

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 21 juin 2013
Par M. Luc BAUD'HUIN**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**PHARMACOVIGILANCE et CLINIQUE DE TOXIDERMIE : INTERET D'UNE
COLLABORATION ACTIVE (à partir de l'étude descriptive de deux
populations de patients)**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Pascal Odou CHRU Lille

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur Jacques Caron CHRU Lille
Madame le Docteur Delphine Staumont-Sallé CHRU Lille
Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon CHU Amiens
Madame le Docteur Sophie Gautier CHRU Lille



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire

M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur le Professeur P.Odou,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur J. Caron,

Je vous remercie de tout ce que vous avez su me transmettre, de m'avoir maintenu votre confiance.
Votre ténacité m'a permis de comprendre que cet aboutissement tant attendu n'était pas qu'une utopie. Merci pour votre gentillesse, vos paroles toujours réconfortantes, votre bienveillance.
« Il est fatigant le voyage pour un enfant de mon âge » ; maintenant que, grâce à vous, ce voyage est fini, je peux en envisager d'autres.

Que ce travail soit la preuve de ma grande estime pour vous.

A Madame le Docteur D. Staumont-Sallé,

Je vous remercie de m'avoir ouvert votre porte et de m'avoir fait découvrir votre travail.
Je suis sensible à l'intérêt que vous m'avez accordé et vous suis reconnaissant d'accepter de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur J.M. Chillon,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'accepter de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour votre contribution à ce travail.

A Madame le Docteur Sophie Gautier,

Je te suis profondément reconnaissant chère Sophie de ton amitié, de ta gentillesse et de ta disponibilité de chaque instant. Je te remercie d'avoir toujours cru en mes capacités et de me l'avoir témoigné, de m'avoir guidé dans mon travail et d'être restée optimiste.
Je n'aurai jamais de mots assez forts pour t'exprimer toute ma gratitude. J'espère que nous continuerons à nous voir.

A l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille, en particulier Jackie et Joëlle,
et à celle du Département de Pharmacologie Médicale,
Merci pour votre gentillesse à mon égard.

A mes parents,
Vos craintes, plus que légitimes, vont pouvoir définitivement disparaître.
Que ce travail soit pour moi l'occasion de vous témoigner toute mon affection.

A mon frère Marc, ma sœur Elsa,
Enfin votre aîné passe sa thèse !
Merci, Marc, de ton aide technique précieuse et, à tous les deux, de tous les bons moments
passés (et à venir) ensemble.

A Clémentine, Geoffrey, mes neveux Edouard et Thomas,

A toute ma famille, ma belle-famille, mes amis,

A mes grands-parents disparus,
Je pense bien à vous en ce grand jour pour moi.

A ma Mélou,
Je sais plus que quiconque ce que je te dois ; ce travail est aussi le tien.
Merci de m'avoir aidé à relever la tête, d'avoir été un soutien permanent, d'avoir su
m'encourager.
Merci d'avoir travaillé avec moi si durement le week-end, la semaine, tôt le matin ou très tard
la nuit, alors que tu as déjà si peu de temps libre.
Je t'aime de tout mon cœur.

A ma petite Violette,
Tes sourires et ta bonne humeur permanente ont été une aide précieuse.
Tu as eu raison d'insister : « Papa, t'as fait ta thèse ? » et de me dire d'appeler Sophie.
Je t'aime mon enfant.

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	13
ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION GENERALE	16
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	18
A. LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE : DEFINITIONS, ORGANISATION ET METHODES	18
2. Définitions.....	18
2.1. De la pharmacovigilance	18
2.2. D'un médicament	19
2.3. De l'effet indésirable	19
2.4. De l'effet indésirable grave	19
2.5. De l'effet indésirable inattendu	19
2.6. De l'allergie.....	19
3. Le réseau de pharmacovigilance français : organisation et missions	20
3.1. L'ANSM.....	20
3.2. Les CRPV	20
3.3. Les professionnels de santé	21
3.4. Les malades et associations de malades	21
3.5. Autres niveaux d'intervention en pharmacovigilance	21
3.5.1. L'industrie pharmaceutique	21
3.5.2. Les institutions internationales	21
4. Méthodes en pharmacovigilance.....	22
4.1. La notification spontanée.....	23
4.1.1. Définition.....	23
4.1.2. Recueil des informations.....	23
4.1.3. Intérêt.....	23
4.2. L'imputabilité	24
4.2.1. Imputabilité intrinsèque	24
4.2.1.1. Les critères chronologiques.....	24
4.2.1.2. Les critères sémiologiques	25
4.2.1.3. Score d'imputabilité intrinsèque	26
4.2.2. Imputabilité extrinsèque : cotation de la bibliographie.....	26
4.3. La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)	27
B. GENERALITES SUR LES EFFETS INDESIRABLES CUTANES MEDICAMENTEUX	28
1. Rappels histologiques.....	28
1.1. Introduction	28
1.2. Structure générale de la peau.....	28
2. Description clinique et éléments diagnostiques des atteintes cutanées médicamenteuses	31
2.1. Atteintes médicamenteuses aiguës	31
2.1.1. Eruptions érythémateuses	31
2.1.2. Urticair et angio-œdème.....	31
2.1.3. Photosensibilité (23)	32
2.1.4. Vascularite et purpura (25)	32
2.1.5. Pustulose exanthématique aiguë généralisée	32
2.1.6. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse aigu	33
2.1.7. Erythème pigmenté fixe.....	33
2.1.8. Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (34)	33
2.1.9. Syndrome du babouin (systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema).....	35
2.2. Atteintes cutanées médicamenteuses chroniques.....	35
2.2.1. Atteintes de la pigmentation cutanée	35
2.2.2. Pemphigus (43).....	35
2.2.3. Lupus (44-46)	35
2.2.4. Eruption acnéiforme	36
2.2.5. Pseudolymphome (47).....	36
2.2.6. Pemphigoïde bulleuse	36

