UNIVERSITÉ DE NANTES
UNIVERSITE DE PHARMACIE

ANNÉE 2017 **N°52**

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Thébaud Stéphanie

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2017

AFFECTIONS CUTANÉES ET INHIBITEURS DE PROTÉINES KINASES SOUS SURVEILLANCE RENFORCÉE : ANALYSE DES CAS DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE ET DE LA LITTÉRATURE

Président : Mr Pineau Alain, Professeur de Toxicologie, Faculté de pharmacie de Nantes

Membres du jury : Mme Ruellan Anne-Lise, Praticien attaché au CRPV de Nantes

Mme Veyrac Gwenaëlle, Praticien hospitalier au CRPV de Nantes

Remerciements

Au Docteur Ruellan Anne-Lise, ma directrice de thèse, pour m'avoir guidée au cours de ce travail, pour ses conseils et ses corrections.

Au Professeur Pineau Alain, président de mon jury, pour avoir accepté de juger mon travail.

Au Docteur Gwenaëlle Veyrac, qui me fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A ma famille et mon ami pour leur encouragement, leur soutien infaillible et leur amour.

A mes amies pour tous les bons moments passés ensemble au cours de ces six années d'études.

Table des matières

Introduction 13

Première partie : Généralités 14

1. Les protéines kinases (PK) 14

1.1. Pharmacologie 14

1.2. Implication des protéines kinases dans la cancérogenèse. 15

2. Les inhibiteurs de protéines kinases 16

2.1. Pharmacologie des IPK 16

2.2. Spécificité des IPK 16

2.3. IPK commercialisés en France 17

3. Les effets indésirables cutanés des IPK 18

3.1. IPK dirigés contre BRAF 19

3.1.1. Zelboraf® (vémurafénib) 19

3.1.2. Tafinlar® (dabrafénib) 22

3.2. IPK dirigé contre MEK : Cotellic® (cobimétinib) 23

3.3. IPK dirigés contre VEGFR 24

3.3.1. Effets indésirables cutanés de classe 25

3.3.2. Inlyta® (axitinib) 26

3.3.3. Stivarga® (régorafénib) 26

3.4. IPK dirigés contre EGFR 27

3.4.1. Effets indésirables cutanés de classe 28

3.4.2. Giotrif® (afatinib) 29

3.5. IPK dirigé contre VEGFR-2, EGFR et RET : Caprelsa® (vandétanib) 29

3.6. IPK dirigés contre BCR-ABL 30

3.6.1. Bosulif® (bosutinib) 31

3.6.2. Iclusig® (ponatinib) 31

3.7. Autres IPK 32
3.7.1. Xalkori® (crizotinib) et Zykadia® (céritinib) 32
3.7.2. Jakavi® (ruxolitinib) 32
3.7.3. Zydélig® (idélalisib) 33
3.7.4. Imbruvica® (ibrutinib) 33
4. Le Système de pharmacovigilance 34
4.1. Définition et champ d'application 34
4.2. Missions et objectifs 35
4.3. Organisation du système de pharmacovigilance 35
4.3.1. Le système de pharmacovigilance national 35
4.3.2. Le système de pharmacovigilance européen 37
4.4. Traitement et analyse des cas de pharmacovigilance 38
4.4.1. La classification des effets indésirables 38
4.4.2. Méthode d'imputabilité 38
4.4.2.1. Imputabilité intrinsèque 39
4.4.2.2. Imputabilité extrinsèque 40
Deuxième partie : Étude descriptive des effets indésirables cutanés et du tissu sous-cutané associés à la prise d'un nouvel inhibiteur de protéine kinase (IPK) sous surveillance renforcée 41
1. Objectif de l'étude 41
2. Matériel et méthode 41
2.1. Source des données : la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) 41
2.2. Schéma de l'étude 42
2.3. Sélection des fiches denses d'intérêt 42
2.4. Variables recueillies 43
2.5. Syndromes DRESS : le calcul du score RegiSCAR 46
3. Résultats 46

3.1. Profil patients 46
3.1.1. Description démographique de la population 46
3.1.2. Antécédents médicaux des patients inclus 47
3.2. Analyse descriptive des médicaments suspects 49
3.2.1. IPK analysés 49
3.2.1.1. Répartition des fiches denses par IPK suspect(s) 49
3.2.1.2. Indications 50
3.2.1.3. Posologies 51
3.2.2. Autres médicaments suspect(s) 57
3.3. Gravité des cas 59
3.4. Effets indésirables cutanés et du tissu sous-cutané notifiés 61
3.4.1. Répartition des effets indésirables par IPK suspect(s) 61
3.4.2. Répartition des effets indésirables par termes HLT 62
3.4.3. Répartition des effets indésirables par termes HLT selon l'IPK 66
3.4.3.1. Zelboraf® 66
3.4.3.2. Stivarga® 67
3.4.3.3. Imbruvica® 69
3.4.3.4. Tafinlar® 70
3.4.3.5. Zydelig® 71
3.4.3.6. Association concomitante du Zelboraf® et du Cotellic® 72
3.4.3.7. Bosulif® 73
3.4.3.8. Giotrif®, Jakavi®, Xalkori®, Inlyta®, Caprelsa®, Iclusig®, Zykadia® 74
3.4.3.9. Cas particuliers : effets cutanés associés à la prise du Zelboraf® et du Tafinlar® 75
3.4.3.10. Délai d'apparition des effets indésirables cutanés et du tissu sous-cutané 76
3.4.4. Évolution des effets indésirables rapportés 77

3.4.5. Arrêt, diminution ou poursuite des traitements 79
3.4.6. Effets indésirables non décrits dans le RCP 82
3.4.7. Analyse des DRESS 83
3.4.7.1. Définition 83
3.4.7.2. Scores RegiSCAR 84
3.4.7.3. Indications des IPK suspects 86
3.4.7.4. Posologies des IPK suspects 87
3.4.7.5. Autres médicaments suspects 87
3.4.7.6. Gravité et évolution 87
3.4.7.7. Délai d'apparition 88
3.4.7.8. Manifestations cliniques 88
3.4.7.9. Prise en charge 89
Troisième partie : discussion 89
1. Points forts et limites 90
2. Les facteurs prédisposant aux effets indésirables cutanés 92
2.1. Le profil patient 92
2.2. Les antécédents d'affections cutanées et du système immunitaire 93
2.3. Les indications 94
2.4. Les doses prescrites d'IPK 94
2.5. Les délais d'apparition des effets indésirables cutanés collectés 95
3. Analyse des effets indésirables cutanés collectés et associés aux IPK étudiés 96
3.1. Les principaux effets indésirables cutanés 96
3.2. Les cas de DRESS 101
3.3. Les autres effets cutanés rapportés 104
4. Les arrêts de traitement et les diminutions de posologie 106
5. Biais d'interprétation : le calcul du score RegiSCAR 106
Conclusion 108

Annexes.....109

Annexe 1 : La voie des MAPK.....109

Annexe 2 : La voie de la PI3K. 110

Annexe 3 : Critères diagnostiques du syndrome DRESS selon le groupe RegiSCAR 111

Annexe 4 : Indications des IPK étudiés 112

Annexe 5 : Termes HLT (< 1%) et termes LLT correspondants (> 5%) 114

Bibliographie : 116

Liste des tableaux

Tableau 1 : IPK commercialisés en France (hors inhibiteurs mTOR) 17

Tableau 2 : Posologies..... 51

Tableau 3 : Autres médicaments suspectés au moins deux fois parmi les 276 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané..... 59

Tableau 4 : Termes LLT (> 5%) par terme HLT (> 1%) 65

Tableau 5 : Effets indésirables cutanés associés à la prise du Bosulif® : Termes HLT et termes LLT correspondants 73

Tableau 6 : Répartition des termes HLT et LLT correspondants pour chaque IPK ayant moins de 10 effets indésirables notifiés..... 74

Tableau 7 : Délai d'apparition des effets indésirables 76

Tableau 8 : Pourcentage d'effets indésirables non décrits dans le RCP par IPK et termes LLT correspondants..... 82

Tableau 9 : Scores RegiSCAR calculés/Scores indiqués sur fiches denses 85

Liste des figures

Figure 1 : Logigramme d'inclusion des fiches denses analysées après requête de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), pour le SOC "affections de la peau et du tissu sous-cutané" et IPK sous surveillance renforcée. 43

Figure 2 : Répartition des patients par classe d'âge 47

Figure 3 : Répartition des antécédents appartenant au SOC « affections de la peau et du tissu sous cutané » par temes *HLT (High level term).* 48

Figure 4: Répartition des antécédents appartenant au SOC « affections du système immunitaire» par termes HLT. 49

Figure 5: IPK suspect(s) par fiche dense 50

Figure 6 : Posologies du Zelboraf ® (vémurafénib) indiquées dans les 165 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané. 52

Figure 7 : Posologies du Stivarga® (régorafénib) indiquées dans les 34 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané 53

Figure 8 : Posologies de l'Imbruvica® (ibrutinib) indiquées dans les 20 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous cutané. 54

Figure 9 : Posologie du Tafinlar® (dabrafénib) indiquées dans les 15 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané 54

Figure 10 : Posologies du Bosulif® (bosutinib) indiquées dans les 7 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané 55

Figure 11 : Posologies de Jakavi® (ruxolitinib) indiquées dans les 6 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané 56

Figure 12 : Posologies de Xalkori® (crizotinib) indiquées dans les 5 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané 57

Figure 13 : Posologies du Giotrif® (afatinib) indiquées dans les 4 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané 57

Figure 14 : Classement des médicaments suspects, hors IPK analysés, selon le premier niveau de la classification ATC 58

Figure 15 : Répartition des cas graves d'effets indésirables cutanés associés à la prise d'un IPK sous surveillance renforcée selon le niveau de gravité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 60

Figure 16 : Répartition des effets indésirables cutanés rapportés selon le SOC « affections cutanées ou du tissu sous-cutané », par IPK ou association d'IPK..... 62
Figure 17 : Répartition des effets indésirables par termes HLT (>1%) selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0)..... 64
Figure 18 : Répartition des effets indésirables liés au Zelboraf® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0). 67
Figure 19 : Répartition des effets indésirables cutanés liés au Stivarga® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0). 69
Figure 20 : Répartition des effets indésirables cutanés liés à l'imbruvica® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0). 70
Figure 21 : Répartition des effets indésirables cutanés liés au Tafinlar® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0). 71
Figure 22 : Répartition des effets indésirables cutanés liés au Zydelig® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0). 72
Figure 23 : Répartition des effets indésirables cutanés liés à l'association Cotellic® et Zelboraf® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0). . 73
Figure 24 : Évolution des effets indésirables cutanés rapportés selon le SOC « affections de la peau et du tissu sous cutané » associés à la prise d'un IPK sous surveillance renforcée. 78
Figure 25 : Évolution des effets indésirables cutanés rapportés selon le SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » associés à la prise d'un IPK sous surveillance renforcée, suite à l'arrêt du traitement..... 80
Figure 26 : Évolution des effets indésirables cutanés rapportés selon le SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » associés à la prise d'un IPK sous surveillance renforcée suite à la diminution de la posologie 80
Figure 27 : Évolution des effets indésirables cutanés rapportés selon le SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » associés à la prise d'un IPK sous surveillance renforcée suite à la poursuite du traitement à la même posologie 81

Liste des abréviations

ALK Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATC Anatomique Thérapeutique et Chimique

ATP Adénosine TriPhosphate

ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCR ABL Bcr-Abl Fusion Protein

BNPV Base Nationale de PharmacoVigilance

BRAF B-Raf proto-oncogene, sérine/thréonine kinase

BTK Tyrosine Kinase de Bruton

CBNPC Cancer Bronchique Non à Petites cellules

CMV CytoMégaloVirus

CRAF V-raf-leukemia viral oncogene 1

CRPV Centre Régional de PharmacoVigilance

CSF1-R Colony Stimulating Factor-1 Receptor

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events

DCI Dénomination Commune Internationale

DDR Discoidin Domain Receptor

DRESS Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EBV Epstein-Barr Virus

EGFR Epidermal Growth Factor Receptor

EMA Agence Européenne du Médicament

EPAG Exanthème Pustuleux Aiguë Généralisé

EPH Ephrin Receptor

FGFR Fibroblast Growth Factor Receptor

FLT3 Fms-related Tyrosine kinase 3

GIST Tumeur Stromale Gastro-intestinale

ErbB2 Erb-b2 récepteur tyrosine kinase 2

ErbB3 Erb-b2 récepteur tyrosine kinase 3

ErbB4 Erb-b2 récepteur tyrosine kinase 4

HGFR Hepatocyt Growth Factor Receptor

HLGT High Level Group Term

HLT High Level Term

HR Hypersensibilité Retardée

ICH International Conference on Harmonisation of technical requirements for the registration of pharmaceuticals for human use

IPK Inhibiteur de Protéines Kinases

ITK Inhibiteur de Tyrosines Kinases

JAK Janus Kinase

KIT kit proto-oncogène, récepteur tyrosine kinase

LAL Leucémie Aigüe Lymphoblastique

LCK Lck proto-oncogène, famille tyrosine kinase Src

LYN Lyn proto-oncogène, famille tyrosine kinase Src

LLT Lowest Level Term

LMC Leucémie Myéloïde Chronique

LLC Leucémie Lymphoïde Chronique

MAPK Mitogen-Activated Protein Kinase

MedDRA Medical Dictionnary for Regulatory Activities

MEK Mitogenactivated Extracellular signal regulated Kinases

MET Met proto-oncogène, récepteur tyrosine kinase

MSSO Maintenance and Support Services Organization

mTOR mammalian Target Of Rapamycin

NCA Non Classé Ailleurs

NET Nécrolyse Epidermique Toxique

NR Non Renseigné

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PDGFR Platelet-Derived Growth Factor Receptor

PGR Plan de Gestion des Risques

Ph+ Chromosome Philadelphie positif

PI3K Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase

PK Protéine Kinase

PMSI Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR Periodic Safety Update Report

PT Preferential Term

RAF-1 Raf-1 proto-oncogène, sérine/thréonine kinase

RCP Résumé des Caractéristiques du Produit

RET Ret proto-oncogene

RON Récepteur d'Origine Nantaise

ROS Ros proto-oncogene, récepteur tyrosine kinase

RTK Récepteurs à activités Tyrosine Kinase

SAI Sans Autre Information

SHM Syndrome d'Hypersensibilité Médicamenteuse

SOC Système Organe Classe

SRC Src proto-oncogène, tyrosine kinase cytoplasmique

TIE 2 Endothelium specific receptor tyrosine kinase 2

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

VHA Virus de l'Hépatite A

VHB Virus de l'Hépatite B

VHC Virus de l'Hépatite C

Introduction

Les inhibiteurs de protéines kinases (IPK) sont des médicaments récents en plein essor ciblant une ou plusieurs protéines kinases retrouvées dans les cellules tumorales visées ou leurs microenvironnements. L'amélioration de la compréhension dans la biologie moléculaire des tumeurs a permis le développement de ces agents thérapeutiques. Le premier IPK qui a été commercialisé est le Glivec® (imatinib) en 2001, depuis plus d'une vingtaine d'IPK ont été synthétisés et de nombreux autres sont en cours de développement. Ces nouveaux médicaments agissent de façon plus spécifique sur les cellules tumorales par rapport aux chimiothérapies conventionnelles. Toutefois ils ne sont pas dénués de toxicité et les effets indésirables cutanés associés à ces molécules sont très fréquents et parfois sévères.

Le recul face à la tolérance ces nouvelles thérapeutiques est encore insuffisant, en particulier pour les IPK les plus récemment commercialisés sous surveillance renforcée. En effet, les essais cliniques qui précèdent la commercialisation d'un médicament ne permettent pas de mettre en évidence les effets observés à grande échelle et parfois rares. Le suivi des effets indésirables après leur commercialisation par l'intermédiaire des notifications spontanées est ainsi indispensable afin de réévaluer constamment le rapport bénéfice/risque des médicaments. Nous avons donc mené une étude descriptive rétrospective à partir des données extraites de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) dans le but d'analyser les effets indésirables cutanés associés aux IPK sous surveillance renforcée. Notre étude avait pour objectif de mieux cerner les risques cutanés associés à ces IPK et donc de mieux appréhender leur profil de sécurité. L'objectif secondaire étant également d'analyser les facteurs de risque de survenue de ces réactions cutanées, dans le but d'informer les prescripteurs concernant cette problématique.

Cette thèse va s'organiser en trois grandes parties. Dans un premier temps nous allons définir les protéines kinases (PK) et les IPK, nous intéresser aux données disponibles dans la littérature sur les effets indésirables cutanés associés à la prise des IPK et décrire le système de pharmacovigilance. Dans un deuxième temps, nous décrirons les effets indésirables cutanés associés à la prise des IPK sous surveillance renforcée extrait de la BNPV puis nous terminerons par une discussion des résultats obtenus.

Première partie : Généralités

1. Les protéines kinases (PK)

1.1. Pharmacologie

Les PK sont des enzymes au cœur du système de signalisation cellulaire. Ces protéines, une fois activées, catalysent le transfert d'un groupement phosphate à partir de l'adénosine triphosphate (ATP) vers un substrat protéique ou lipidique. Il existe 3 sous-catégories de PK ciblant des protéines selon l'acide aminé qu'elles phosphorylent : les tyrosine kinases, les sérine-thréonine kinases et les kinases à double spécificité (tyrosine et sérine-thréonine kinases). (1) (2)

On distingue, selon la localisation, les récepteurs à activité tyrosine kinases (RTK) et les PK cytosoliques. Les premiers vont assurer la transmission du signal extracellulaire vers l'intérieur de la cellule et les seconds vont transmettre le signal jusqu'au noyau. Les RTK sont des protéines transmembranaires comprenant un domaine extracellulaire permettant la liaison d'un facteur de croissance et un domaine intracellulaire comportant le domaine catalytique. On compte 18 familles de RTK selon les facteurs de croissance qui les activent. Parmi ces familles, on peut citer les récepteurs au facteur de croissance de l'épiderme (EGFR) et les récepteurs des facteurs de croissance des plaquettes (PDGFR). A l'état inactif, le récepteur est sous forme de monomère mais suite à la fixation d'un facteur de croissance, le récepteur se dimérise et entraine un changement conformationnel au niveau des sites catalytiques permettant l'autophosphorylation croisée des résidus tyrosine des domaines intracellulaires. Ces résidus tyrosine phosphate vont constituer un signal qui va permettre d'activer des voies de signalisation telle que la voie des Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) et la voie de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). Ces deux principales voies de signalisation sont représentées, respectivement, en annexe 1 et 2. Les PK cytosoliques sont au cœur de ces voies de communication cellulaire. En effet, une fois activées, directement ou indirectement par les RTK ou d'autre récepteurs tels que les récepteurs couplés à une protéine G, elles vont activer d'autres PK à l'origine d'une cascade de signalisation aboutissant à la stimulation de facteurs de transcriptions. (2) (3)

1.2. Implication des protéines kinases dans la cancérogenèse.

Les proto-oncogènes et les anti-oncogènes, sont des gènes essentiels à l'homéostasie cellulaire. Pour qu'une cellule devienne cancéreuse, il faut que plusieurs oncogènes soient activés et que des anti-oncogènes soient inactivés.

Un grand nombre de PK sont codées par des proto-oncogènes. Ces derniers sont des gènes normaux codant pour des protéines qui vont réguler positivement la croissance et la prolifération cellulaire par l'intermédiaire de la signalisation cellulaire. Cependant, l'altération de ces gènes, à l'origine d'un gain de fonction, est impliquée dans la prolifération cellulaire incontrôlée. Ces gènes transformant sont alors appelés oncogènes. Une anomalie touchant un seul des 2 allèles du gène est suffisante (mode dominant). (4)

Les altérations oncogéniques retrouvées correspondent à des mutations, des réarrangements chromosomiques ou des amplifications géniques. (4) Par exemple, dans le mélanome malin, la mutation V600E du gène BRAF qui correspond à la substitution d'une valine par un acide glutamique est à l'origine de l'activation constitutive de la protéine kinase BRAF. Cette dernière faisant partie de l'une des voies majeures de la signalisation cellulaire : la voie MAPK, celle-ci est alors activée en continu et entraine une prolifération cellulaire permanente. (5) Les réarrangements chromosomiques peuvent, quant à eux, aboutir à formation d'un gène hybride. C'est le cas du gène BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui correspond à la fusion de deux gènes BCR et ABL suite à une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. Cette fusion entraîne la formation de la protéine hybride BCR-ABL dont la fonction kinase est constamment activée. (3) Enfin, les amplifications géniques correspondent à la duplication d'un gène en plusieurs exemplaires entrainant la surexpression de ce gène.

2. Les inhibiteurs de protéines kinases

2.1. Pharmacologie des IPK

Les IPK sont des petites molécules capables de pénétrer à l'intérieur d'une cellule et d'inhiber l'activité catalytique d'une ou plusieurs PK ou famille de PK. (6) Pour ce faire, ils vont généralement se fixer de façon compétitive sur les sites de liaison de l'ATP mais ils peuvent aussi se fixer sur un site allostérique distinct du site de fixation de l'ATP pour permettre un changement conformationnel de la protéine la rendant inactive. Dans ce cadre, on parle d'inhibiteurs compétitifs et d'inhibiteurs allostériques. Actuellement, un seul inhibiteur allostérique est commercialisé en France depuis novembre 2015, il s'agit du Cotellic® (cobimétinib). Par ailleurs, il existe des inhibiteurs réversibles et irréversibles. La quasi-totalité des IPK sont des inhibiteurs réversibles sauf le Giotrif® (afatinib) et l'Imbruvica® (ibrutinib ®). (7)

2.2. Spécificité des IPK

Parmi les thérapies ciblées actuellement utilisées, on distingue les IPK et les anticorps monoclonaux. Les thérapies ciblées présentent l'avantage d'être mieux tolérées que la chimiothérapie classique. En effet, la chimiothérapie entraîne la destruction des cellules à division rapide sans spécificité pour les cellules cancéreuses. Ceci est à l'origine de nombreux effets indésirables limitant son utilisation et la dose administrée. (1) A l'inverse, les IPK vont être plus spécifiques de la tumeur. Ils vont cibler des PK anormales ou surexprimées au niveau des cellules tumorales et/ou des PK impliquées dans l'angiogenèse tumorale. Ces agents sont ainsi mieux tolérés mais ils ne sont pas dénués de toxicité. En effet, certaines PK ciblées peuvent jouer un rôle important au niveau des cellules saines. De plus, certains IPK ne sont pas spécifiques d'une seule PK ou famille de PK. Par exemple, le Stivarga® (Régorafénib) va cibler les récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR 1, 2 et 3), les récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR) et fibroblastique (FGFR) mais également les récepteurs KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600 et TIE2. Ceci est dû à la parenté structurale des sites catalytiques de ces diverses PK. Cela peut être un avantage si plusieurs des PK ciblées sont responsables de la prolifération cellulaire incontrôlée ou un

inconvénient si des effets indésirables sont la conséquence de l'inhibition de PK non souhaitée. (3) (6)

2.3. IPK commercialisés en France

Les IPK actuellement commercialisés en France sont au nombre de 27. Trois d'entre eux, Votubia®/Afinitor® (évérolimus) et Torisel® (temsirolimus), sont des inhibiteurs de la PK mTOR et ne feront pas l'objet de cette partie car ils ne présentent aucune cible commune avec les molécules sous surveillance renforcée faisant l'objet de notre étude. La liste des 24 autres médicaments avec leurs cibles, leurs dates d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et leurs dates de commercialisation est présentée dans le tableau 1. Ces informations ont été extraites des différents RCP (résumé des caractéristiques du produit).

Tableau 1 : IPK commercialisés en France (hors inhibiteurs mTOR)

Spécialités	Substances actives	Cibles	Date obtention AMM	Date de commercialisation
Zelboraf®	vémurafénib	**BRAF**	17/02/2012	02/04/2012
Tafinlar®	dabrafénib	**BRAF**	26/08/2013	07/10/2013
Cotellic®	cobimétinib	**MEK1 et MEK2**	20/11/2015	04/01/2016
Nexavar®	sorafénib	**VEGFR** 2 et 3, CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT, FLT3, PDGFR β	19/07/2006	31/07/2006
Sutent®	sunitinib	**VEGFR,** PDGFR, KIT, FLT3, CSF1-R, RET	19/07/2006	07/10/2008
Votrient®	pazopanib	**VEGFR**, PDGFR, KIT	14/06/2010	15/09/2010
Inlyta®	axitinib	**VEGFR**	03/09/2012	24/10/2012
Stivarga®	régorafénib	**VEGFR** 2 et 3, TIE2, Kit, RET, RAF-1, BRAF, V600E BRAF, PDGFR, FGFR	26/08/2013	14/10/2013
Ofev®	nintédanib	**VEGFR**, PDGFR, FGFR, FLT-3, LCK, LYN, SRC	15/01/2015	15/04/2015

Caprelsa®	vandétanib	**VEGFR**-2, **EGFR**, RET	14/02/2012	15/03/2012
Tarceva®	Erlotinib	**EGFR**	19/09/2005	28/11/2005
Tyverb®	Lapatinib	**EGFR**, ErbB2	10/06/2008	13/02/2012
Iressa®	Géfitinib	**EGFR**	24/06/2009	21/01/2010
Giotrif®	Afatinib	**EGFR**, ErbB2, ErbB3 et ErbB4	25/09/2013	31/07/2014
Glivec®	Imatinib	**BCR-ABL**, KIT, CSF-1R, DDR, PDGFR	07/11/2001	22/11/2004
Sprycel®	Dasatinib	**BCR-ABL**, PDGFR, famille SRC, KIT, EPH	20/11/2006	23/06/2009
Tasigna®	Nilotinib	**BCR-ABL**, PDGFR β, KIT, EPH	19/11/2007	22/02/2012
Iclusig®	Ponatinib	**BCR-ABL**, PDGFR, **VEGFR**, FGFR, RET, FLT3, KIT	01/07/2013	01/09/2016
Bosulif®	Bosutinib	**BCR-ABL**, famille Src, PDGFR, KIT	27/03/2013	03/06/2013
Xalkori®	Crizotinib	**ALK,** HGFR, c-MET, c-ros, RON	23/10/2012	16/01/2013
Zykadia®	Céritinib	**ALK**	06/05/2015	05/08/2015
Jakavi®	ruxolitinib	**JAK1 et JAK2**	23/08/2012	05/05/2014
Zydelig®	Idélalisib	**PI3 kinase**	18/09/2014	21/10/2014
Imbruvica	Ibrutinib	**BTK**	21/10/2014	21/11/2014

3. Les effets indésirables cutanés des IPK

Les effets indésirables cutanés sont très fréquents avec la grande majorité des IPK. Ils peuvent avoir un impact important sur le bien-être du patient, l'observance ainsi que sur l'efficacité thérapeutique. En effet, selon l'effet indésirable et son intensité, les médecins peuvent être contraints à réduire la posologie, interrompre le traitement voir l'arrêter définitivement. Il est donc important de bien gérer ces effets indésirables en prévenant leur apparition et/ou en apportant des solutions précoces et efficaces, quand cela est possible, afin d'optimiser le traitement et la qualité de vie du patient. (6) (9) Dans cette partie, nous allons décrire les effets indésirables cutanés retrouvés dans la littérature (essais cliniques, études rétrospectives, méta-analyses…) et/ou les RCP de l'ensemble des IPK faisant l'objet

de notre étude, actuellement sous surveillance renforcée. Il s'agit des médicaments suivants : Zelboraf® (vémurafénib), Caprelsa®(vandétanib), Jakavi® (ruxolitinib), Inlyta® (axitinib), Xalkori® (crizotinib), Bosulif® (bosutinib), Iclusig® (ponaitnib), Stivarga® (régorafénib), Tafinlar® (dabrafénib), Giotrif® (afatinib), Zydélig® (idélalisib), Imbruvica® (ibrutinib), ofev®(nintédanib), Zykadia® (céritinib).

3.1. IPK dirigés contre BRAF

Les inhibiteurs de BRAF sont indiqués dans les mélanomes malins non résécables ou métastatiques porteur d'une mutation BRAFV600. Le mélanome est un cancer très agressif de mauvais pronostic. Le Déticène® (dacarbazine) était le seul traitement approuvé en France, avant l'arrivée du premier inhibiteur de BRAF en 2012. Son efficacité était très faible avec un taux de réponse de seulement 10%. (10) Environ 50% des mélanomes présentent une mutation activatrice de la protéine BRAF avec 80 à 90% de mutation BRAF V600E et 10 à 20% de mutation BRAF V600K. (11) Cette découverte a permis le développement de deux inhibiteurs de BRAF ayant un avantage sélectif pour les mutations BRAF V600 : Zelboraf ® (vémurafénib) commercialisé en 2012 et Tafinlar® (dabrafénib) commercialisé en 2013. Ces deux médicaments ont augmenté de manière significative le taux de réponse ainsi que la survie globale et sans progression chez les patients porteur d'une mutation BRAF V600 par rapport au Déticène®. Ils sont globalement bien tolérés, cependant ils sont responsables de nombreux effets indésirables cutanés. (12)

3.1.1. Zelboraf® (vémurafénib)

En 2013, Lacouture *et al.* publient une étude faisant le point sur les effets indésirables dermatologiques du Zelboraf®. Elle est basée sur trois essais cliniques : BRIM-4 (phase 1, 52 patients), BRIM-2 (phase 2, 132 patients) et BRIM-3 (phase 3, 336 patients). Au total, 520 patients atteints de mélanomes avancés avec une mutation BRAF V600 ont été traités par Zelboraf® à la dose de 960mg deux fois par jours. Les effets indésirables qui se sont produits le plus fréquemment sont les effets indésirables cutanés, ils ont eu lieu chez 92 à 95% des patients. Les effets indésirables les plus courants étaient les rashs (64 à 75%) et les réactions de photosensibilité (35 à 63%). Concernant les rashs, il s'agissait le plus souvent de rashs

sans autres informations (37% à 54%), d'érythèmes (10% à 14%), de rashs maculopapuleux (4% à 21%), de folliculites (6% à 9%) et de kératoses pilaires (6% à 10%). Ils sont apparus généralement au niveau du visage, du cou, du tronc et des extrémités. Les autres affections cutanées, couramment rapportées au cours de ces essais sont les suivantes : alopécies (29% à 45%) ; prurits (10% à 32%) ; hyperkératoses (23% à 30%) ; carcinomes épidermoïdes cutanés (dont les kérato-acanthomes) (19,2 à 25.8%), papillomes (17 à 31%), sécheresses cutanées (15% à 19%) et syndromes mains-pieds (8 à 10%). Les réactions de type vascularite, érythème noueux, et panniculite ont rarement été rapportés (≤2%).

Ces effets indésirables étaient pour la plupart d'une gravité estimée de grade 1 ou 2. Seulement 5 effets indésirables cutanés ont entrainé un arrêt de traitement : un syndrome de Steven-Johnson, une Nécrolyse Epidermique Toxique (NET), une cellulite de grade 3, un flush de grade 3 et un rash de grade 3.

La majorité des effets indésirables cutanés se sont manifestés au cours des quatre premiers mois de traitement. Dans l'essai BRIM-3, le délai moyen d'apparition était de 1,6 semaines pour les rashs, 1,7 semaines pour les réactions de photosensibilité (13)

En 2015, Peuvrel *et al.* publient une étude rétrospective concernant les toxicités cutanées de grade 3 ou 4 liées à la prise de Zelboraf®. Cent trente et un patients traités par ce médicament à raison de 960 mg deux fois par jour, pendant au moins 10 jours, entre novembre 2010 et décembre 2014, ont été inclus. Parmi eux, 116 (89%) ont développé des effets indésirables cutanés dont 34 (26%) de grade 3 ou 4. On retrouve, parmi ces derniers, 17 rashs maculopapuleux, 8 réactions de photosensibilité, 5 carcinomes cutanés, un syndrome main-pied, une radiosensibilité, un syndrome de Steven-Johnson et un syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Ces effets indésirables ont nécessité l'arrêt du traitement pour 15 patients (44%) [12 rashs maculopapuleux, une réaction de photosensibilité, un syndrome de Steven-Johson et un DRESS] et une réduction de la dose pour 5 patients (15%) [5 rashs maculopapuleux]. Les rashs maculopapuleux ont ainsi tous nécessité un arrêt du Zelboraf® ou une réduction de la dose. On constate dans cette étude que le taux d'arrêt de traitement est plus élevé que dans les essais cliniques. D'après Peuvrel *et al.* le suivi très rapproché des patients durant les études cliniques, permettant un traitement précoce des effets indésirables, pourrait expliquer cette différence. Sept patients ont été mis sous Tafinlar® (dabrafénib) après l'arrêt

du Zelboraf® et pour six d'entre eux il n'y pas eu de récidive. Le Tafinlar® semble mieux toléré.

Les auteurs ont également constaté que les rashs de grade 3 ou 4 étaient associés à d'autres affections cutanées dans plus de 50% des cas, à des effets extra-cutanés et des anomalies biologiques dans plus de 75% des cas. Parmi les autres affections cutanées, on retrouve notamment un taux élevé d'œdème facial (24%) alors qu'ils n'apparaissent pas dans les essais cliniques.

Cette étude a en outre montré pour la première fois une augmentation significative de la survie en cas de toxicité cutanée sévère dans les 4 à 8 premières semaines de traitement. Cette observation doit être confirmée par d'autres études de plus grandes envergures. (14)

D'autres études, de plus petite envergure, la première prospective et deux autres rétrospectives, publiées entre février 2013 et mars 2016 font également état de la survenue d'effets indésirables cutanés associés à la prise de Zelboraf®. (15) (16) (17) En raison du faible nombre de patients inclus dans ces études ; respectivement 42, 18 et 15 (pour ceux traités uniquement par Zelboraf®), nous avons relevé seulement les effets indésirables cutanés non décrits, peu décrits ou non détaillés dans l'étude publiée par Lacouture et al. Il s'agit des effets indésirables suivants: rash folliculaire hyperkératosique : 55% (15), modification de la croissance des cheveux : 45% (15), kératose actinique : 40% (17) à 44.4% (16), lésions kystiques : 33% (15), grains de millium : 26.7% (17) et 31% (15), érythème facial : 17% (15), panniculite : 14% (15) à 16.7% (16), chéilite : 14% (15), hyperkératose des mamelons : 12% (15), efflorescence de naevi : 10% (15) , changement des naevi : 5.6% (16) et 13.3% (17), rash papulo-pustuleux folliculaire : 6.7% (17), rash acnéiforme : 5.6% (16), aphtes : 5.6% (15) , acrochordon : 5.6% (15), radiodermite sévère : 5% (15).

