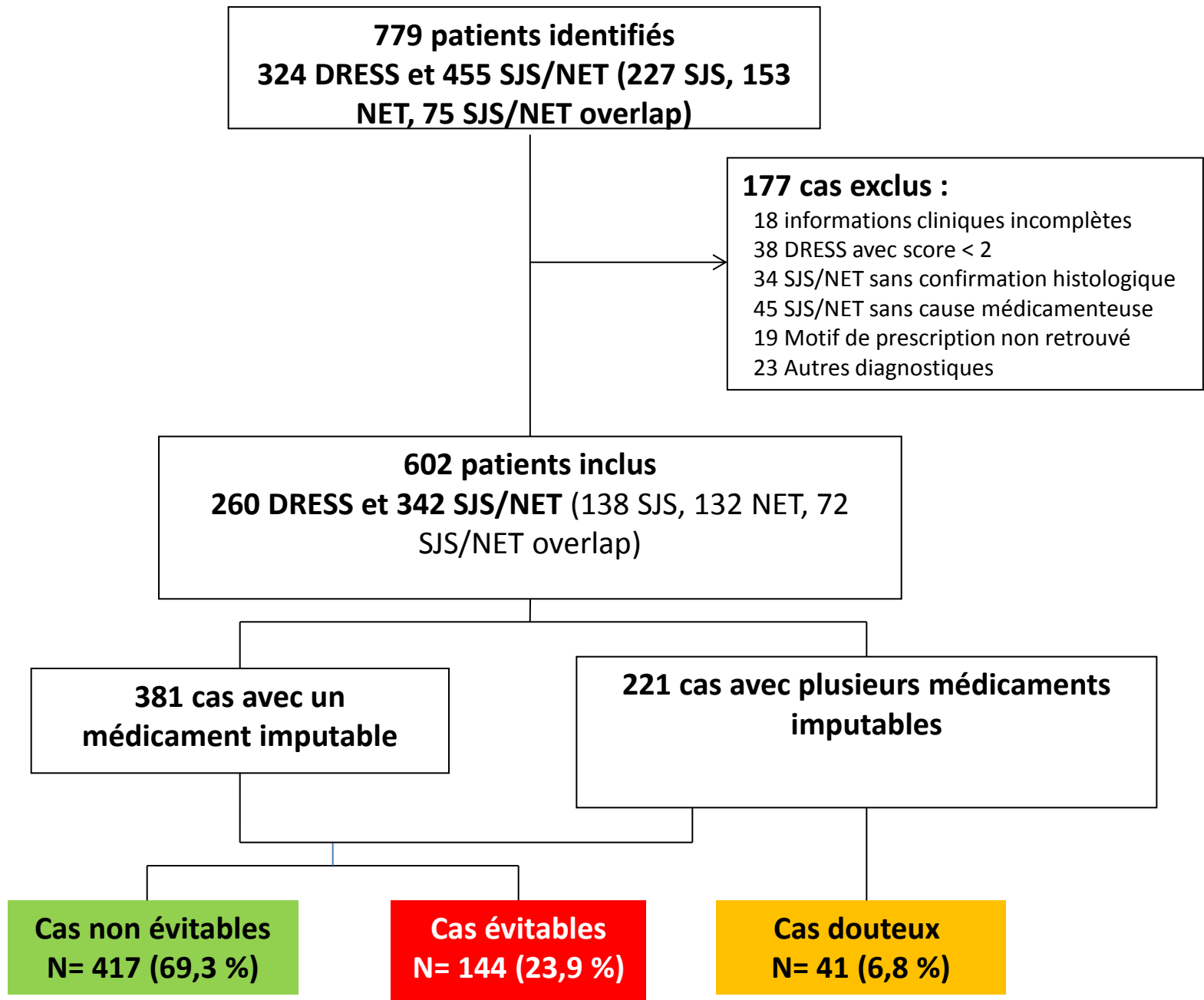
- Bases de données Vidal / HAS / ANSM

**- Recommandations affichées ou référencées sur le
portail des différentes sociétés savantes**

Fédération Française d'Infectiologie (FFI), Collège des Universitaires de maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF), Société Française de Rhumatologie (SFR), Club Rhumatismes et Inflammation (CRI), Société Française de Dermatologie (SFD), Société Française de Cardiologie (SFC), Société Française de Neurologie (SFN), Société Française NeuroVasculaire (SFNV), Société Française de Neurochirurgie (SFNC), Association Française de Psychiatrie (AFP), Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD), Association Française d'Urologie (AFU), Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)

**- Revues systématiques/articles scientifiques
pertinents nationaux ou internationaux**

Résultats



Prescriptions impliquées dans la survenue des toxidermies Non évitables (417 prescriptions) et Evitables (158 prescriptions)