2.2.7. Syndrome de Sweet	36
2.3. Atteintes médicamenteuses des phanères	37
2.3.1. Atteinte des cheveux	37
2.3.1.1. Chute de cheveux	37
2.3.1.2. Hirsutisme et hypertrichose	37
2.3.1.3. Autres atteintes des cheveux	37
2.3.2. Atteintes des ongles	37
3. Mécanismes des réactions cutanées médicamenteuses (52-55)	38
3.1. Mécanismes des réactions non allergiques	38
3.1.1. Prévisibles	38
3.1.1.1. Par toxicité directe	38
3.1.1.2. Par toxicité indirecte	38
3.1.2. Imprévisibles	38
3.1.2.1. Réaction pseudoallergique	38
3.1.2.2. Réaction idiosyncrasique	39
3.1.2.3. Réaction d'intolérance	39
3.2. Mécanismes des réactions allergiques	39
3.2.1. Rappels immunologiques	39
3.2.1.1. Réactions de type I	39
3.2.1.2. Réactions de type II	39
3.2.1.3. Réactions de type III	40
3.2.1.4. Réactions de type IV	40
3.2.2. Mécanismes immunologiques des réactions allergiques cutanées	40
3.2.3. Hypothèses sur l'immunogénicité des médicaments (66, 67)	41
4. Facteurs de risque des réactions cutanées médicamenteuses	42
4.1. Facteurs liés au patient	42
4.1.1. Le sexe et l'âge	42
4.1.2. Les maladies évolutives intercurrentes	42
4.1.3. Facteurs génétiques	42
4.1.3.1. Groupes HLA	42
4.1.3.2. Profil enzymatique	43
4.2. Facteurs liés au médicament	43
4.2.1. Aspect moléculaire	43
4.2.2. Traitement médicamenteux	43
5. Prévention et traitement des réactions cutanées médicamenteuses	44
5.1. Prévention	44
5.2. Traitement	44

C. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DES EFFETS INDESIRABLES CUTANES MEDICAMENTEUX. 45

1. Bilan initial	45
1.1. L'interrogatoire	45
1.2. Le bilan biologique	45
1.3. Le bilan histologique	46
2. Tests cutanés dans l'exploration des toxidermies médicamenteuses	46
2.1. Généralités	46
2.2. Patch-tests	47
2.2.1. Historique des patch-tests	47
2.2.2. Principe et réalisation des patch-tests	48
2.2.3. Lecture des patch-tests	48
2.2.4. Toxidermies explorées par les patch-tests	49
2.2.5. Complications des patch-tests (110)	49
2.2.6. Contre-indications des patchs-tests	49
2.2.7. Faux positifs lors des patch-tests	50
2.2.8. Alternatives aux patch-tests (111)	50
2.2.8.1. Le test semi-ouvert	50
2.2.8.2. Le test ouvert à application répétée ou ROAT = Repeated Open Application Test	50
2.3. Intradermoréactions (112)	51
2.3.1. Principe et réalisation des intradermoréactions	51
2.3.2. Lecture et interprétation des intradermoréactions	51
2.3.3. Faux positifs lors des intradermoréactions	51
2.3.4. Effets secondaires des intradermoréactions	52
2.4. Prick-tests	52
2.4.1. Principe et réalisation des prick-tests	52
2.4.2. Lecture et interprétation des prick-tests	53

2.4.3. Fausse positivité et fausse négativité des prick-tests	53
2.4.4. Effets secondaires des prick-tests	53
3. Les tests de provocation orale (TPO)	53
4. Diagnostic biologique des toxidermies	54
4.1. Les tests biologiques d'exploration de l'hypersensibilité immédiate	54
4.1.1. Dosage de l'histamine	54
4.1.2. Dosage de la tryptase	54
4.1.3. Détection d'IgE spécifiques circulantes	55
4.1.4. Test d'activation du basophile	55
4.2. Les tests biologiques d'exploration de l'hypersensibilité retardée	55
4.2.1. Test de transformation lymphocytaire (123)	55
4.2.2. Elispot IFN- γ (124, 125)	56

DEUXIEME PARTIE : MATERIELS, METHODES ET RESULTATS DE NOTRE ETUDE 57

A. MATERIELS ET METHODES	57
1. Populations de l'étude	57
2. Critères d'inclusion des patients	57
2.1. Au niveau du CRPV de Lille	57
2.2. Au niveau de la clinique de dermatologie	57
3. Variables prises en compte dans notre étude	57
B. RESULTATS ET ANALYSE	58
1. Avant-propos	58
2. Patients identifiés au niveau du CRPV de Lille	58
2.1. Nombre d'atteintes cutanées médicamenteuses notifiées par an	58
2.2. Caractéristiques des patients	58
2.2.1. Age	58
2.2.2. Genre	59
2.2.3. Répartition des cas selon l'âge et le sexe	60
2.3. Gravité des cas	60
2.3.1. Répartition	60
2.3.2. Répartition des cas graves en fonction de leur sévérité	61
2.3.3. Gravité des cas selon l'âge et le sexe	61
2.4. Evolution de la réaction cutanée médicamenteuse	62
2.5. Manifestations cliniques de l'atteinte cutanée médicamenteuse	63
2.5.1. Quantification des effets indésirables cutanés	63
2.5.2. Analyse des manifestations cliniques de l'atteinte médicamenteuse	63
2.6. Caractéristiques des médicaments mis en cause	64
2.6.1. Nombre de médicaments enregistrés	64
2.6.1.1. Dans la base	64
2.6.1.2. Par déclaration	64
2.6.1.3. En fonction du sexe	64
2.6.1.4. En fonction de l'âge	65
2.6.2. Classes thérapeutiques imputées	66
2.6.3. Répartition des antibiotiques par famille	67
2.7. Imputabilité des médicaments	68
2.7.1. Imputabilité intrinsèque	68
2.7.2. Imputabilité extrinsèque	68
2.8. Etude de l'origine des déclarations	69
2.8.1. Caractéristiques des déclarants	69
2.8.2. Caractéristiques des déclarants exerçant en milieu hospitalier	69
2.8.2.1. Au CHRU de Lille	69
2.8.2.2. Au GHICL	70
2.8.2.3. Autres centres hospitaliers	70
2.8.2.4. Cas déclarés par les services de dermatologie	71
2.8.3. Caractéristiques des déclarants libéraux	71
2.8.4. Gravité des cas déclarés selon les déclarants	72
3. Patients hospitalisés pour exploration allergologique en clinique de toxidermies	72
3.1. Avant-propos : la consultation de toxidermie	72
3.2. Données démographiques et origine des cas	74
3.3. Gravité des cas	74