Concernant les effets indésirables cutanés susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital, selon le RCP du Zelboraf®, les NET et les syndromes de Steven-Johnson sont peu fréquents et les DRESS sont rares. (18)

3.1.2. Tafinlar® (dabrafénib)

En 2013, Ascierto *et al.* publient les résultats issus d'un essai de phase II multicentrique, à un seul bras, concernant la sécurité et l'efficacité du Tafinlar®. Quatre-vingt-douze patients atteints de mélanomes métastatiques avec une mutation V600E ou V600K ont été inclus et traités par 150mg de Tafinlar® deux fois par jour. La durée médiane de suivi des patients était de 11,9 mois. Les hyperkératoses sont apparues comme l'un des événements indésirables les plus fréquents (27%), arrivant en deuxième position derrière les arthralgies (33%). Les autres effets indésirables cutanés dont la fréquence était supérieure à 10% sont les suivants : papillome (15%), alopécie (12%), prurit (10%), carcinome épidermoïde (10%). Ces effets indésirables étaient quasiment tous de grade 1 ou 2 sauf pour les carcinomes épidermoïdes où 7 des 9 patients (77.8%) ont développé un grade 3. Ces affections cutanées ont été gérées facilement et n'ont pas nécessité d'arrêt de traitement ni de diminution de posologie. (19)

En 2012, Hauschild et al. publient les résultats issus d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée et menée en ouvert comprenant 250 patients atteints d'un mélanome de stade III non résécable ou de stade IV, avec mutation BRAFV600E. Les patients ont été enregistrés dans cet essai entre novembre 2010 et septembre 2011. Cent quarante-sept patients ont été traités par Tafinlar® à la dose de 150 mg deux fois par jour et 63 ont été traités par Déticène® (dacarbazine). La durée médiane de suivi des patients recevant du Tafinlar® était de 5 mois (date de cut-off des données au 19 décembre 2011). Parmi ces patients, 53% ont présenté un effet indésirable de grade 2 ou plus. Ces effets indésirables correspondaient le plus fréquemment à des effets indésirables cutanés. Ceux qui se sont produits chez plus de 5% des patients sont les hyperkératoses (acanthoma, acrochordon, kératose actinique, hyperkératose, kératose pilaire, kératose lichenoïde, papillome, kératose séborrhéique) (13%), les syndromes mains-pieds ou les hyperkératoses palmo-plantaires (8%) et les carcinomes épidermoïdes ou les kératoacanthomes (6%). Les réactions de photosensibilité ont concerné seulement 3% des patients et étaient de grade 1 ou 2. Le Tafinlar® représente donc une alternative lorsque des réactions de photosensibilité sont mal supportées avec le Zelboraf®. (20)

Malgré le fait qu'il soit difficile de comparer différents essais cliniques, l'incidence des effets indésirables cutanés semblaient plus faible dans chacun de ces deux essais cliniques comparativement aux études de phase II et III menées avec le Zelboraf®. (19) (20)

Dans le RCP, on retrouve, parmi les effets indésirables cutanés très fréquents (≥ 10%), non apparus dans les précédentes études, les éruptions cutanées. (21)

3.2. IPK dirigé contre MEK : Cotellic® (cobimétinib)

Des mécanismes de résistances primaires ou secondaires développés par la tumeur contre le Zelboraf® ou le Tafinlar® sont responsables de l'échec du traitement. Ils sont dus, le plus souvent, à la réactivation de la voie MAP kinase par différents moyens notamment par l'activation constitutive de la protéine MEK (Mitogenactivated Extracellular signal regulated Kinase), située en amont de la protéine BRAF. Pour lutter contre cette résistance, le Cotellic® (cobimétinib), inhibiteur de MEK1 et MEK2 est utilisé en association avec le Zelboraf®. Cette combinaison a montré une amélioration de la survie sans progression. (22)

En 2016, Ascierto *et al.* publient les résultats issus d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée en double aveugle, appelée CoBRIM, évaluant l'association Zelboraf® et Cotellic® versus Zelboraf® et placebo en terme d'efficacité et de sécurité. Quatre cent quatre-vingt-quinze patients atteints de mélanomes avancés non résécables ou métastatiques porteurs d'une mutation V600 et naïfs de tout traitement ont été inclus dans cette étude entre janvier 2013 et janvier 2014. Les patients ont été randomisés en deux groupes pour recevoir soit du Zelboraf® (960 mg deux fois par jour) et un placebo [groupe 1, n=246] soit l'association Zelboraf® (960 mg deux fois par jour) et Cotellic® (60 mg une fois par jour 21 jours sur 28) [groupe 2, n=247]. La date de cut-off des données correspond au 30 septembre 2015. Dans les deux groupes, les effets indésirables les plus courants étaient les rashs avec des fréquences proches, un peu plus élevées dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 (73% versus 68%). Le terme « rash » est un terme peu spécifique englobant de nombreux effets indésirables cutanés. Dans cette étude, il comprend les termes suivants : rash maculopapuleux, érythème, dermatite acnéiforme, folliculite, rash maculeux, rash papuleux, acné, dermatite, rash prurigineux, furoncle, rash généralisé, dermatite allergique, rash folliculaire, rash pustuleux, dermatite exfoliative et rash morbilliforme. Pour le reste, la

nature des affections cutanées était similaire entre les deux groupes mais avec des fréquences variables. Les kérato-acanthomes, les carcinomes épidermoïdes ainsi que les hyperkératoses et les alopécies étaient moins fréquents dans le groupe 2 (respectivement 2%, 4%, 10% et 17% contre 9%, 13%, 27% et 31%). En revanche, les réactions de photosensibilité étaient plus fréquentes : 34% dans le groupe 2 contre 20% dans le groupe 1. Cependant, nous constatons dans cette étude, une fréquence plus faible de réactions de photosensibilité sous Zelboraf® et placebo (20%) par rapport aux données des essais cliniques portant sur le Zelboraf® (35% à 63%).
Dans les deux groupes, hormis les kérato-acanthomes et les carcinomes épidermoïdes qui étaient dans la grande majorité des cas de grade 3, les effets indésirables cutanés étaient généralement de grade 1 ou 2. On retrouve tout de même, 24% de rashs de grade 3 dans le groupe 1 et 23% de rash de grade 3 dans le groupe 2. (23)

Dans le RCP, se basant sur la même étude clinique (data cut-off au 19 septembre 2014), les effets indésirables cutanés apparaissant comme très fréquents sont les réactions de photosensibilité, les éruptions cutanées, les éruptions cutanées maculo-papuleuses, les dermatites acnéiformes et les hyperkératoses.(24)

3.3. IPK dirigés contre VEGFR

Les inhibiteurs de protéines kinases dirigés contre le VEGFR sont les suivants : Nexavar® (sorafénib), Sutent® (sunitinib), Votrient® (pazopanib), Caprelsa® (vandétanib), Inlyta® (axitinib), Iclusig® (ponatinib), Stivarga® (régorafénib) et Ofev® (nintédanib), par ordre croissant de commercialisation. Hormis l'Inlyta® qui est un inhibiteur sélectif du VEGFR, Il s'agit d'inhibiteurs de plusieurs kinases. Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux effets indésirables cutanés de classe décrits dans la littérature puis plus précisément aux effets indésirables cutanés de deux molécules récemment commercialisées, sous surveillance renforcée : Inlyta®et Stivarga®. Les effets cutanés associés au Caprelsa®, inhibant aussi l'EGFR ainsi qu'à l'Iclusig® ciblant avant tout BCR-ABL seront étudiés, respectivement, dans les paragraphes 3.5. et 3.6. Concernant l'Ofev®, ayant obtenu son AMM en janvier 2015, le RCP ne recense pour le moment aucun effet indésirable cutané ou du tissu sous cutané.

3.3.1. Effets indésirables cutanés de classe

Les inhibiteurs des récepteurs à activités tyrosines kinases VEGFR ont pour rôle de bloquer l'angiogenèse. L'angiogenèse tumorale correspond à l'apparition de nouveaux vaisseaux destinés à répondre aux besoins métaboliques de la tumeur. En effet, les tumeurs ne peuvent croître au-delà de quelques millimètres si elles ne sont pas alimentées en oxygène et en nutriments. Ainsi, sous l'effet de l'hypoxie, la tumeur va sécréter des facteurs de croissance angiogéniques, principalement le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Ces facteurs vont diffuser vers les vaisseaux sanguins les plus proches pour stimuler les cellules endothéliales, via les VEGFR, afin de créer de nouveaux vaisseaux qui vont grandir pour atteindre la tumeur. Cette dernière va alors pouvoir croître de façon importante puis envahir les tissus voisins et possiblement se métastaser. (25)

En 2014, Massey *et al.* publient une méta-analyse sur les effets indésirables cutanés des IPK ciblant le VEGFR. Quatre-vingt-deux études englobant 8 inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) et correspondant à des essais cliniques de phase II ou III de plus de 50 patients ont été incluses dans cette analyse. Parmi les 8 IPK, 6 sont commercialisés en France et font l'objet de notre étude, il s'agit des spécialités suivantes : Nexavar® (sorafénib), Sutent® (sunitinib), Votrient® (pazopanib), Caprelsa® (vandétanib), Inlyta® (axitinib), Stivarga® (régorafénib). L'Iclusig® (ponatinib) n'a pas été inclus et l'Ofev® (nintédanib) n'était pas commercialisé au moment de l'analyse. Les effets indésirables de classe qui sont ressortis sont le syndrome mains-pieds, les rashs et le prurit. Cependant, leurs fréquences et leurs gravités peuvent varier d'un médicament à l'autre, du fait potentiellement, d'un profil d'inhibition des protéines kinases différent. Le Stivarga® a été exclu des études de comparaison en raison du faible nombre d'essais le concernant. La fréquence des rashs variait entre 13% avec le Votrient ® et 41% avec le Caprelsa®. Le Nexavar® et le Caprelsa® ont été chacun associés à un risque de rashs significativement plus important qu'avec le Sutent®, le Votrient® ou l'Inlyta®. Le syndrome mains-pieds variait de 0% avec le Caprelsa® à 37% avec le Nexavar® mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes d'IPK selon les tests de comparaison multiple réalisés par Massey *et al*. De même, le prurit était le plus souvent associé au Nexavar® (14%), mais aucune différence statistiquement significative n'a été détectée, bien qu'il y ait une tendance constatée *versus* Votrient® (p=0.053). (26)

Les syndromes mains-pieds apparaissent généralement 1 à 6 semaines après l'initiation du traitement et le développement de cet effet indésirable serait dose-dépendant. Il s'agit de l'effet indésirable entrainant le plus de conséquence sur la qualité de vie des patients. Le mécanisme à l'origine de l'apparition de cet effet indésirable n'est pas élucidé. Lacouture et al. suggèrent qu'une inhibition du VEGFR mais également du PDGFR est nécessaire pour provoquer un syndrome mains-pieds. En effet, le Nexavar® et le Sutent®, qui inhibent le VEGFR et le PDGFR, sont très fréquemment associés au syndrome mains-pieds. En revanche, le Caprelsa®, inhibant le VEGFR mais pas le PDGFR, n'est pas associé à celui-ci (ou rarement) et le Glivec®, inhibant le PDGFR mais pas le VEGFR, n'entraîne lui, pas cet effet indésirable. (26). Toutefois, pour l'Inlyta®, inhibant seulement le VEGFR, une revue de la littérature et une méta-analyse publiée par Fischer *et al.* a montré une incidence de syndrome mains-pieds élevée avec cette molécule (29.2%). (27)

3.3.2. Inlyta® (axitinib)

L'inlyta® est un inhibiteur puissant et sélectif de VEGFR indiqué en seconde intention dans le cancer du rein avancé. Dans le RCP, les « affections cutanées et du tissu sous cutané » décrites comme très fréquentes (>10%) ou fréquentes (≥1%) sont les suivantes : syndrome mains-pieds (32.1%), rash (14.3%), sécheresse cutanée (10.1%) prurit (6%), alopécie (5.7%) et érythèmes (3.7%). La grande majorité de ces effets indésirables rapportés durant les essais cliniques étaient de grade 1 ou 2. Des syndromes mains-pieds de grade 3 ont été observés chez 7.6% des patients. Ces données sont issues des essais cliniques évaluant l'Inlyta® chez 672 patients atteints de carcinomes rénaux. (28)

3.3.3. Stivarga® (régorafénib)

Le Stivarga® est un inhibiteur multikinase indiqué dans le traitement des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique (traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles) et ceux atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) en troisième intention. (29)

En 2013, Grothey *et al.* publient les résultats issus d'une étude de phase III (CORRECT), multicentrique, randomisée en double aveugle et contrôlée avec placebo. Entre avril 2010 et mars 2011, 500 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ont initié un traitement par Stivarga® à la posologie de 160 mg par jour trois semaines sur quatre. Les effets indésirables qui ont été le plus souvent rapportés sont les syndromes mains-pieds (47%) et la fatigue (47%). Les effets indésirables de grade 3 étaient majoritairement reliés aux syndromes mains-pieds (17%). Les autres effets indésirables cutanés couramment rapportés étaient les rashs ou desquamations (26%), les sécheresses cutanées (8%) et l'alopécie (7%). Parmi l'ensemble des effets indésirables, la plupart sont apparus au cours de la première ou deuxième cure. Les effets indésirables dermatologiques font partie des effets indésirables ayant nécessité le plus souvent une adaptation posologique. (30)

En 2013, Belum *et al.* rapportent les résultats d'une méta-analyse regroupant deux études de phase III et trois études de phase II ayant pour but d'analyser l'incidence des syndromes mains-pieds associé au Stivarga®. L'incidence globale calculée était de 60,5% mais variait entre 46.6% et 84.8%. L'incidence la plus faible correspond à celle retrouvée dans l'étude précédente publiée par Grothey *et al.* L'incidence la plus élevée a été observée dans une étude de phase II regroupant 33 patients traités pour une tumeur gastro-intestinale. Nous constatons, par rapport à la méta-analyse de Massey et al. précédemment citée, que le Stivarga® est l'anti-VEGFR présentant l'incidence de syndromes mains-pieds la plus élevée, les mêmes conclusions ont été évoquées par Belum *et al*. Concernant les syndromes mains-pieds de haut grade, l'incidence globale calculée était de 20.4% et variait entre 13.9% et 32.7%. En outre, Les auteurs ont constaté une différence significative des taux de syndromes mains-pieds selon le type de tumeurs traitées. Ainsi, l'incidence était la plus élevée pour les carcinomes rénaux et la plus faible pour les carcinomes colorectaux métastatiques. (31)

3.4. IPK dirigés contre EGFR

Les inhibiteurs de protéines kinases dirigés contre l'EGFR sont au nombre de 5 : Tyverb® (lapatinib), Tarceva®(erlotinib), Iressa® (géfitinib) Caprelsa® (vandetanib) et Giotrif® (afatinib). Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux effets indésirables cutanés communs de ces IPK puis plus précisément au Giotrif®, molécule récente sous surveillance renforcée (le Caprelsa® sera étudié plus en détail dans le paragraphe 3.5.)

3.4.1. Effets indésirables cutanés de classe

Les inhibiteurs des récepteurs à activité tyrosine kinase EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) sont très fréquemment responsables d'effets indésirables cutanés. Cela provient du fait que les EGFR sont exprimés de façon importante au niveau de la peau et des structures annexes. Ces effets indésirables peuvent entrainer une gêne importante pour le patient et nuire à l'observance du traitement. Les cas les plus sévères, nécessitent une diminution de posologie ou un arrêt temporaire voire du traitement. (32)

En 2015, une revue de la littérature publiée par Lupu *et al.* fait le point sur les effets indésirables cutanés des inhibiteurs de l'EGFR. Elle s'est intéressée aux IPK [Tyverb®, Tarceva®, Iressa® et Giotrif®] mais aussi aux anticorps monoclonaux. Les effets indésirables cutanés qui se sont révélés être les plus fréquents sont les éruptions papulo-pustuleuses avec une fréquence de 80%. D'autres termes tels que « rash acnéiforme », « acné-like » ou « acné » sont également utilisés pour décrire cette éruption. Elle est pourtant différente de l'acné. En effet, on ne retrouve pas de comédons et les lésions peuvent être localisées au niveau de la partie supérieure du dos, sur la partie inférieure du tronc, les extrémités et les fesses. Cette éruption papulo-pustuleuse est dose-dépendante et apparaît généralement au cours des deux premières semaines de traitement. Elle comprend plusieurs étapes successives : dyesthésie avec érythème et œdème (semaine 0 à 1), éruption papulopustuleuse (semaine 1 à 3), formation de croutes (semaine 3 à 5) et érythématotélangiectasie (semaine 5 à 8). L'érythème et la sécheresse persistent au niveau des zones touchées par l'éruption papulo-pustuleuse après la résolution de celle-ci. Au niveau du mécanisme physiopathologique, c'est l'inhibition de l'EGFR à l'origine d'une diminution de la prolifération, de la migration et de la survie des kératinocytes qui expliquerait cette éruption. Les rashs papulo-pustuleux associés aux anticorps monoclonaux sont généralement plus fréquents et plus important que ceux associés aux IPK. Les chercheurs ont trouvé un lien positif entre l'incidence et la gravité de ces éruptions et la réponse clinique. La xérose est le deuxième effet indésirable cutané le plus fréquent associée aux inhibiteurs de l'EGFR, elle se produit chez 35% des patients et se présente sous forme de plaques sèches squameuses associées à un prurit. Elles sont généralement localisées au niveau des zones ayant été atteintes par l'éruption papulopustuleuse mais ont tendance à s'étendre au-delà de ces zones. Elles peuvent parfois engendrer des fissures.

En dehors des réactions papulopustuleuses, les inhibiteurs de l'EGFR peuvent entrainer une atteinte des autres annexes cutanées tels que les ongles (notamment paronychie), les cheveux (alopécie, croissance lente, fragilité) et plus rarement les poils corporels (hirsutisme, trichomégalie). Enfin des rashs maculopapuleux ont également été décrits. (32) (33)

3.4.2. Giotrif® (afatinib)

Le Giotrif® est indiqué dans le traitement des patients naïfs de tout IPK anti-EGFR atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ou métastatique avec mutation active de l'EGFR ou d'un CBNPC de type épidermoïde, avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie à base de platine. (34)

Dans le RCP, la fréquence des effets indésirables a été établie à partir de l'ensemble des études cliniques. Au total, 2135 patients dont 497 traités par 40 mg/jour et 1638 traités par 50 mg par jour de Giotrif® ont été inclus. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les diarrhées, les effets cutanés ainsi que la stomatite et la paronychie. Concernant les effets cutanés, les dermatites acnéiformes, la sécheresse cutanée et le prurit étaient les effets les plus fréquemment rapportés. Les fréquences correspondantes, issues d'une étude de phase III (LUX Lung-3) incluant 229 patients recevant du Giotrif® à raison de 40mg par jour, étaient respectivement de 70.3% (dont 19.1% de grade 3), 34.9%, 29.7% et 19.2%. Les paronychies, qui sont classées dans le RCP selon le Système Organe Classe (SOC) « infections et infestations » mais qui correspondent également à une affection cutanée sont apparues, dans cette même étude, chez 56.7% des patients (dont 19.8% de grade 3). (34)

3.5. IPK dirigé contre VEGFR-2, EGFR et RET : Caprelsa® (vandétanib)

Le Caprelsa® est indiqué dans le cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique, localement avancé et non opérable ou métastatique. (35)

Les effets indésirables très fréquents issus des essais cliniques et décrits dans le RCP sont les réactions de photosensibilité, les éruptions et autres réactions cutanées (acné, sécheresse, dermatite, prurit…) ainsi que les anomalies des ongles. Les effets indésirables fréquents comprennent les syndromes mains-pieds et l'alopécie. (35)

Dans une étude de phase III, randomisée en double aveugle et contrôlée versus placebo, incluant 231 patients recevant du Caprelsa® à la dose de 300 mg/jour, 45% ont développé un rash, 20% de l'acné, 15% une dermatite acnéiforme et 15% une sécheresse cutanée. Ces effets indésirables correspondent à l'ensemble des affections cutanées ayant eu lieu chez plus de 10% des patients traités. (36)

Au vu de cette étude de phase III et du RCP, nous constatons que l'on retrouve les effets indésirables cutanés communs aux inhibiteurs de l'EGFR : rash, acné, dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, prurit, alopécie et anomalies des ongles et aux inhibiteurs de VEGFR, avec l'apparition de syndromes mains-pieds, rashs et prurit. Les réactions de photosensibilité ne sont pas observées avec les autres IPK ciblant EGFR ou VEGFR, ceci s'explique par le fait que le mécanisme à l'origine de cet effet indésirable est lié à la molécule et non à la cible.

3.6. IPK dirigés contre BCR-ABL

Les inhibiteurs de la protéine de fusion BCR-ABL sont au nombre de 5 : Glivec® (imatinib), Spyrcel® (dasatinib), Tasigna® (nilotinib), Bosulif® (bosutinib) et Iclusig®(ponatinib) par ordre de commercialisation croissante. Ce sont des inhibiteurs multikinases et ils sont généralement indiqués dans les LMC ou les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL). Aucune étude concernant les effets indésirables cutanés de classe des IPK ciblant BCR-ABL n'est à ce jour disponible au sein de la littérature de référence. Nous allons nous intéresser ici aux deux médicaments récemment commercialisés et actuellement sous surveillance renforcée : Bosulif® (bosutinib) et iclusig® (ponatinib).

3.6.1. Bosulif® (bosutinib)

Le Bosulif® est indiqué chez les patients atteints de LMC chromosome Philadelphie (Ph+) ; en phase chronique, accélérée ou blastique; précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs tyrosine kinases (ITK) et pour lesquels Glivec®, Tasigna®et Sprycel® ne sont pas considérés comme des traitements appropriés. (37)

Les données regroupées de plusieurs essais cliniques, englobant 870 patients atteints de LMC Ph+ ou de LAL Ph+ résistantes ou intolérantes à des traitements antérieurs, sont décrites dans le RCP du Bosulif®. Les rashs sont les affections cutanées qui se sont produites le plus fréquemment (32.4%). Des rashs de grade ≥ 3 ont concerné 6.1% des patients. Le terme « rash » englobe les termes suivants : rash, rash maculopapulaire, rash maculaire, rash pruritique, rash généralisé, rash papuleux. Les autres effets indésirables cutanés décrits sont le prurit (8.2%), l'urticaire (3%) et l'acné (2.9%). (37)

3.6.2. Iclusig® (ponatinib)

L'iclusig® est indiqué chez les patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique, accélérée ou blastique présentant une résistance ou une intolérance au Tasigna® ou au Sprycel® et pour lesquels le Glivec® n'est pas approprié ou qui expriment la mutation T315I. Il est également indiqué dans les LAL Ph+ présentant une résistance au Sprycel® et pour lesquels le Glivec® n'est pas approprié ou qui expriment la mutation T315I. (38)

Les données issues d'un essai à un seul bras, ouvert et multicentrique incluant 449 patients atteints d'une LMC Ph+ ou d'une LAL Ph+ présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par IPK, ont été décrites dans le RCP de l'Iclusig®. Les éruptions cutanées transitoires et la sécheresse cutanée apparaissent comme les effets indésirables les plus fréquents (≥10%). Les effets indésirables apparaissant comme fréquents (≥ 1% et < 10%) sont nombreux. On retrouve, en autre, des termes se référant à une exfoliation cutanée : éruption cutanée exfoliatrice, exfoliation cutanée et dermatite exfoliative. (38)

3.7. Autres IPK

Les autres IPK comprennent les IPK ciblant ALK : Xalkori® (crizotinib) et Zykadia® (céritinib), un IPK ciblant JAK1 et JAK2 : Jakavi® (ruxolitinib), un IPK ciblant la PI3 kinase : Zydelig® (idelalisib) et un IPK ciblant BTK : imbruvica® (ibrutinib). Ils présentent un profil d'effets indésirables plus restreints.

3.7.1. Xalkori® (crizotinib) et Zykadia® (céritinib)

Le Xalkori® est indiqué dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) avancés avec réarrangement du gène ALK positif (en première, deuxième intention ou plus) ou avec réarrangement du gène ROS1 positif. Le Zykadia® est indiqué chez les patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement du gène ALK ayant déjà été traités par Xalkori®. (39) (40)

Ils présentent pour seuls effets indésirables cutanés selon leurs RCP respectifs, des éruptions cutanées pour le premier (9%) et des rashs (rash, dermatite acnéiforme, rash maculopapulaire) pour le second (19%).(39) (40)

3.7.2. Jakavi® (ruxolitinib)

Le Jakavi® est indiqué chez les patients atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocytémie essentielle ainsi que dans la maladie de Vaquez chez les patients résistant ou intolérant à l'hydroxyurée. (41)

Ce médicament semble rarement associé à des effets indésirables cutanés. En effet, dans le RCP, le SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » n'apparaît pas. Cependant les ecchymoses qui sont reliées au SOC « affections hématologiques et du système lymphatique » mais qui entraînent une manifestation cutanée sont très fréquentes. (41)

3.7.3. Zydélig® (idélalisib)

Le Zydelig® est indiqué dans les LLC en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (en seconde intention ou plus et en première intention dans certains cas spécifiques) et en monothérapie pour les lymphomes folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures. (42)

Les éruptions sont les seuls effets indésirables cutanés apparaissant comme très fréquents dans le RCP. Ces éruptions incluaient les termes suivants : érythrodermie, éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, affection de la peau et éruption desquamative. Au cours de deux études cliniques de phase III comparant l'association d'une bithérapie par Zydelig® et un anticorps monoclonal anti-CD20 par rapport à une monothérapie par un anticorps monoclonal anti-CD20 [respectivement Mabtehra® (rituximab) et Arzerra® (Ofatumumab)], ces éruptions sont survenues chez 28.3% des patients traités par ces bithérapies contre 7.7% des patients traités uniquement par un anticorps monoclonal anti-CD20. Les éruptions de grade 3 ont concerné 4.9% des patients traités par Zydelig® et un anticorps monoclonal anti-CD20 contre 1% des patients traités uniquement par un anticorps monoclonal anti-CD20. Cette étude montre l'implication du Zydelig® dans la survenue et l'intensité des éruptions cutanées. Une interruption de traitement en raison de ces effets indésirables a été observée chez 1.7% des patients. (42)

3.7.4. Imbruvica® (ibrutinib)

L'Imbruvica® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire et pour ceux atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non traités auparavant. Il est également indiqué en monothérapie ou en association au Levact® (bendamustine) chez les patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur ; et en monothérapie dans la macroglobulinémie de Waldenström en seconde intention ou plus ou en première intention lorsqu'une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. (43)

Le terme « rash » est le seul effet indésirable qui apparaît dans le SOC « affections cutanées et du tissu sous cutané », avec une fréquence très élevée (≥ 10%). D'autres effets indésirables, appartenant au SOC « affections vasculaires » comme les ecchymoses et les pétéchies, apparaissent comme très fréquents .(43)

4. Le Système de pharmacovigilance

4.1. Définition et champ d'application

La pharmacovigilance est définie par l'ANSM comme « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effets indésirables résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré ». (44)

Les médicaments et produits à usage humain sur lesquels s'exerce la pharmacovigilance sont les suivants (article L. 5121-1) :

- Les spécialités pharmaceutiques ayant fait l'objet d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) y compris les médicaments traditionnels à base de plantes, les médicaments homéopathiques, les allergènes préparés spécialement pour un seul individu et les médicaments dérivés du sang.
- Les préparations magistrales
- Les préparations hospitalières
- Les préparations officinales
- Les produits officinaux divisés
- Les spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)
- les générateurs
- Les trousses
- Les précurseurs. (45)

Le système de pharmacovigilance est basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les entreprises du médicament. On entend par effet indésirable, toutes réactions nocives et non désirées, en lien avec un médicament ou un produit qu'il soit utilisé de façon

conforme ou non-conforme à l'AMM (mésusage, abus, surdosage) ou d'une exposition professionnelle. (45)

4.2. Missions et objectifs

Les missions de la pharmacovigilance comprennent le recueil et l'enregistrement des effets indésirables, leurs évaluations, la mise en place d'enquêtes ou d'études pour évaluer les risques ainsi que la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques (PGR). (44) Le but étant d'analyser la sécurité d'emploi du médicament. En effet, les études pré-AMM issues des essais cliniques ne permettent pas de déceler tous les risques liés à l'utilisation du médicament : nombre limité de patient, période courte (pas de détection d'effets rares, cumulatifs ou retardés), minimum d'associations médicamenteuses ou d'utilisation chez des sujets à risque (personnes âgées, enfants, femmes enceintes, insuffisant rénaux….). (46) Leurs missions consistent ensuite à mettre en place si nécessaire des mesures correctives (précaution d'emploi, restriction d'indication, contre-indication, suspension voire retrait du produit) et à communiquer vers les professionnels de santé et/ou le public toute information relative à la sécurité d'emploi. Enfin la pharmacovigilance participe à la politique de santé publique contre la iatrogénie médicamenteuse. (44)

4.3. Organisation du système de pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance français comprend un échelon national : l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), un échelon régional : les CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance) ainsi que les professionnels de santé, les industries pharmaceutiques, les patients et associations de patients. Ce système national s'intègre dans une organisation européenne. (44)

4.3.1. Le système de pharmacovigilance national

Les **professionnels de santé** jouent un rôle capital, c'est sur eux majoritairement que repose le système. En effet, ils prescrivent, délivrent ou administrent les médicaments aux patients et assurent son suivi. Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens ont l'obligation légale de déclarer tout effet indésirable susceptible d'être lié à un médicament qu'il soit grave ou non, attendu ou inattendu conformément à l'article L5121-25 du code la

santé publique (Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011). (47) On entend par effet indésirable grave tout effet indésirable entrainant une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, une invalidité ou incapacité importante ou durable, une anomalie congénitale, une mise en jeu du pronostic vital ou un décès. (48) Le décret du 30 janvier 2014 a permis de renforcer cet article en prévoyant une amende correspondant aux contraventions de 5ème classe en cas de non déclaration immédiate d'un effet indésirable grave. (49) Cependant tout autre professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit peut également faire une déclaration auprès du CRPV dont il dépend.

Depuis juin 2011, les **patients et les associations agréées de patients** peuvent déclarer eux-mêmes tout effet indésirable lié à un médicament. (50) Cette ouverture du système de pharmacovigilance a été décidée après la réalisation de plusieurs expérimentations par l'ANSM qui a mis en évidence l'intérêt d'impliquer ces acteurs. (51) Enfin, depuis le 13 mars 2017, les professionnels de santé ou les usagers peuvent signaler aux autorités sanitaires tout évènement indésirables sur le site *signalement-sante.gouv.fr*, dont les effets indésirables, incidents ou risques d'incidents liés aux produits de santé.

Les 31 **CRPV** répartis sur l'ensemble du territoire français sont ensuite chargés de recueillir ces effets indésirables puis de les enregistrer informatiquement dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) après évaluation, validation et attribution d'un score d'imputabilité. (52) Ils ont également pour mission d'effectuer des travaux de recherche, des enquêtes ou des études de pharmacovigilance et/ou de réaliser une évaluation de dossiers (demande d'AMM, demande de modification de l'information…). Enfin Ils assurent une mission d'information auprès des professionnels de santé; sur leur territoire d'intervention; sur l'utilisation, les risques et le bon usage des médicaments ainsi qu'auprès de l'ANSM en faisant remonter les différentes alertes (cas marquant, mésusage, usage abusif, produit défectueux…). (51)

Les **industries pharmaceutiques** jouent aussi un rôle important. Elles disposent toutes d'un service de pharmacovigilance dirigé par une personne qualifiée afin d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des effets indésirables. Elles ont l'obligation de déclarer sans délai à l'ANSM tout effet indésirable grave lié à un médicament qu'elles commercialisent et de transmettre des rapports réguliers de sécurité appelés PSUR (Périodic Safety Update

Report). Ces rapports contiennent l'ensemble des informations de pharmacovigilance recueillies au niveau national et international sur une période donnée. Elles doivent également fournir à l'ANSM toute information pouvant influencer l'évaluation du rapport bénéfice/risque et proposer des PGR, en collaboration avec les CRPV et l'ANSM, pour les médicaments nouvellement commercialisés, les médicaments pour lesquels il y a eu un changement significatif de l'AMM ou encore lorsqu'un nouveau problème de sécurité a été détecté. Le PGR implique une surveillance renforcée de certains risques identifiés, des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation ainsi que des plans de minimisation des risques (communication vers les professionnels de santé et/ou patient). (53) Le PGR a été mis en place en 2005 au niveau européen et est inclus dans le dossier d'AMM. (54) Enfin les entreprises du médicament sont chargées si nécessaire de réaliser une demande de modification de l'information auprès de l'ANSM sur le médicament ou produit qu'elle commercialise. (51)

L'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) est l'autorité compétente de pharmacovigilance, elle coordonne l'activité des CRPV, évalue les déclarations d'effets indésirables, met en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique, informe les professionnels de santé et met en place, si nécessaire, des mesures préventives ou correctives. (51) l'ANSM est également chargée de transmettre à l'agence européenne les informations recueillies relatives aux médicaments ayant une AMM européenne et de participer aux travaux des différents comités. (55)

4.3.2. Le système de pharmacovigilance européen

Le système de pharmacovigilance européen localisé à Londres à ce jour, et dirigé par **l'agence européenne du médicament (EMA)** est chargé de recueillir et d'évaluer les effets indésirables déclarés par l'ensemble des états membres. Ce système permet de faciliter l'échange d'informations, de collaborer pour l'évaluation des risques et d'uniformiser l'application des mesures correctives. L'EMA comprend notamment un comité appelé PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) missionné pour évaluer les risques, assurer leurs suivis et leurs gestions. De la même manière qu'il existe une BNPV, il existe une base européenne de pharmacovigilance nommée Eudravigilance permettant la communication et l'échange d'informations, avec les CRPV et les industries pharmaceutiques. (56)

4.4. Traitement et analyse des cas de pharmacovigilance

Le traitement et l'analyse des cas de pharmacovigilance comprend la classification de chaque effet indésirable selon les termes du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionnary for Regulatory Activities) et l'attribution d'un score d'imputabilité pour chaque médicament incluant les critères chronologique, sémiologique et bibliographique.

