Médicaments photosensibilisants et carcinogénèse

Le point du clinicien

C. Boulitrop DIJON

Pourquoi?: l'approche clinique

- Stern RS dés 1998
- *Stern RS Toxicol Lett 102-103, 1998: 389-92*
- Rappel de ses constatations:
- Cohorte de 1380 patients suivi sur 20 ans après PUVA
- **Effet carcinogène: SCC & MM**
- Mais:
- **Psoralène +UVA = effet phototoxique**

- **Et les quinolones? Les tétracyclines? Les sulfamides?**
- **La question est posée...**

Pourquoi? Notre observation récente

- Le voriconazole
  - Note de pharmacovigilance
  - *Schmutz JL & al. Ann Dermatol Venereol 2011; 138: 805-6*
  - Photosensibilité fréquente, parfois sévère
  - Photovieillissement accéléré
  - Risque d'épidermoïdes agressifs et multiples
  - Risque de mélanome
- Le vemurafenib
  - *Dummer R & al. N Eng J Med 2012; 336: 480-1*
  - *Gelot P & al. Exp Dermatol 2013; 22: 297-8*
  - ATTENTION:
  - phototoxicité + carcinomes cutanés ≠ relation entre les 2
    - SCC par suppression del'action antiproliférative de l'anti BRAF
    - Phototoxicité aux UVA très fréquente, parfois intense

Les psoralènes

- 1997-1998 Stern
- *Stern RS & al N Eng J Med 1997; 336: 1041-5*
- *Stern RS & al. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1278-84*
  - 250 TT / 100 TT
  - **X6 des SCC à 5 ans, X5 des mélanomes à 15 ans**
  - SCC Plus agressifs UV/soleil
  - Phototype I & II surtout
  - BCC : augmentation du risque mais < au risque d'SCC *(Stern 1988)*
- 1999 étude suédoise *Lindelöf & al Br J Dermatol 1999; 141: 108-12*
  - 4799 patients suivi sur 15-16 ans en moyenne
    - **SCC: ♂: X5 ♀ : X3**
    - Pas de ≠ pour le mélanome
- 2013: *Pouplard & al. JEADV 2013; 27 (Suppl): 36-46*
  - Méta-analyse française sur le risque de K chez le psoriasique tout confondus : confirme ces données, discordance des études pour le mélanome

Le voriconazole

- Prescription chronique chez l'immunodéprimé
- **Photosensibilité** (1,2,3)
  - dés la première année (1)
  - Erythème actinique (1,3), rétinoïde like (1,2)
  - Pseudo-porphyrie cutanée tardive avec bulles des extrémités (1,2, 3)
  - Lupus discoïde like(2)
- **Photovieillissement** accéléré, **lentiginines** (1,2,3)
  - A partir de 3 mois (1)
  - Souvent réversible à l'arrêt (1)

8%

- *1. Epaulard O & al Clin Infect Dis 2013; 57(12):e 182-8*
- *2.Cowen EW & al J Am Acad Dermatol 2010; 62: 31-7*

Le voriconazole

- **Kératoses actiniques** « éruptives »
- Entre 2é et 3é année (1)
  - Parfois réversible à l'arrêt (1)

- **Carcinomes épidermoïdes** agressifs et multiples
  - Apres 39-51 mois de tt (1,2), jusqu'à 17 – 20 SCC (1)

- *1. Epaulard O & al Clin Infect Dis 2013; 57(12):e182-8*
- *2.Cowen EW & al J Am Acad Dermatol 2010; 62: 31-7*

Le voriconazole

- Mélanome in situ
- cas isolés
  - 1^{e}cas
    - Pseudo porphyrie + phototoxicité
    - 4 mélanomes in situ après exacerbations de lentigines
    - Après 35 mois de TT
    - ATCD d'expo ++ avant le voriconazole
  - 2^{e}cas
    - phototoxicité
    - Apparition sous TT de lentigines, **régression à l'arrêt**
    - Mélanome à 55 mois de TT

- *Miller DD & al Arch Dermatol 2010; 146: 300-4*

- Erythème phototoxique

+

- Kératoses actiniques

+

- Carcinomes épidermoïdes

+

- Réversibilité des KA

- Erythème phototoxique

+

- lentigines

+

- Mélanome in situ

+

- Réversibilité des lentigines

⇒laisse à penser l'induction médicamenteuse
des SCC et des mélanomes
Par le biais de la phototoxicité

Chromophore : N oxyde voriconazole ?

une méta-analyse pour nous aider

O'Gorman SM & al.