3.4. Type d'hypersensibilité explorée.....	74
3.5. Manifestations cliniques de l'atteinte cutanée médicamenteuse.....	74
3.6. Classes médicamenteuses et molécules testées.....	75
3.6.1. Nombre de classes médicamenteuses et présence d'antibiotiques.....	75
3.6.2. Nature des classes médicamenteuses explorées.....	75
3.7. Résultats de l'exploration allergologique.....	76
3.7.1. Pourcentage de cas positifs.....	76
3.7.2. Analyse de la positivité des tests cutanés.....	76
3.7.2.1. Selon la gravité des cas.....	76
3.7.2.2. Selon l'origine des patients.....	77
3.7.2.3. Selon l'hypersensibilité explorée.....	77
3.7.2.4. Selon l'effet indésirable exploré.....	77
3.7.3. Caractéristiques des tests cutanés positifs.....	77
3.8. Cas marquants de l'exploration allergologique.....	77
3.8.1. Par les médicaments en cause.....	77
3.8.1.1. Concernant les bêta-lactamines.....	77
3.8.1.2. Concernant les produits de contraste iodés.....	77
3.8.1.3. Concernant le paracétamol.....	78
3.8.2. Polysensibilisation médicamenteuse.....	78
3.9. Patients non déclarés en pharmacovigilance.....	79
4. Cas déclarés par le service de dermatologie du CHRU au CRPV de Lille.....	79
4.1. Données démographiques.....	79
4.2. Gravité des cas.....	79
4.3. Hospitalisation au CHRU en raison de la toxidermie.....	79
4.4. Médicaments enregistrés.....	80
4.4.1. Nombre total de médicaments.....	80
4.4.2. Classes médicamenteuses enregistrées.....	80
4.5. Exploration allergologique de la population déclarée au CRPV de Lille par le service de dermatologie du CHRU.....	80
5. Synthèse des données.....	82

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION 84

CONCLUSION 94

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 95

ANNEXE 1 : ORGANISATION RECIPROQUE ENTRE SERVICE DE DERMATOLOGIE DU CHRU ET CRPV DE LILLE POUR DES CAS D'EFFETS INDESIRABLES CUTANES MEDICAMENTEUX 104

ANNEXE 2: CAS DECLARES PAR LE SERVICE DE DERMATOLOGIE DU CHRU AU CRPV DE LILLE 106

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux

Tableau 1 : Table de décision combinant les critères chronologiques.....	25
Tableau 2 : Table de décision combinant les critères sémiologiques	26
Tableau 3 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque	26
Tableau 4 : Mécanismes immunologiques des réactions allergiques cutanées.....	41
Tableau 5 : Nombre d'effets indésirables cutanés par cas	63
Tableau 6 : Pathologies cutanées enregistrées dans la base	63
Tableau 7 : Nombre de médicaments imputés par classes médicamenteuses dans les cas graves	66
Tableau 8 : Molécules incriminées dans les cas graves	67
Tableau 9 : Répartition des antibiotiques par famille	68
Tableau 10 : Répartition des médicaments incriminés en fonction de leur score d'imputabilité intrinsèque	68
Tableau 11 : Répartition des médicaments incriminés en fonction de leur score	69
Tableau 12 : Caractéristiques du déclarant	69
Tableau 13 : Répartition selon les services déclarants du CHRU de Lille	70
Tableau 14 : Répartition selon les services déclarants du GHICL.....	70
Tableau 15 : Répartition selon les services déclarants des autres centres hospitaliers	71
Tableau 16 : Gravité des cas selon le cadre d'activité du déclarant.....	72
Tableau 17 : Répartition des patients testés selon le nombre de classes médicamenteuses explorées et la présence d'antibiotiques.....	75
Tableau 18 : Répartition des patients selon les classes médicamenteuses testées	76
Tableau 19 : Classes médicamenteuses incriminées pour les patients.....	80
Tableau 20 : Exploration allergologique chez les 37 patients déclarés au CRPV par le service de dermatologie de Lille.....	81
Tableau 21 : Tableau récapitulatif des populations étudiées.....	82
Tableau 22 : Analyse de l'attribution du score sémiologique S3.....	83
Tableau 23 : Répartition de l'imputabilité intrinsèque des médicaments en fonction de la réalisation d'une exploration allergologique de l'effet indésirable médicamenteux	83

Diagrammes

Diagramme 1 : Répartition des cas par tranche d'âge des patients.....	59
Diagramme 2 : Répartition des cas par genre	59
Diagramme 3 : Répartition des cas selon l'âge et le sexe	60
Diagramme 4 : Répartition des cas selon leur gravité.....	60
Diagramme 5 : Répartition des cas par leur niveau de sévérité	61
Diagramme 6 : Répartition de la gravité selon l'âge des patients.....	61
Diagramme 7 : Répartition de la gravité selon le sexe des patients.....	62
Diagramme 8 : Evolution des 232 cas de la base	62
Diagramme 9 : Nombre de médicaments enregistrés par cas déclarés	64
Diagramme 10 : Nombre de médicaments imputés en fonction du sexe	65
Diagramme 11 : Nombre de médicaments imputés en fonction du l'âge	65
Diagramme 12 : Répartition des déclarations des services de dermatologie	71
Diagramme 13 : Répartition des déclarations de la ville selon le déclarant	72
Diagramme 14 : Devenir des patients attendus en consultation en 2008-2009	74

Photographies

Photographie 1 : Préparation des tests dans le poste infirmier.....	47
Photographie 2 : Flacons de solutions pour prick-test	47
Photographie 3 : Patch-test réalisé dans le service de dermatologie du CHRU de Lille	48
Photographie 4 : IDR réalisée au CHRU	51
Photographie 5 : Prick-test réalisé au CHRU de Lille	52