4.4.1. La classification des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés selon les termes de la classification MedDRA. Il s'agit d'un dictionnaire de terminologie médical international qui permet l'uniformisation au niveau mondial de la classification des symptômes, des maladies, des diagnostiques etc.… Il facilite ainsi l'échange des données. Il a été développé par l'ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human use) et est géré par la MSSO (Maintenance and Support Services Organization). Des mises à jour sont effectuées deux fois par an. La classification MedDRA est hiérarchisée en cinq niveaux, on distingue du terme le plus large au terme le plus précis : le Système Organe Classe (SOC), les groupes de termes de haut niveau (HLGT), les termes de haut niveau (HLT), les termes préférentiels (PT) et les termes de plus bas niveau (LLT). Elle permet ainsi une extraction des données par groupements précis ou plus larges selon le niveau de spécificité désiré. Le dictionnaire MedDRA est disponible dans 11 langues et est utilisé dans 60 pays. A chaque terme MedDRA correspond un numéro à 8 chiffres identique pour toutes les langues. (57) (58)

4.4.2. Méthode d'imputabilité

L'imputabilité correspond au degré de causalité entre la survenue d'un évènement indésirable et la prise d'un médicament. Il doit être établi indépendamment pour chaque médicament pris par le patient. (52) En France, la méthode d'imputabilité a été établie en 1978 par J.Dangouau, J.C Evreux et J. Gouglard ; actualiser en 1985 par B. Begaud, J.C Evreux, J. Jouglard et G. Laguier et réactualisée en 2011. (59) (60) Nous détaillerons ici la méthode de 1985, car c'est la méthode officielle et obligatoire pour les CRPV et les laboratoires pharmaceutiques. (60)

On distingue une imputabilité intrinsèque basée sur l'analyse clinique ou para-clinique de l'évènement indésirable et une imputabilité extrinsèque basée sur les connaissances bibliographiques.

4.4.2.1. Imputabilité intrinsèque

Elle repose sur la combinaison des critères chronologiques et sémiologiques.

Les critères chronologiques comprennent trois critères :

- le **délai** entre l'administration du médicament et la survenue de l'évènement indésirable ;
- l'**évolution** des symptômes à l'arrêt du médicament ;
- le résultat de son éventuelle **réadministration.**

La combinaison de ces 3 critères permet d'établir un score chronologique avec 4 scores possibles : Chronologie vraisemblable (C3), plausible (C2), douteuse (C1) et incompatible (C0).

Les critères sémiologiques comprennent quatre critères :

- la **sémiologie proprement dite** (évocatrice du rôle du médicament ou autres éventualités) ;
- les **facteurs favorisants** validés ;
- L'existence d'**autres explications** non médicamenteuses ;
- Les **examens complémentaires** spécifiques et fiables en faveur de la responsabilité du médicament.

La combinaison de ces 4 critères permet d'établir un score sémiologique avec 3 scores possibles : sémiologie vraisemblable (S3), plausible (S2), douteuse (S1).

La combinaison des scores chronologiques et sémiologiques permet d'obtenir l'imputabilité intrinsèque avec 5 scores possibles : imputabilité intrinsèque très vraisemblable (I4), vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1), paraissant exclue (I0). (61)

4.4.2.2. Imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque est basée sur la cotation des données bibliographiques disponibles concernant la responsabilité éventuelle du médicament dans la survenue de l'effet indésirable. Elle est indépendante de l'imputabilité intrinsèque et est cotée de 0 à 3 :

- B3 : effet notoire référencé dans les ouvrages usuels (Résumé des Caractéristiques du Produit, Vidal, Martinale, Meyler's Side effects of Drugs…) ;
- B2 : effet non notoire, publié une ou deux fois avec une sémiologie relativement différente, rapporté avec un médicament très voisin ou données purement expérimentales ;
- B1 : « effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou B2 » ;
- B0 : effet jamais publié dans la littérature après une recherche bibliographique exhaustive. (61)

Deuxième partie : Étude descriptive des effets indésirables cutanés et du tissu sous-cutané associés à la prise d'un nouvel inhibiteur de protéine kinase (IPK) sous surveillance renforcée

1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'ensemble des effets indésirables cutanés et du tissu sous cutané rapportés dans la BNPV des IPK sous surveillance renforcée, récemment commercialisés (depuis 2011). En effet, le Glivec® (imatinib) est aussi sous surveillance renforcée mais nous ne l'étudierons pas dans cette étude car il s'agit d'une molécule ancienne, ayant obtenu son AMM en 2001, pour laquelle nous possédons d'avantage de recul. Ainsi, les IPK retenus pour cette étude sont les suivants : Zelboraf® (vémurafenib), Stivarga® (regorafenib), Imbruvica® (ibrutinib), Zydelig® (idélalisib), Tafinlar® (dabrafenib), Cotellic® (cobimétinib), Bosulif ®(bosutinib), Jakavi®(ruxolitinib), Xalkori®(crizotinib), Inlyta® (axitinib), Giotrif® (afatinib), Caprelsa®(vandétanib), Iclusig® (ponatinib), Zykadia® (céritinib) et Ofev® (nintédanib). Nous analyserons de façon plus approfondie les cas de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), notamment en calculant les scores RegiSCAR associés pour chaque cas.

2. Matériel et méthode

2.1. Source des données : la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)

Les effets indésirables liés au médicament sont recueillis en France dans le système de pharmacovigilance par, notamment, l'intermédiaire des 31 CRPV. Ces effets sont enregistrés dans une base nationale de données depuis 1985, la BNPV. Il s'agit d'un système reposant sur la notification spontanée par les professionnels de santé qui est conçue pour faire remonter des signalements, en particulier quand les effets indésirables sont graves ou inattendus afin de déclencher des alertes, de modifier les autorisations de mise sur le marché des produits, voire de réévaluer leur rapport bénéfices/risques. Cette base n'est pas spécialement conçue pour surveiller la fréquence de ces effets indésirables ni leur impact sur la population française, mais elle contribue à veiller au bon usage du médicament par le biais

du système de notification spontanée. Ceci est d'autant plus vrai que l'on sait qu'il existe pour tous les systèmes de vigilance une sous-déclaration notoire. La BNPV est une base de données nationale de pharmacovigilance informatisée dans laquelle les 31 CRPV français saisissent l'ensemble des cas d'effets indésirables notifiés après évaluation, validation et attribution d'un score d'imputabilité. Elle permet également d'effectuer des requêtes portant sur un effet indésirable (classé selon le dictionnaire MedDRA) et un médicament donné (répertorié par Dénomination Commune Internationale [DCI] ou nom de spécialités) qu'il soit suspect, concomitant ou en interaction.

2.2. Schéma de l'étude

L'étude réalisée est une étude rétrospective descriptive. Les données analysées ont été extraites de la BNPV par l'intermédiaire d'une requête. Cette dernière a été effectuée le 3 mai 2016 par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Nantes. Elle a permis d'isoler l'ensemble des fiches denses pour lesquelles un ou plusieurs IPK cités précédemment étaient considérés comme suspects dans l'apparition d'un ou plusieurs effets indésirables appartenant au Système Organe Classe (SOC) « affection de la peau et du tissu sous cutané » de la classification MedDRA.

2.3. Sélection des fiches denses d'intérêt

Après analyse des fiches denses, les cas figurant en doublons ont été supprimés. Sur chaque fiche dense incluse apparaît, un ou plusieurs effets indésirables (libellés selon les termes LLT du dictionnaire MedDRA) appartenant au SOC « affection de la peau et du tissu sous cutané ». Cependant d'autres effets indésirables n'appartenant pas à ce SOC apparaissent aussi sur de nombreuses fiches denses. Le dictionnaire MedDRA a permis de faire le tri et de retenir seulement les effets indésirables cutanés et du tissu sous cutané. Le Logigramme d'inclusion des fiches denses analysées après requête de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), pour le SOC "affections de la peau et du tissu sous-cutané" et IPK sous surveillance renforcée est représenté dans la figure 1.

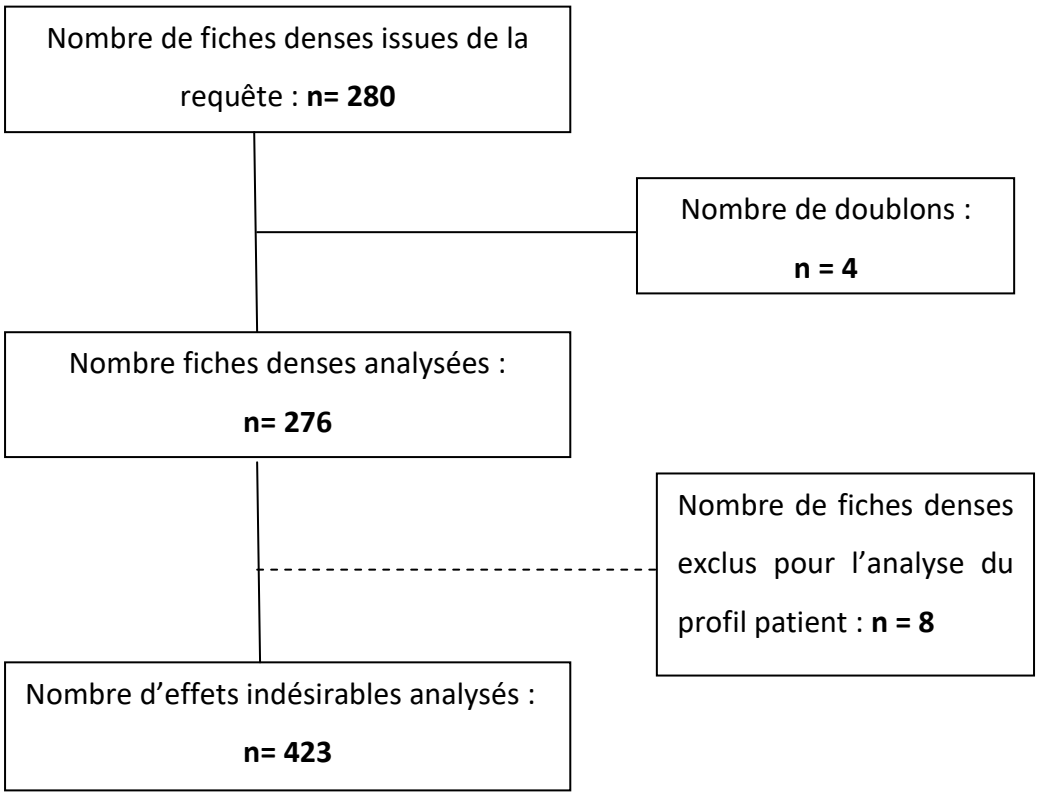


Figure 1 : Logigramme d'inclusion des fiches denses analysées après requête de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), pour le SOC "affections de la peau et du tissu sous-cutané" et IPK sous surveillance renforcée.

2.4. Variables recueillies

Les informations suivantes ont été recueillies :

- **Données relatives aux patients :**
  - Age et sexe
  - Antécédents

Certaine fiches denses étaient reliées au même patient pour des effets indésirables différents associés aux même IPK ou à des IPK différents. Les cas figurants en doublon ont ainsi été exclus pour l'analyse du profil patient uniquement. Pour l'un de ces cas, l'âge du patient était différent entre la première et la deuxième fiche : 59 ans et 60 ans. L'âge le plus faible, 59 ans, a été retenu. Il n'est pas exclus que des fiches denses correspondant au même patient n'aient pas été indiquées dans le commentaire.

- **Données relatives aux IPK analysés:**
    - Indications
    - Posologies
    - Nombre de fiches denses par IPK suspect(s)
    - Nombre d'effets indésirables cutanés ou du tissus sous cutané par IPK suspect(s)

Les indications et les posologies ont été relevées pour chaque fiche dense dans la rubrique « médicaments » ou dans le commentaire lorsque l'information n'était pas renseignée dans la rubrique précédente. Les posologies relevées sont celles pratiquées au moment du ou des effets indésirables cutanés ou du tissu sous cutané. Lorsque plusieurs posologies apparaissaient dans la même fiche dense, celle en lien avec le ou les effets indésirables cutanés a été retenue. Si deux posologies étaient reliées chacune à un effet indésirable cutané différent, la posologie du médicament pour ce cas a été classée comme « non applicable ».

- **Données relatives aux autres médicaments suspects :**
    - Nombre de médicaments suspects, hors IPK analysés, par fiche dense
    - Classes ATC (Anatomique Thérapeutique et Chimique)

- **Données relatives à chaque effet indésirable:**
    - Nature de l'effet indésirable (terme LLT)
    - Délai d'apparition : il correspond au temps écoulé entre l'instauration de l'IPK et la survenue ou le diagnostic de l'effet indésirable. Ces délais d'apparition ne sont pas toujours précis. Dans ces cas, le délai le plus long possible a été retenu en tenant compte des informations recueillies dans la rubrique « effet(s) indésirable(s) » et « médicaments » et du commentaire qui permettait parfois d'affiner le délai. Chaque cas a ensuite été classé dans une catégorie : « ≤ 15 jours», « ≤30 jours », « ≤2 mois», « ≤ 4 mois», « ≤ 6 mois », « < 1 an » et « < 3 ans ». Du fait du manque de précision, un effet indésirable classé dans la catégorie « ≤ 2 mois » peut avoir eu lieu en réalité dans un délai ≤ 30 jours, c'est pourquoi nous parlerons d'effectifs cumulés croissants. Ils seront plus justes dans le cadre de cette analyse. Lorsque deux IPK apparaissaient comme suspects dans la survenue du même effet indésirable,

si les délais d'apparition correspondants à chacun étaient différents, le délai a été considéré comme « non applicable ».

- Évolution : elle est définie par effet indésirable. Il existe 8 évolutions possibles : « rétabli/résolu », « rétabli/résolu avec séquelles », « en cours de rétablissement/résolution », « non rétabli/non résolu », « décès dû à l'effet », « effet ayant pu entraîner le décès », « mortel », « inconnu ».

- **Autres données:**
  - La gravité des cas: elle est définie par fiche dense et est indiquée dans la rubrique « effet indésirable ». Sept types de gravités existent et sont codées comme suit : « non grave » (NG), « hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » (GH), « incapacité ou invalidité » (GI), « mise en jeu du pronostic vital » (GM), « décès » (GD), « anomalie congénitale » (GC), « autre situation médicale grave » (GA). Sur certaines fiches denses, plusieurs types de gravité étaient mentionnés. Dans ce cas le type de gravité le plus grave a été retenu.
  - Le déchallenge: il correspond à l'évolution de l'effet indésirable suite à l'arrêt, la diminution de posologie ou la poursuite du médicament. Dans la case « déchallenge » de chaque fiche dense est notée pour chaque médicament suspect la conduite qui a été tenue : « dosage inchangé », « arrêt », « dose réduite », « dose augmentée », « non applicable » et « inconnu » ainsi que l'évolution du ou des effets indésirables suite à cette conduite : « nette amélioration », « pas d'amélioration », « inconnue » et « non applicable ». L'analyse a été faite à partir des 276 fiches denses. Lorsque plusieurs IPK analysés étaient suspectés dans la même fiche dense, si les déchallenges étaient différents pour chacun d'entre eux, la fiche dense a été classée avec les cas « non applicable ».

2.5. Syndromes DRESS : le calcul du score RegiSCAR

Il existe plusieurs systèmes de critères diagnostiques permettant d'évaluer la probabilité du DRESS. Le système du groupe RegiSCAR est celui que nous avons utilisé pour l'analyse des cas de notre étude, également utilisé par les CRPV pour évaluer les syndromes DRESS rapportés. Un score final est obtenu en attribuant un score à chaque effet indésirable notifié, en fonction de sa gravité selon les critères pré-définis par les membres du groupe RegiSCAR. Le calcul du score permet ensuite de classer les DRESS comme certains (score > 5), probables (score 4 à 5), possibles (score 2 à 3) ou exclus (score < 2). Plusieurs mises à jour de ce système ont été établies, celle que nous avons utilisée pour calculer les scores des DRESS correspond à la version originale établie par Kardaun *et al.* (Annexe 3). (62) Pour l'item « rash évocateur de DRESS » et « évaluation des autres causes », la version publiée par Roujeau *et al.* en 2009 et Chen *et al.* en 2013 nous ont permis d'affiner les critères correspondant pour l'attribution des points. (63) (64) Afin de s'assurer qu'on ne soit pas passé à côté d'un diagnostic de DRESS, les scores RegiSCAR ont été calculés pour les effets indésirables se rapportant à un érythème, un rash, une éruption ou un exanthème (hormis un cas de rash maculo-papuleux s'intégrant dans le cadre d'un syndrome de Lyell) ainsi que pour les érythrodermies et les toxidermies. Ces effets indésirables on été choisis car ils peuvent correspondre à une manifestation cutanée d'un syndrome DRESS.

3. Résultats

3.1. Profil patients

3.1.1. Description démographique de la population

Parmi les 276 fiches denses, 268 patients ont été retenus après exclusion des fiches denses reliées au même patient pour des effets indésirables différents associés au même IPK ou à des IPK différents. L'âge est connu pour 266 patients. L'âge moyen est de 59 ± 15 ans avec des extrêmes allant de 8 mois à 86 ans. La répartition des patients par classe d'âge est représentée dans la figure 2. La majorité des cas étudié concerne les tranches d'âge comprise entre 61-70 ans (n=79 ; 29.7%), 51-60 ans (n=62 ; 23.3%) et 71-80 ans (n=52 ; 19.5%).

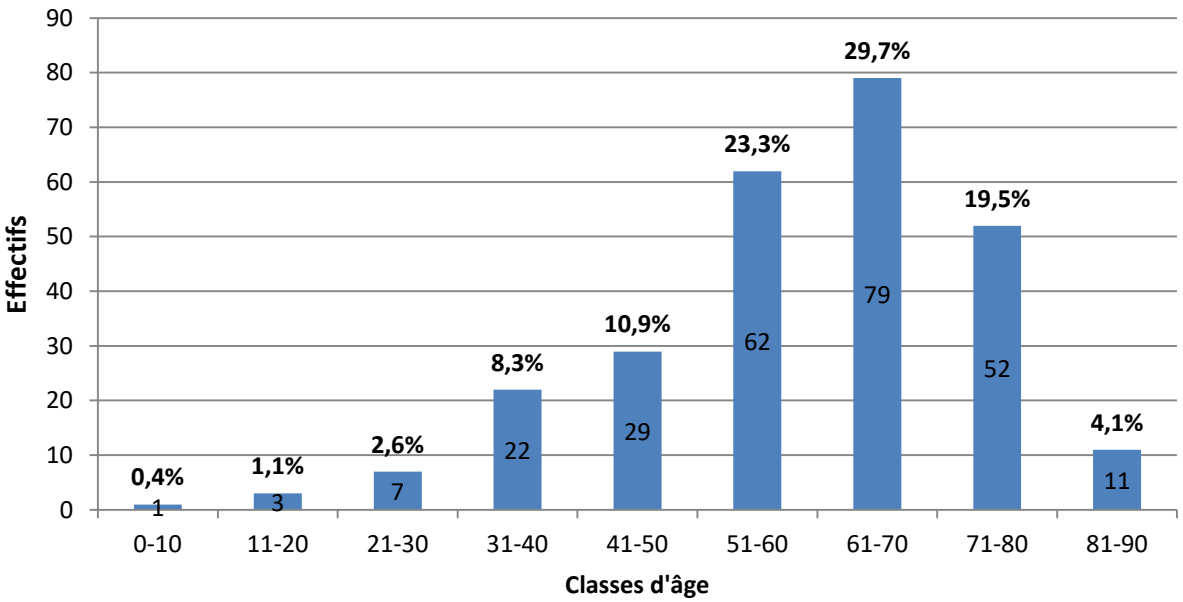


Figure 2 : Répartition des patients par classe d'âge

Le sexe est connu pour tous les patients. La répartition par sexe est équilibrée : 136 patients sont des hommes (n=136 ; 50.7%) et 132 sont des femmes (n= 132 ; 49,3%) soit un sexe ratio (H/F) de 1,03.

3.1.2. Antécédents médicaux des patients inclus

Au vu des effets indésirables analysés, nous traiterons ici seulement des antécédents appartenant aux SOC « affections de la peau et du tissu sous cutané » et « affections du système immunitaire ». Parmi eux, on compte 41 antécédents : 27 soit 65,9% appartiennent au SOC « affection de la peau et du tissu sous cutané » et 14 soit 34.1% appartiennent au SOC « affections du système immunitaire».

La répartition des antécédents classés par terme HLT, pour *« High Level Term»* de l'arborescence *MedDRA,* pour le SOC «affection de la peau et du tissu sous cutané » est représentée dans la Figure 3. Les antécédents de tumeurs malignes et non précisées (à l'exclusion des mélanomes) sont les plus fréquents, ils comprennent 5 cas de carcinomes basocellulaires et 1 cas de carcinome spinocellulaire. Viennent ensuite les manifestations psoriasiques puis les cas de dermites et eczéma: on retrouve 4 psoriasis, 2 eczémas de

contact et 1 eczéma atopique. Les infections bactériennes de la peau et du tissu sous cutané correspondent à des cas d'érysipèle; les infections virales cutanées et du tissu sous-cutané correspondent à des cas de zona et les troubles d'hyperpigmentation à des cas de vitiligo. Deux antécédents appartenant aux termes HLT « rash, éruption et exanthème » et « dermites dues à des agents spécifiques » se sont produits suite à la prise d'un médicament et sont représentés respectivement par un cas d'éruption cutanée sous céfotaxime et un cas de toxidermie sous Zelboraf® (vémurafénib).

Figure 3 : Répartition des antécédents appartenant au SOC « affections de la peau et du tissu sous cutané » par temes *HLT (High level term).*

La répartition des antécédents par terme HLT pour le SOC «affection du système immunitaire» est représentée dans la figure 4. Les antécédents regroupés sous le terme HLT « allergie aux aliments, additifs alimentaires, médicaments et autres produits chimiques » sont les plus fréquents (n=9 ; 64.3%). Ils correspondent dans notre étude à des cas d'allergies ou d'hypersensibilités médicamenteuses. Un cas d'affection atopique (rhume des foins) et un cas d'affection allergique (allergie aux poils, plumes, pollens et pépins) ainsi qu'un déficit immunitaire, une polyarthrite rhumatoïde et une maladie de Basedow sont également retrouvés.

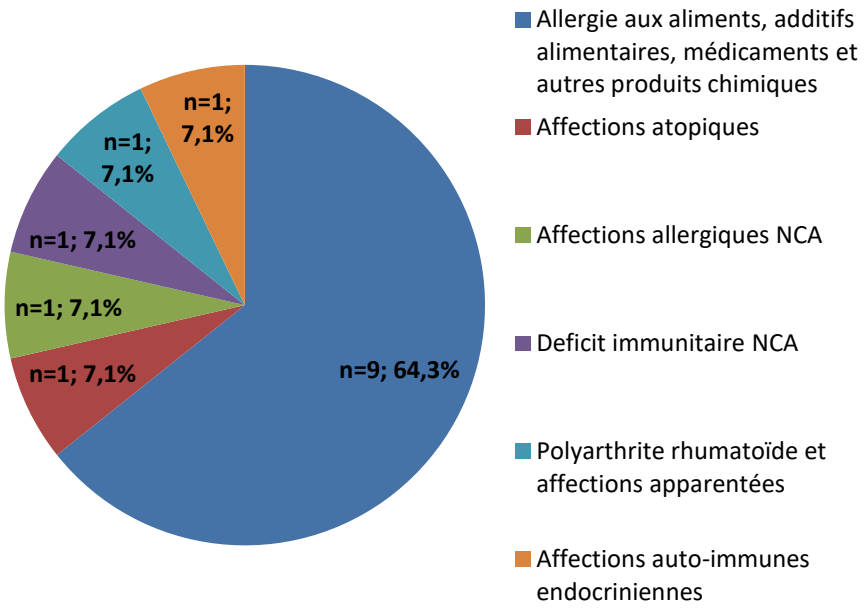


Figure 4: Répartition des antécédents appartenant au SOC « affections du système immunitaire» par termes HLT.

NCA : Non Classées Ailleurs

3.2. Analyse descriptive des médicaments suspects

3.2.1. IPK analysés

3.2.1.1. Répartition des fiches denses par IPK suspect(s)

La répartition des fiches denses par IPK suspect(s) est représentée dans la figure 5. À la date de la requête effectuée pour notre étude (3 mai 2016), aucun effet indésirable n'a été notifié pour l'Ofev® (nintédanib). Parmi les 14 autres IPK analysés, les cas rapportés sous Zelboraf® sont de loin les plus fréquents. En effet, il comptabilise à lui seul 151 fiches denses soit 54.7% de l'ensemble des notifications. De plus, 11 cas soit 4% des fiches denses sont rapportés avec l'association Zelboraf® et du Cotellic® et 3 cas soit 1% des fiches denses sont associés à la prise du Zelboraf® et du Tafinlar® en médicaments suspects sans qu'ils soient associés (il s'agit de l'arrêt du Zelboraf® suivi par l'introduction du Tafinlar®). Au total, le Zelboraf® apparait comme médicament suspect dans 59.8% (n=165) des cas retenus.

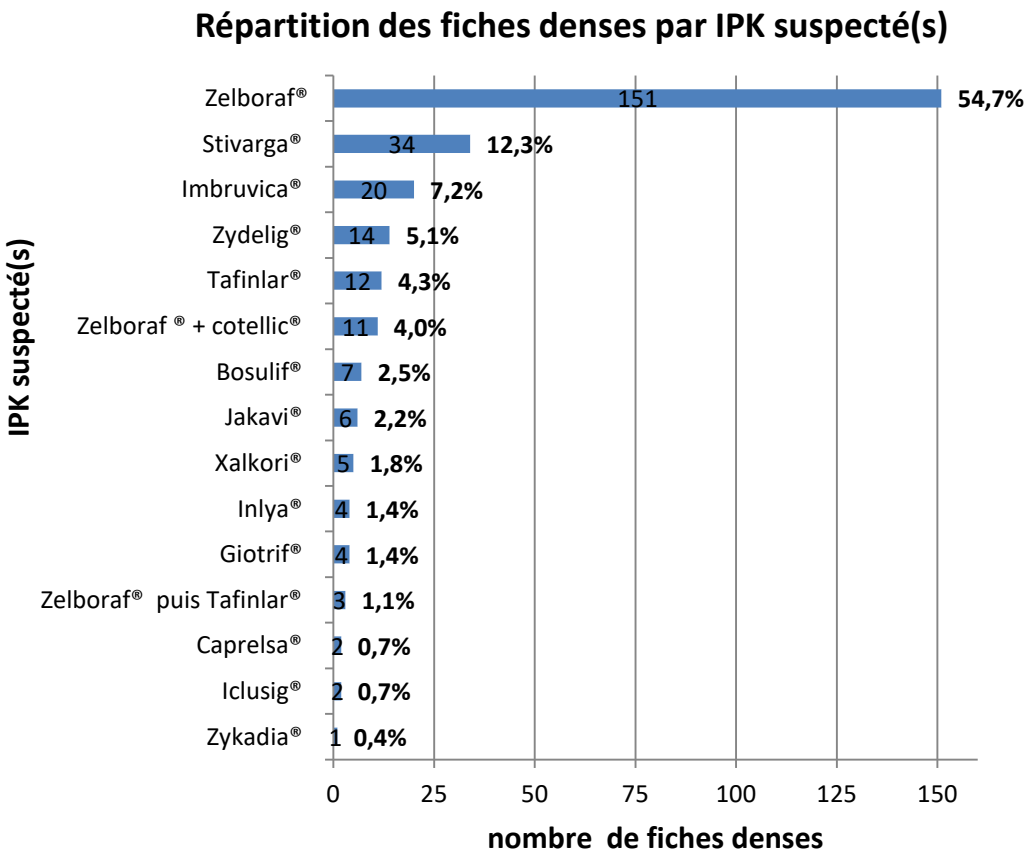


Figure 5: IPK suspect(s) par fiche dense

3.2.1.2. Indications

Les indications sont potentiellement conformes au RCP pour la majorité des IPK répertoriés. Les indications hors AMM correspondent à une leucémie à tricholeucytes (n=2), à une hystiocytose (n=4), à un adénocarcinome du poumon (n= 3), et à une tumeur thalamique et temporo-occipitale métastatique (n=1) pour le Zelboraf®. Dans ce même contexte, l'Imbruvica® est prescrit hors AMM pour un lymphome testiculaire (n=1), et un lymphome cérébral primitif (n=1). Le Xalkori® et le Jakavi® sont respectivement prescrits hors AMM pour un cancer de la plèvre (n=1) et une thrombocytémie essentielle (n=1). Enfin, Le Zydelig® est également prescrit hors recommandations dans le cadre de la prise en charge d'un lymphome B diffus à grandes cellules, et d'un lymphome de la zone marginale. Nous n'avons pas toujours eu la possibilité de confirmer le type exact de cancer, le type de mutation, le stade de la maladie, et les autres médicaments anticancéreux associés et lignes thérapeutiques antérieurs. Le détail de l'ensemble des indications pour lesquelles les IPK ont été prescrits sont présentées en annexe 4.

3.2.1.3. Posologies

Pour six des quatorze IPK analysés, les posologies pratiquées au moment du ou des effets indésirables sont renseignées dans le tableau 2. Il s'agit des IPK pour lesquels la posologie était identique d'une fiche dense à l'autre, quelque soit l'indication. Ces posologies sont conformes à la dose standard recommandée dans chacun des RCP correspondants.

Tableau 2 : Posologies

IPK	Posologie (mg)	Nombre de fiche(s) non renseigné(s)
Zydélig® (idélalisib)	300	3 sur 14
Cotellic® (Cobimétinib)	60	5 sur 11
Inlyta®(axitinib)	10	0
Iclusig® (ponatinib)	45	0
Caprelsa® (vandétanib)	300	1 sur 2
Zykadia® (céritinib)	750	0

La répartition des posologies pour chacun des huit autres IPK est représentée dans les figures 6 à 13.

Zelboraf® (vémurafénib)

La posologie la plus courante est de **1920mg par jour** pour le Zelboraf® (vémurafénib). Il s'agit de la posologie recommandée dans le RCP dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600. La posologie la plus faible, 240 mg par jour, correspond à celle utilisée chez le patient le plus jeune de cette étude âgé de 8 mois dans le cadre d'une indication hors AMM : une histiocytose langheransienne multiviscérale réfractaire. La posologie la plus élevée, 2880 mg par jour, correspond à la posologie utilisée chez un patient alcoolique traité pour un mélanome malin métastatique. Les posologies intermédiaires 960 mg, 1440 mg et 1500 mg par jour correspondent à des instaurations de traitement à ces posologies ou à des adaptations posologiques suite à la survenue d'autres effets indésirables ne faisant pas l'objet de notre étude. Concernant les patients traités par 960 mg par jour de Zelboraf®, 3 sur les 9 sont atteints d'une maladie hors AMM (une maladie d'Erdheim-Chester, une histiocytose mixte et un adénocarcinome du poumon). La posologie de 1500 mg par jour correspond, elle aussi, à celle instaurée chez un patient traité pour une maladie hors AMM, une tumeur thalamique et temporo-occipitale (Figure 6).

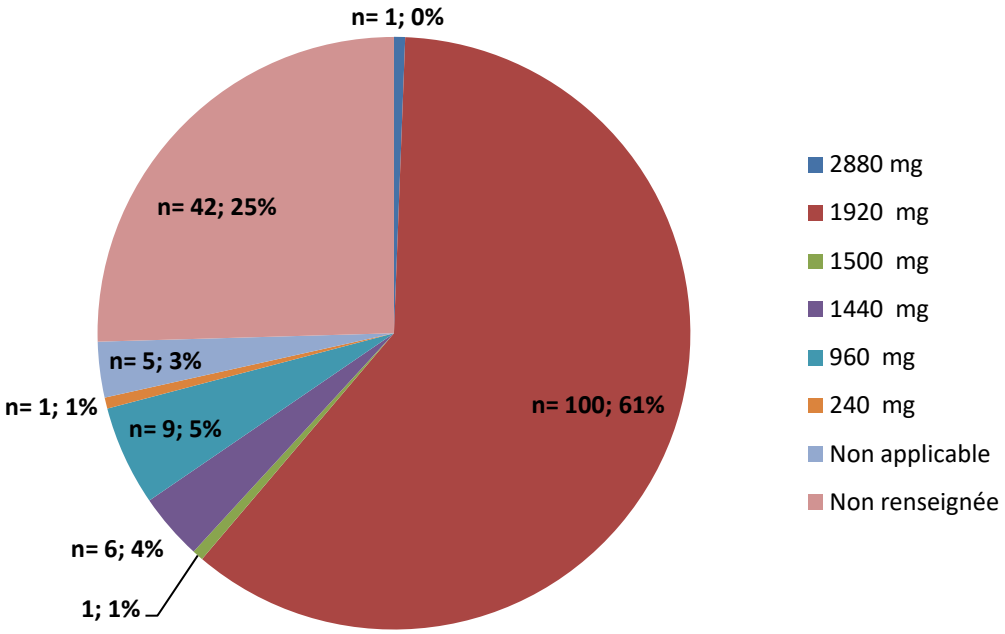


Figure 6 : Posologies du Zelboraf ® (vémurafénib) indiquées dans les 165 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané.

Stivarga® (régorafénib)

La posologie la plus fréquente est de **120 mg par jour** trois semaines sur quatre pour le Stivarga® (régorafénib). Cette dose est inférieure à celle recommandée dans le RCP qui est de 160 mg par jour 3 semaines sur quatre. La posologie de 80 mg par jour retrouvée dans 3 cas, chez des patients atteints de cancer du colon métastatique correspond à des instaurations de traitement à des posologies réduites (sans indication sur la raison) ou à des adaptations posologiques suite à la survenue d'autres effets indésirables que les effets indésirables cutanés analysés (Figure 7).