| Médicaments | Non évitables | | Evitables | | | Total, n=830 |
|-------------------------------------|-------------------|---|----------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------|
| | n=675 | Indication inappropriée n=104 ¹ | Rechallenge n=33 ¹ | Auto-médication n=21 | | |
| Antibiotiques | 170 (76.2) | 29 (13.0) | 23 (10.3) | 1 (0.5) | 223 | |
| β-lactamines | 35 (64.8) | 2 (3.7) | 17 (31.5) | 0 | 54 | |
| Cotrimoxazole | 40 (70.2) | 14 (24.5) | 2 (3.5) | 1 (1.8) | 57 | |
| Autres | 95 (84.8) | 13 (11.6) ² | 4 (3.6) | 0 | 112 | |
| Antiepileptiques³ | 141 (95.9) | 6 (4.1) | 0 | 0 | 147 | |
| Carbamazepine | 42 (91.3) | 4 (8.7) ⁴ | 0 | 0 | 46 | |
| Lamotrigine | 47 (97.9) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 48 | |
| Autres | 52 (98.1) | 1 (1.9) | 0 | 0 | 53 | |
| Allopurinol | 36 (38.3) | 54 (57.4) | 3 (3.2) | 1 (1.1) | 91¹ | |
| Antiviraux | 66 (98.5) | 0 | 1 (1.5) | 0 | 67 | |
| Nerivapine | 17 (100) | 0 | 0 | 0 | 17 | |
| Lamivudine | 9 (100) | 0 | 0 | 0 | 9 | |
| Autres | 40 (97.6) | 0 | 1 (2.4) | 0 | 41 | |
| AINS | 36 (65.5) | 4 (7.3) | 2 (3.6) | 13 (23.6) | 55 | |
| DMARDs | 29 (93.6) | 1 (3.2) | 1 (3.2) | 0 | 31 | |
| Sulfasalazine | 25 (92.6) | 1 (3.7) | 1 (3.7) | 0 | 27 | |
| Autres | 4 (100) | 0 | 0 | 0 | 4 | |
| Proton pump inhibitors | 19 (82.6) | 3 (13.1)⁵ | 1 (4.3) | 0 | 23 | |
| Antiparasitaires | 17 (85.0) | 3 (15.0) | 0 | 0 | 20 | |
| Sulfadiazine/pyrimeta | 13 (100) | 0 | 0 | 0 | 13 | |
| Sulfadoxine/pyrimeta | 0 | 2 (100) ⁶ | 0 | 0 | 2 | |
| Autres | 4 (80.0) | 1 (20.0) | 0 | 0 | 5 | |
| Autres | 161 (93.1) | 4 (2.3)⁷ | 2 (1.2) | 6 (3.4)⁸ | 173 | |

Discussion

Allopurinol

- **1^{ère} ou 2^{ème} cause de SJS-TEN et DRESS en Europe**
- **Dans notre étude, large représentation de prescriptions non conformes aux référentiels en lien avec l'allopurinol (hyperuricémie asymptomatique) : > 50 % des prescriptions**
 - ➔ **44,4 % des toxidermies sévères évitables**
- **D'après la littérature internationale :**
 - **Augmentation des prescriptions pour hyperuricémie asymptomatique (> 50 %) ¹**
 - **Risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité chez nouveau usagé ¹ ➔ 0,5 %**

1. Yang CY, et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: a nationwide population-based study in Taiwan. *JAMA Intern Med* 2015

**Respect des indications de l'allopurinol :
enjeu majeur de la prévention
des toxidermies sévères**



**Lettre de février 2013 de l'ANSM :
Alerte sur les risques de toxidermies graves et
rappel aux professionnels de santé des
indications de l'allopurinol**

Cotrimoxazole

- Dans notre étude :
 - 2^{ème} médicament avec le plus d'indications inappropriées (1^{ère} intention infection urinaire non compliquée)
- ➔ Poursuivre les campagnes d'information sur le bon usage des antibiotiques
- Au niveau international, ↗ indications du cotrimoxazole : en particulier infections cutanées à Staph MetiR¹
 - ➔ Alerter les praticiens :
évaluation du rapport bénéfices / risques
envisager des alternatives (ex: clindamycine ou cloxacilline)

1. Miller LG et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med* 2015

Rechallenge

- L'absence de prise en compte d'un antécédent d'allergie au médicament =
autre principale cause des cas évitables de
toxidermies sévères ➔ **20,9 %**



**Améliorer la communication des informations vitales
ex : “electronic health record systems”
avec systèmes automatiques d’alertes¹**

1. Van der Linden CM et al. Systems that prevent unwanted represcription of drugs withdrawn because of adverse drug events: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* 2013.

Anti-épileptiques

- Impliqués dans 25 % des cas de toxidermies sévères
- Epilepsie : indication la plus fréquente (62 %)
- Troubles bipolaires : autre indication majeure soutenue par les recommandations même en cas de prescription hors AMM (Carbamazépine, Lamotrigine)
 - Risque potentiel de toxidermies jamais explicité dans les recommandations (analyse bénéfice/risque)



Envisager toujours les alternatives

Repérer les patients génétiquement à risque ?¹

1. Chen Z, Liew D, Kwan P. Effects of a HLA-B*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reaction. *Neurology* 2014.

Limites

- **Analyse rétrospective**
 - Motif de prescription non retrouvée (19 patients)
- **Non prise en compte de tous les critères d'évitabilité (définitions variables)**
 - Posologie / Terrain du patient / Interactions
- **6,8 % cas douteux : information limitée**
 - 23,9 % de cas évitables=estimation
 - **Proportion de cas évitables : entre 23,9 % (si tous les cas de la catégorie « douteux » étaient des cas non évitables) et 30,7 % (si au contraire tous les cas « douteux » étaient des cas évitables)**

Conclusion

1/4 des toxidermies sévères est évitable



**Le respect des règles de juste prescription =
élément déterminant de la prévention et de la
réduction de l'incidence des DRESS et SJS-NET**