Figures

Figure 1 : Organisation de la pharmacovigilance en France.....	22
Figure 2 : Structure générale de la peau humaine d'après Dubois (18).....	29

ABBREVIATIONS

Ac : anticorps
AEG : altération de l'état général
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Ag : antigène
AINS : antiinflammatoire non stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BNPV : Banque Nationale de Pharmacovigilance
Cd : cluster de différenciation
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
DCI : Dénomination Commune Internationale
DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EGFR : epidermal growth factor receptor
EIM : Effet Indésirable Médicamenteux
EMA : European Medicines Agency
F : féminin
FasL : Fas Ligand
FcR : récepteur Fc des immunoglobulines
Fda : Food and Drug Administration
HLA : Human Leukocyte Antigen
HHV : Human Herpes Virus
HS : Hypersensibilité
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFN : interféron
Ig : immunoglobuline
IL : interleukine
JDE : jonction dermo-épidermique
Lc : lymphocyte
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LES : lupus érythémateux systémiques
M : masculin
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PEAG: Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée
PMDEC : Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center
PSUR : Periodic Safety Update Report
SDRIFE : systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema
SJS : syndrome de Stevens-Johnson
SS : Sweet Syndrome
Th : lymphocyte T helper
TEN : Toxic Epidermal Necrolysis
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO : World Health Organisation

INTRODUCTION GENERALE

Le médicament constitue la composante essentielle du traitement de très nombreuses pathologies. S'agissant d'un produit actif, les conséquences de l'action du médicament sur l'organisme ne sont jamais exclusivement bénéfiques. A côté de l'effet thérapeutique recherché, le médicament est peut être à l'origine d'effets indésirables, plus ou moins sévères, plus ou moins intenses ou fréquents.

Il existe en France environ 3.000 substances actives entrant dans la composition des spécialités pharmaceutiques. Environ 12.000 présentations médicamenteuses étaient commercialisées en France en 2011 (données du LEEM, 2012). Du fait de ce nombre important de médicaments et de l'augmentation constante de leur consommation, les effets indésirables engendrés par les traitements médicamenteux constituent un problème majeur de santé publique, avec un retentissement médiatique croissant.

La surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de la commercialisation et de l'utilisation d'un médicament après sa mise sur le marché est assurée par le système de pharmacovigilance. Son rôle est essentiel, sachant que les résultats des études de sécurité menées au cours des phases de développement d'un médicament pour évaluer son rapport bénéfice/risque avant sa mise sur le marché ne peuvent être considérés comme exhaustifs. Certains effets indésirables non détectés n'apparaissent effectivement qu'après la mise sur le marché du médicament, lors d'une utilisation à plus large échelle.

Les réactions cutanées font partie des effets indésirables les plus fréquemment observés après administration d'un traitement médicamenteux, touchant de 0,5 % à 4 % des malades hospitalisés (1, 2). A titre d'exemple, on relève environ 5 % d'éruption cutanée chez les patients traités par l'amoxicilline (3). Wolkenstein (4) dans un article sur la pathologie cutanée en France, évalue la prévalence des effets indésirables dermatologiques à 3,30 % de la population française. Murr (5) retrouve les toxidermies en troisième place des motifs les plus fréquents de consultation en service de dermatologie.

Près de 90 % des effets indésirables cutanés sont bénins et se traduisent cliniquement par une éruption maculo-papuleuse peu importante, accompagnée ou non de prurit. Cependant, les effets indésirables cutanés peuvent parfois revêtir un caractère particulièrement grave et potentiellement mortel (6).

Parmi les effets indésirables cutanés notifiés par les professionnels de santé aux centres de pharmacovigilance, l'imputabilité du médicament, c'est-à-dire la responsabilité du médicament suspecté dans la survenue de l'effet indésirable, est généralement faible, par manque de données exploratoires complémentaires.

Des patients concernés par un effet indésirable cutané sont, dans certains cas, adressés à des services de dermatologie compétents en exploration allergologique, ceci afin d'identifier par des tests et des épreuves de réintroduction orale le ou les médicaments à l'origine de leur toxidermie. Le résultat de ces explorations présente un intérêt majeur dans le cadre de la sécurité d'utilisation du médicament.

L'objectif du présent mémoire consistera d'une part à étudier les cas d'effets indésirables cutanés déclarés au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lille sur la période

2008-2009 et à comparer leurs caractéristiques à celles de la population admise sur cette même période dans le service de dermatologie de Lille pour exploration allergologique et, d'autre part, à mener une réflexion plus globale sur la notification des effets indésirables cutanés et sur l'intérêt d'une optimisation de ces notifications par la collaboration avec les services de dermatologie.

Dans un premier temps, nous rappellerons l'organisation de la pharmacovigilance en France, la physiopathologie des principaux effets indésirables cutanés et la méthodologie utilisée en dermatoallergologie. Dans un deuxième temps, nous présenterons les résultats obtenus à partir de l'étude rétrospective de deux populations locales sur la période 2008-2009.

Les résultats de cette étude ainsi que les pratiques relatives à la notification de ce type d'effets indésirables seront discutés dans la troisième et dernière partie de ce mémoire.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

A. LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE : DEFINITIONS, ORGANISATION ET METHODES

1. Introduction

Avant la mise sur le marché d'un médicament, la connaissance de ses effets indésirables, et notamment cutanés, est incomplète. En effet, même si les manifestations cutanées sont parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés, il est difficile d'observer des cas rares potentiellement graves lors des essais cliniques (études de phase I, II et III). Cela est principalement lié à la structuration des essais cliniques qui sont menés sur des populations sélectionnées en faible nombre (quelques centaines à quelques milliers) et dans des conditions privilégiées voire artificielles qui ne seront plus les mêmes après la commercialisation du médicament : milieu hospitalier, surveillance intensive, essais de durée limitée, réduction des facteurs défavorables comme les coprescriptions et les polyopathologies envisagés (7), sujets à risque peu étudiés (enfants, personnes âgées, femmes enceintes). Une fois mis sur le marché, débute la phase IV d'étude du médicament. A ce stade, le médicament est prescrit avec moins de précaution à un grand nombre de malades très hétérogènes et souvent en association avec d'autres médicaments. C'est à ce moment, que des effets indésirables jusque-là méconnus peuvent apparaître. Il peut s'agir d'effets indésirables inconnus par leur faible fréquence, d'effets graves ou d'effets ayant un délai d'apparition très éloigné de l'administration du médicament, comme pour le diéthylstilbestrol, molécule dont la responsabilité dans la survenue de cancers et de malformations urogénitales chez les enfants de femmes exposées pendant la grossesse a été mise en évidence longtemps après sa commercialisation (8, 9). Aucun système ou aucun essai clinique ne permettra de supprimer complètement ce risque. Le rôle de la pharmacovigilance dans la détection des effets indésirables prend alors toute son importance. Ainsi, le contrôle permanent de l'évolution du rapport bénéfice/risque du médicament est assuré tout au long de la vie du médicament.

2. Définitions

2.1. De la pharmacovigilance

En France, « la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L5121-1 » (article R5121-150 du Code de la santé publique).

La pharmacovigilance est définie comme l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments après leur mise sur le marché. Elle comporte le signalement des effets indésirables, le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention et d'alerte. La pharmacovigilance permet la constante réévaluation de la balance entre les bénéfices d'un médicament en rapport avec ses propriétés thérapeutiques et les risques liés à ses effets indésirables, délétères pour le patient.

2.2. D'un médicament

Conformément à l'article L5111-1 du Code de la santé publique, « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

2.3. De l'effet indésirable

L'effet indésirable est défini à l'article R5121-153 du Code de la santé publique comme « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit » .

On parle également de « réactions déplaisantes ou délétères résultant de la prise d'un médicament, qui conduit à craindre une future administration et qui nécessite une prévention ou un traitement spécifique, une modification de la dose ou l'arrêt du médicament » (10).

Les effets indésirables des médicaments peuvent être dus à un surdosage, à un effet secondaire, à un effet indirect, à une ou des interactions. Il peut s'agir de réactions communes à la population générale, ou des réactions d'hypersensibilité individuelles, qui ne se produisent que chez certains patients (11).

2.4. De l'effet indésirable grave

Un effet indésirable grave est « un effet indésirable léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale » (article R5121-153 du Code de la santé publique).

2.5. De l'effet indésirable inattendu

Un effet indésirable inattendu est « un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 » (article R5121-153 du Code de la santé publique).

2.6. De l'allergie

Le mot allergie vient du grec « allos » qui signifie autre et « ergon » qui signifie action. L'Académie européenne d'Allergologie propose de parler d'hypersensibilité médicamenteuse pour toute réaction ressemblant cliniquement à de l'allergie et dont le mécanisme n'a pas encore été analysé ; d'allergie médicamenteuse (ou hypersensibilité allergique) lorsqu'un mécanisme allergique a été démontré ; d'hypersensibilité non allergique dans le cas contraire.

3. Le réseau de pharmacovigilance français : organisation et missions

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté. Le réseau de pharmacovigilance français comporte trois niveaux d'intervention :

- un échelon national au travers de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) qui remplace depuis 1^{er} mai 2012 l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS),
- un échelon régional avec le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV),
- un troisième échelon constitué par les professionnels de santé, les patients et associations de patients.

3.1. L'ANSM

Etablissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé, l'ANSM a repris les missions, les obligations et les compétences précédemment exercées par l'AFSSAPS. Elle est chargée d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle évalue ainsi la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité de ces produits. L'ANSM assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance en lien avec les instances européennes EMA (European Medicines Agency) et mondiales OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

Différentes missions sont assurées au sein de l'ANSM notamment la surveillance du risque des produits de santé par la direction de la surveillance, rattachée à la direction générale chargée des opérations. Cette direction coordonne le comité technique de pharmacovigilance, comité qui réunit mensuellement tous les centres régionaux de pharmacovigilance. L'ANSM possède par ailleurs un comité de suivi du bénéfice risque des médicaments auquel elle peut faire appel en cas de problème de pharmacovigilance.

3.2. Les CRPV

L'histoire des CRPV remonte à 1973 avec la mise en place à titre expérimental de six unités de pharmacovigilance au sein de services de pharmacologie ou de centres anti-poisons dans six centres hospitalo-universitaires, ce qui fait du système de pharmacovigilance le plus ancien système de vigilance sanitaire en France.

Aujourd'hui, les 31 centres régionaux de pharmacovigilance sont répartis sur l'ensemble du territoire français et constituent la base du système français de pharmacovigilance. Leur distribution régionale favorise les échanges sur le terrain avec les professionnels de santé. Leurs missions sont nombreuses et les CRPV sont chargés notamment :

- de recueillir les déclarations adressées par les professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients ;
- de recueillir les informations relatives aux effets indésirables des médicaments ;
- de transmettre les informations recueillies aux autorités ;
- de remplir une mission d'expertise en conduisant les études et travaux qui leur sont demandés par ces autorités et en procédant à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables à partir notamment des alertes générées par la notification spontanée ;
- de contribuer au développement de l'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur formation.

3.3. Les professionnels de santé

Les professionnels de santé prescrivent les médicaments, les administrent ou les délivrent et assurent également le suivi médical des patients.

L'article R5121-170 du Code de la santé publique impose aux professionnels de santé, et en particulier aux médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes et sages-femmes de signaler tout effet indésirable grave ou inattendu d'un médicament : « le médecin, chirurgien-dentiste ou la sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, en fait la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance. De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre régional de pharmacovigilance ».

3.4. Les malades et associations de malades

En plus des professionnels de santé, les patients sont désormais associés à la déclaration des effets indésirables faisant suite à l'utilisation d'un médicament. Depuis le décret n° 2011-655 du 10 juin 2011, les patients et les associations de malades agréées peuvent déclarer directement au centre régional de pharmacovigilance dont le patient dépend géographiquement un effet indésirable médicamenteux, sans passer par un professionnel de santé. Cette mesure s'est imposée après des études pilotes ayant démontré l'intérêt de la collaboration des malades. L'objectif est d'élargir la base de recueil et de détecter des signaux complémentaires de ceux rapportés par les professionnels de santé, avec la volonté de faire participer tous les acteurs du dispositif et de lui donner une transparence accrue. L'ANSM met à la disposition des patients, sur son site Internet, un formulaire de signalement d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament ainsi qu'un guide d'utilisation, pour leur permettre d'effectuer une déclaration, idéalement le plus tôt possible après la survenue du ou des effets indésirables.