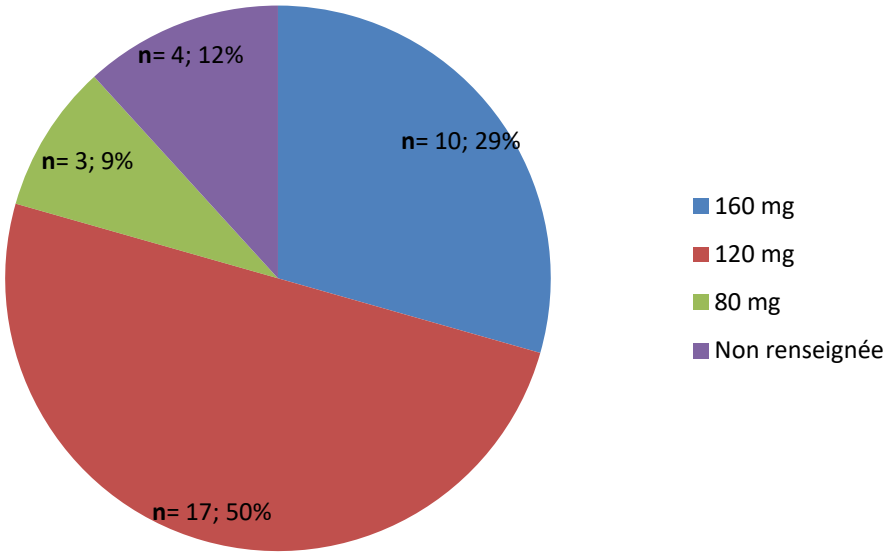


Figure 7 : Posologies du Stivarga® (régorafénib) indiquées dans les 34 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané

Imbruvica® (ibrutinib)

La posologie la plus courante est de **420 mg par jour** pour l'Imbruvica® (ibrutinib). Il s'agit de la posologie recommandée dans le RCP dans le cadre d'une LLC. La seconde posologie fréquemment représentée est de 560 mg par jour. Il s'agit de la posologie recommandée dans le cadre d'un lymphome à cellule du manteau. Pour les LLC, les posologies utilisées étaient de 420 mg par jour sauf pour 2 cas ou la posologie a été instaurée, respectivement, à la dose de 280 mg par jour et 480 mg par jour (sans indication sur la raison). Pour les lymphomes (y compris ceux hors AMM), la dose pratiquée a été de 560 mg par jour hormis un cas de lymphome sans autre précision pour lequel le patient a reçu 420 mg par jour. La posologie la plus basse relevée est de 140 mg par jour, le traitement à été instauré à cette posologie (figure 8).

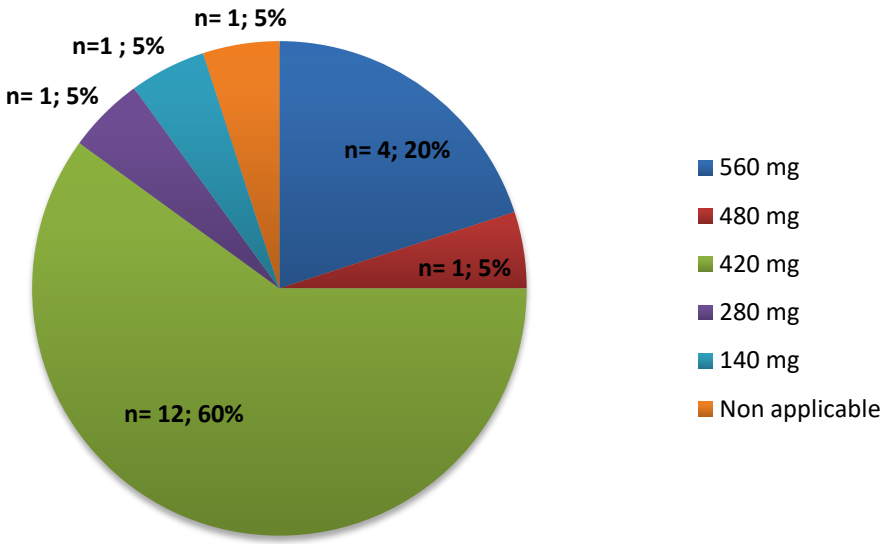


Figure 8 : Posologies de l'Imbruvica® (ibrutinib) indiquées dans les 20 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous cutané.

Tafinlar® (dabrafénib)

Pour le Tafinlar® (dabrafenib), prescrit systématiquement dans le cadre d'un mélanome malin métastatique, la posologie retrouvée dans 73% des cas (n=11) est de 300 mg par jour. Celle-ci est conforme au RCP. La posologie de 200 mg par jour fait suite à une adaptation posologique liée à la survenue d'effets indésirables autres que ceux analysés (Figure 9).

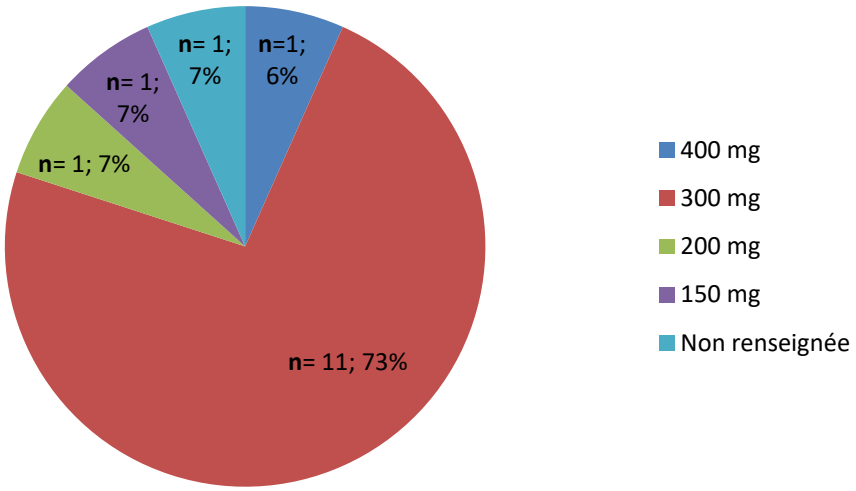


Figure 9 : Posologie du Tafinlar® (dabrafénib) indiquées dans les 15 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané.

Bosulif® (Bosutinib)

La posologie de 500 mg par jour est retrouvée dans 72% des cas associée à la prise de Bosulif® (bosutinib), conforme aux recommandations du RCP. Les posologies de 250 et 400 mg par jour correspondent à des instaurations de traitement à des posologies réduites (Figure 10).

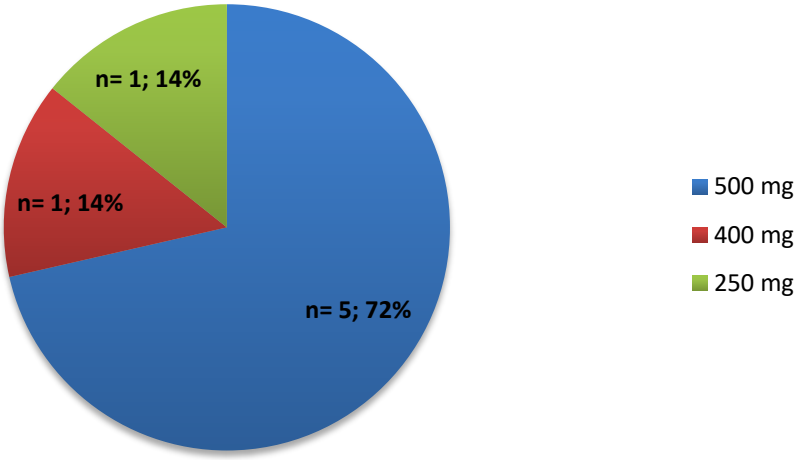


Figure 10 : Posologies du Bosulif® (bosutinib) indiquées dans les 7 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané.

Jakavi® (ruxolitinib)

Les posologies sont assez variables pour le Jakavi® (ruxolitinib). Cela peut s'expliquer par le fait que les posologies soient adaptées selon au taux de plaquettes du patient. En effet, selon le RCP, la dose initiale recommandée de Jakavi® pour l'indication myélofibrose est de 15 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes compris entre 100 000/mm3 et 200 000/mm3 et de 20 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à 200 000/mm3. Au vu des données limitées, pour les patients dont le taux de plaquettes est compris entre 50 000/mm3 et ≤ 100 000/mm3, la dose initiale maximale recommandée est de 5 mg deux fois par jour. Dans la maladie de Vaquez, la dose initiale recommandée est de 10 mg deux fois par jour. Pour l'ensemble des indications, si l'efficacité est insuffisante et que les numérations sanguines sont adéquates, la dose peut être augmentée par paliers de 5 mg deux fois par jour, jusqu'à la dose maximale de 25 mg deux fois par jour.

Les indications correspondantes à chaque posologie représentée dans la figure 11 sont les suivantes :

- 40 mg (n=2) : myélofibrose après polyglobulie primitive (n=1) et inconnu (n= 1)
- 8 mg (n=1) : syndrome myéloprolifératif sans autre information
- 30 mg (n=1) : thrombocytémie essentielle (indication hors AMM)

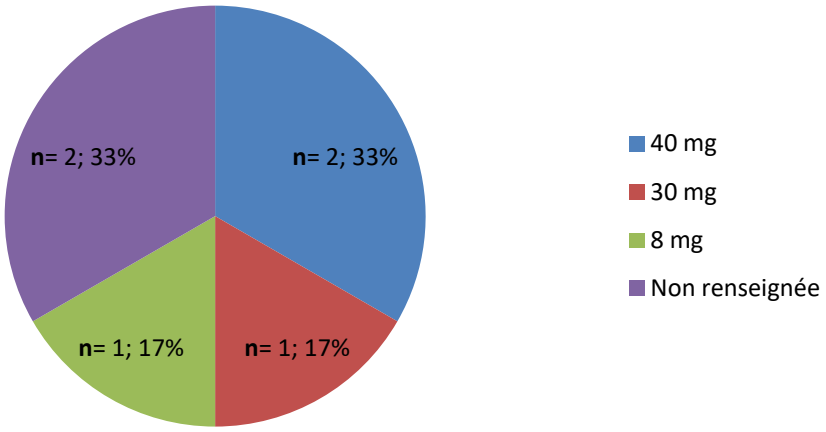


Figure 11 : Posologies de Jakavi® (ruxolitinib) indiquées dans les 6 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané

Xalkori® (crizotinib)

Pour le Xalkori® (crizotinib), la posologie de 500 mg par jour est conforme à la dose standard recommandée dans le RCP. La posologie de 250 mg par jour résulte d'une adaptation posologique suite à la survenue d'autres effets indésirables que les effets indésirables cutanés analysés (Figure 12).

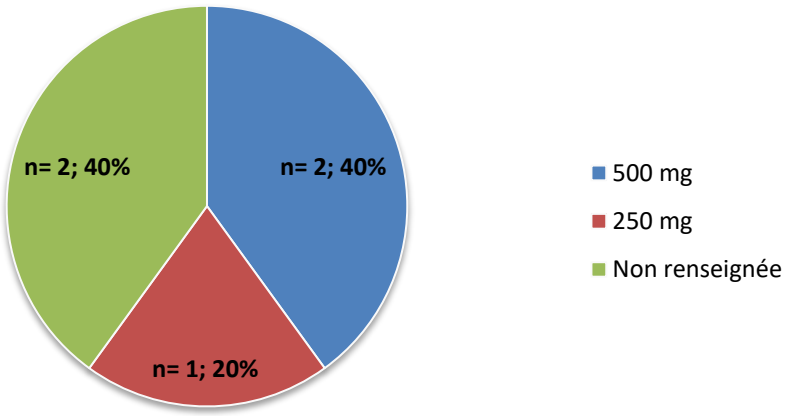


Figure 12 : Posologies de Xalkori® (crizotinib) indiquées dans les 5 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané.

Giotrif® (afatinib)

Enfin pour le Giotrif® (afatinib), la posologie la plus courante, 40 mg par jour, est conforme à la dose recommandée dans le RCP. La posologie de 30 mg résulte d'une diminution de posologie dont la raison n'est pas précisée (Figure 13).

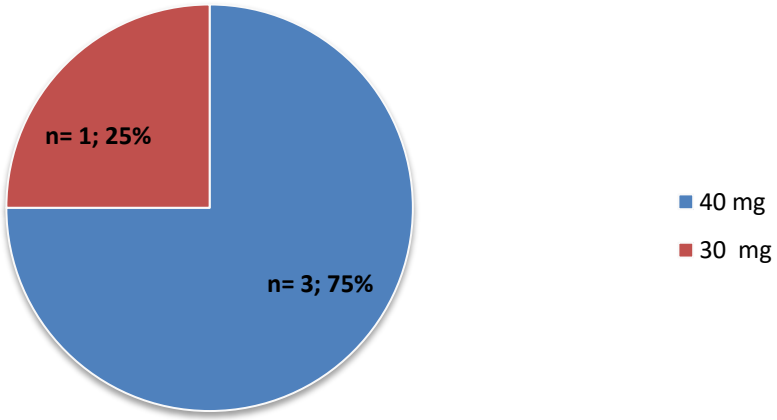


Figure 13 : Posologies du Giotrif® (afatinib) indiquées dans les 4 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané

3.2.2. Autres médicaments suspect(s)

Parmi les 276 fiches denses retenues, 235 soit 85.1%, sont associées seulement à la prise d'un (ou plusieurs) IPK commercialisé depuis 2011. Aucun autre médicament n'est suspecté. Parmi les 41 fiches denses restantes, 70,7% (n= 29) comportaient un autre médicament

suspect, 12.2% (n=5) comportaient deux autres médicaments suspects, 7.3% (n=3) comportaient trois autres médicaments suspects et 9.8% (n=4) comportaient plus de trois autres médicaments suspects (respectivement quatre, six, neuf et dix). Les médicaments correspondants ont été divisés en plusieurs groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent (1er niveau de la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique - ATC).

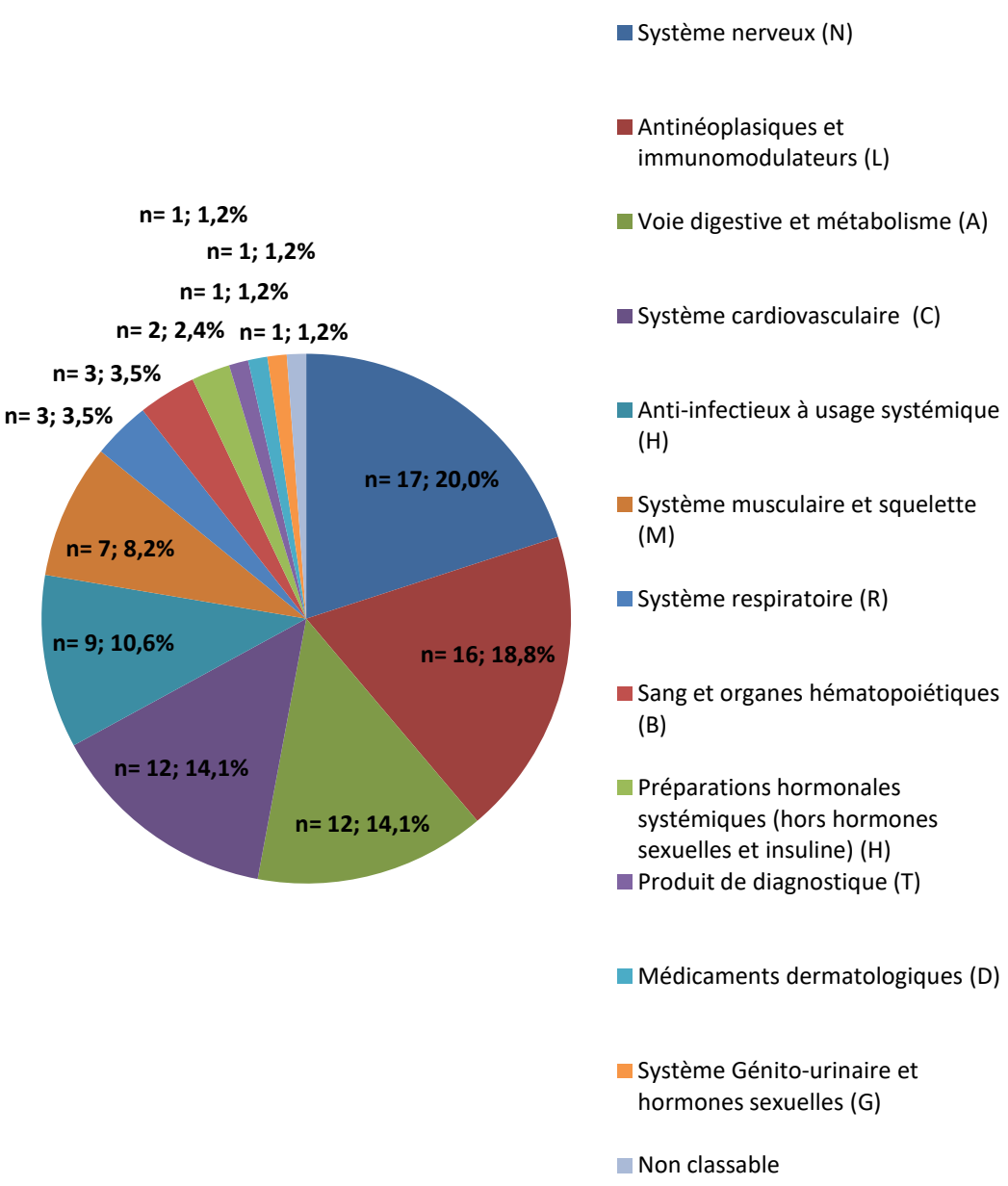


Figure 14 : Classement des médicaments suspects, hors IPK analysés, selon le premier niveau de la classification ATC

Les groupes « système nerveux» et « antinéoplasiques et immunomodulateurs » sont les deux groupes les plus représentés. Le groupe « antinéoplasiques et immunomodulateurs» comprend notamment deux IPK non analysés dans cette étude: le Mekinist® (tramétinib) (n= 3) commercialisé après le début de notre analyse et le Sutent® (sunitinib) (n= 1) commercialisé en décembre 2008, ne faisant pas l'objet d'une surveillance renforcée. Les médicaments qui sont apparus au moins deux fois comme médicaments suspects et les classes ATC correspondantes sont représentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Autres médicaments suspectés au moins deux fois parmi les 276 fiches denses pour le SOC : affections cutanées et du tissu sous-cutané

Classes ATC	Médicaments
Système nerveux (N)	Keppra® (lévétiracétam ; n =2), Lyrica® (prégabaline ; n = 2)
antinéoplasiques et immunomodulateurs (L)	Mabthéra® (rituximab ; n= 6), Mékinist® (tramétinib ; n = 3)
voie digestive et métabolisme (A)	Inexium® (ésoméprazole ; n= 4)
système musculaire et squelette (M)	Zyloric® (allopurinol ; n= 5), Zometa® (acide zolédronique ; n =2)
anti-infectieux à usage systémique (H)	Doxycycline (n=1)/Tolexine® (doxycyline) (n=1), Zelitrex® (valaciclovir ; n =2)
sang et organes hématopoiétiques (B)	Préviscan® (fluidione ; n= 2)

3.3. Gravité des cas

Sur les 276 cas, 98 (soit 35.5%) ont été jugés « non grave » et 178 (soit 64.5%) ont été jugés «grave ». Parmi les cas graves, la répartition des différentes situations est représentée dans la 15. Cent dix-sept cas (65.7%) ont été associés à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation.

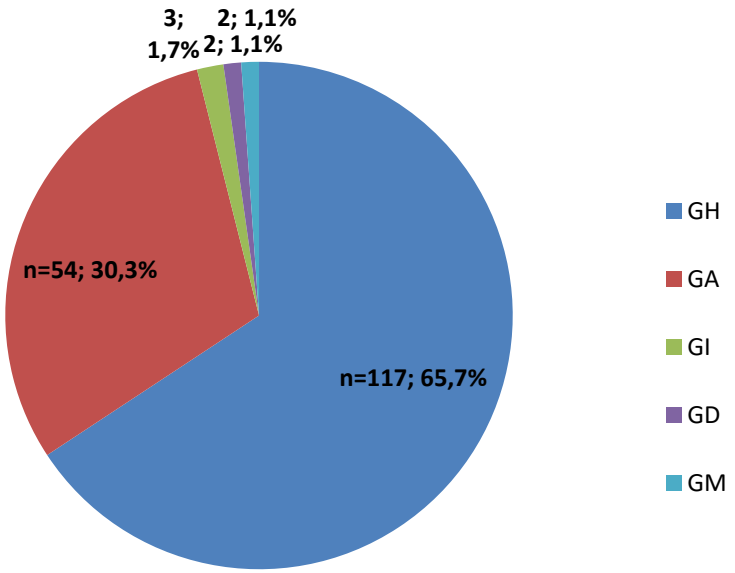


Figure 15 : Répartition des cas graves d'effets indésirables cutanés associés à la prise d'un IPK sous surveillance renforcée selon le niveau de gravité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

GH = Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, GA= Autre situation médicale grave
GI= Incapacité ou invalidité, GD = Décès, GM = Mise en jeu du pronostic vital»

Deux cas associés à la prise de Zydelig® ont été d'issue fatale. Le premier décès est survenu chez un patient de 65 ans suite à un choc anaphylactique avec défaillance multiviscérale réfractaire à tout traitement. Ce choc a été précédé par la survenue d'effets indésirables cutanés : rash maculopapuleux, éruption vésiculaire et œdème du visage. Deux autres médicaments étaient également suspectés pour ce cas : Mabthera® (rituximab) et Doxycycline. Le deuxième décès n'est pas lié à une éruption cutanée, c'est une pneumopathie qui pourrait en être la cause.

Deux cas associés à la prise de Zelboraf® ont été rapportés dans un contexte de mise en jeu du pronostic vital. Le premier est survenu dans le cadre d'un syndrome de Lyell chez un patient de 74 ans. L'effet indésirable s'est d'abord manifesté sous la forme d'un rash maculopapuleux prurigineux accompagné d'une atteinte des muqueuses et d'une fièvre supérieure à 38.5°C. Le Zelboraf® a alors été arrêté. Trois jours plus tard est apparu un décollement cutané estimé à 20%. Au niveau biologique, de nombreux désordres avaient été constatés (hyperleucocytose, hyperéosinophilie, augmentation des enzymes hépatiques, de

la CRP, de la bilirubine….). De plus une hémoculture avait révélé la présence de Cocci gram. Par la suite, l'effet indésirable a évolué favorablement sans séquelles.

Le deuxième cas ayant mis en jeu le pronostic vital est associé à une toxidermie, une cytolyse hépatique et des douleurs osseuses apparues chez un patient de 48 ans. Ces effets indésirables sont survenus à des moments différents. Nous ne possédons pas d'information quant à la raison précise ayant entrainée la mise en jeu du pronostic vital. Cependant, la diminution de la posologie résultant des effets indésirables a conduit à une augmentation des lésions cérébrales cancéreuses. Le Zelboraf® a alors été interrompu et remplacé par le Muphoran® (fotemustine).

Enfin, trois cas ont entraîné une incapacité ou invalidité, néanmoins un seul cas était clairement en lien avec un effet indésirable cutané. Il s'agit d'un patient ayant présenté des réactions de photosensibilité avec éruptions cutanées, sensations de brûlures et picotements lors de toute exposition à la lumière du jour associée à une gêne oculaire modérée.

3.4. Effets indésirables cutanés et du tissu sous-cutané notifiés

3.4.1. Répartition des effets indésirables par IPK suspect(s)

Dans cette étude, parmi les 276 fiches denses, 423 effets indésirables cutanés ou du tissu sous cutané ont été retenus et analysés. Leur répartition par IPK suspecté(s) est représentée dans la figure 16. Nous constatons que la majorité des effets indésirables de notre analyse sont associés à la prise de Zelboraf® (n=249, 58.9%), de façon logique par rapport au nombre de fiches denses reliées à ce médicament.

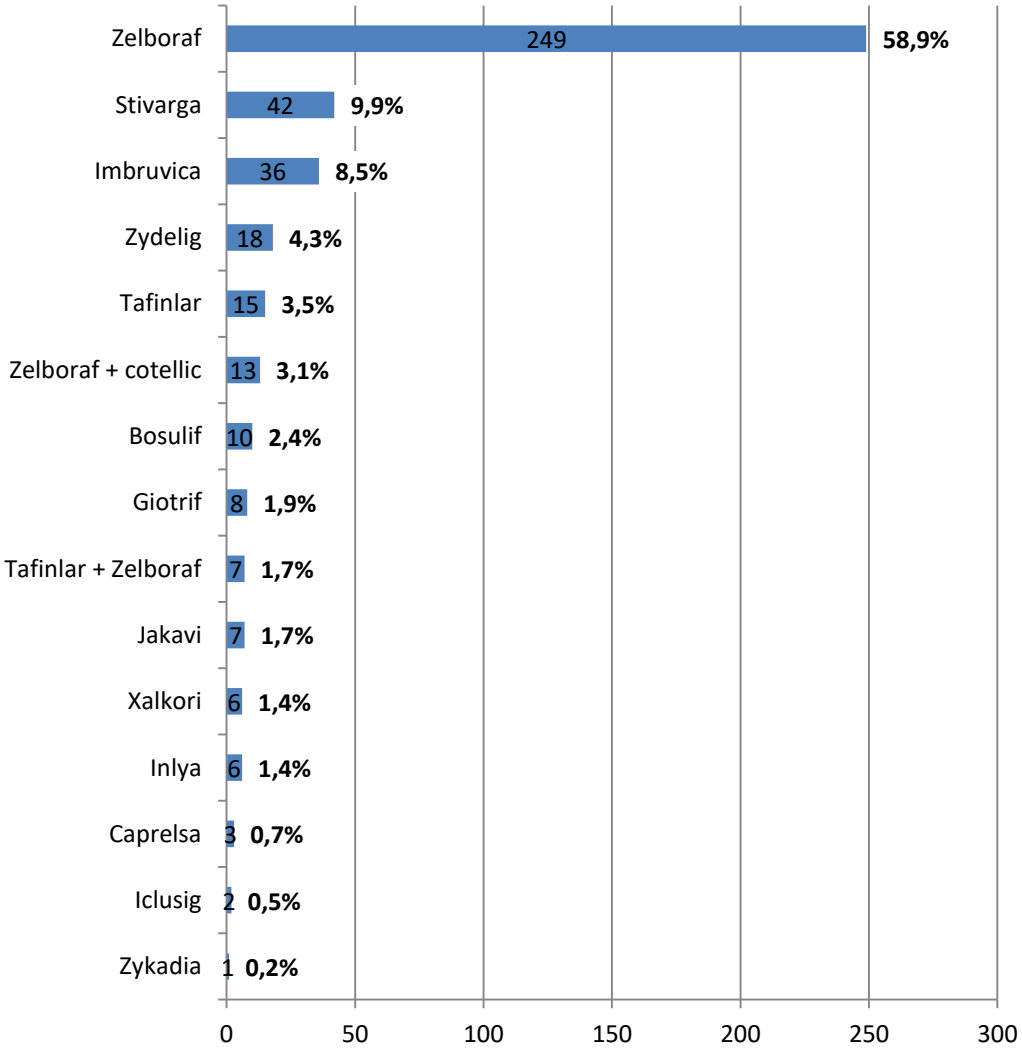


Figure 16 : Répartition des effets indésirables cutanés rapportés selon le SOC « affections cutanées ou du tissu sous-cutané », par IPK ou association d'IPK

3.4.2. Répartition des effets indésirables par termes HLT

Afin d'avoir une vue d'ensemble, les 423 effets indésirables cutanés rapportés par terme LLT (Lowest Level Term) ont été divisés en 35 sous-groupes correspondant chacun à un terme HLT (*High Level Term*). La répartition des termes HLT dont la fréquence est supérieure à 1% et les termes LLT correspondants dont la fréquence est supérieure à 5% est présentée respectivement dans la figure 17 et le tableau 4. Certains termes LLT synonymes ou très proches ont été regroupés et sont décrits dans le tableau 2. Pour plus de clarté, dans la rédaction un seul des termes synonymes sera utilisé.

Le terme HLT **« rash, éruption et exanthème »** arrive en première position avec 23.2% (n=98) du total des effets indésirables. Les termes LLT correspondaient le plus souvent à des rashs maculopapuleux (n=31 ; 31.6%), des éruptions cutanées ou rashs (n=26 ; 26.5%) et des exanthèmes maculopapulaires (n=12 ; 12.2%). En deuxième position, on retrouve les « dermites dues à des agents spécifiques » (n=50 ; 11.8%) représentées notamment par des syndromes mains-pieds (n=20 ; 40%), des DRESS ou syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (n=17 ; 34%) et des toxidermies (n=12 ; 24%). Viennent ensuite les « photosensibilité et photodermatoses » (n=40 ; 9.5%), il s'agit généralement de réactions de photosensibilité (n=33 ; 82,5%) et de réactions phototoxiques (n=6 ; 15%). Enfin, on retrouve en quatrième position, les « érythèmes » représentés entre autre par des érythèmes (n=14 ; 36,8%) et des rashs érythémateux ou éruptions érythémateuses (n=14 ; 36.8%)

Plusieurs affections sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été rapportées telles que les DRESS ou Syndromes d'Hypersensibilité Médicamenteuse (SHM), les érythrodermies, les syndromes de Lyell et de Steven-Johnson ainsi que les Exanthèmes Pustuleux Aigües Généralisés (EPAG) (n=34 ; 8%). Les syndromes de Lyell (n=2 ; 0.5%), les EPAG (n=2 ; 0.5%), et les syndromes de Steven-Johnson (n=1 ; 0.2%) étaient tous associés à la prise de Zelboraf®. Les DRESS et les SHM rapportés (n=17 ; 4%) étaient associés à la prise de Zelboraf® dans 70,6% des cas (n=12), à la prise concomitante du Zelboraf® et du Cotellic® dans 17,6% des cas (n=3) et à la prise du Zydelig® dans 11.8% des cas (n=2). Enfin les érythrodermies rapportées (n=12 ; 2.8%) étaient associées à la prise de Zelboraf® dans 66.7% des cas (n=8), au Bosulif®, à l'Imbruvica®, au Zydelig® et à l'Iclusig® dans 8.3% des cas chacun (n=1). L'érythrodermie associée à l'Iclusig® était toutefois jugée non grave.