Photosensitizing medications and photocarcinogenesis

Photodermatol Photoimmunoll Photomed 2014; 30: 8-14

- 3 grandes études épidémiologiques cas-contrôle

- Étude danoise: 40656 sujets: BCC, SCC, MM et diurétiques photosensibilisants, à partir de registres

- Etude danoise: 4 761 749 sujets: BCC, SCC, MM, tumeur de Merkel et TT photosensibilisants, à partir de registres

- Etude américaine: 5072 sujets: BCC, SCC et TT photosensibilisant. Recrutement par interview

Les études épidémiologiques cas-contrôle

Jensen AO & al. British J Cancer 2008; 99: 1522-8

- Recherche du risque carcinogène après prise de diurétique photosensibilisant

- Étude danoise 40656 patients, 1989-2003
- BCC, SCC & MM recrutés à partir de registres nationaux
- 5964 BCC, 1129 SCC, 1151 MM, 4 cas contrôles pour chq cas

- Identification de toutes prescriptions avant la date du Dg à partir de registres

Les études épidémiologiques cas-contrôle

Jensen AO & al. British J Cancer 2008; 99: 1522-8

- Médicaments concernés

- Furosémide 0,1%
- Bumétanide 7%
- Amiloride 24%
- Spironolactone 0,1%
- Hydrochlorothiazide 23%
- Bendroflumethiazide 10%
- Indapamide 0,2%

Les études épidémiologiques cas-contrôle

Jensen AO & al. British J Cancer 2008; 99: 1522-8

Résultats

- Augmentation linéaire du risque de K pour tous les diurétiques par palier de 10g même si le risque n'est pas significatif

- Augmentation du risque de **SCC**
  - **Amiloride seul** IRR: 2,26
  - **Amiloride +hydrochlorothiazide** IRR : 1,79

- Augmentation de risque de **MM**
  - **Indapamide** (fludex®) IRR: 3,3
  - **Amiloride + hydrochlorothiazide** IRR: 1,43

- Pas de modif pour les BCC

Les études épidémiologiques cas-contrôle

Kaae J & al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(11) : 2942-9

- Étude du risque carcinogène des médicaments photosensibilisants
- Étude danoise cohorte de 4 761 749 patients, 1995-2006
- Patients recrutés à partir de registres, prises médicamenteuses retrouvées à partir de registres
- Examen des BCC, SCC, MM et Merkel
    - 35 328 BCC
    - 6 550 SCC
    - 7 254 mélanomes
    - 95 tumeurs de Merkel
- Classification des médicaments:
    - Prises chroniques
    - Prises ponctuelles

Les études épidémiologiques cas-contrôle

Kaae J & al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(11) : 2942-9

- Médicaments en prise chronique

- Diurétiques
  - Bendroflumethiazide, bumetanide, furosémide
- AINS
  - Diclofenac, ibuprofene, indomethacine
- Médicaments «cardiologiques »
  - Amiodarone, atenolol, captopril, enalapril, methyldopa,simvastatine, sotalol, verapamil
- Hypoglycémiants
  - Metformine, tolbutamide,
- Anticonvulsivants
  - Carbamazepine, valproate
- Antimitotiques
  - methotrexate

Les études épidémiologiques cas-contrôle

Kaae J & al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(11) : 2942-9

- Médicaments en prise ponctuelle
- AB
  - Acyclovir, ciprofloxacine, levofloxacine, doxycycline, tetracycline, ketoconazole, trimetoprime+sulfamethoxazole
- APS
  - hydroxychloroquine
- Rétinoïdes
  - Acitretine, isotrétinoïne

Les études épidémiologiques cas-contrôle

Kaae J & al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(11) : 2942-9

- Résultats

- TT chroniques:
  - **Augmentation du risque > 20% de SCC & BCC**
  - Methyl dopa,
  - Furosémide