3.5. Autres niveaux d'intervention en pharmacovigilance

3.5.1. L'industrie pharmaceutique

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à ses médicaments. Ce service est placé sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. Le responsable de pharmacovigilance doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ASNM. Tous les 6 mois pendant les deux premières années de mise sur le marché d'un nouveau médicament, l'entreprise titulaire de l'AMM doit éditer un rapport de sécurité (PSUR : Periodic Safety Update Report). Les PSUR sont ensuite annuels les 2 années suivant l'AMM, puis tous les 3 ans.

3.5.2. Les institutions internationales

Le système de pharmacovigilance européen possède une structure qui rappelle l'organisation française :

- recueil et validation décentralisés au niveau de chacun des états membres ;

- évaluation et avis centralisés par l'intermédiaire du comité des médicaments à usage humain (CHMP) et de son groupe de travail européen de pharmacovigilance, qui réunit un représentant des départements de pharmacovigilance des Etats et aussi des représentants des organisations de patients.

Cet organe européen permet notamment des échanges internationaux nombreux et est en charge de multiples missions telles que l'évaluation des signaux de la notification spontanée, l'émission de recommandations et l'élaboration de procédures en pharmacovigilance.

Le département de pharmacovigilance de l'ANSM échange également avec des institutions internationales telles que l'OMS qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance ou avec d'autres autorités de santé (la « Food and Drug Administration » FDA aux Etats-Unis, la « Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center » PMDEC au Japon).

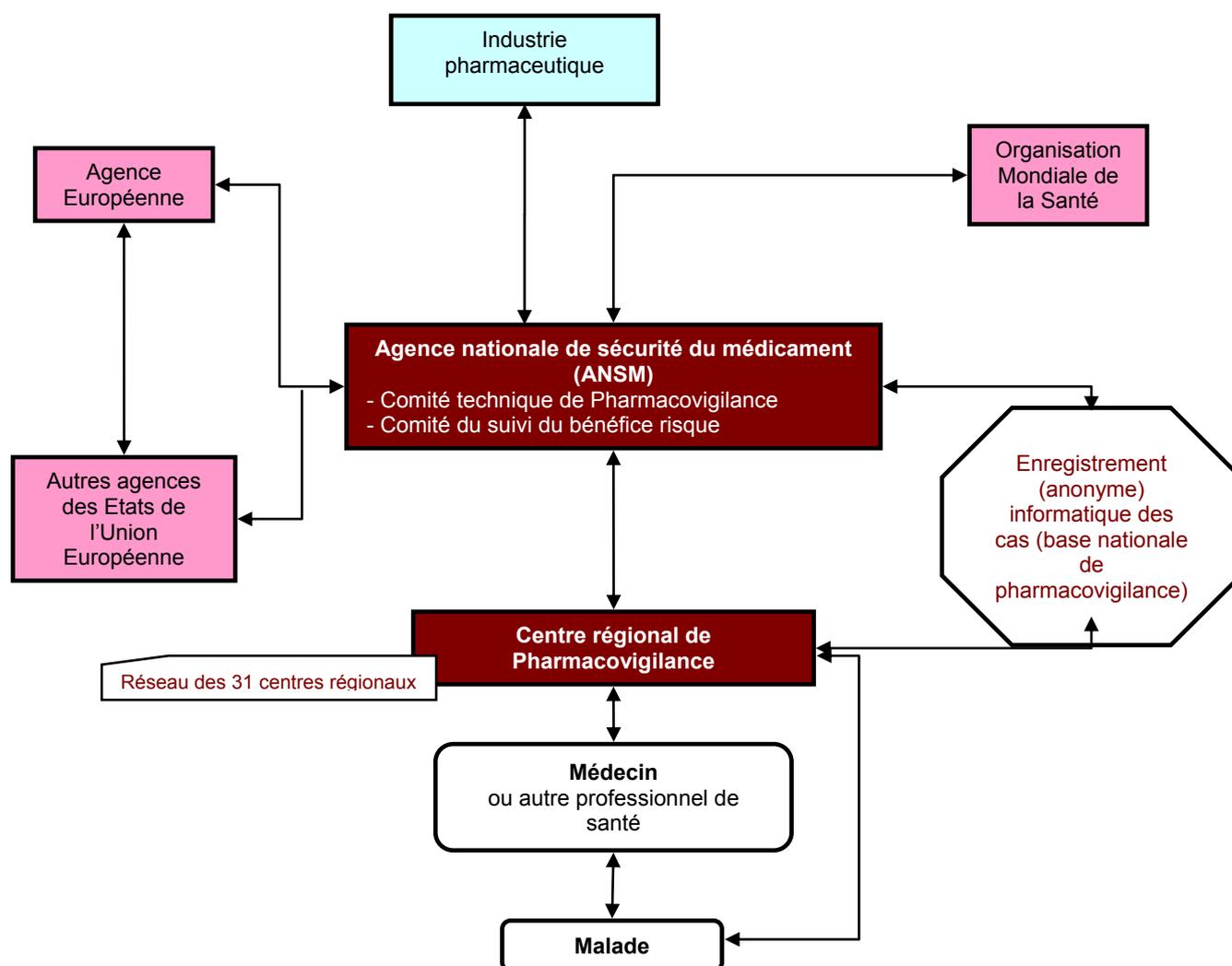


Figure 1 : Organisation de la pharmacovigilance en France

4. Méthodes en pharmacovigilance

Recueillir, évaluer, étudier les effets indésirables et informer le prescripteur sont, comme nous l'avons vu, les principales missions des centres de pharmacovigilance. La détection des effets

indésirables repose sur la notification spontanée des effets médicamenteux aux CRPV, qui évaluent chaque observation et établissent un lien de causalité entre la pathologie observée et la prise du médicament. Pour une observation donnée, le CRPV détermine ainsi l'imputabilité, c'est-à-dire la responsabilité du (ou des) médicament(s) suspecté(s) dans la survenue de l'effet indésirable. Une fois analysés, validés et imputés, les effets indésirables collectés par les CRPV sont enregistrés dans une base de données nationale appelée la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

4.1. La notification spontanée

Indispensable face aux limites de l'évaluation d'un médicament avant son autorisation de mise sous le marché (AMM), la notification spontanée constitue la source principale des données en pharmacovigilance après la commercialisation d'un médicament.