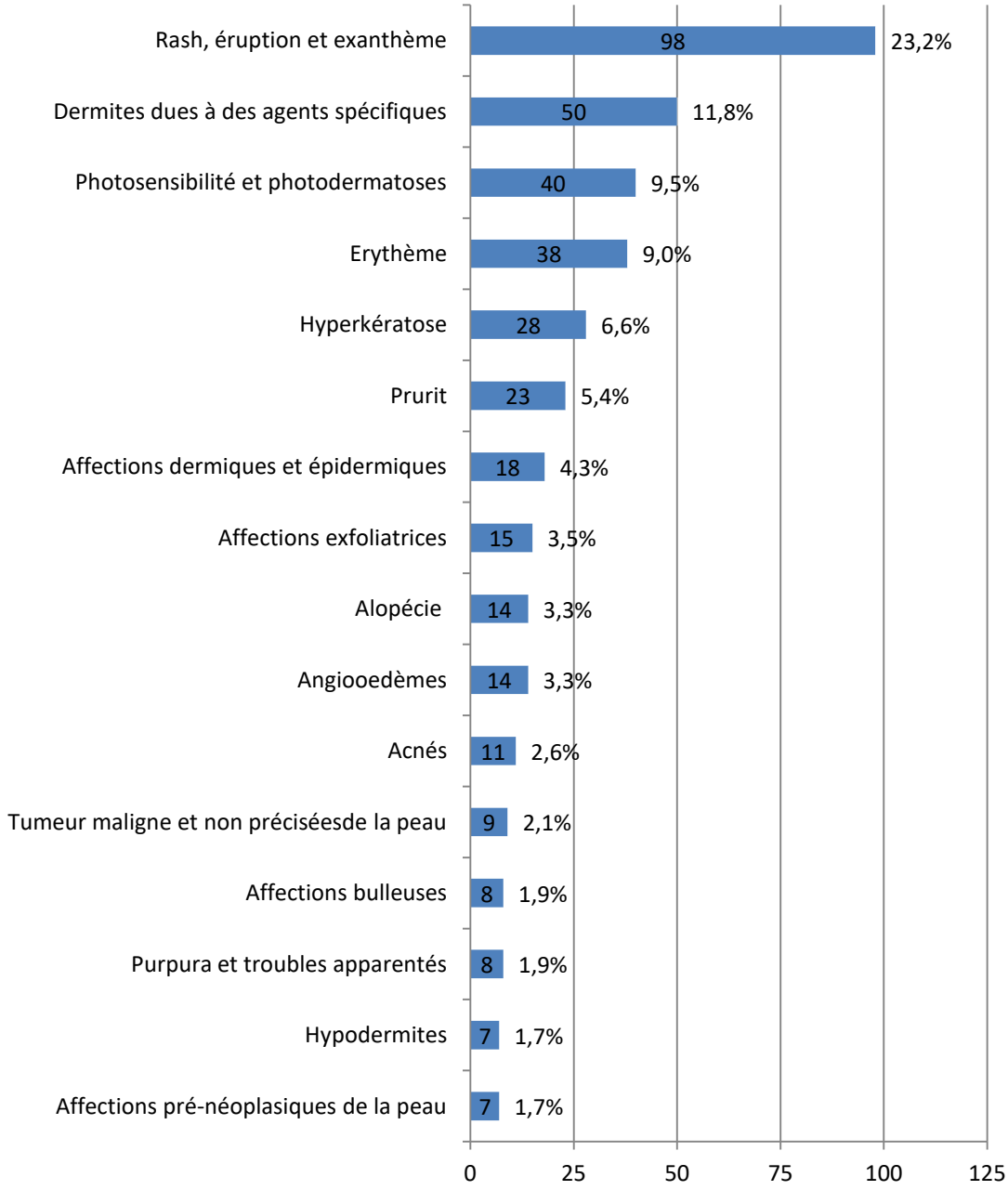


Figure 17 : Répartition des effets indésirables par termes HLT (>1%) selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0)

Tableau 4 : Termes LLT (> 5%) par terme HLT (> 1%)

Termes HLT (>1%)	Termes LLT (> 5%)
Rash, éruption et exanthème	Rash maculopapuleux/Rash maculopapulaire (n=31;31.6%), Éruption/Éruption cutanée/Rash (n= 26;26.5%), Exanthème maculopapulaire (n= 12;12,2%), Rash papuleux/Éruption cutanée papulaire (n= 10;10,2%), Rash maculeux (n= 5; 5,1%)
Dermites dues à des agents spécifiques	Syndrome des mains et des pieds/ Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire/Syndrome acral/ Réaction cutanée des mains et des pieds/Érythème palmoplantaire (n=20; 40%), DRESS/Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (n= 17; 34%), Toxidermie (n= 12; 24%)
Photosensibilité et photodermatoses	Photosensibilité/Réaction de photosensibilité/Éruption de photosensibilité (n= 33;82,5%), Réaction phototoxique (n= 6; 15%)
Érythème	Érythème (n= 14;36,8%), Rash érythémateux/ Éruption érythémateuse (n= 14;36,8%), Érythème facial (n= 3;7,9%), Érythème généralisé (n= 3;7,9%), Érythème diffus (n= 2;5,3%)
Hyperkératose	Hyperkératose/Kératose/Kératose cutanée (n=14;50%), Hyperkératose palmoplantaire/Kératodermie palmoplantaire (n=7;25%), Kératose pilaire/Hyperkératose folliculaire/Kératose folliculaire (n= 7;25%)
Prurit	Prurit/démangeaison (n= 21; 91,3%), Prurit généralisé (n= 2;8,7%)
Affections dermiques et épidermiques	Xérose/sécheresse cutanée (n= 8;44,4%), Croûtes/Formation de croûtes (n= 3; 16,7%), Affection du cuir chevelu (n= 2; 11,1%), Acantholyse (n= 1;5,6%), Fissures cutanées (n= 1;5,6%), Lésion cutanée sans autre information (n= 1;5,6%), Érythrose (n= 1;5,6%), Réaction cutanée localisée (n= 1;5,6%)
Affections exfoliatrices	Érythrodermie (n=12, 80%), Desquamation (n=2; 13,3%), Éruption squameuse (n= 1; 6,7%)
Angiooedème	Œdème du visage/ de la face (n= 10;71,4%), Œdème palpébral (n= 2; 14,3%), Œdème des lèvres et du visage (n= 1; 7,1%), Œdème de Quinck (n=1 ; 7.1%)
Alopécie	Alopécie/ Chute de cheveux/ Perte de cheveux/Perte de poils corporels (n=13 ;92.9%), Pelade (n= 1; 7,1%)

Acnés	Éruption acnéiforme/Dermatite acnéiforme (n= 5; 45.5%), Acné (n= 4;36.4%), Acné kystique (n=1; 9,1%) Acné caractérisée par des lésions folliculaires (n=1,9.1%)
Tumeurs malignes et non précisées de la peau	Carcinome épidermoïde (n=7; 77,8%), kératoacanthome (n= 2; 22,2%)
Purpura et troubles apparentés	Purpura (n= 3; 37,5%), Pétéchies (n= 2, 25%), Ecchymoses (n=2; 25%), Ecchymose de la jambe (n=1 ; 12,5%)
Affections bulleuses	Éruption bulleuse/Dermite bulleuse (n= 4; 50%), Syndrome de Lyell (n= 2;25%), Syndrome de Steven-Johnson (n= 1;12,5%), Érythème bulleux (n=1 ; 12.5%)
Hypodermites	Panniculite (n=6 ; 85.7%), Érythème noueux (n=1; 14.3%)
Affections pré-néoplasiques de la peau	Kératose actinique (n= 6;85,7%), lésion cutanée précancéreuse (n= 1;14,3%)

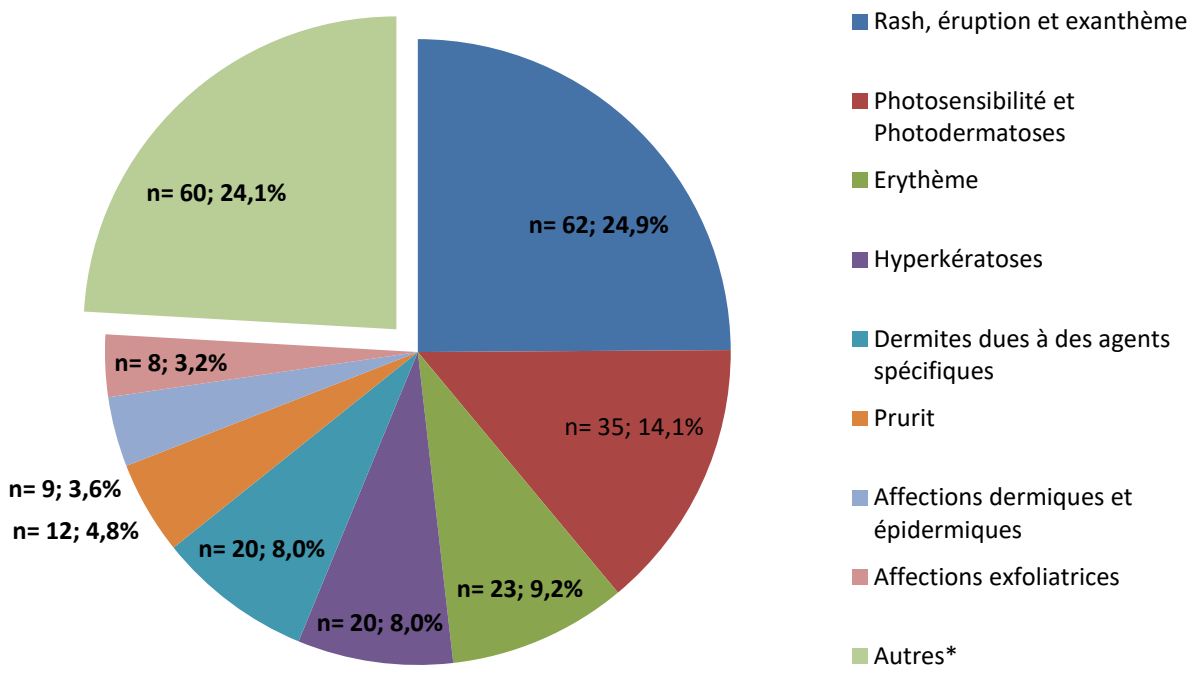
Les termes HLT, survenant dans moins de 1% des cas, sont au nombre de 19 et représentent 8.1% (n=34) de l'ensemble des effets indésirables cutanés rapportés. Ces termes HLT et les termes LLT correspondants, supérieurs à 5%, sont disponibles dans l'annexe 5.

3.4.3. Répartition des effets indésirables par termes HLT selon l'IPK

3.4.3.1. Zelboraf®

Les affections cutanées le plus souvent notifiées sous Zelboraf® sont celles appartenant aux groupes **« rash, éruption et exanthème »** (n= 62 ; 24.9%) et **« photosensibilité et photodermatoses»** (n= 35 ; 14.1%). Concernant le premier groupe d'effets indésirables, les termes LLT correspondant le plus fréquemment à la survenue de rashs maculopapuleux (n= 23 ; 37.1%), des éruptions cutanées ou rashs (n=14 ; 22.6%) et des exanthèmes maculopapulaires (n= 9 ; 14.5%). Le second groupe est représenté par des réactions de photosensibilité (n=30 ; 85.7%) et des réactions phototoxiques (n=5 ; 14.2%).

La figure 18 représente la répartition des effets indésirables associés au Zelboraf® par terme HLT. La part « autres » correspond aux termes HLT survenant dans moins de 3% des cas.



* « Affections bulleuses », « Tumeurs malignes et non précisées de la peau », «Angiooedème », « Alopécie », « Hypodermites», « Dermites et eczéma », « Affections pustuleuses », « Acnés », « affections pré-néoplasiques de la peau », « purpura et troubles apparentés », « infections des structures de la peau et du tissu mou », « affection des glandes suddorales, apocrines et écrines », « mélanome de la peau », « modfication de la pigmentation », « infections virales cutanées et du tissu sous-cutané », « troubles pilaires », « angiooedèmes », « kystes et polypes

Figure 18 : Répartition des effets indésirables liés au Zelboraf® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0).

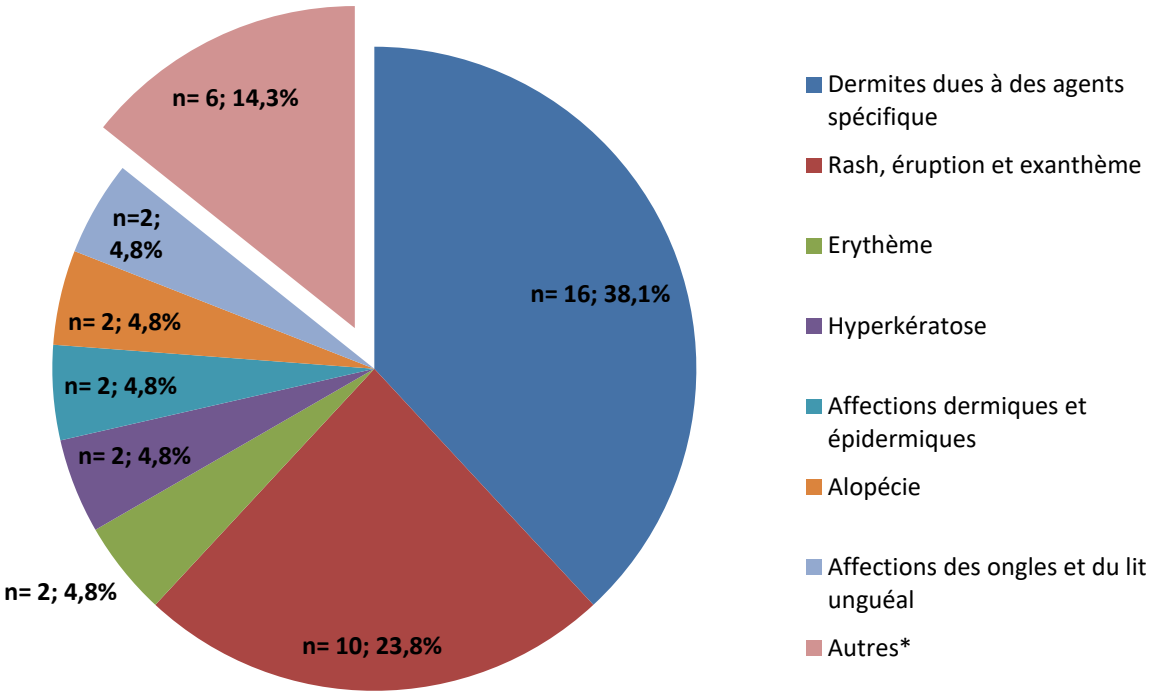
3.4.3.2. Stivarga®

Concernant le Stivarga®, les effets indésirables appartenant aux groupes « dermites dues à des agents spécifiques » (n= 16 ; 38,1%) et « rash, éruption et exanthème» (n= 10 ; 23.8%) sont les plus fréquemment rapportés.

Le premier groupe est exclusivement représenté par des syndromes mains-pieds. Cet effet indésirable était de grade 3 dans 43.7% des cas [n=7 dont un cas a été estimé à partir des critères du CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) car le grade était non précisé sur la fiche dense], suivi des grades 2 : 31.2% (n=5) et des grades 1 : 6.2% (n=1). Pour trois syndromes mains-pieds le grade était inconnu et les informations étaient insuffisantes pour établir un grade précis à partir des critères du CTCAE. Les posologies indiquées étaient les suivantes : 120 mg dans 56.2% des cas (n=9), 160 mg dans 25% des cas (n=4) et 80 mg dans 12.5% des cas (n=2). Elle était inconnue pour un cas. Les syndromes mains-pieds se sont produits au cours du premier cycle de traitement pour 81.2% des cas (n=13) et au cours du second cycle pour 12.5% des cas (n=2). Pour le dernier cas, l'information n'était pas connue.

Le second groupe d'effets indésirables « rash, éruption et exanthème » comprend essentiellement des éruptions cutanées ou rashs (n= 5 ; 50%) et des exanthèmes maculopapulaire (n= 3 ; 30%).

La figure 19 représente la répartition des effets indésirables associés au Stivarga® par terme HLT. La part « autres » correspond aux termes HLT survenant dans moins de 3% des cas.



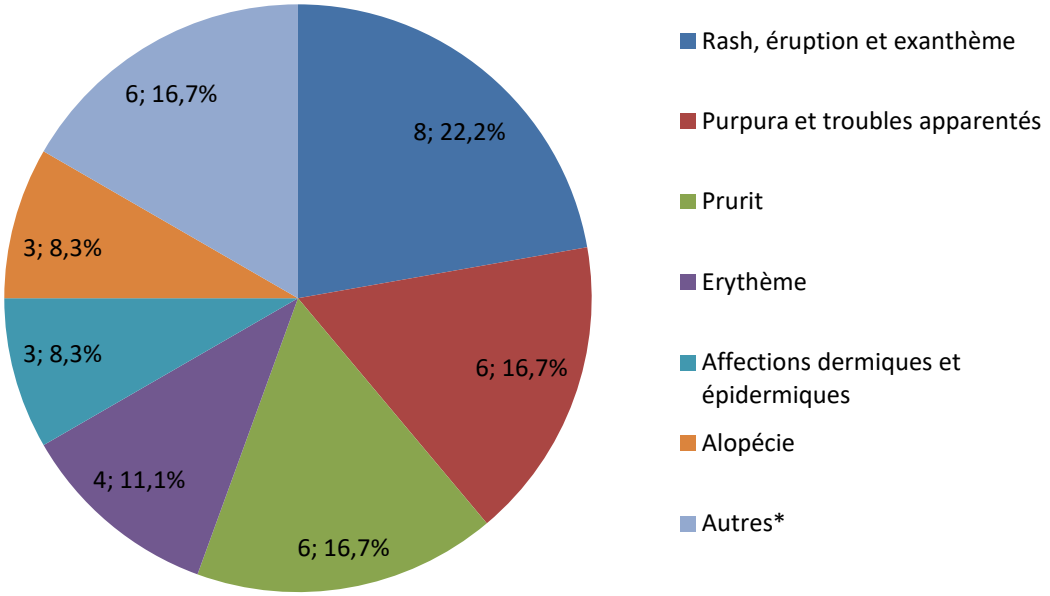
* «Affections exfoliatrices », « Affections des glandes suddorales, apocrines et écrines », « Tumeurs malignes et non précisées de la peau », « affections pré-néoplasiques de la peau », « angiooèdme » et « prurit »

Figure 19 : Répartition des effets indésirables cutanés liés au Stivarga® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0).

3.4.3.3. Imbruvica®

Les effets indésirables cutanés les plus fréquemment associés à la prise de l'Imbruvica®sont ceux appartenant aux **groupes « rash, éruption et exanthème »** (n= 8 ; 22.2%), **« purpura et troubles apparentés »** (n= 6 ; 16.7%) et **« prurit »** (n= 6 ; 16.7%). Le premier groupe correspond à des éruptions cutanées (n= 3 ; 37,5%), des rashs maculopapuleux (n= 2 ; 25%), des rashs maculeux (n= 1 ; 12.5%) et des rashs papuleux (n= 2 ; 25%). Le second groupe est représenté à proportion égale par des purpuras, des ecchymoses et des pétéchies.

La figure 20 représente la répartition des effets indésirables associés à l'Imbruvica® par terme HLT. La part « autres » correspond aux termes HLT survenant dans moins de 3% des cas.



* « Affections exfoliatrice », « affections bulleuses », « ulcérations cutanées et du tissu sous-cutané », « urticaires », « vascularites », « hémorragie de la peau »

Figure 20 : Répartition des effets indésirables cutanés liés à l'imbruvica® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0).

3.4.3.4. Tafinlar®

Les effets indésirables cutanés les plus courants rapportés avec le Tafinlar®, sont les **« hyperkératoses »** (n= 4 ; 26.7%) et les **« rashs, éruptions et exanthèmes»** (n= 3 ; 20%). Le premier terme HLT est représenté exclusivement par des hyperkératoses palmo-plantaire et le second par deux rash maculopapuleux (66.7%) et un exanthème (33.3%) (Figure 21).

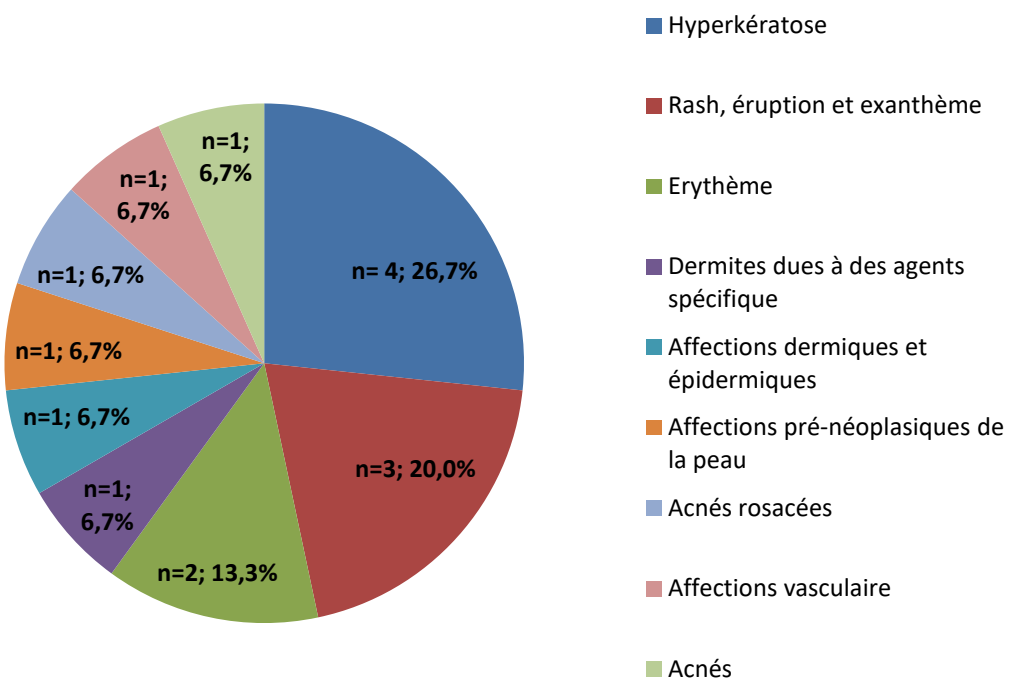


Figure 21 : Répartition des effets indésirables cutanés liés au Tafinlar® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0).

3.4.3.5. Zydelig®

Le groupe le plus largement représenté parmi les effets indésirables cutanés notifiés avec le Zydelig®, comme IPK suspect, est le groupe **« rash, éruption et exanthème »,** avec 44.4% (n= 8) du total des effets indésirables rapportés pour ce produit. Il comprend 3 éruptions cutanées (37.5%), 1 éruption faciale (1; 12.5%), 1 rash maculopapuleux (1; 12.5%), 1 rash maculeux (1; 12.5%), 1 érythème morbilliforme (1; 12.5%) et 1 éruption vésiculaire (1; 12.5%). Le second groupe d'effets indésirables le plus fréquent est le groupe « dermites dues à des agents spécifiques » avec deux cas de DRESS (66.7%) et un cas de syndrome main-pied (33.3%) (Figure 22).

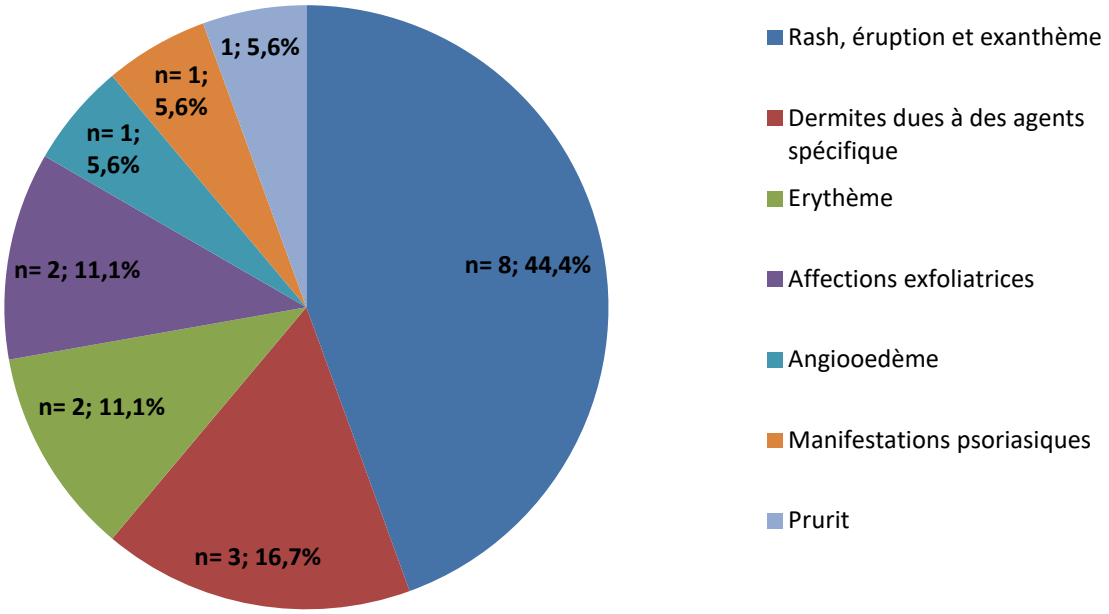


Figure 22 : Répartition des effets indésirables cutanés liés au Zydelig® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0).

3.4.3.6. Association concomitante du Zelboraf® et du Cotellic®

Les affections cutanées les plus couramment rapportées sont celles appartenant au groupe **« dermites dues à des agents spécifiques»** (n= 6 ; 46.2%) avec 3 cas de DRESS et 3 cas de toxidermie pour les cas notifiés avec la prise d'un traitement associant le Zelboraf® et le Cotellic®. Les **« rash, éruption et exanthème »** arrivent en deuxième position (n=2 ; 15.4%) avec deux cas d'exanthème (Figure 23).

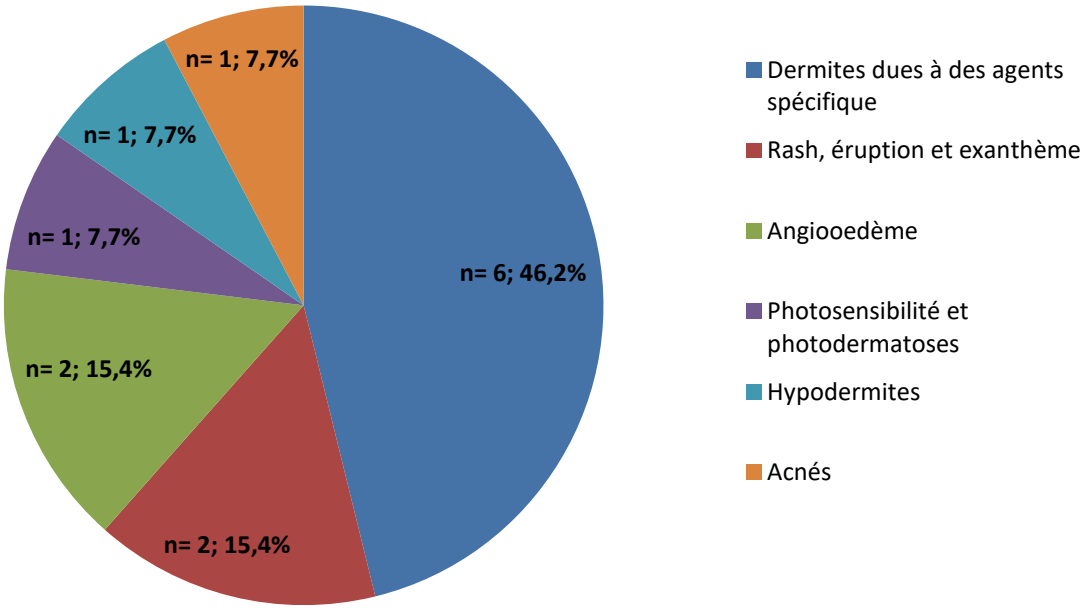


Figure 23 : Répartition des effets indésirables cutanés liés à l'association Cotellic® et Zelboraf® par terme HLT selon l'arborescence du dictionnaire MedDRA (version V20.0).

3.4.3.7. Bosulif®

Pour le Bosulif®, dix effets indésirables cutanés appartenant chacun à un terme HLT différents ont été décrits. Les termes HLT et les termes LLT correspondants sont représentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Effets indésirables cutanés associés à la prise du Bosulif® : Termes HLT et termes LLT correspondants

Termes HLT	Termes LLT
Rash, éruption et exanthème	Rash maculopapuleux
Érythème	Érythème facial
Affections exfoliatrices	Érythrodermie
Photosensibilité et photodermatoses	Réaction de photosensibilité
Dermites dues à des agents spécifiques	Toxidermie
Angiooedème	Œdème du visage
Ulcérations cutanées et du tissu sous cutané	Ulcération cutanée
Affections vasomotrices de la peau	livedo réticulaire
Vasoconstriction périphérique, nécrose et insuffisance circulatoire	gangrène sèche
Acnés	Acné

Trois de ces effets indésirables ont été à l'origine d'une incapacité ou invalidité. En effet, malgré une évolution favorable, ces effets ont entrainé des séquelles. Il s'agit d'une femme de 65 ans traité par Bosulif® à la posologie de 500 mg par jour pour une LMC ayant présenté un livedo réticulaire des membres inférieurs avec des ulcérations cutanées. Ce tableau s'est progressivement aggravé conduisant à une gangrène sèche de deux orteils imposant une amputation.

3.4.3.8. Giotrif®, Jakavi®, Xalkori®, Inlyta®, Caprelsa®, Iclusig®, Zykadia®

Les effets indésirables cutanés des IPK suspectés pour lesquels le nombre d'effets indésirables cutanés notifiés est inférieur à 10 sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Répartition des termes HLT et LLT correspondants pour chaque IPK ayant moins de 10 effets indésirables notifiés

IPK	Termes HLT	Nombre de cas	%	Termes LLT
Giotrif® (afatinib)	Alopécie	2	25,0%	Chute de cheveux Alopécie
	Acné	2	25,0%	Acné Dermatite acnéiforme
	Dermites dues à des agents spécifiques	1	12,5%	Syndrome main-pied
	Affections dermiques et épidermiques	1	12,5%	Xérose
	infections des structures de la peau et du tissu mou	1	12,5%	Paronychie
	Prurit	1	12,5%	Prurit
Jakavi® (ruxolitinib)	Affections pré-néoplasiques de la peau	2	28,6%	Kératose actinique
	Dermites dues à des agents spécifiques	1	14,3%	Toxidermie
	Tumeurs malignes et non précisées de la peau	1	14,3%	Carcinome épidermoïde
	Alopécie	1	14,3%	Perte de cheveux
	Affection des ongles et du lit unguéal	1	14,3%	Ongles cassants
	Acné	1	14,3%	Éruption acnéiforme

Xalkori® (crizotinib)	Erythème	2	33,3%	Érythème Rash érythémateux
	Rash, éruption et exanthème	1	16,7%	Éruption cutanée
	Affections exfoliatrices	1	16,7%	Éruption squameuse
	Photosensibilité et photodermatoses	1	16,7%	Réaction de photosensibilité
	Affections dermiques et épidermique	1	16,7%	Sécheresse cutanée
Inlyta® (axitinib)	Prurit	2	33,3%	Prurit généralisé
	Rash, éruption et exanthème	1	16,7%	Éruption cutanée
	Dermites dues à des agents spécifiques	1	16,7%	Syndrome main-pied
	Angiooedème	1	16,7%	Œdème du visage
	Ulcération cutanée et du tissu sous cutané	1	16,7%	Ulcération cutanée
Caprelsa® (vandétanib)	Photosensibilité et photodermatoses	1	33,3%	Réaction phototoxique
	Affections dermiques et épidermiques	1	33,3%	Croûtes
	Ulcération cutanée et du tissu sous cutané	1	33,3%	Ulcération cutanée
Iclusig® (ponatinib)	Erythème	1	50,0%	Rash érythémateux
	Affections exfoliatrices	1	50,0%	Érythrodermie
Zykadia® (Céritinib)	Urticaire	1	100,0%	Vascularite urticarienne

3.4.3.9. Cas particuliers : effets cutanés associés à la prise du Zelboraf® et du Tafinlar®

Quelques fiches denses (n= 3) rapportent des troubles cutanés associés à la prise successive du Zelboraf® et du Tafinlar® en médicaments suspects. Une première fiche dense comporte deux termes LLT appartenant au terme HLT « rash, éruption et exanthème », il s'agit d'un patient ayant développé un rash maculopapuleux avec hyperthermie avec le Zelboraf® pour lequel un « switch » avec le Tafinlar®, après régression, a entrainé une récidive d'un rash avec hyperthermie. La seconde fiche dense présente deux termes LLT appartenant à deux groupes HLT différents, « acnés » et « hyperkératose », il s'agit d'un patient ayant présenté une dermatite acnéiforme et une kératose (pilaire) avec le Zelboraf® pour lesquels un switch avec le Tafinlar® n'a pas permis l'amélioration et au contraire a aggravé l'éruption

acnéiforme. Enfin la dernière fiche dense présente trois termes LLT appartenant à 3 groupes HLT différents ; « Photosensibilité et photodermatoses », « Hyperkératose » et « Érythème », il s'agit d'un patient ayant présenté une réaction de photosensibilité et une kératose (pilaire) avec le Zelboraf®. Le traitement a été arrêté en raison d'une dysphagie et 9 jours après son arrêt et l'introduction de Tafinlar® est apparue une éruption érythémateuse. Nous n'avons pas d'informations quant à l'évolution de la réaction de photosensibilité et de la kératose.

3.4.3.10. Délai d'apparition des effets indésirables cutanés et du tissu sous-cutané

Le délai d'apparition de chaque effet indésirable correspond au temps écoulé entre l'instauration du traitement et l'apparition de l'effet indésirable. Comme expliqué dans la méthodologie, les délais d'apparition ne sont pas souvent précis. C'est pourquoi lorsque nous ne disposions pas du délai exact, le délai le plus long possible a été retenu et l'effet indésirable a été classé dans la catégorie « inférieur ou égal au délai le plus long possible ». De ce fait, un effet indésirable classé dans la catégorie « ≤ 2 mois » peut avoir eu lieu en réalité dans un délai « ≤ 30 jours », c'est pourquoi les effectifs cumulés croissants seront utilisés pour cette analyse. Sur les 423 effets indésirables, le délai d'apparition a pu être établi pour 410 (96.9%). Pour les autres, le délai était inconnu ou non applicable (cf méthodologie). Le tableau 7 représente les effectifs cumulés croissants des effets indésirables selon leurs délais d'apparition.

Tableau 7 : Délai d'apparition des effets indésirables

Délai	Effectifs cumulés croissants	Pourcentage
≤ 15j	182	44,4%
≤ 30j	244	59,5%
≤ 2 mois	303	73.9%
≤ 4 mois	360	87.8%
≤ 6 mois	378	92,2%
≤ 1 an	400	97,6%
≤ 3 ans	410	100,0%

Nous constatons que les effets indésirables cutanés ou du tissu sous cutané se produisent rapidement après l'instauration du traitement. En effet, sur les 410 effets indésirables pour lesquels le délai d'apparition était indiqué, 44.4% (n=182) sont survenus dans les 15 jours qui ont suivi l'instauration du traitement et 73.9% (n=303) sont survenus dans les 2 mois qui ont suivi l'instauration du traitement. En ce qui concerne le groupe correspondant au terme HLT le plus représenté « éruption, rash et exanthème », les délais d'apparition étaient connus pour tous : 66 effets indésirables sur 98, soit 67.3%, sont survenus dans un délai inférieur ou égal à 15 jours et 78, soit 79,6%, sont apparus dans un délai inférieur ou égal à 30 jours. Enfin, concernant l'IPK le plus représenté dans notre étude, le Zelboraf®, parmi les 249 effets indésirables associés à ce médicament®, le délai était connu pour 245 d'entre eux. Parmi ces derniers 50.6%% (n=124) sont apparu dans les 15 jours et 68,1% (n=167) sont apparus dans les 30 jours suivant l'initiation du Zelboraf®.

Les effets indésirables qui se sont produits tardivement, plus d'un an après l'instauration du traitement sont les suivants :

- un cas d'irritation des paupières (13 mois)
- un cas d'ulcération cutanée (2 ans)
- un cas de croûtes (2 ans)
- un cas de desquamation (15 mois)
- Deux cas de syndrome mains-pieds (respectivement 460 jours et 606 jours)
- un cas d'hyperkératose palmo-plantaire (19 mois)
- un cas de mélanome (16 mois)
- un cas d'éruption bulleuse (22 mois)
- un cas de réaction cutanée localisée (19 mois)

3.4.4. Évolution des effets indésirables rapportés

Sur les 423 effets indésirables étudiés, l'évolution a été favorable pour 213 soit la moitié des cas (50.4%). La figure 24 représente la répartition des effets indésirables selon leur évolution.

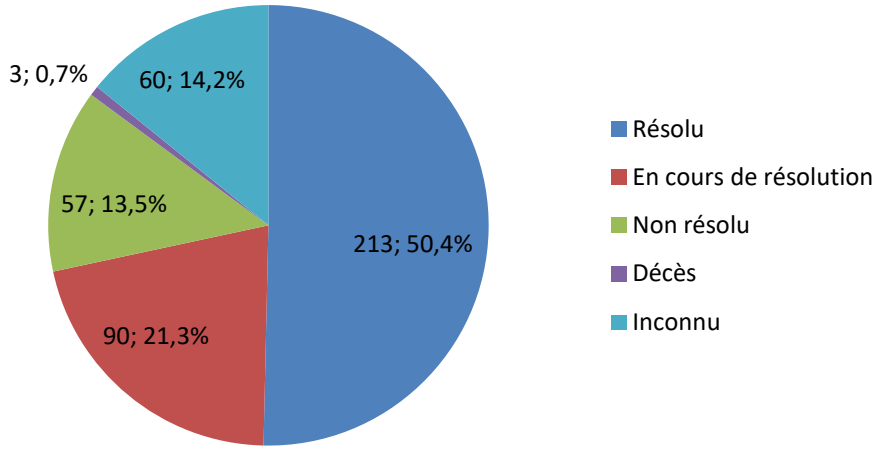


Figure 24 : Évolution des effets indésirables cutanés rapportés selon le SOC « affections de la peau et du tissu sous cutané » associés à la prise d'un IPK sous surveillance renforcée.

Parmi les effets indésirables dont l'issue a été favorable, dix sont associés à des séquelles, dont la nature n'est pas toujours renseignée. Parmi eux, on note trois effets indésirables notifiés sous le même cas et associés à la prise de Bosulif®, il s'agit d'un livédo réticulaire associé à des ulcérations cutanées des membres inférieurs et à une gangrène sèche de deux orteils ayant conduit à leurs amputations, déjà évoquée précedemment. On retrouve également un cas de réaction phototoxique avec brûlures étendues très importantes faisant suite à la prise de Zelboraf® et des séances répétées de radiothérapie ainsi qu'un cas survenu sous Imbruvica® regroupant une érythrodermie et un prurit ayant aboutit à une phase séquellaire avec xérose. En outre, une éruption érythémateuse sous Zydelig® a laissé des tâches brunâtres après guérison. Une éruption varicelliforme de Kaposi sous Zelboraf® a cicatrisé de manière un peu hypertrophique. Enfin un cas regroupant une irritation cutanée et un carcinome épidermoïde traités par exérèse ont tous deux entrainés des séquelles, de nature inconnue.