  - Augmentation du risque avec la durée du TT

Les études épidémiologiques cas-contrôle

Kaae J & al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(11) : 2942-9

- Résultats
- TT courts:
  - **Augmentation du risque > 20% de SCC**
  - Doxycycline,
  - Sulfamethoxazole+trimétoprime,
  - Acitretine, isotretinoïne

  - **Augmentation du risque > 20% de BCC**
  - Ciprofloxacine, ketoconazole, tetracycline,
  - Sulfamethoxazole+trimétoprime,

  - **Augmentation du risque de mélanome**
  - hydroxychloroquine

Les études épidémiologiques, cas-contrôle

Robinson SN & al. J Invest Dermatol 2013;133: 1950-5

- Risque carcinogène des agents photosensibilisants

vis à vis des carcinomes cutanées

- Étude américaine dans le New Hampshire
- Recrutement par interview
- Par séquences de 1993 à 2009
- 1599 SCC & 1567 BCC

- Appariement cas contrôles : 1906 sujets contrôles
- Détermination de la prise de photosensibilisant par interrogatoire
- TT > à 6 mois

Les études épidémiologiques, cas-contrôle

Robinson SN & al. J Invest Dermatol 2013;133: 1950-5

- Les médicaments concernés:
- AB
  - Tetracyclines, sulfamides, fluroquinolones
- Antihypertenseurs
  - Diurétiques thiazidiques, furosémide, calcium bloqueurs, épargneurs potassiques, alpha adrénergiques
- Antiarythmiques
  - Amiodarone, quinidine
- Antimitotiques
  - Methotrexate, tamoxifène
- AINS
  - Dérivés ac propionique (ibuprofene), dérivés ac acétyl salicylique, dérivés ac enolique (piroxicam)
- Psychotropes
  - Benzodiazépines, tricycliques
- Rétinoïdes
  - Isotrétinoïne, trétinoïne locale

Les études épidémiologiques, cas-contrôle

Robinson SN & al. J Invest Dermatol 2013;133: 1950-5

- L'analyse est réalisée par groupe de médicaments

- Médicaments phototoxiques
- AB phototoxiques
- Tetracyclines
- TT à visée cardiaque

Les études épidémiologiques, cas-contrôle

Robinson SN & al. J Invest Dermatol 2013;133: 1950-5

- Résultats
- Tous médicaments confondus
  - Augmentation modéré du risque de **SCC et BCC**
  - SCC: surtout phototypes clairs
  - BCC multiples : surtout phototype clairs
- AB
  - Augmentation du risque de **BCC**
  - Augmentation du risque de 50% pour les **BCC précoces** (< 50 ans)
  - Aggravation du risque avec la durée du TT (> 1 an)
- Tétracyclines
  - Idem que pour les AB tout confondus (OR inf)
- TT cardiaques
  - Augmentation modérée du risque de **SCC**
  - Aggravation du risque avec la durée du TT

Les autres études épidémiologiques

Ruitter R & al. Eur J Cancer 2010; 46: 2467-72

- BCC et diurétiques
- Etude prospective cas-contrôle
- 10692 sujets > 50 ans: de 1991 à 2007
- 522 BCC,
- 193 BCC : prises chroniques de diurétiques

- Augmentation du risque de **BCC de 62%**
- Avec les diurétiques de l'anse : **furosémide & bumétanide**
- Quand prise > 3,7 ans
- Impact du phototype clair

Les autres études épidémiologiques

Siiskonen SJ & al. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69: 1437-44

- Photosensibilisants et mélanome
- Etude néerlandaise
- Etude prospective cas-contrôle 1991-2004
- 1318 mélanome, 6786 sujets contrôles
- 1991-2004
- TT pris dans les 2 et 3 années précédentes (interrogatoire)
- Médicaments inclus dans l'études
  - AB : tetracyclines, quinolones, sulfamides
  - Diurétiques tous type
  - Psychotropes : phénothiazine
  - Sulfamides hypoglycémiants
  - TT cardiaques: amiodarone, quinidine, calcium bloqueurs
  - APS
  - AINS : dérivés de l'ac propionique

Les autres études épidémiologiques

Siiskonen SJ & al. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69: 1437-44

- Résultats
- Augmentation modérée du risque de **MM**
- Quinolones
  - < 10 jours OR : 1,53
  - > 10 jours OR : 1,8
- Dérivés de l'ac propionique
  - < 8 jours OR : 1,59
  - > 8 jours OR : 1,26

Et l'aziatoprine?