4.1.1. Définition

La notification spontanée est une méthode de recueil par centralisation des effets indésirables à l'échelon d'une population. Le notificateur fait part de son observation à la structure de surveillance locale qu'est que le CRPV.

Elle doit comporter au minimum les informations sur :

- un notificateur identifiable ;
- un patient identifiable ;
- le nom du produit suspecté ;
- la nature de l'effet indésirable.

En pratique, pour être évalué correctement, le dossier comprendra des informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession, pathologie traitée, etc.), les médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, forme galénique, voie d'administration, date de début et de fin de traitement, indication, réintroduction éventuelle, etc.), l'effet indésirable (description, date d'apparition, caractéristiques cliniques et biologiques, délai de survenue des premiers symptômes, durée, gravité, évolution, délai de régression, réapparition si réintroduction, etc.). Il peut comprendre des copies de comptes rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examen complémentaires.

4.1.2. Recueil des informations

Le recueil des informations se fait via une fiche de pharmacovigilance (imprimé Cerfa N°10011*03) ou un papier libre (lettre d'hospitalisation) émis par les professionnels de santé ainsi que via les formulaires de signalement émis par les patients et les associations de patients eux-mêmes. Il est recommandé par l'ANSM de transmettre ces informations au CRPV compétent par écrit (courrier postal ou courrier électronique) après contact téléphonique préalable. Dans la pratique, la transmission des informations se fait toutefois le plus souvent par un simple contact téléphonique, par fax ou par passage dans les services hospitaliers. Si nécessaire, le CRPV peut contacter le notificateur pour compléter les données.

4.1.3. Intérêt

Le but premier de la notification spontanée est la découverte d'un effet indésirable médicamenteux (EIM) inconnu, ou plus fréquent qu'attendu, générant un signal, qui sera

ensuite analysé, voire complété par des études pharmaco-épidémiologiques. Passive et peu onéreuse, la notification spontanée a permis depuis plusieurs décennies la description du profil des effets indésirables de nombreux médicaments en situation réelle de prescription. Elle joue un rôle essentiel dans la surveillance et la réévaluation de façon continue de la balance bénéfique/risque du médicament. Cette méthode reste l'outil de base en pharmacovigilance mais repose, malgré son caractère obligatoire, sur le volontariat des professionnels de santé. La sous-notification constitue actuellement la principale limite de cette notification spontanée.

4.2. L'imputabilité

L'imputabilité est une démarche de type probabiliste qui se définit comme l'évaluation de la plausibilité de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable chez un patient donné. Il s'agit donc d'une analyse individuelle pour une notification donnée. Chaque notification est validée par le CRPV : vérification des informations nécessaires, analyse clinique rigoureuse de l'observation. L'imputabilité est corrélée à l'informativité des données recueillies pour chaque cas.

La méthode d'imputabilité française a été publiée initialement en 1978 (12) puis actualisée en 1985 (13) et en 2011 (14). Elle est basée sur l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque, avec étude séparée de chaque médicament. Pour notre étude, nous utiliserons la méthode de 1985.

4.2.1. Imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque définit le degré de relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament pris par un patient et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé. Si plusieurs médicaments ont été administrés au patient, l'imputabilité intrinsèque est établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le patient avant l'événement. L'imputabilité intrinsèque ne prend en compte que les informations disponibles dans le cas clinique évalué. Elle repose sur deux groupes de critères, chronologiques et sémiologiques.

4.2.1.1. Les critères chronologiques

Les critères chronologiques précisent la survenue et l'évolution de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse (tableau 1). La probabilité de lien avec le médicament dépend du type de réaction observée.

Ils tiennent compte :

- du délai séparant l'administration du médicament et la survenue de la réaction indésirable qui peut être qualifié de très suggestif, compatible ou incompatible.
- de l'évolution de la réaction à l'arrêt du médicament pouvant être qualifiée de suggestive, non concluante ou non suggestive (c'est-à-dire plaidant contre le rôle du médicament).
- des conséquences de la réadministration du médicament, généralement fortuite et involontaire car rarement dénuée de risques. La réadministration peut être qualifiée de positive (R+) si l'événement récidive, négative (R-) s'il ne récidive pas ou non disponible ou non interprétable (R0).

La combinaison de ces trois critères chronologiques aboutit à un score chronologique (C), avec quatre possibilités : C3 : chronologie vraisemblable, C2 : chronologie plausible, C1 : chronologie douteuse ou C0 : chronologie incompatible.

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'événement						
	très suggestif			compatible		incompatible	
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive : régression de l'événement correspondant bien avec cet arrêt	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Tableau 1 : Table de décision combinant les critères chronologiques

4.2.1.2. Les critères sémiologiques

Les critères sémiologiques prennent quant à eux en compte (tableau 2) :

- la sémiologie proprement dite, c'est-à-dire l'allure clinique ou paraclinique qui peut être ou non évocatrice du rôle du médicament,
- l'existence ou non de facteurs favorisants bien validés (maladie, état physiologique sous-jacent, interaction médicamenteuse), qui augmentent l'activité ou la toxicité du médicament,
- la recherche des autres causes, qui peut avoir montré que celles-ci sont absentes ou qu'elles restent possibles,
- pour certaines réactions, le résultat d'examen complémentaires spécifiques fiables qui ont pu ou non être effectués et se révéler positifs.