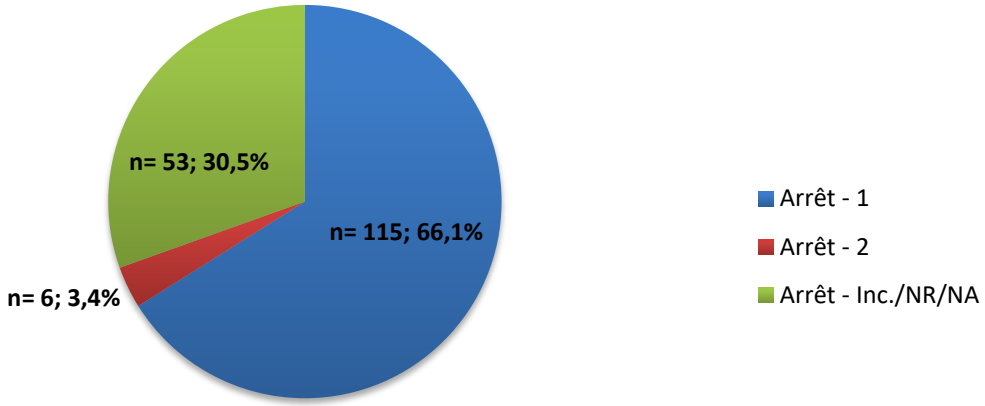
L'évolution a conduit au décès, pour un cas rapporté sous Zydelig® regroupant plusieurs effets indésirables cutanés ou du tissu sous cutané. Les effets notifiés associaient un rash maculopapuleux, une éruption vésiculaire et un œdème du visage ainsi qu'une insuffisance respiratoire, un épisode hypotensif et un arrêt cardiaque. Les médecins ont conclu à un choc anaphylactique avec défaillance multiviscérale réfractaire à tout traitement. Ce cas a été détaillé dans la partie « gravité des cas » (1.4).

3.4.5. Arrêt, diminution ou poursuite des traitements

Parmi les 276 fiches denses retenues, 174 arrêts (63%), 56 poursuites de traitement à dose inchangée (20.3%) et 25 diminutions de posologie (9.1%) ont été constatés. Il s'agit des informations notées dans la case « déchallenge» de chaque fiche dense. L'information était inconnue ou non applicable (cf. méthodologie) dans 21 cas (7.6%). Généralement les affections cutanées étaient responsables ou pouvaient contribuées, avec d'autres effets indésirables appartenant à des SOC différents, à ces modifications thérapeutiques. Cependant, les arrêts ou diminution n'avait parfois pas de lien avec les effets indésirables du SOC « affection de la peau et du tissu sous cutané ». Ils étaient liés à des effets indésirables appartenant à d'autres SOC, à un échappement thérapeutique ou à une fenêtre thérapeutique pour permettre une radiothérapie.

L'évolution des effets indésirables suite à l'arrêt du traitement, la diminution de posologie de celui-ci et la poursuite du traitement sont respectivement représentées dans les figures 25 à 27. L'analyse a été faite à partir des 276 fiches denses.

Les arrêts et les diminutions de posologie sont associés à une amélioration des effets indésirables dans respectivement 66.1% (n=115) et 64% (n=16). Les arrêts et les diminutions de posologie sans améliorations sont minoritaires, respectivement 3.4% (n=6) et 8% (n=2). Cependant, pour une part non négligeable de fiches denses, respectivement 30.5% (n=53) et 28% (n=7), l'évolution suite à ces modifications était inconnue, non renseignée ou non applicable.



.

Figure 25 : Évolution des effets indésirables cutanés rapportés selon le SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » associés à la prise d'un IPK sous surveillance renforcée, suite à l'arrêt du traitement

Arrêt-1 : arrêt avec nette amélioration ; Arrêt-2: arrêt sans amélioration;
Arrêt-Inc./NA/NR: arrêt sans information sur l'évolution, non renseignée ou non applicable

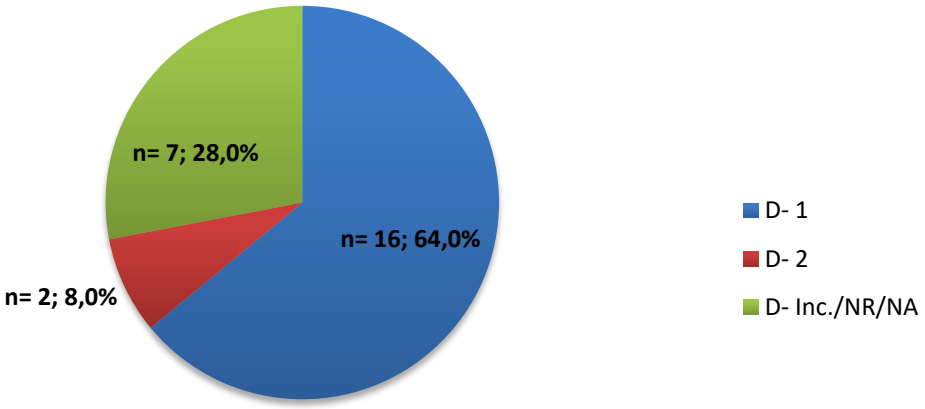


Figure 26 : Évolution des effets indésirables cutanés rapportés selon le SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » associés à la prise d'un IPK sous surveillance renforcée suite à la diminution de la posologie

D-1 : dose réduite avec nette amélioration ; D-2: dose réduite sans amélioration;
D-Inc./NA/NR: dose réduite sans information sur l'évolution, non renseignée ou non applicable

Concernant les poursuites de traitement à dose inchangée, l'évolution faisant suite à celle-ci, était inconnue, non applicable ou non renseignée dans la majorité des cas (n=35; 62.5%). Toutefois, nous constatons dans 16.1% des cas (n=9), une amélioration des effets indésirables malgré l'absence de modifications thérapeutiques. Les effets indésirables cutanés ou du tissu sous cutané correspondants sont au nombre de 10. Ces effets indésirables appartiennent principalement aux SOC «rash, éruption et exanthème » (n=3 ; 30%), « acnés » (n=2 ; 20%) et « photosensibilité et photodermatoses » (n=2 ; 20%). Un traitement symptomatique était généralement entrepris, il s'agissait notamment de dermocorticoïdes associés ou non à des émollients pour les SOC « rash, éruption et exanthème » et « photosensibilité et photodermatoses » et de traitements antibiotiques oraux ou locaux pour le SOC «acnés ».

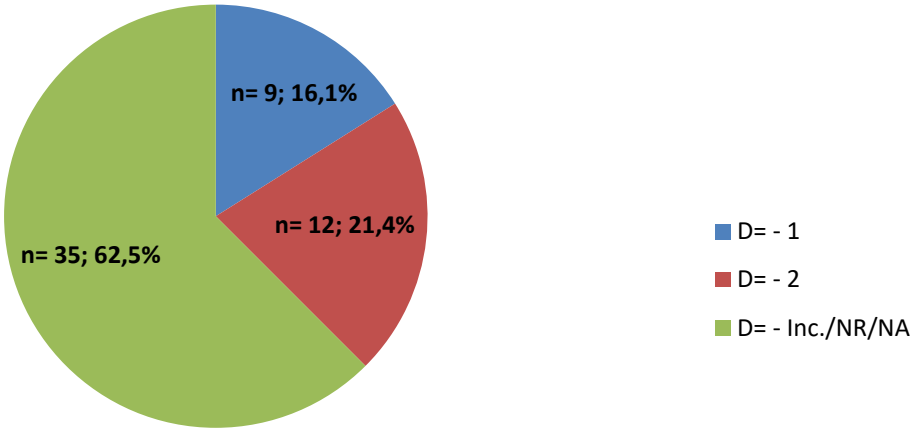


Figure 27 : Évolution des effets indésirables cutanés rapportés selon le SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » associés à la prise d'un IPK sous surveillance renforcée suite à la poursuite du traitement à la même posologie

D= - 1: dosage inchangé avec nette amélioration; D= - 2: dosage inchangé sans amélioration;
D= - Inc./NA/NR : dosage inchangé sans information sur l'évolution, non renseignée ou non applicable

3.4.6. Effets indésirables non décrits dans le RCP

Parmi les effets indésirables rapportés, 23,6% (n=100) n'était pas rapporté dans les RCP respectifs. Ce pourcentage n'inclus pas un cas de dermatite acnéiforme rapporté associé à la prise du Zelboraf® suivi du Tafinlar®, non décrit dans le RCP du Zelboraf® mais décrit dans celui du Tafinlar®. Les IPK pour lesquels le pourcentage d'effet indésirables non décrits dans les RCP respectifs est le plus important sont les suivants : Jakavi® (100%, n= 7); Zykadia®(100%, n=1); Caprelsa® (66.7%, n=2); Xalkori® (50%, n=3) et Imbruvica® (50%, n = 18). La proportion d'effets indésirables non décrits ainsi que les termes LLT correspondant sont représenté par IPK dans le tableau 8.

Tableau 8 : Pourcentage d'effets indésirables non décrits dans le RCP par IPK et termes LLT correspondants.

Spécialités	Pourcentage des effets indésirables non décrits dans le RCP	Termes LLT correspondants
Zykadia®	**100,0% (n=1)**	Vascularite urticarienne (n=1)
Jakavi®	**100% (n=7)**	Kératose actinique (n=2), Éruption acnéiforme (n=1), Perte de cheveux (n=1), Ongles cassants (n=1), Toxidermie (n=1), carcinome épidermoïde (n=1)
Caprelsa®	**66,7% (n=2)**	Ulcération cutanée (n=1), Croûtes (n=1)
Xalkori®	**50,0% (n=3)**	Sécheresse cutanée (n=1), Éruption squameuse (n=1), Réaction de photosensibilité (n=1)
Imbruvica®	**50% (n=18)**	Prurit (n=6), Alopécie (n=3), Vascularite leucocytoclasique (n=1), Fissures cutanées (n=1), Érythrodermie (n=1), Crôutes (n=1), Ulcération cutanée (n=1), Affection du cuir chevelu (n=1), Dermite bulleuse (n=1), purpura (n=1), hématome de la paupière (n=1)
Bosulif®	**40,0% (n=4)**	Livedo réticulaire (n=1), ulcération cutanée (n=1), gangrène sèche (n=1), réaction de photosensibilité (n=1)
Zydelig®	**33,3% (n=6)**	DRESS (n=2), Éruption psoriasiforme (n=1), syndrome des mains et des pieds (n=1), Éruption vésiculaire (n=1), Œdème du visage (n=1)
Inlyta®	**33,3% (n=2)**	Ulcération cutanée (n=1), Œdème du visage (n=1)
Giotrif®	**25,0% (n=2)**	Chute de cheveux (n=1), Alopécie (n=1)

Zelboraf®	**17,3% (n=43)**	Érythrodermie (n=8), Œdème du visage (n=4), œdème des lèvres et du visage (n=1), Éruption acnéiforme (n=2), Acné caractérisé par des lésions folliculaire (n=1), Acné (n=1), Eczéma (n=1), Réaction eczémateuse généralisée (n=1), Éruption bulleuse/érythème bulleux (n=4), Rash pustuleux (n=2), Pustules (n=1), éruption vésiculaire (n=2), EPAG (n=2), Syringométaplasie écrine épidermoïde (n=1), Éruption varicelliforme de Kaposi (n=1), pigmentation cutanée (n=1), Ecchymose de la jambe (n=1), purpura (n=1), Texture anormale des cheveux (n=1), Hypersensibilité retardée (n=1), Irritation cutanée (n=1), Irritation des paupières (n=1), érythrose (n=1), Pelade (n=1), Acantholyse (n=1), Croûtes (n=1)
Zelboraf® et Cotellic®	**38.5% (n=5)**	DRESS (n=3), Acné (n=1), Œdème du visage (n=2)
Stivarga®	**14,3% (n=6)**	Sueurs nocturnes (n=1), Hyperkératose palmoplantaire (n=1), Hyperkératose (n=1), kératose actinique (n=1), œdème du visage (n=1), affection du cuir chevelu (n=1)
Tafinlar®	**6,7% (n=1)**	Rosacé (n=1)
Iclusig®	**0,0% (n=0)**	/

3.4.7. Analyse des DRESS

3.4.7.1. Définition

Le syndrome DRESS « drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms » ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques est une toxidermie rare mais grave, avec une mortalité estimé entre 2 et 10%, associant des manifestations cutanées et une atteinte systémique. (64) Le tableau clinique est caractérisé par la présence d'une éruption généralement maculopapuleuse prurigineuse souvent associée à un œdème du visage, touchant classiquement plus de 50% de la surface corporelle et pouvant évoluer vers une érythrodermie (> 90% de la surface corporelle). Ce rash peut être associé à une desquamation, une infiltration cutanée, des pustules, un purpura et rarement à des lésions vésiculo-bulleuses. Une atteinte des muqueuses peut être présente et prend fréquemment la forme d'une chéilite. L'atteinte viscérale concerne un ou plusieurs organes et fait toute la gravité du DRESS. Elle touche majoritairement le foie (80%), le rein est la seconde atteinte d'organe la plus fréquente. Le DRESS est également caractérisé par une fièvre élevée, une hyperéosinophilie, une polyadénopathie et la

présence de lymphocytes atypiques. Le délai d'apparition habituel est de 2 à 6 semaines (voire 8 semaines) et la persistance des symptômes associés peut être observée même après l'arrêt du médicament. (65) (66)

3.4.7.2. Scores RegiSCAR

Le diagnostic de DRESS est parfois difficile à établir. Cela vient notamment du fait que tous les symptômes précédemment cités ne sont pas toujours présents au début du diagnostic et peuvent apparaître les jours suivants. Comme expliquer dans la partie « matériel et méthodes », le score RegiSCAR évaluant la probabilité d'un DRESS a été calculé pour l'ensemble des DRESS ou SHM rapportés. De plus, afin de s'assurer qu'on ne soit pas passé à côté d'un diagnostic de DRESS, les scores RegiSCAR ont été calculés pour les effets indésirables se rapportant à un érythème, un rash, une éruption ou un exanthème (hormis un cas de rash maculo-papuleux s'intégrant dans le cadre d'un syndrome de Lyell) ainsi que pour les érythrodermies et les toxidermies.

L'ensemble des syndromes DRESS ou SHM décrits dans le résumé des cas ainsi que les effets indésirables précédemment cités pour lesquels les scores calculés étaient supérieurs à 2 sont présentés dans le tableau 9, ils sont mis en parallèle, lorsque l'information était disponible, avec les scores indiqués dans le commentaire des fiches denses. Pour deux cas associés au Zelboraf®, les scores calculés étaient inférieurs à 2, cependant dans le commentaire des fiches denses correspondantes un score égal à 2 était retrouvé, ils ont donc été inclus car un manque d'information est probablement responsable de cette divergence. Au total, on compte 32 syndromes DRESS potentiels, 20 associés à la prise de Zelboraf® (62.5%), 6 associés à la prise de Zelboraf® et Cotellic® (18.7%), 3 associés au Zydelig® (9.4%) , 1 associé au Bosulif® (3.1%), 1 associé au Stivarga® (3.1%) et 1 associé à l'Inlyta® (3.1%).

Tableau 9 : Scores RegiSCAR calculés/Scores indiqués sur fiches denses

N° fiches	Termes LTT cutanés	IPK	Scores calculés	Scores fiches denses
PV20140090 (0)	SHM[1]	Zelboraf®	5	5
LY20151272 (0)	DRESS	Zelboraf®	5	6
GR20140821 (0)	DRESS ou HR[2]	Zelboraf®	5	NR[3]
MA20131204 (0)	DRESS	Zelboraf®	4	4 à 5
NY20131444 (1)	DRESS	Zelboraf®	4	NR
PV20120252 (0)	Rash papuleux Hyperkératose folliculaire	Zelboraf®	4	NR
PS20130436 (0)	Érythrodermie	Zelboraf®	3	NR
AN20140794(2)	Érythrodermie	Zelboraf®	3	3
PP20140215 (1)	DRESS	Zelboraf®	3	5
PV20130405 (0)	SHM	Zelboraf®	3	5
RN20151469 (0)	DRESS	Zelboraf®	3	NR
DJ20121214 (0)	Rash maculopapuleux	Zelboraf®	2	NR
BX20121328 (0)	DRESS	Zelboraf®	2	NR
GR20150228 (0)	DRESS	Zelboraf®	2	NR
T020131928 (1)	DRESS	Zelboraf®	2	NR
NC20120360 (0)	Éruption	Zelboraf®	2	NR
MP20131210 (1)	Éruption morbilliforme	Zelboraf®	2	NR
T020141680 (0)	DRESS	Zelboraf®	2	NR
AN20140736 (4)	Exanthème maculopapulaire Érythème	Zelboraf®	1	2
LY20130254 (0)	Érythème généralisé	Zelboraf®	1	2
LY20151264 (1)	DRESS	Zelboraf® + Cotellic®	5	4

SE20160058 (1)	DRESS	Zelboraf® + Cotellic®	4	NR
NT20160565 (0)	Toxidermie	Zelboraf® + Cotellic®	4	NR
T020160847 (1)	Exanthème généralisé Œdème de la face	Zelboraf®+ Cotellic®	3	NR
TO20160975 (0)	DRESS	Zelboraf® + Cotellic®	2	4
PA20150672 (0)	Toxidermie Œdème du visage	Zelboraf® + Cotellic®	2	NR
MP20150707 (0)	DRESS	Zydélig®	3	NR
RN20151311 (0)	DRESS	Zydelig®	2	NR
PO20160272 (1)	Érythrodermie	Zydelig®	3	Suspicion
TO20141437 (0)	Toxidermie	Bosulif®	2	Suspicion
PC20150724 (0)	Exanthème maculopapulaire	Stivarga®	2	Suspicion
PA20160170 (0)	Éruption cutanée Œdème du visage	Inlyta®	2	NR

1 : Syndrome d'Hypersensibilité Médicamenteuse (SHM) ; 2 : Hypersensibilité Retardée (HR) ; 3 : Non Renseignée (NR)

3.4.7.3. Indications des IPK suspects

Parmi les cas associés au Zelboraf, les patients étaient traités pour un mélanome métastatique dans 90% (n=18). Deux autres patients ont reçu ce traitement pour une maladie d'Erdheim-Chester et une histiocytose mixte, indications hors AMM. Pour le Zydelig®, un patient était traité pour une LLC conformément à l'AMM et deux autres étaient traités pour des pathologies hors AMM : un lymphome B diffus à grandes cellules et un lymphome de la zone marginale. Enfin, pour les cas survenus associés à la prise du Bosulif®, de l'Inlyta®, du Stivarga® ou de l'association Zelboraf®/Cotellic®, les patients étaient traités pour des maladies rentrant dans le cadre de l'AMM ; respectivement, une LMC, un cancer du rein avancé, un cancer colorectal et des mélanomes métastatiques.

3.4.7.4. Posologies des IPK suspects

Les posologies étaient généralement de 1920 mg par jour pour les cas associés au Zelboraf® (n=16 ; 80,0%), conformément aux recommandations du RCP. Un patient était traité par 960 mg par jour dans le cadre d'une histiocytose mixte (n=1 ; 5,0%) et pour les trois autres patients restant, la posologie prescrite était inconnue. Pour le cas associé au Bosulif®, ce dernier était prescrit à la dose de 400 mg par jour, posologie inférieure à la dose recommandée de 500 mg par jour. Enfin pour les cas associés à la prise du Zydelig®, de l'Inlyta®, du Stivarga® ou de l'association Zelboraf®/Cotellic®, les posologies lorsqu'elles étaient connues étaient conformes aux recommandations du RCP.

3.4.7.5. Autres médicaments suspects

Parmi les 32 cas de syndromes DRESS, 28 (87.5%) ne présentaient aucun autre médicament suspect. Pour les 4 autres cas (12.5%), d'autres médicaments étaient suspectés. Deux cas associés au Zydelig® présentaient de nombreux autres médicaments suspects. Il s'agissait pour le premier du Revlimid®, du Bactrim®, de l'inexium® et du Zelitrex® et pour le second cas du Zythromax®, du Privigen®, du Néo-codion®, du Josir®, de l'Avodart®, du Spasfon®, du lopéramide, de la desloratadine et des compléments alimentaires. L'ibuprofène était aussi suspecté pour un syndrome DRESS associé au Zelboraf® et le candesartan pour un cas associé à l'association Zelboraf®/Cotellic®. Enfin, un cas de syndrome DRESS associé à l'Inlyta® présentait l'énalapril comme autre médicament suspect.

3.4.7.6. Gravité et évolution

Les cas ont été considérés comme grave avec hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation dans 96,9% des cas (n= 31). Seulement un cas a été déclaré « non grave » (n=1 ; 3.1 %).

L'évolution était favorable dans 40,6% des cas (n=13) et en cours de résolution dans 53.1 % des cas (n=17). Deux cas associés à la prise de Zelboraf®, dont un syndrome DRESS bulleux, n'était pas encore rétablis (n=2 ; 6.2%) .

3.4.7.7. Délai d'apparition

Les syndromes DRESS associés à la prise de Zelboraf® sont apparus en moyenne 19 jours après l'introduction du médicament ([écart-type : σ=15). Le délai d'apparition le plus court était de 3 jours et le plus long de 55 jours. Les trois cas de syndrome DRESS associés au Zydelig® se sont manifestés respectivement ; 12 jours, 161 jours et 14 mois après l'instauration du traitement. Les cas associés à la prise du Bosulif®, de l'Inlyta® et du Stivarga® se sont produits respectivement dans un délai de 22 jours, 65 jours et 10 jours. Pour les cas présentant le Zelboraf® et Cotellic® comme médicaments suspects, ces deux médicaments étaient introduits en même temps dans 83,3% des cas (n=5) et le délai d'apparition moyen pour ces cas était de 8 jours (écart-type : σ=4) avec des extrêmes allant de 1 jours à 11 jours. Pour l'autre cas associé à la prise du Zelboraf® suivi du Cotellic® associé (n=1 ; 20%), le syndrome DRESS est apparu 31 jours après l'introduction du Zelboraf® et 3 jours après l'introduction du Cotellic®.

3.4.7.8. Manifestations cliniques

Parmi les 32 patients ayant développé un syndrome DRESS, 40.6% (n= 13) présentaient une fièvre ≥ 38.5°C, 18.7% (n=6) des polyadénopathies, 15.6% (n=5) des lymphocytes atypiques, 71.9% (n=23) une hyperéosinophilie avec des taux compris entre 700 et 1499 par µL pour 56.5% des cas (n=13) et un taux supérieur ou égal à 1500 par µL pour 43,5% des cas (n=10). En outre, 87.5% des patients ont développé un rash couvrant plus de 50% de la surface corporelle (n= 28) et 81.2% (n=26) ont développé au moins une atteinte viscérale. Elle touchait un organe dans 57.7% des cas (n=15) et deux organes dans 42.3% des cas (n=11). L'organe le plus souvent touché était le foie (n=18 ; 69.2%) suivi du rein (n=12 ; 46,2%). Les atteintes cardiaques (n=1 ; 3.8%), pulmonaires (n=1 ; 3.8%), musculaires (rhabdomyolyse) (n=1 ; 3.8%) et gastro-intestinales (colite) (n=1 ; 3.8%) sont plus rares. Un syndrome d'activation macrophagique était également décrit pour un cas (n=1;3.8%) et un potentiel syndrome d'activation macrophagique était évoqué, sans affirmation, pour trois autres.

Par ailleurs, une ou plusieurs atteintes muqueuses ont été observées chez 31.2% des patients (n=10). Parmi ces cas, les lèvres étaient le plus souvent touchées (n=7 ; 70%) suivi de la muqueuse buccale (n=4 ; 40%), de la muqueuse oculaire (n=3, 30%) et de la muqueuse génitale (n=2 ; 20%).

Enfin, une ou plusieurs réactivations virales ont été constatées chez deux patients (6.2%). Le premier patient était traité par l'association Zelboraf®/Cotellic® et a présenté une réactivation du Virus Epstein-Barr (EBV) et le second patient était traité par Zelboraf® et présentait une charge virale EBV moyenne (PCR : 3.27 log copie/ml) ainsi qu'une charge virale de Cytomégalovirus (CMV) faible (2.94 log copie/ml).

3.4.7.9. Prise en charge

Les IPK suspectés ont été systématiquement arrêtés sauf pour un cas associé au Zelboraf® pour lequel le traitement a été poursuivi à la même posologie, suivie d'une amélioration observée sous Diprosone® (bétaméthasone) et Dexeryl®. Pour les autres cas, l'arrêt a entraîné une amélioration des symptômes dans 68,7% des cas (n= 22), une absence d'amélioration dans 3.1% des cas (n=1) et était inconnue ou non renseignée pour les autres.

Les traitements médicamenteux mis en place étaient principalement des corticoïdes, généralement par voie cutanée ou par voie orale et un cas a nécessité une corticothérapie par voie intraveineuse. Des antihistaminiques, des antalgiques et des émollients ainsi que des bains de bouches au bicarbonate ont aussi été prescrits pour quelques patients. Enfin, le DRESS bulleux s'étant compliqué secondairement d'un choc septique (Pseudomonas et Entérobacter Cloacae) avec syndrome de détresse respiratoire aigue à probable point de départ cutanée, il a nécessité un traitement antibiotique.

Seulement deux reprises de traitement ont été mentionnées. L'une concernait le Zelboraf® et le Cotellic® mais nous n'avions pas l'information quant à une éventuelle récidive suite à la reprise du traitement et l'autre concernait le Stivarga® pour lequel la reprise à une posologie diminuée (40 mg par jour) sous couvert d'une corticothérapie n'a pas entrainé de récidive. Pour les autres cas, aucune reprise de traitement n'était mentionnée. Le nouveau traitement instauré était décrit pour 8 cas associés au Zelboraf®. Il s'agissait du Tafinlar® (n=5 ; 62,5%), de l'Opdivo® (nivolumab) (n=2 ; 25%) ou d'une chimiothérapie classique (n=1 ; 12.5%). Il était également indiqué pour deux cas associés à la prise concomitante du Zelboraf® et du Cotellic®. Le traitement de substitution correspondait au Tafinlar® (n=1 ; 50%) et au Keytruda® (pembrolizumab) (n=1 ; 50%).

Troisième partie : discussion

1. Points forts et limites

Le développement et l''utilisation grandissante des IPK ont soulevé le problème de la toxicité cutanée présentée par ces nouvelles thérapies. La prévention de ces effets indésirables, lorsqu'elle est possible, ainsi qu'une prise en charge optimale dans le cas contraire est essentielle pour limiter les arrêts de lignes thérapeutiques et la perte de chance d'efficacité thérapeutique possiblement associée. Celle-ci passe par la connaissance des effets indésirables associés à ces molécules. Cependant, le recul est encore insuffisant, en particulier pour les IPK les plus récents, d'où l'intérêt tout particulier de notre analyse. En effet, les essais cliniques ne permettent pas de mettre en évidence les effets observés à grande échelle et parfois rares. La pharmacovigilance permet ainsi de détecter les effets indésirables après leur mise sur le marché, et ce, tout au long de la durée de leur commercialisation. Ainsi, en 2014, au sein du CRPV de Nantes, le recueil annuel des effets indésirables cutanés via le système du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) permis de mettre en évidence des effets cutanés graves associés aux IPK actuellement sous surveillance renforcée. Une première étude portant sur les effets indésirables graves des IPK extraits de la BNPV avait déjà été réalisée entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2010 par Faye *et al.* rapportant des rashs maculopapuleux, suivis par le syndrome mains-pieds associés à la prise respective du Glivec® et du Nexavar®. (67)

L'échantillon de notre étude est important avec 268 patients et représente ainsi l'un des points forts de notre étude. De plus, la majorité des effets indésirables rapportés ont pu être reliés directement aux IPK faisant l'objet de notre étude. En effet, 85,1% (n= 235) des fiches denses présentaient comme seuls médicaments suspects, un ou plusieurs des IPK analysés. Une part importante des effets indésirables étaient associés au Zelboraf®. En revanche, le nombre d'affections cutanées rapportées avec les autres IPK reste faible. En effet, hormis le Stivarga® et l'Imbruvica® qui comptabilise, respectivement, 42 et 36 effets indésirables, les autres IPK étaient associés à moins de 20 effets indésirables cutanés. Au vu de la commercialisation récente des IPK analysés, notre étude avait avant tout pour objectif de mieux cerner les risques cutanés associés aux IPK faisant l'objet de notre étude et donc

mieux appréhender leur profil de sécurité. L'objectif secondaire étant également d'analyser les facteurs de risque de survenue de ces réactions cutanées, dans le but d'informer les prescripteurs concernant cette problématique.

Notre étude était limitée par la sous-notification, importante et limitant de nombreuses études de pharmacovigilance. En effet, le système de pharmacovigilance actuel repose sur la notification spontanée des effets indésirables. Ce mode de fonctionnement est efficace ; il a déjà permis d'améliorer de façon importante les connaissances sur l'iatrogénie médicamenteuse, et de mener des actions concrètes pour renforcer la sécurité des patients. Une étude américaine montre ainsi que, sur la période 1969-2002, la pharmacovigilance a entraîné le retrait de 75 médicaments au rapport bénéfice/risque jugé défavorable. (68) Ce système de notification spontanée présente cependant plusieurs points faibles, le principal d'entre eux étant la sous-notification. Il est aujourd'hui admis que la grande majorité des effets indésirables médicamenteux rapportés aux professionnels de santé ne sont pas signalés aux CRPV. Le taux de sous-notification varie entre 82 et 98% selon les études ; ce phénomène concerne aussi bien les praticiens libéraux que ceux qui exercent à l'hôpital.(69)

En outre, il existe dans notre étude un biais de notification selon l'interprétation du cas par le praticien lors de la saisie des effets indésirables dans la BNPV. La sélection du terme MedDRA à saisir, est choisie par le praticien et représente également un biais d'interprétation. En effet, nous avons constaté dans certain cas, que les termes LLT enregistrés étaient moins précis que les effets indésirables décrits dans le commentaire. Par exemple, certains cas de kératose pilaire (n=6 ; 1.4%) étaient enregistrés en tant que « kératose » ou « hyperkératose ». Enfin, dans quelques cas, le même effet indésirable survenu au même moment était défini plusieurs fois sous des termes LLT différents au sein de la même fiche dense. Cette observation s'expliquait, pour certains d'entre eux, en raison d'un doute diagnostic entre deux affections cutanées. Par exemple, un cas de toxidermie était enregistré à la fois en tant que « DRESS » et « hypersensibilité retardée » et une éruption sur les zones photo-exposées était saisie dans la BNPV sous les termes LTT « réaction de photosensibilité » et « coup de soleil ». Dans les autres cas, cette redondance s'expliquait par le fait qu'un effet indésirable saisi était déjà caractéristique d'un autre effet indésirable enregistré. Par exemple, un cas de « desquamation » s'intégrant dans le cadre d'une « érythrodermie » étaient tous les deux décrits. De même, pour un cas de « rash

maculopapuleux » s'intégrant dans le tableau clinique d'un « syndrome de Lyell ». Ces cas restent minoritaires mais ils représentent également un biais car ils ont augmenté le nombre total d'effet indésirables.

Enfin, un dernier biais, résulte de la présence sur les fiches denses d'effets indésirables autres que les affections cutanées ou du tissu sous cutané, faisant l'objet de notre étude. En effet, dans certains cas, ces effets indésirables ont pu être responsables ou peuvent avoir contribués aux modifications posologiques, à l'arrêt du traitement ainsi qu'à la gravité des cas. Par exemple, un patient traité par Zydelig® a présenté une pneumopathie ainsi qu'un syndrome main-pied. La pneumopathie a été à l'origine de la gravité du cas (décès) et de l'arrêt du traitement. De la même façon, une insuffisance rénale survenue chez un patient traité par Stivarga®, présentant également une kératose actinique, a été à l'origine de l'hospitalisation du patient et de l'arrêt du traitement.

2. Les facteurs prédisposant aux effets indésirables cutanés

2.1. Le profil patient

L'âge moyen de notre population 59 ± 15 ans ne permet pas d'établir un lien entre la survenue des effets indésirables cutanés ou du tissu sous-cutané et celui-ci. Concernant le sexe des patients, les affections cutanées ont touchées autant les hommes que les femmes. En effet, notre échantillon comprend 136 hommes et 132 femmes (sexe ratio : 1.03). L'étude publiée par Faye et al. en 2013 portant sur les affections cutanées graves associées aux IPK rapportées dans la BNPV entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2010 avait en revanche fait ressortir une prédominance masculine. En effet, parmi les 94 patients inclus, 59 (63%) étaient des hommes et 35 (37%) étaient des femmes. (67) Néanmoins, la moyenne d'âge des patients dans cette même étude, 62.6 ± 15.4 ans était proche de celle retrouvée dans notre étude (59 ± 15 ans).