Peyrin-Riboulet L &al. Gastroenterology 2011; 141: 1621-8

- Risque de NMSC sous thiopurine pour maladies inflammatoires de l'intestin
- 19486 patients : 05/2004 – 06/2005 suivi -> 12/2007
- Référence pour SCC: 8 registres des cancers départementaux
- Référence pour BCC: registre du Haut Rhin

- 20 BCC, 12 SCC 90% régions découvertes
- 18 sur 32, sous ou prise antérieure d'azatioprine
- Hazard Ratio de 5,9 pour TT en cours
- Hazard Ratio de 3,9 pout TT antérieur
- Augmentation du risque même avant 50 ans

Et le méthotrexate?

- *Pouplard & al. JEADV 2013; 27 (Suppl): 36-46*
- *Stern RS J Am Acad Dermatol 2012; 66: 553-62*
  - Augmentation modérée du risque de **SCC**
  - Pour **TT > 2 ans**
- *Stern RS & al. Cancer 1994; 73: 2759-64*
  - Risque de **SCC : X 2** si **PUVA + methotrexate > 2 ans**
- *Kaae J & al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(11) : 2942-9*
  - Pas d'augmentation significative du risque
- *Robinson SN & al. J Invest Dermatol 2013;133: 1950-5*
  - ?? Résultats donnés tous médicaments confondus
- *Buchbinder R & al. Arthritis Rheum 2008; 59: 794-9*
  - Sur 458 patients australiens : **risque X3 de MM** sous methotrexate
  - Facteurs environnementaux, phototypes clairs

L'amiodarone

- Dans les études épidémiologiques
  - ***Robinson SN & al. J Invest Dermatol 2013;133: 1950-5***
  - Augmentation du risque de SCC tout TT cardiaques confondus
- Publications de cas isolés, imputabilité discutable
- ***Monk BE Clin Exp Dermatol 1990; 15: 319-20***
  - 3 cas de BCC des régions découvertes après 5 à 8 ans de TT
  - Chez des patients à forte photosensibilité, 64-66-77 an
- ***Monk BE Br J Dermatol 1995; 133: 148-9***
  - ♂ 74 ans, TT depuis 3 ans, BCC de la joue dans la suite d'un érythème actinique
  - Rapidité de l'apparition rapporté à la prise d'amiodarone
- ***Hall MA & al. Br J Dermatol 2004; 151: 932-3***
  - ♀ 60 ans, 3 ans de TT, photosensibilité+++
  - 5 ans après arrêt 3 BCC abdominaux, 1 lombaire
- ***Maoz KB & al. Int J Dermatol 2009; 48: 1398-1400***
  - ♀ 74 ans, 8 ans de TT, photosensibilité ++
  - BCC à partir de 4 ans de TT, **13 BCC** sur 5 ans, **1 mélanome** 2 ans après arrêt

En conclusion

Imputabilité flagrante

- Le voriconazole et SCC

- Imputabilité connue , ancienne :
  - les psoralènes et SCC, l'azathioprine, BCC et SCC
  - le méthotrexate chez le psoriasique, quid dans la population générale
- Responsabilité modérée mais à prendre en compte
- BCC
  - Methyl dopa, furosémide et bumetamide
  - Ciprofloxacine, ketoconazole, tetracycline, bactrim® *(dont BCC précoces)*
  - Amiodarone??
- SCC
  - Amiloride, methyl dopa, furosémide
  - Bactrim, doxycycline, mais aussi acitrétine
- MM
  - Quinolones, dérivés ac propionique (TT courte durée), hydroxychloroquine, diurétiques (indapamide, amiloride+hydrochlorothiazide)
  - Methotrexate?