2.2. Les antécédents d'affections cutanées et du système immunitaire

Les antécédents médicaux étaient nombreux et variés. Parmi les cas analysés, les antécédents d'affections cutanées et du système immunitaire, certains liens possibles avec l'apparition ou l'aggravation des effets indésirables ont pu être établi. Il s'agit notamment d'un patient présentant un eczéma atopique et traité pour un mélanome par Zelboraf® qui a développé une réaction de photosensibilité avec des brûlures du second degré (visage, dos des mains et des pieds). Cette éruption s'est compliquée par une éruption varicelliforme de Kaposi localisée au niveau du visage, associé aux virus Herpes simplex de type 1 et 2. L'effraction cutanée engendrée par les brûlures du second degré peut expliquer en grande partie cette surinfection herpétique, cependant la dermatite atopique est aussi bien connue comme facteur prédisposant à la survenue d'une telle infection. (70) Tous deux ont ainsi pu contribuer au développement de cet effet indésirable. Un autre patient atteint de vitiligo a présenté une réaction de photosensibilité associé à la prise du Zelboraf® et des phlyctènes sont apparues sur les zones dépigmentées. Les zones de vitiligo étant plus sensible au soleil, cet antécédent peut aggraver une réaction de photosensibilité. En outre, un patient traité par Zydelig® et présentant un déficit immunitaire a développé une toxidermie pour laquelle nous avons calculé un score regiSCAR égal à 3 (DRESS possible). La combinaison du traitement par Zydelig® associé à l'immunodépression pourrait avoir favorisé une réactivation virale fortement suspectée dans la physiopathologie du DRESS. Nous rapportons également un eczéma du visage et du cou et une kératose pilaire du tronc et des membres supérieurs chez un patient traité par Zelboraf® et présentant comme antécédent une ichtyose congénitale. Cette dernière a pu contribuer à la survenue de ces deux effets indésirables. Enfin, un patient ayant présenté un livedo réticulaire et des ulcérations cutanées ayant conduit à une gangrène sèche et à une amputation de deux orteils associée à la prise de Bosulif® présentait un antécédent d'ulcère, une angiodermite nécrotique, survenue avant le traitement par Bosulif®. Cette angiodermite ne présente pas de lien direct avec l'ulcère survenu dans notre cas mais les nombreux autres antécédents présentés par ce patient tel qu'une hypertension artérielle, une coronaropathie et une dyslipidémie pouvant affecter les vaisseaux et diminuer l'apport en oxygène pourraient expliquer l'antécédent d'angiodermite nécrotique et avoir favorisé l'ulcère survenu dans notre cas. Pour les autres antécédents d'affections cutanées et du système immunitaire, la description des effets indésirables correspondant n'a pas permis d'établir de lien entre eux.

2.3. Les indications

Les patients étaient majoritairement traités pour des pathologies conformes à l'AMM. Cependant quelques patients présentaient des maladies ne rentrant pas dans le cadre de l'AMM, notamment certains traités par Zelboraf®. Le mélanome malin métastatique avec mutation BRAFV600 est actuellement la seule indication disposant d'une AMM pour le Zelboraf®. Toutefois, des essais cliniques menés avec le Zelboraf® sont actuellement en cours afin de déterminer si d'autres types de cancers présentant une mutation BRAF V600 pourraient également être traités par Zelboraf® (évaluation de la sécurité et de la tolérance). (71) Un patient de notre étude traité pour un adénocarcinome du poumon était d'ailleurs inclus dans l'une de ces études (protocole Ve Basket). Sur les 10 indications hors AMM relevées pour le Zelboraf®, deux présentaient de façon certaine une mutation BRAFV600. Pour les autres, la présence de la mutation n'était pas précisée. La surveillance des effets indésirables survenus dans le cadre d'une utilisation hors AMM est importante afin d'évaluer le bon usage du médicament dans ce contexte. Dans notre étude, parmi les 16 patients traités pour des pathologies hors AMM, quatre patients dont deux traités par Zelboraf® pour des histioctyoses et deux traités par Zydelig® pour un lymphome B diffus à grande cellule et un lymphome de la zone marginale ont développés un syndrome DRESS possibles (score RegiSCAR calculé à 2 ou 3).). Un recul plus important est nécessaire afin de mieux évaluer les risques liés à ces indications hors AMM.

2.4. Les doses prescrites d'IPK

Les posologies prescrites étaient majoritairement conformes aux doses recommandées selon les RCP respectifs, cependant pour une part non négligeable de cas, les patients ont suivi des posologies différentes. Dans ces cas, les posologies étaient majoritairement plus faibles par rapport aux recommandations. Deux patients ont suivi une posologie plus élevée par rapport à celle préconisée dans les RCP. Le premier patient était traité par Zelboraf® à la posologie de 2280 mg pour un mélanome métastatique (dose recommandée : 960 mg par jour). Le second patient était traité par Imbruvica® à la posologie de 480 mg par jour pour une LCC (dose recommandée : 420 mg par jour). Une prescription de Zelboraf® à une posologie diminuée (240 mg par jour) s'expliquait par son utilisation chez un bébé de 8 mois. Pour les autres posologies diminuées, elles faisaient suite à une adaptation posologique due à la survenue d'autres effets indésirables, ne faisant pas l'objet de notre étude, ou étaient

non expliqués. L'hypothèse d'une insuffisance hépatique pouvait toutefois être évoquée pour deux patients traités par Imbruvica®, respectivement, à la posologie de 140 mg par jour et 280 mg par jour. En effet, dans le RCP, des adaptations posologiques sont préconisées en cas d'insuffisance hépatique : 280 mg par jour pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et 140 mg par jour pour ceux présentant une insuffisance hépatique modérée. De plus, en cas d'utilisation d'un inhibiteur modéré ou puissant du cytochrome P3A4, une diminution de la posologie à 140 mg est recommandée et pourrait également expliquer la prescription d'Imbruvica® à 140 mg par jour.(43) Au sujet du Stivarga®, la posologie la plus fréquente était de 120 mg par jour 3 semaines sur quatre. Cette dose est inférieure à celle recommandée dans le RCP (160 mg par jour 3 semaines sur quatre). Selon les résultats d'une enquête réalisée par le CRPV de Nantes portant sur la toxicité du Stivarga® au sein de l'institut de cancérologie du Grand Ouest en 2013, au niveau du site René Gauducheau, il s'agit d'un protocole instauré suite à la forte toxicité initiale constatée avec ce médicament. (72)

2.5. Les délais d'apparition des effets indésirables cutanés collectés

Nous avons constaté que les effets indésirables se produisaient rapidement après l'instauration du traitement. En effet, parmi les délais d'apparition ayant pu être établis, 44.4% sont survenus dans les 15 jours, 59.5% dans les 30 jours et 73.9% dans les 2 mois suivant l'introduction du traitement. Concernant le Zelboraf® uniquement, on constate des délais d'apparition encore plus courts, les effets indésirables se sont produits dans les 15 jours pour 50.6%, dans les 30 jours pour 68.1% et dans les 2 mois pour 77.5%. Dans l'étude publiée par Lacouture *et al.* analysant les effets indésirables cutanés de plusieurs essais menée avec le Zelboraf®, la majorité des affections cutanées s'était manifestée au cours des quatre premiers mois de traitement. (13) Au vu de nos résultats et de cette étude, il est important d'informer les médecins et les patients d'être particulièrement attentifs durant cette période. Une détection précoce et une gestion efficace des effets indésirables (traitement symptomatique ou diminution de la posologie ou arrêt temporaire) est importante pour éviter une aggravation et/ou une prolongation de l'affection cutanée pouvant retentir d'avantage sur le bénéfice thérapeutique voire compromettre la poursuite du traitement ainsi que la qualité de vie des patients. La détection précoce et une prise en charge immédiate est d'autant plus capitale pour les affections cutanées sévères tels que les

DRESS ou les syndromes de Lyell afin d'éviter une mise en jeu du pronostic vital voir un décès. La détection précoce passe par le signalement des patients à leur médecin de la survenue de tout effet indésirable cutané et par des suivis de contrôle réguliers établis par l'oncologue. Au vu des résultats de notre analyse, une consultation de suivi 15 jours après l'instauration du traitement serait intéressante.

3. Analyse des effets indésirables cutanés collectés et associés aux IPK étudiés

3.1. Les principaux effets indésirables cutanés

La majorité des effets indésirables cutanés collectés ont été associés à la prise du Zelboraf® en monothérapie commercialisé en avril 2012 (n=249, 58.9%). Cela coïncide avec les données de la littérature pointant le nombre important d'affections cutanées associées à la prise de ce médicament. En effet, selon l'étude publiée par Lacouture et al. regroupant les données issus des essais cliniques BRIM-2, BRIM-3 et BRIM-4, 92 à 95% des patients ont développé des effets indésirables cutanés. (13) Ce nombre important de cas rapportés associés à la prise du Zelboraf® est également à mettre en lien avec l'année de commercialisation. De plus le nombre de cas rapportés, selon l'IPK, est également à mettre en lien avec le niveau de prescription qui peut dépendre de la fréquence du ou des cancers et des éventuelles mutations associées pour lequel il est indiqué, de son indication en première intention ou non, mais aussi des habitudes des prescripteurs. C'est pourquoi il est difficile de comparer le nombre de cas rapportés associés à un IPK par rapport à un autre. Toutefois, le Tafinlar® commercialisé en octobre 2013 et indiqué tout comme le Zelboraf® en traitement de première intention du mélanome malin métastatique, était suspecté dans seulement 15 fiches denses. La grande différence de cas rapporté entre le Tafinlar® (n=15) et le Zelboraf® (n=151) laisse penser que les effets indésirables cutanés ou du tissu sous-cutané se produisent moins fréquemment avec le Tafinlar®. Cette hypothèse viendrait renforcer celle émise dans les publications concernant les études de phase II et III menées avec Tafinlar®. En effet les auteurs avaient observées une incidence d'effets indésirables cutanés plus faible dans ces études par rapport aux essais cliniques menés avec le Zelboraf®. (19) (20) Peuvrel *et al*. avaient suggéré plusieurs hypothèses : la plus grande spécificité du Tafinlar® pour la protéine mutée BRAFV600 par rapport à protéine sauvage et au CRAF, la

dose administrée inférieure à la dose maximale tolérée contrairement au Zelboraf® et un métabolisme avant élimination, plus important pour le Tafinlar® (14).

Notre étude a montré que les IPK peuvent présenter un large éventail d'effets indésirables cutanés différents et que ces effets indésirables peuvent être sévères. En effet, la majorité des fiches denses rapportées ont été jugés graves (n=178 ; 64.5%). Les affections cutanées qui sont ressorties de façon majoritaire dans notre étude sont les termes se rapportant à un rash, une éruption cutanée ou un exanthème (n=98 ; 23.2%) suivies des réactions de photosensibilités (n=40 ; 9.5%), des termes se rapportant à un érythème (n=38 ; 9%) ou à une hyperkératose (n=28 ; 6.6%), un prurit (n=23 ; 5.4%), des syndromes mains-pieds (n=20 ; 4.7%) et des syndromes DRESS (n=17 ; 4%). Les rashs, éruptions et exanthèmes ainsi que les érythèmes ne sont pas spécifiques et sont survenus avec la majorité des IPK faisant l'objet de notre étude. Toutefois, le Zelboraf® (n=85 ; 62.5%) suivi du Stivarga® (n=12 ; 8.8%) et de l'Imbruvica® (n=12 ; 8.8%) sont les IPK pour lequel ces affections cutanées ont été le plus souvent rapportées, de façon cohérente avec le nombre plus important de cas rapportés avec chacune de ces molécules par rapport aux autres IPK. Les éruptions cutanées ou les rashs apparaissent de façon très fréquente (>10%) dans la plupart des RCP des IPK faisant l'objet de notre étude et le Zelboraf® est particulièrement connu pour entrainer des rashs chez la majorité des patients. En effet, l'étude publiée par Lacouture et *al.* regroupant les données issues des essais cliniques BRIM-2, BRIM-3 et BRIM-4 rapporte des rashs chez 64 à 75% des patients. (13) Nos résultats sont donc cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature. Parmi les termes se rapportant à des rashs, éruptions ou exanthèmes, les affections cutanées maculeuse, papuleuse ou maculo-papuleuse étaient celles les plus fréquemment rapportées (n=62 ; 63.3%) et ainsi les plus fréquentes parmi l'ensemble des effets indésirables de notre étude. Parmi eux, nous rapportons notamment 12 exanthèmes maculo-papulaires. Toutefois une grande partie des rashs maculeux, papuleux ou maculo-papuleux était diffus, étendus, voire généralisés. Certains auraient donc également pu s'inscrire dans le cadre d'un exanthème maculopapuleux, sous réserve d'un avis dermatologique. Nous possédons rarement des données concernant la fréquence des affections maculo-papuleuses associées à la prise des IPK. Toutefois, les exanthèmes maculo-papuleux sont décrits dans la littérature comme la forme de toxidermie la plus fréquente, tout médicament confondu (50 à 95%). (66)

Concernant les réactions de photosensibilité (n=40 ; 9.5%), elles étaient majoritairement associés au Zelboraf® (n=35; 87.5%). De plus, un cas était associé à la prise du Zelboraf® et du Cotellic® et un autre était associé à la prise du Zelboraf® suivi du Tafinlar®. Au total, le Zelboraf® était suspecté dans 92.5% des réactions de photosensibilité (n=37). Les hyperkératoses ont également été majoritairement associées à la prise d'un inhibiteur de BRAF et en particulier à la prise de Zelboraf®. En effet, 71.4 % (n=20), des hyperkératoses étaient associés à la prise du Zelboraf®, 14.3%(n=4) à la prise du Tafinlar® et 7.1% à la prise du Zelboraf® suivi du Tafinlar® (n=2). Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature. En effet, les réactions de photosensibilités et les hyperkératoses font parties des effets indésirables les plus fréquents associés à la prise de Zelboraf®, respectivement 35% à 63% et 23% à 30% selon l'étude publiée par Lacouture et *al* rapportant les données issues des essais cliniques BRIM-2, BRIM-3 et BRIM-4. (13) Toutefois, l'hyperkératose est également très fréquente avec le Tafinlar® et apparaît dans un essai clinique de phase 2 dans une proportion similaire (27%) à celle observée associé à la prise du Zelboraf® (23% à 30%).(19) Or dans notre étude, les hyperkératoses associées à la prise de Tafinlar® étaient plus faibles par rapport à celles rapportées avec le Zelboraf®. Un biais résulte toutefois de la sous-notification et des habitudes des prescripteurs en termes de prescriptions. En revanche, le Tafinlar® était suspecté dans la survenue d'une seule réaction de photosensibilité et ses résultats sont en accord avec ceux retrouvés dans la littérature. En effet, dans une étude clinique de phase 3 menée avec le Tafinlar®, seulement 3% de réactions de photosensibilité avait été rapporté contre 35% à 63% dans les études cliniques menées avec le Zelboraf®. (20) (13) Le Tafinlar® semble ainsi provoquer nettement moins de réactions de photosensibilité par rapport au Zelboraf®.

Concernant les syndromes mains-pieds, ils sont survenus dans la majorité des cas associé à la prise de Stivarga® (n=16 ; 80%) et ils correspondaient à l'effet indésirable le plus souvent rapporté associé à cette molécule. Cet effet indésirable cutané, caractéristique des inhibiteurs de VEGFR, est bien connu comme étant le plus fréquent associé à la prise de Stivarga®. En effet, dans une étude de phase III publiée par Grothey et *al.* englobant 500 patients traités par Stivarga® à la posologie de 160 mg par jour trois semaines sur quatre, les syndromes mains-pieds, survenus chez 47% des patients, étaient l'effet indésirable cutané le plus fréquent.(30)

Enfin, le prurit était associé à la prise du Zelboraf dans 52.2% des cas (n=12) et à la prise de l'Imbruvica® dans 26.1% des cas (n=6). Selon le RCP du Zelboraf®, le prurit est un effet indésirable très fréquent, en revanche le prurit n'apparaît pas dans le RCP de l'Imbruvica®. Ces affections sont rarement apparues seules mais en association à une éruption cutanée, un rash, un érythème ou une érythrodermie (n=21 ; 91.3%).

Selon une étude publiée par Gabeff et al. le mécanisme à l'origine des réactions de photosensibilité associées à la prise des inhibiteurs de BRAF serait lié à une phototoxicité liée aux UVA. La lumière visible ne participerait pas à la phototoxicité des anti-BRAF et la différence de cas rapportés entre le Tafinlar® et le Zelboraf® s'expliquerait par un seuil de réactivité aux UVA plus bas pour le Zelboraf. En effet, les phototests effectués au cours de cette étude avait mis en évidence un seuil de réactivité aux UVA de l'ordre de 12J/cm² chez les patients traités par Zelboraf® contre 20J/cm² chez les patients traités par Tafinlar®. (73) La structure benzophénone présente dans la molécule du Zelboraf® est potentiellement phototoxique et pourrait ainsi expliquer les réactions de photosensibilité. Cette structure est en effet retrouvée dans plusieurs molécules connues pour entrainer ce type de réaction (kétoprofène, amiodarone…). Toutefois, Bruguière et al. ont émis l'hypothèse selon laquelle la phototoxicité pourrait être liée à un métabolite du Zelboraf® plutôt qu'a la molécule mère. (73) (74)

Concernant les hyperkératoses, parmi les IPK faisant l'objet de notre étude, le Tafinlar® et le Zelboraf® ainsi que l'association Zelboraf®/Cotellic® sont les seuls à présenter ce type d'effets indésirables et ceux de façon très fréquente (> 10%), selon les RCP respectifs. (21) (18) (24). En outre, le Nexavar® commercialisé en 2006 et inhibant de façon non spécifique la protéine sauvage CRAF et BRAF ainsi que la protéine mutée BRAF V600E entraine également des hyperkératoses de façon fréquente (>1%).(75) Les hyperkératoses semblent ainsi assez caractéristiques des inhibiteurs de BRAF. Les protéines de la voie MAP kinase, dont fait partie la protéine BRAF sont fortement impliquées dans la prolifération et la différenciation des kératinocytes. L'hypothèse d'une réactivation paradoxale de la voie MAP-kinase dans les cellules contenant le gène BRAF de type sauvage a déjà été fortement évoquée dans la littérature concernant la survenue de carcinomes épidermoïdes et de kérato-acanthomes. (76) (77) Ce même mécanisme pourrait également expliquer la survenue des hyperkératoses. Cette hypothèse est renforcée par les études de phase III

comparant les monothérapies anti-BRAF aux bithérapies anti-BRAF/anti-MEK qui ont constaté une diminution des hyperkératoses avec les bithérapies anti-BRAF/anti-MEK par rapport aux monothérapies, au même titre que les carcinomes épidermoïdes et les kérato-acanthomes. En effet, dans ces études les hyperkératoses sont survenues chez 27% des patients traités par Zelboraf® contre 10% des patients traités par l'association Zelboraf® et Cotellic® et 33% des patients traités par Tafinlar® contre 6% des patients traités par l'association Tafinlar® et Mekinist®. (23) (78) L'association d'un inhibiteur de MEK, bloquant la voie MAP-kinase en aval de BRAF semble ainsi réduire l'activation paradoxale de la voie MAP kinase.

Le mécanisme à l'origine des syndromes mains-pieds des inhibiteurs de VEGFR n'est pas élucidé. Comme évoqué dans la première partie de ce manuscrit, Lacouture et al. avaient suggéré que l'inhibition du VEGFR et du PDGR était nécessaire pour provoquer un syndrome main-pied. Le Stivarga® inhibant ces deux molécules répond bien à cette hypothèse. Toutefois, pour l'Inlyta®, inhibiteur puissant et sélectif du VEGFR, une revue de la littérature et une méta-analyse publiée par Fischer *et al*. a montré une incidence de syndromes mains-pieds élevée avec cette molécule (29.2%). Les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle l'inhibition du PDGFR *in vivo* pourrait être plus importante que celle prévue *in vitro*, ils ont également supposé que l'hypertension artérielle, très fréquente associée à la prise de l'Inlyta®, pourrait favoriser la survenue de cet effet indésirable. (27) Cependant, nous constatons que l'Ofev® et l'Iclusig® viennent également perturber cette hypothèse. En effet, ils inhibent le VEGFR et le PDGFR et pourtant aucun syndrome mains-pieds n'a été décrit jusqu'à présent, ni dans la littérature ni dans notre étude. Le mécanisme reste donc encore à éclaircir.

Une part importante de syndromes mains-pieds associés à la prise de Stivarga® étaient de grade 3 (n=7 ; 43.7%). De plus, parmi eux, 4 cas sont survenus à une posologie inférieure à la dose optimale recommandée de 160 mg par jour trois semaines sur quatre (3 à 120mg/jour et 1 à 80 mg/jour). Bien que les effets indésirables de grade élevé soient probablement plus rapportés que les autres, l'étude de phase III publiée par Grothey *et al.* avait également constaté un taux élevé de syndromes mains-pieds de grade 3. En effet, parmi l'ensemble des syndromes mains-pieds, 35.6% (n=83) était de grade 3. Toutefois les posologies instaurées (160 mg/j trois semaines sur quatre) étaient généralement supérieures à celles utilisées dans

notre étude. (30) Le grade de toxicité des autres affections cutanées majoritairement rapportées a rarement pu être établi en raison des informations insuffisantes, dont nous disposions. On note toutefois au minimum 5 photosensibilités de grade 3 associées au Zelboraf®, une était décrite comme telle et quatre ont été définies durant notre analyse, selon les critères de la classification du CTCAE. Une étude rétrospective concernant les toxicités de grade 3 ou 4, incluant 131 patients traités par Zelboraf® à la posologie de 960 mg par jour entre novembre 2010 et décembre 2014 avait également rapporté des photosensibilités de grade sévère. En effet, 6.1% des patients (n=8) avait développé une réaction de photosensibilité de grade 3 ou 4. (14) De plus nous rapportons dans notre étude, une incapacité ou une invalidité suite à des réactions de photosensibilité, de grade inconnu, lors de toute exposition à la lumière. Les réactions de photosensibilités associées au Zelboraf® peuvent ainsi être sévères et mal tolérées. Dans ce cas, le Tafinlar® présente une bonne alternative au vu de la moindre phototoxicité présentée par cet IPK.

3.2. Les cas de DRESS

Notre étude a révélé un nombre important de cas de syndrome DRESS. En effet, en plus des 17 syndromes DRESS enregistrés dans la BNPV, le calcul du score RegiSCAR pour de nombreux cas d'éruption a mis en évidence 15 syndromes DRESS potentiels supplémentaires. Le Zelboraf® en monothérapie (n=20 ; 62.5%) suivi de la bithérapie Zelboraf® et Cotellic® (n=6 ; 18.7%) sont les IPK pour lesquels ces affections ont été le plus souvent rapportés. Le syndrome DRESS associé à la prise de Zelboraf® n'a pas été mis en évidence au cours des études cliniques, cependant des cas ont été rapportés après sa commercialisation et les DRESS apparaissent maintenant dans le RCP avec une fréquence estimée comme rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) (18). De même, parmi les effets indésirables décrits dans le RCP du Cotellic® et se basant sur les résultats d'une étude de phase III (GO28141) évaluant le Cotellic® en association au Zelboraf®, aucun DRESS n'a été observé (24). En revanche dans notre étude, six DRESS potentiels ont été décrits ou mis en évidence. Ces observations soulignent l'importance du suivi post-commercialisation. Au vu de la commercialisation récente du Cotellic®, le 4 janvier 2016 (ATU en avril 2015) et de la date d'extraction des données pour notre analyse (3 mai 2016), le nombre de DRESS associé à la prise concomitante du Zelboraf® et du Cotellic® est relativement important. Comparativement, le Zelboraf® commercialisé le 2 avril 2012 (ATU en avril 2011) était

associé dans notre étude à 20 DRESS potentiels. Les DRESS associés à la prise concomitante du Zelboraf® et du Cotellic® pourraient ainsi être plus fréquents qu'avec le Zelboraf® pris seul. Cette hypothèse est renforcée par une étude de pharmacovigilance portant sur cette bithérapie, menée par le Dr Veyrac Gwenaëlle et ayant été présentée au congrès de la Société Française de Pharmacologie en avril 2017. En effet, nous constatons au travers de cette étude de nombreux cas de DRESS associés à la prise concomitante du Zelboraf® et du Cotellic® déclarés depuis l'extraction des données pour notre analyse. Au total, 15 DRESS étaient décrits dans la BNPV, au moment de cette étude, soit 12 de plus contre 27 associés à la prise de Zelboraf® seul.(79) Le Cotellic® semble ainsi jouer un rôle starter dans l'apparition des syndromes DRESS. Ces derniers sont des affections cutanées rares, toutefois de nombreux cas ont déjà été rapportés associés à la prise de l'association Zelboraf®/Cotellic® alors que ce médicament est commercialisé depuis très peu de temps. Une surveillance étroite et continue des syndromes DRESS associés à cette bithérapie doit être poursuivie pour confirmer le signal et réévaluer le rapport bénéfice/risque, d'autant plus qu'il s'agit à présent du traitement de première intention du mélanome malin métastatique avec mutation BRAV600.

Les DRESS rapportés ou mis en évidence associés à la prise du Zydelig® (n=3), du Bosulif® (n=1), du Stivarga® (n=1) et de l'Inlyta® (n=1) n'étaient pas attendu. Toutefois, ces DRESS étaient estimés comme possible, aucun DRESS probable ou certain n'a été détecté. Un cas de syndrome DRESS associé au Zydelig® pour lequel le score RegiSCAR a été calculé à 3 présentait une hyperéosinophilie à 2200/µL permettant de faire augmenter le score de 2 points mais celle-ci pré-existait quelque mois plus tôt à 2000/µL en lien probable avec le déficit immunitaire présenté par ce patient. Comme évoqué dans la partie « antécédent », l'immunodépression pourrait avoir favorisé une réactivation virale fortement suspectée dans la physiopathologie du syndrome DRESS. Toutefois des tableaux de type DRESS sans médicament inducteur sont observés chez des patients greffés, immunodéprimés ou dans des situations de stress tels que les patients en réanimation (80). L'immunodépression pourrait ainsi à elle seule avoir entrainé cette toxidermie, d'autant plus que le délai d'apparition suite à la prise du Zydelig® (14 mois) est nettement supérieure au délai normalement observé (2 à 8 semaines). (66) Il reste toutefois difficile d'établir la part de responsabilité de l'immunodépression et du Zydelig® dans la survenue de ce DRESS.

Dans notre étude, le délai moyen d'apparition des premiers symptômes des DRESS associés à la prise du Zelboraf® était de 19 jours et 60% des cas (n=12) sont survenus dans un délai inférieur à 14 jours. Les délais étaient ainsi souvent plus courts par rapport à ce qui est estimé dans la littérature (2 à 8 semaines)(66). Les DRESS associés à la prise concomitante du Zelboraf® et Cotellic® sont survenus dans un délai encore plus court avec une moyenne de 8 jours lorsque les deux IPK étaient introduits en même temps. Le Cotellic® semble ainsi accélérer l'apparition des premiers symptômes du DRESS. En revanche deux cas associés à la prise de Zydelig® sont survenus 161 jours et 14 mois après l'introduction du médicament, ce qui est beaucoup plus tardif par rapport au délai normalement observé (2 à 8 semaines).

Parmi les autres médicaments suspects, certains sont connus pour pouvoir entraîner un syndrome DRESS. Il s'agit du Zithromax® et du Bactrim® suspecté pour un cas chacun relié au Zydelig®. Des DRESS sont décrits comme très rares dans leurs RCP respectifs. De ce fait, la suspicion de l'IPK était discutable, dans la survenue de l'effet indésirable. Un DRESS était associé à la prise de Zelboraf® et de l'ibuprofène. Les DRESS associés à l'ibuprofène ne sont pas décrits dans le RCP, en revanche des cas ont été rapportés dans la littérature. (81) (82)

Les DRESS sont associés à une mortalité élevée, estimé entre 2 à 10% (66). Dans notre étude, 96.9% des cas (n=31) étaient associés à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation mais aucun décès ou mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté. Un syndrome DRESS était jugé non grave (3.1%). Celui-ci était associé à aucune atteinte organique et la fièvre était absente.

Les caractéristiques cliniques du DRESS n'étaient généralement pas toutes présentes. Cependant l'hyperéosinophilie, les atteintes viscérales et le rash étendu étaient majoritairement observés.

La physiopathologie du DRESS n'est pas encore élucidée, l'hypothèse privilégiée repose sur l'association d'un terrain génétique particulier (système HLA) et d'une réactivation virale des virus de la famille Herpesviridae (HHV6, HHV7, CMV, EBV, HSV). Celle-ci pourrait être provoquée par une action directe du médicament sur le virus ou par une action indirecte en favorisant un état d'immunodépression. La réactivation du virus HHV6 est la réactivation la plus fréquente observée au cours d'un DRESS.(83) Elle fait d'ailleurs partie des critères

diagnostiques du groupe japonais. Dans notre étude, des réactivations virales ont été mises en évidence chez seulement deux patients. Les virus réactivés étaient l'EBV pour l'un et l'EBV et le CMV pour l'autre, aucune réactivation du virus HHV6 n'a été détectée.

Les sérologies virales hépatiques étaient le plus souvent réalisées pour l'évaluation des autres causes non médicamenteuses. En revanche les sérologies chlamydia/mycoplasmes, les hémocultures et les facteurs antinucléaires étaient rarement réalisés ce qui n'a permis que rarement d'attribuer un point à l'item « évaluation des autres causes ».

Concernant la prise en charge, un article publié en 2010, par Descamps *et al.* a établi un arbre décisionnel selon la sévérité du DRESS. Il comprend l'arrêt du ou des médicaments imputables. Dans notre étude, l'arrêt des traitements suspects a effectivement été observé pour la quasi-totalité des cas (n=31 ; 96.9%). Les recommandations quant au traitement à mettre en place, suite au diagnostic de DRESS, comprennent des dermocorticoïdes forts ou très forts, des antihistaminiques et des émollients en l'absence de signes de gravité, une corticothérapie générale en cas de signes de gravité et l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse en cas de menace vitale. En cas de confirmation d'une réactivation virale majeure avec présence de signes de gravité, un traitement antiviral est également indiqué.(84) Dans notre étude, les traitements mis en place, lorsqu'ils étaient connus, semblaient correspondre globalement à cette démarche. Toutefois, pour un cas associé à la prise du Zelboraf®, seul des antihistaminiques ont été prescrits. On retrouve en outre, la prescription d'antalgiques, de bains de bouche au bicarbonate et d'un traitement antibiotique qui ne sont pas mentionnés dans l'arbre décisionnel.

3.3. Les autres effets cutanés rapportés

Hormis ces syndromes DRESS, nous rapportons également dans notre étude d'autres effets indésirables, plus minoritaires, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il s'agit des érythrodermies (n=12 ; 2.8%), des syndromes de Lyell (n=2 ; 0.5%), des EPAG (n=2; 0.5%) et d'un syndrome de Steven-Johnson (n=1 ; 0.2%). Le Zelboraf® est l'IPK pour lequel ces effets indésirables ont été le plus souvent rapportés. En effet les syndromes de Lyell, les EPAG, les syndromes de Steven-Johnson était associés au Zelboraf® dans 100% des cas (n=5) et les érythrodermies dans 66.7% des cas (n=8). Le Bosulif®, le Zydelig®, l'Imbruvica® et l'Iclusig®

ont été associés à un cas d'érythrodermie chacun (n=1; 0.2%). Dans notre étude, hormis un cas d'érythrodermie associé à l'Iclusig® jugé non grave, les autres affections précédemment décrites étaient graves et ont entrainé l'hospitalisation ou la prolongation d'hospitalisation du patient ainsi qu'une mise en jeu du pronostic vital pour l'un des deux syndromes de Lyell. Aucun décès n'a toutefois été recensé. Parmi ces affections, les syndromes de Lyell et le syndrome de Steven-Johnson étaient attendus associés à la prise du Zelboraf®. En revanche, nous rapportons à notre connaissance les premiers cas d'EPAG associés à la prise de Zelboraf®. De la même façon, les érythrodermies n'étaient pas attendu associé à la prise du Zelboraf® et de l'Imbruvica®. Toutefois pour deux cas associés à la prise du Zelboraf®, ces érythrodermies s'intégraient dans un syndrome DRESS possible (après calcul du score RegiSCAR), bien décrits dans le RCP du Zelboraf. (18)

Outre ces effets indésirables non attendus, de nombreux autres effets indésirables n'étaient pas décrits dans le RCP. Au total, nous rapportons 100 effets indésirables (23.6%) non décrits d'où l'importance de notifier les affections cutanées associées à la prise de ces nouveaux IPK. Nous rapportons notamment pour la première fois, à notre connaissance des ulcérations cutanées associées respectivement à la prise du Caprelsa® (n=1), de l'Imbruvica®(n=1) et du Bosulif® (n=1) ayant conduit pour ce dernier, en association au livedo réticulaire, à une gangrène sèche et une amputation de deux orteils. Un cas d'ulcération non attendu a également été rapporté avec l'Inlyta®. Dans la littérature, nous retrouvons un autre cas d'ulcérations cutanées associé à la prise de ce médicament. Elles étaient localisées tout comme le cas survenu dans notre étude, au niveau des malléoles d'une seule cheville. Toutefois, ces ulcérations se sont produites sur des cicatrices anciennes d'une fracture bi-malléolaire. (85) Dans notre cas, le patient ne présentait pas de cicatrices. Parmi les autres effets indésirables non décrits les plus fréquemment rapportés, nous rapportons également des dermites bulleuses associées à la prise du Zelboraf (n=4) et de l'Imbruvica®(n=1) pour lesquels nous n'avons retrouvé aucun cas dans la littérature ainsi que des cas d'acnés ou d'éruptions acnéiformes associées à la prise du Zelboraf® (n=4) et du Jakavi®(n=1). Nous retrouvons toutefois deux publications, publiées par Petukhova et *al.* et Ansai et *al.* rapportant des éruptions acnéiformes associées à la prise du Zelboraf®. (86) (87) Des alopécies ont également été rapportées associées à la prise de l'Imbruvica® (n=3), du Giotrif® (n=2) et du Jakavi® (n=1). Pour l'Imbruvica® et le Jakavi®, aucun cas d'alopécie n'a été retrouvé dans la littérature, en revanche pour le Giotrif® des alopécies sont décrites dans

la monographie du laboratoire commercialisant le produit.(88) Enfin, nous rapportons des œdèmes du visage associés à la prise du Zelboraf® (n=5), de l'association Zelboraf®/Cotellic® (n=2), du Zydelig® (n=1), de l'Inlyta® (n=1) et du Stivarga® (n=1). Les œdèmes du visage étaient généralement associés à des éruptions notamment des érythrodermies et des DRESS possibles (après calcul du score Regiscar) connus pour être associés à des œdèmes du visage. Au vu du nombre important d'effets indésirables non décrits dans le RCP, nous n'avons pas pu discuter de tous les effets indésirables de façon exhaustive. Une analyse secondaire pourrait permettre leur analyse de façon plus approfondie. Le nombre de cas rapportés associés à chacun de ces effets indésirables étant généralement faible, un recul plus important permettra de confirmer et de quantifier ces signaux.

4. Les arrêts de traitement et les diminutions de posologie

Les effets indésirables de notre étude ont fréquemment entrainé des arrêts de traitement, temporaires voire définitifs notamment pour les syndromes DRESS et moins fréquemment des diminutions de posologie. En effet, 174 fiches denses (63%) ont été associées à un arrêt de traitement et 25 fiches denses (9.1%) ont été associées à une diminution de posologie. Les arrêts de traitement ainsi que les diminutions de posologie ont toutefois été majoritairement associés à une amélioration des effets indésirables, dans respectivement 66.1% des cas (n=115) et 64% des cas (n=16). Ces modifications thérapeutiques représentent une perte de chance en termes d'efficacité thérapeutique pour le patient. Une prise en charge optimale et précoce des effets indésirables ainsi que la prévention des effets indésirables lorsqu'elle est possible est indispensable pour limiter au maximum ces modifications thérapeutiques.

5. Biais d'interprétation : le calcul du score RegiSCAR

Les biais d'interprétation influençant la notification d'un DRESS dans la BNPV sont nombreux. En effet, l'interprétation du cas par le praticien va conduire ou non au calcul du score RegiSCAR. De plus, l'interprétation du score peut varier selon les CRPV. Dans notre étude, nous avons calculer chaque score RegiSCAR associés aux principaux effets indésirables pouvant s'intégrer dans le tableau clinique d'un DRESS permettant de s'affranchir de ces biais d'interprétation. Néanmoins le manque d'information dans les fiches

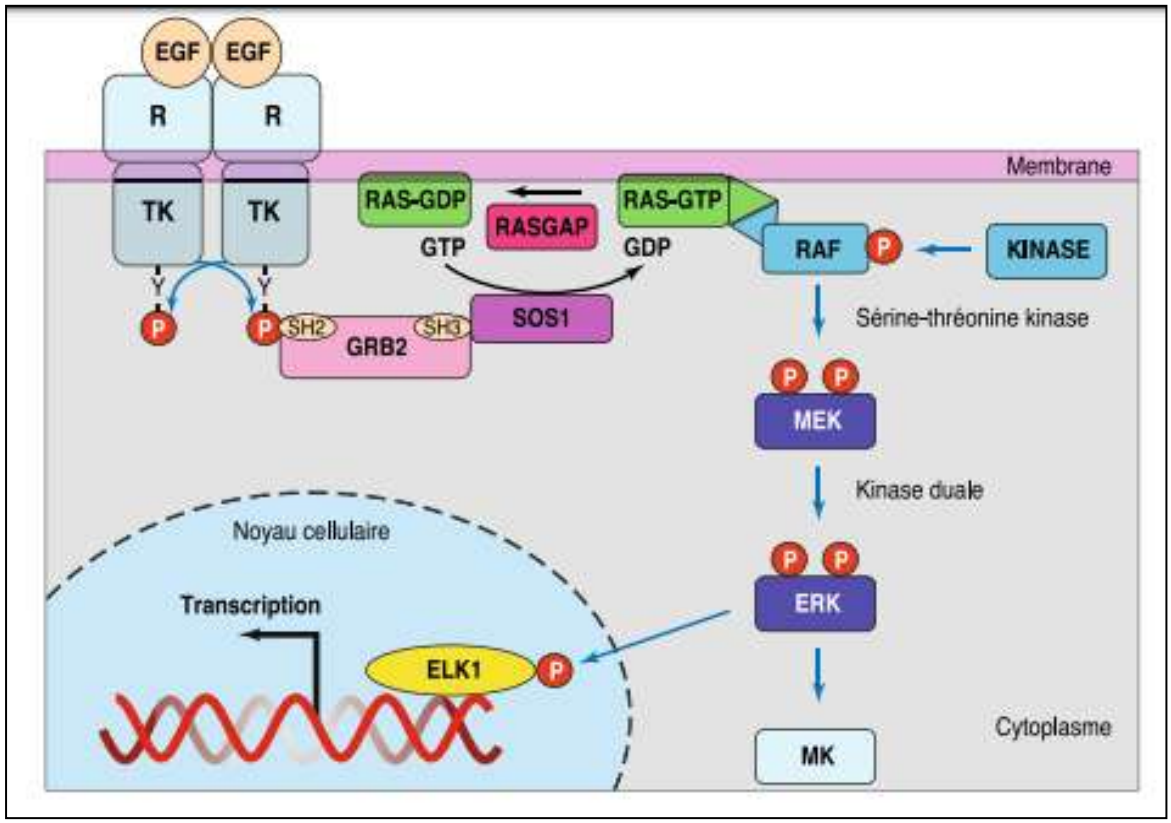
denses a possiblement contribué à diminuer ou augmenter le score calculé. Par exemple, le degré de la fièvre et l'étendu du rash n'était pas toujours renseignée. Nous avons constaté dans notre analyse des divergences entre les scores calculés et ceux décrits sur les fiches denses. Un biais pourrait résulter de mon interprétation des cas mais également de la version du score RegiSCAR utilisée, notamment pour l'item évaluant les diagnostics différentiels. En effet, dans la version originale publiée en 2007 et utilisée dans notre étude, les groupes de tests biologiques influençant le score RegiSCAR à investiguer sont décrits tandis que dans la version publiée en 2009, les tests biologiques à comptabiliser ne sont pas mentionnés. (62) (63) Enfin, dans une version publiée en 2014, les tests biologiques sont précisés mais comprennent en plus de ceux décrits dans notre version, le groupe de test « autre sérologie ou PCR » comptant pour 1 sur les 3 nécessaires pour attribuer un point à l'item « évaluation des autres causes ». (89) Cette dernière version plus récente n'a pas été utilisée dans notre étude car les critères d'attribution des points pour les atteintes viscérales étaient précisés et reposaient sur les résultats d'analyses biologiques, d'imagerie médicales ou de biopsies. Or dans notre étude, nous ne disposions pas de tous ces éléments pour suivre cette méthode rigoureusement pour tous les cas.

Conclusion

Les effets indésirables cutanés représentent l'une des principales préoccupations associées aux IPK. Ce travail a permis d'améliorer la connaissance du profil de tolérance des nouveaux IPK sous surveillance renforcée. Ainsi les éruptions cutanées (rashs, éruptions, exanthèmes, érythèmes), les réactions de photosensibilité ainsi que les hyperkératoses, le prurit, les syndromes mains-pieds et les syndromes DRESS sont apparus comme les effets indésirables les plus fréquents. Notre étude à montré que les effets indésirables cutanés peuvent être graves et entrainer fréquemment des modifications thérapeutiques (suspension ou arrêt de traitement ou diminution de posologie). Une collaboration étroite entre les oncologues et les dermatologues est essentielle pour permettre une détection précoce et une prise en charge optimale des effets indésirables cutanés afin d'éviter aux maximum des répercussions thérapeutiques. En outre, une problématique importante soulevée dans notre étude correspond aux syndromes DRESS associés à la prise concomitante du Zelboraf® et du Cotellic®. En effet, ils ne semblent pas si rares. Les toxidermies sévères associées à cette bithérapie doivent être surveillées de façon attentive à l'avenir afin de réévaluer en permanence le rapport bénéfice/risque de ce traitement. Enfin, nous avons a mis en évidence un nombre important d'effets indésirables inattendus. Au vu de la commercialisation récente des IPK étudiés, certains de ces effets indésirables pourront apparaître de façon plus fréquente d'ici quelques années. Notre étude permet ainsi une première approche de ces effets indésirables et un recul plus important permettra de confirmer et de quantifier ces signaux.

Annexes

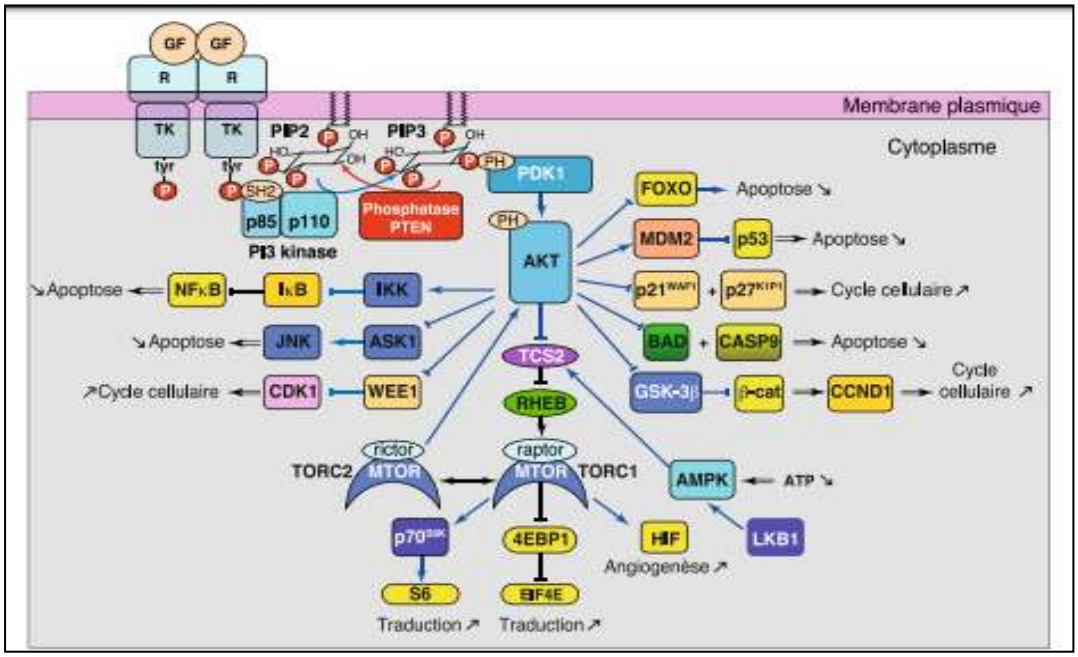
Annexe 1 : La voie des MAPK



« Selon la voie de signalisation la plus classique, l'activation d'un RTK permet le recrutement d'une protéine à domaine SH2 appelée GRB2; le domaine SH3 de GBR2 est reconnu par une protéine SOS1, qui est un facteur d'échange GDP-GTP pour les proteines RAS. RAS-GTP peut recruter à la membrane une protéine RAF, qui reçoit alors une ou plusieurs phosporylations catalysées par d'autre kinases (PKA,PAK,SRC), ce qui active sa fonction de kinase. RAS-GTP est désactivé par son activité GTPasique propre, stimulée par la protéine RASGAP (RASGTPase-activating protein). RAF phosphoryle et active une protéine MEK; qui phosphoryle et active une protéine ERK, qui phosphoryle et active un facteur de transcription comme ELK1 ou une kinase de la famille MK »

Robert J. Signalisation cellulaire et cancer un manuel pour les étudiants et les oncologues. Paris; Berlin; Heidelberg: Springer; 2010. 335 p.

Annexe 2 : La voie de la PI3K.



« Après activation d'un recepteur à activité tyrosine kinase par un facteur de croissance GF, la sous-unité régulatrice p85 de la PI3 kinase, dotée d'un domaine SH2, se lie à une phosphotyrosine du recepteur. La sous-unité catalytique de la PI3 kinase, p110, réalise alors la phosphorylation du PIP2 en PIP3. La phosphatase PTEN réalise l'opération inverse. Le phosphaste en 3 de l'inositol est reconnu par des sérine/thréonine kinases à domaine PH,PDK1 et AKT, la première phosphorylant la seconde. L'activation d'AKT lui permet de phosphoryler un large éventail de protéines, qui sont ainsi activées ou inhibées. L'une de ces protéines cible est TSC2, dont la phosphorylation inhibe la stimulation de l'activité GTPasique de RHEB quelle exerce normalement. Le maintient de RHEB à l'état activé (lié au GTP) stimule la protéine RICTOR, elle phosphoryle AKT et renforce son action par feed-back positif. Les différentes cibles d'AKT et de MTOR ont toutes un effet positif sur la survie, la croissance et/ou la prolifération cellulaire »

Robert J. Signalisation cellulaire et cancer un manuel pour les étudiants et les oncologues. Paris; Berlin; Heidelberg: Springer; 2010. 335 p.

<u>Annexe 3 :</u> Critères diagnostiques du syndrome DRESS selon le groupe RegiSCAR

Score	−1	0	1	2	Min.	Max.
Fever ≥ 38·5 °C	No/U	Yes			−1	0
Enlarged lymph nodes		No/U	Yes		0	1
Eosinophilia		No/U			0	2
Eosinophils			$0{\cdot}7–1{\cdot}499 \times 10^9\ L^{-1}$	$\geq 1{\cdot}5 \times 10^9\ L^{-1}$		
Eosinophils, if leucocytes $< 4{\cdot}0 \times 10^9\ L^{-1}$			10–19·9%	≥ 20%		
Atypical lymphocytes		No/U	Yes		0	1
Skin involvement					−2	2
Skin rash extent (% body surface area)		No/U	> 50%			
Skin rash suggesting DRESS	No	U	Yes			
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U				
Organ involvement[a]					0	2
Liver		No/U	Yes			
Kidney		No/U	Yes			
Lung		No/U	Yes			
Muscle/heart		No/U	Yes			
Pancreas		No/U	Yes			
Other organ		No/U	Yes			
Resolution ≥ 15 days	No/U	Yes			−1	0
Evaluation of other potential causes						
Antinuclear antibody						
Blood culture						
Serology for HAV/HBV/HCV						
Chlamydia/mycoplasma						
If none positive and ≥ 3 of above negative			Yes		0	1
Total score					−4	9

U, unknown/unclassifiable; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus. [a]After exclusion of other explanations: 1, one organ; 2, two or more organs. Final score < 2, no case; final score 2–3, possible case; final score 4–5, probable case; final score > 5, definite case.

Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? Br J Dermatol. mars 2007;156(3):609‑11

<u>Annexe 4</u> : Indications des IPK étudiés

Médicaments	Indications	Nombre de fiches denses	%	informations supplémentaires
Zelboraf® (vémurafénib)	Mélanomes	138	91,4%	Métastatique (n= 121), stade III (n= 1), stade inconnu (n=16)
	Leucémie à tricholeucytes	2	1,3%	/
	Adénocarcinome du poumon	3	2,0%	métastatique (n=1), stade inconnu (n=2)
	Hystiocytose	4	2,6%	Maladie d'Erdheim-Chester (n=2), Hystiocytose langheransienne multiviscérale (n=1), Hystiocytose mixte sévère avec carcinose péritonéale (n=1)
	Tumeur thalamique et temporo-occipitale métastatique	1	0,7%	/
	Inconnu (3)	3	2,0%	/
Zelboraf ® (vémurafénib) + Cotellic® (cobimétinib)	Mélanomes	11	100,0 %	Métastatique (n=9), stade inconnu (n=2)
Zelboraf® (vémurafénib) puis Tafinlar® (dabrafénib)	Mélanomes	3	100,0 %	métastatique (1), stade inconnu (n=2)
Tafinlar (dabrafénib)	Mélanomes	11	100,0 %	Métastatique
Stivarga (régorafénib)	Cancer colon	20	58,8%	Métastatique (n=16), SAI (n=4)
	Cancer rectal	8	23,5%	Métastatique
	Cancer colorectal	5	14,7%	Métastatique
	Cancer recto-sigmoïde	1	2,9%	Métastatique
Imbruvica® (ibrutinib)	LLC	13	65,0%	/
	Lymphomes	5	25,0%	Lymphome à cellules du manteau (n=1), Lymphome testiculaire (n=1), lymphome cérébral (n=1), lymphome SAI (n=1)
	Inconnu	2	10,0%	/

Zydélig® (idélalisib)	LLC	8	57,1%	/
	Lymphomes*	4	28,6%	Lymphome folliculaire (n=1), lymphome B diffus à grandes cellules (n=1), lymphome de la zone marginale (n=1), lymphome SAI (n=1)
	Macroglobulinémie de Waldenstrom	1	7,1%	/
	Inconnu	1	7,1%	/
Bosulif® (bosutinib)	LMC	6	85,7%	/
	SMP SAI	1	14,3%	/
Jakavi® (ruxolitinib)	Myélofibrose*	2	33,3%	Myélofibrose après polyglobulie primitive (n=1) Myélofibrose SAI (n=1)
	Maladie de Vaquez	2	33,3%	
	Syndrome myéloprolifératif SAI	1	16,7%	/
	Thrombocythémie essentielle	1	16,7%	/
Xalkori® (crizotinib)	Cancer poumon	4	80,0%	CBNPC métastatique (n=1), adénocarcinome du poumon métastatique (n=1) cancer bronchique stade inconnu (n=1), cancer du poumon stade inconnu (n=1)
	Cancer plèvre	1	20,0%	/
Inlyta® (axitinib)	Cancer du rein	3	75,0%	Métastatiques
	Inconnu	1	25,0%	/
Giotrif® (afatinib)	Cancer du poumon	3	75,0%	Cancer poumon métastatique (n=1), Cancer bronchique stade inconnu (n=2)
	Inconnu	1	25,0%	/
Caprelsa® (vandétanib)	Carcinome médullaire de la thyroide	2	100,0 %	métastatique (n=1), stade inconnu(n=1)
Iclusig® (ponatinib)	LMC	2	100,0 %	/
Zykadia® (céritinib)	Adénocarcinome du poumon	1	100,0 %	Métastatique

<u>Annexe 5 :</u> Termes HLT (< 1%) et termes LLT correspondants (> 5%)

NCA : Non Classé ailleurs, IC : insuffisance circulatoire

Termes HLT (<1%)	Nombre effets indésirables	%	Termes LLT (> 5%)
Ulcérations cutanées et du tissu sous cutané	4	0,9%	Ulcération cutanée (n=4; 100%)
Dermite et eczéma	4	0,9%	Irritation (n=2; 50%)
			Eczéma (n=1; 25%)
			Réaction eczémateuse généralisée (n=1; 25%)
Affections pustuleuses	4	0,9%	Rash pustuleux (n=2, 50%),
			Pustulose exanthémateuse aigüe généralisée/Exanthème pustuleux aigüe généralisé (n=2; 50%)
Infections des structures de la peau et du tissu mou	3	0,7%	Pustule (n=1;33,3%), folliculite (n=1;33,3%), paronychie (n=1;33,3%)
Affections des ongles et du lit unguéal	3	0,7%	Trouble unguéal (n=1;33,3%), pigmentation unguéale (n=1;33,3%), ongles cassants (n=1;33,3%)
Affections des glandes sudorales, apocrines et ecrines	2	0,5%	Syringométaplasie écrine épidermoide (n=1;50%), sueurs nocturnes (n=1;50%)
Urticaire	2	0,5%	Urticaire (n=1;50%), vascularite urticairienne (n=1;50%)
Mélanome de la peau	1	0,2%	Mélanome (n=1; 100%)
Modification de la pigmentation	1	0,2%	Pigmentation cutanée (n=1;100%)
Infections virales cutanées et du tissu sous cutané	1	0,2%	Eruption varicelliforme de kaposi (n=1;100%)
Acnés rosacées	1	0,2%	Rosacée (n=1; 100%)
Affections vasomotrices de la peau	1	0,2%	Livedo réticulaire (n=1;100%)
Affections vasculaires de la peau	1	0,2%	Œdème cutané (n=1; 100%)
Manifestations psoriasiques	1	0,2%	Eruption psoriasiforme (n=1; 100%)
Troubles pilaires	1	0,2%	Texture anormale des cheveux (n=1; 100%)
Vasoconstriction périphérique, nécrose et IC	1	0,2%	Gangrène sèche (n=1; 100%)
Kystes et polypes cutanées	1	0,2%	Kyste sébacé (n=1; 100%)
Hémorragie de la peau	1	0	Hématome de la paupière (n=1 ;100%)

Vascularite	1	0,2%	Vascularite leucocytoclasique (n=1; 100%)
Affections allergiques NCA	1	0,2%	Hypersensibilitée retardée (n=1; 100%)

Bibliographie :

1. Merlin J-L. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. Lett Pharmacol. 2008;22(2):51–62.

2. Robert J. Signalisation cellulaire et cancer un manuel pour les étudiants et les oncologues. Paris; Berlin; Heidelberg: Springer; 2010. 335 p.

3. Robert J, Marty M. Pharmacologie des cancers. Paris: Lavoisier; 2015. 645 p.

4. Soria J-C, Vignot S, Massard C, Mir O. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer - 2e édition. John Libbey Eurotext; 2010. 468 p.

5. Cantwell-Dorris ER, O'Leary JJ, Sheils OM. BRAFV600E: Implications for Carcinogenesis and Molecular Therapy. Am Assoc Cancer Res. 1 mars 2011;10(3):385-94.

6. Boutayeb S, Zakkouri FZ, Aitelhaj M, Mesmoudi M, Boutayeb A, Boutayeb W, et al. Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. Pathol Biol. août 2012;60(4):229-33.

7. Paludetto M-N. Inhibiteurs de Tyrosine Kinases : relations structure-activité, voies métaboliques et implications pharmacologiques des métabolites [Internet] [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Toulouse; 2015 [cité 16 sept 2016]. Disponible sur: http://thesesante.ups-tlse.fr/1136/1/2015TOU32089.pdf

8. Merlin J-L. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. Lett Pharmacol. 2008;22(2):51–62.

9. Dereure O. Effets indésirables cutanés des nouvelles thérapies « ciblées » antinéoplasiques: spectre clinique et conduite à tenir. [cité 18 juin 2017]; Disponible sur: http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2013/10/Dereure.pdf

10. Aubert J-P. Vemurafenib et mélanome métastatique: un progrès important. Revue de presse DMG Paris Diderot. 26 juillet 2012 [Internet]. [cité 12 sept 2016]. Disponible sur: http://www.bichatlarib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=395

11. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet. 28 juill 2012;380(9839):358-65.

12. Gençler B, Gönül M. Cutaneous Side Effects of BRAF Inhibitors in Advanced Melanoma: Review of the Literature. Dermatol Res Pract [Internet]. 2016;2016. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794559/

13. Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, Prieto VG, Robert C, Schadendorf D, et al. Analysis of Dermatologic Events in Vemurafenib-Treated Patients With Melanoma. The Oncologist. mars 2013;18(3):314-22.

14. Peuvrel L, Quéreux G, Saint-Jean M, Brocard A, Nguyen JM, Khammari A, et al. Profile of vemurafenib-induced severe skin toxicities. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. févr 2016;30(2):250-7.

15. Boussemart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebille G, Kamsu-Kom N, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. Ann Oncol. 1 juin 2013;24(6):1691-7.

16. Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, Posch C, Chong K, Johnston K, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. J Am Acad Dermatol. déc 2014;71(6):1102-1109.e1.

17. Mattei PL, Alora-Palli MB, Kraft S, Lawrence DP, Flaherty KT, Kimball AB. Cutaneous effects of BRAF inhibitor therapy: a case series. Ann Oncol. 1 févr 2013;24(2):530-7.

18. RCP Zelboraf® extrait de la base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160922135750/anx_135750_fr.pdf

19. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, et al. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma. J Clin Oncol. 10 sept 2013;31(26):3205-11.

20. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet. 28 juill 2012;380(9839):358-65.

21. RCP Tafinlar® extrait de la base de données publique des médicaments [cité 28 août 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137593/anx_137593_fr.pdf

22. Tran KA, Cheng MY, Mitra A, Ogawa H, Shi VY, Olney LP, et al. MEK inhibitors and their potential in the treatment of advanced melanoma: the advantages of combination therapy. Drug Des Devel Ther. 21 déc 2015;10:43-52.

23. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. sept 2016;17(9):1248-60.

24. RCP Cotellic® extrait de la base de données publique des médicaments [cité 8 août 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160601135116/anx_135116_fr.pdf

25. InfoCancer - angiogenèse [Internet]. [cité 20 juin 2017]. Disponible sur: http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/qu-est-ce-que-le-cancer/l-angiogenese.html

26. Massey PR, Okman JS, Wilkerson J, Cowen EW. Tyrosine kinase inhibitors directed against the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) have distinct cutaneous toxicity profiles: a meta-analysis and review of the literature. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. juin 2015;23(6):1827-35.

27. Fischer A, Wu S, Ho AL, Lacouture ME. The risk of hand-foot skin reaction to axitinib, a novel VEGF inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis. Invest New Drugs. 1 juin 2013;31(3):787-97.

28. RCP Inlyta® extrait de la base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522137667/anx_137667_fr.pdf

29. RCP Stivarga® extrait de la base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136893/anx_136893_fr.pdf

30. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 1 févr 2013;381(9863):303-12.

31. Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. Invest New Drugs. 23 mai 2013;31(4):1078-86.

32. Lupu I, Voiculescu V, Bacalbasa N, Prie B, Cojocaru I, Giurcaneanu C. Cutaneous adverse reactions specific to epidermal growth factor receptor inhibitors. J Med Life. 2015;8(Spec Issue):57-61.

33. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu C-Y, Uttenreuther-Fischer M, Stammberger U, O'Brien D, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. Expert Rev Anticancer Ther. 1 juin 2013;13(6):721-8.

34. RCP Giotrif® extrait de la base de données publique des médicaments [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161114136345/anx_136345_fr.pdf

35. RCP Caprelsa® extrait de la base de données publique des médicaments [cité 27 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170217136908/anx_136908_fr.pdf

36. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. J Clin Oncol. 10 janv 2012;30(2):134-41.

37. RCP Bosulif® extrait de la base de données publique des médicaments [cité 28 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170324137194/anx_137194_fr.pdf

38. RCP Iclusig® extrait de la base de données publique des médicaments [cité 28 juin 2017]. [cité 28 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170126136964/anx_136964_fr.pdf

39. RCP Xalkori® extrait de la base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136171/anx_136171_fr.pdf

40. RCP Zykadia® extrait de la base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137184/anx_137184_fr.pdf

41. RCP Jakavi® extrait de la base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170424137360/anx_137360_fr.pdf

42. RCP Zydelig® extrait de la base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919134487/anx_134487_fr.pdf

43. RCP Imbruvica® extrait de la base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160825135746/anx_135746_fr.pdf

44. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0#

45. Champ d'application - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Champ-d-application/(offset)/2

46. Eftekhari P. Oganisation de la pharmacovigilance. CRPV Fernand Widal. Paris. 8 avril 2016 [Internet]. [cité 25 sept 2016]. Disponible sur: http://www.centres-antipoison.net/paris/DIU_Tox_Med_2015_2016/20160408/DIU_Tox_Med_2015_16_P_Eftekhari_Organisation_de_la_pharmacovigilance.pdf

47. Code de la santé publique - Article L5121-25.

48. Code de la santé publique - Article R5121-152

49. Décret n° 2014-73 du 30 janvier 2014 relatif à l'harmonisation des sanctions pénales et financières applicables aux produits de santé et aux modalités de mise en œuvre des sanctions financières - Article 3. 2014-73 janv 30, 2014.

50. Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique. 2011-655 juin, 2011.

51. Rôle des différents acteurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3

52. Afssaps. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. 29 août 2011 [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur http: //ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf

53. Surveillance des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 août 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0

54. Afssaps. L'activité de gestion des risques à l'Afssaps : Organisation, fonctionnement, partenariats et développements. Mars 2009 [Internet]. [cité 7 août 2016]. Disponible sur:http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/39fafc262ee6bd8b02ca4c5a31d64a9a.pdf

55. Comités européens pour l'évaluation et la surveillance des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 sept 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Les-comites-europeens/Comites-europeens-pour-l-evaluation-et-la-surveillance-des-medicaments/(offset)/0

56. Organisation de la pharmacovigilance européenne - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 sept 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1

57. Guide d'introduction MedDRA version 16.0 [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_16_0_french.pdf

58. Touvay P. MedDRA et son rôle dans les activités de pharmacovigilance. 26 mars 2013 [Internet]. [cité 8 août 2016]. Disponible sur: https://www.meddra.org/sites/default/files/page/documents_insert/presentation_de_meddra_a_la_commission_de_terminologie_thouvay_2013.pdf

59. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Thérapie. nov 2011;66(6):517-25.

60. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud | Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais [Internet]. [cité 28 juin 2017]. Disponible sur: http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/

61. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. Thérapie. avr 1985;40(2):111-8.

62. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? Br J Dermatol. mars 2007;156(3):609-11.

63. Roujeau J-C, Allanore L, Liss Y, Mockenhaupt M. Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs (SCAR): Defi nitions, Diagnostic Criteria, Genetic Predisposition. Dermatologica Sinica. Décembre 2009;

64. Chen Y-C, Cho Y-T, Chang C-Y, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. Dermatol Sin. déc 2013;31(4):196-204.

65. Alipour Tehrany Y. Syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Rev Med Suisse. 2016;12:684- 90. [Internet]. [cité 2 août 2017]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-513/Syndrome-DRESS-drug-reaction-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms

66. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. Rev Médecine Interne. 1 avr 2015;36(4):256-70.

67. Faye E, Bondon-Guitton E, Olivier-Abbal P, Montastruc J-L, French Network of Regional Pharmacovigilance Centers. Spontaneous reporting of serious cutaneous reactions with protein kinase inhibitors. Eur J Clin Pharmacol. oct 2013;69(10):1819-26.

68. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. Arch Intern Med. 27 juin 2005;165(12):1363-9.

69. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385-96.

70. Dermatology informion system: Eczéma herpeticum (Information sur le diagnostic) [Internet]. [cité 13 août 2017]. Disponible sur: http://www.dermis.net/dermisroot/fr/11499/diagnose.htm

71. UNICANCER - L'essai AcSé vemurafenib [Internet]. [cité 8 août 2017]. Disponible sur: http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/le-programme-acse/essai-acse-vemurafenib

72. Ruellan AL. *et al.* Toxicity of regorafenib in a régional establishment. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2015 ; 29 : Supp.1: 47-61.

73. Gabeff R, Dutartre H, Khammari A, Boisrobert A, Nguyen J-M, Quereux G, *et al.* Phototoxicity of B-RAF inhibitors: Exclusively due to UVA radiation and rapidly regressive. Eur J Dermatol EJD. oct 2015;25(5):452-6.

74. Brugière C, Stefan A, Morice C, Cornet E, Moreau A, Allouche S, et al. Vemurafenib skin phototoxicity is indirectly linked to ultraviolet A minimal erythema dose decrease. Br J Dermatol. 1 déc 2014;171(6):1529-32.

75. RCP Nexavar® extrait de la base de données publique des médicaments [Internet]. [Internet]. [cité 28 août 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170706138399/anx_138399_fr.pdf

76. Robert C *et al.* Traitement du mélanome par les inhibiteurs de BRAF. Correspondance en Onco-Théranostic.

77. Cassius C *et al.* Carcinomes épidermoïdes éruptifs : association synergique du vémurafenib et du piporboman - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 sept 2017]. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963814007868

78. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, *et al.* Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet. 1 août 2015;386(9992):444-51.

79. Veyrac G *et al.* DRESS syndrome with vemurafenib and cobimetinib : role of cobimetinib. Fundam Clin Pharmacol. 2017;31:5-20.

80. Descamps V, Mardivirin L, Janela B, Musette P, Ranger-Rogez S. Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale. Rev Fr Allergol. 1 avr 2010;50(3):171-3.

81. Roales-Gómez V, Molero AI, Pérez-Amarilla I, Casabona-Francés S, Rey-Díaz-Rubio E, Catalán M, *et al.* DRESS syndrome secondary to ibuprofen as a cause of hyperacute liver failure. Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig. août 2014;106(7):482-6.

82. Koca T, Akcam M. Ibuprofen induced DRESS Syndrome in a Child. Indian Pediatr. 8 août 2016;53(8):745.

83. Descamps V. Le DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): une synergie médicaments-virus qui peut conduire en réanimation | SpringerLink [Internet]. [cité 2 sept 2017]. Disponible sur: https://link.springer.com/article/10.1007/s13546-011-0253-z

84. Descamps V, Saïd BB, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, *et al.* Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). [Internet]. 16 nov 2010 [cité 4 août 2017]; Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/271599

85. Lafabregue E et *al.* Ulcération de cicatrices anciennes sous anti-VEGF. Elsevier Masson SAS. 2016 [Internet]. EM-Consulte. [cité 30 juill 2017]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/article/1095970/article/ulceration-de-cicatrices-anciennes-sous-anti-vegf

86. Petukhova TA, Novoa RA, Honda K, Koon HB, Gerstenblith MR. Acneiform eruptions associated with vemurafenib. J Am Acad Dermatol. 1 mars 2013;68(3):e97-9.

87. Ansai O, Fujikawa H, Shimomura Y, Abe R. Case of severe acneiform eruptions associated with the BRAF inhibitor vemurafenib. J Dermatol. 1 mars 2017;44(3):e15-6.

88. Monagraphie du Giotrif. Laboratoire Boehringer Ingelheim [Internet]. [cité 29 août 2017]. Disponible sur: http://www.giotrif.ca/pm_francais.pdf

89. Kardaun SH, Mockenhaupt M, Roujeau J-C. Comments on: DRESS syndrome. J Am Acad Dermatol. 1 nov 2014;71(5):1000-1000.e2.

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

UNIVERSITÉ DE NANTES **Année de soutenance 2017**

Nom – Prénom : **Thébaud Stéphanie**

Titre de la thèse : **Affections cutanées et inhibiteurs de protéines kinases sous surveillance renforcée : analyse des cas de la base nationale de pharmacovigilance française et de la littérature**

Résumé de la thèse :

Les Inhibiteurs de Protéines Kinases (IPK) sont des thérapies anti-tumorales ciblées en plein essor. Bien que ces médicaments agissent de façon plus spécifique sur les cellules tumorales par rapport aux chimiothérapies conventionnelles, ils ne sont pas dénués de toxicité. En effet, ils sont notamment associés à de nombreux effets indésirables cutanés. Au vu de la commercialisation récente de ces médicaments, le recul post-commercialisation est insuffisant, en particulier pour les nouveaux IPK sous surveillance renforcée. Nous avons donc mené une étude rétrospective à partir des données extraites de la base nationale de pharmacovigilance française afin de mieux caractériser le profil de tolérance cutanée des IPK sous surveillance renforcée. Ainsi, nous avons recueilli 423 effets indésirables cutanés. Leur étude a permis de mettre en évidence les effets indésirables majoritairement rapportés et les effets indésirables inattendus. En outre, nous avons effectué une analyse plus précise des cas de syndrome DRESS qui a soulevé une problématique majeure par rapport à la bithérapie combinant le Zelboraf® et le Cotellic®.

MOTS CLÉS : Étude rétrospective – Pharmacovigilance – Inhibiteurs de protéines kinases – Effets indésirables cutanés – Syndrome DRESS

JURY :

PRÉSIDENT: Mr Pineau Alain, Professeur de Toxicologie, Faculté de pharmacie de Nantes

ASSESSEURS: Mme Ruellan Anne-Lise, Praticien attaché au CRPV de Nantes

Mme Veyrac Gwenaëlle, Praticien hospitalier au CRPV de Nantes

---

Adresse de l'auteur : ***45 rue George Sand, 44600 Saint-Nazaire***