La combinaison de ces différents critères aboutit à un score sémiologique (S) avec trois possibilités : S3 : sémiologie vraisemblable, S2 : sémiologie plausible, S1 : sémiologie douteuse.

Sémiologie	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable(L)					
	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎	L ₍₊₎	L ₍₀₎	L ₍₋₎
Absente (après bilan approprié)	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
Possible (non recherché ou présente)	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

L₍₊₎ : test de laboratoire positif, L₍₋₎ : test non-disponible pour le couple événement-médicament considéré ; L₍₀₎ : test négatif.

Tableau 2 : Table de décision combinant les critères sémiologiques

4.2.1.3. Score d'imputabilité intrinsèque

Le croisement des deux tableaux de décision chronologique et sémiologique aboutit à une imputabilité finale comportant cinq possibilités allant de I0 à I4 (tableau 3). Ainsi, le rôle du médicament apparaît comme exclu, douteux, plausible, vraisemblable ou très vraisemblable.

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₄ : imputabilité très vraisemblable; I₃ : vraisemblable, I₂ : plausible, I₁ : douteuse, I₀ : paraissant exclue

Tableau 3 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque

[Tableaux tirés de : « Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments » Bégaud et al. (13)]

4.2.2. Imputabilité extrinsèque : cotation de la bibliographie

Le concept initialement proposé d'imputabilité extrinsèque (indépendant de l'imputabilité intrinsèque) a évolué vers une cotation systématisée des données bibliographiques concernant le médicament, en tant qu'effet éventuel du médicament. L'imputabilité extrinsèque est calculée de manière indépendante pour chacun des médicaments pris par le malade, sans prendre en compte le degré d'imputabilité des médicaments associés.

Cette cotation se fait sur quatre degrés, allant de B0 à B3, qualifiant de façon croissante le degré de connaissance antérieure de l'effet évalué, grâce à l'analyse systématique et rigoureuse d'ouvrages de base détenus par les CRPV :

- B3 : effet notoire du médicament, largement décrit dans au moins un des ouvrages de référence suivants :

- Dictionnaire Vidal (OVP Editions, Paris)
- Martindale The Complete Drug Reference (The Pharmaceutical Press, Londres)
- Physicians' Drug Reference PDR (PDR Network, LLC, Montvale)
- Meyler's Side Effects (Elsevier, Amsterdam).

- B2 : effet non notoire du médicament, décrit seulement une ou deux fois dans la littérature scientifique, avec une sémiologie relativement différente (signes cliniques et paracliniques, évolution, rapidité, gravité, facteurs de risque) ou seulement rapporté avec un médicament très voisin, ou des données purement expérimentales (à la lecture des ouvrages précédents ou en s'aidant de toute autre source d'information).

- B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B3 et B2.

- B0 : effet apparaissant tout à fait nouveau et « jamais publié » après une recherche bibliographique exhaustive incluant les banques de données bibliographiques informatiques, les bibliothèques universitaires, les documentations des laboratoires fabricants, etc. Ce score B0 doit être exceptionnel et seulement employé quand la réaction médicamenteuse paraît réellement nouvelle et devrait faire l'objet d'une publication.

La recherche documentaire doit être large et repose également sur la consultation :

- d'ouvrages spécialisés : Briggs, Schaefer pour les dossiers grossesse/allaitement, Stricker : Drug-induced Hepatic Injury (Elsevier) ;
- de revues spécialisées : Reactions, Drug Safety (Adis International) ;
- des principales revues nationales et internationales : Prescrire, Presse Médicale, Thérapie, Lancet , New England Journal of Medicine... ;
- de base de données : Thériaque®, PubMed®, ScienceDirect®, Drugdex®, Micromedex®, le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Hépatox, Néphrotox, Hématox... ;
- des dossiers constitués par les CRPV.

Au total, chaque médicament pris par le patient reçoit donc une imputabilité finale, combinant le score d'imputabilité intrinsèque et le score d'imputabilité extrinsèque, qui rend compte de sa probabilité d'être responsable de l'effet indésirable observé.

4.3. La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

L'enregistrement des déclarations d'effet indésirable a donné naissance en 1984 à une base nationale de pharmacovigilance. Une fois le dossier validé et l'imputabilité établie, la déclaration d'EIM est codée et enregistrée de façon anonyme dans une banque de données accessible aux 31 CRPV et à l'ANSM. Elle comporte un résumé de l'effet observé, avec l'histoire de la maladie, les antécédents médicaux et chirurgicaux éventuels du patient, les médicaments pris et leur imputabilité. Les termes descriptifs cliniques appartiennent à la terminologie internationale MedDRA. Cette terminologie doit être suffisamment sensible et spécifique pour permettre la génération d'un signal (15), qui désigne selon l'OMS « l'information sur une relation possible entre un médicament et un effet indésirable, la relation étant inconnue ou mal documentée à ce jour » (16). La BNPV comporte aujourd'hui

plus de 400.000 observations (17) et s'accroît annuellement d'environ 30.000 cas. Elle permet de générer des signaux d'alerte lors de la déclaration répétée d'un même effet indésirable pour un médicament. Des études de pharmacoépidémiologie sur un effet indésirable précis peuvent également être réalisées afin d'en identifier la fréquence, les facteurs de risque et d'établir des précautions d'emploi.

La BNPV contient un grand nombre de données sur les médicaments et leurs effets, dont le potentiel d'informativité est très élevé mais dont l'exploitation et la mise en relief ne sont pas forcément aisées, du fait même de leur quantité et de leur diversité. C'est l'interrogation de cette banque de données qui nous a permis de réaliser une partie de notre étude.

B. GENERALITES SUR LES EFFETS INDESIRABLES CUTANES MEDICAMENTEUX

1. Rappels histologiques

1.1. Introduction

La peau fait partie du revêtement externe du corps, également appelé système tégumentaire. C'est un organe à part entière, qui sert d'interface protectrice entre l'air et le milieu intérieur. La peau protège l'organisme d'agressions extérieures (chimiques, physiques, infectieuses), intervient dans la régulation de la température corporelle, dans le métabolisme osseux via la synthèse de la vitamine D sous l'action du rayonnement ultraviolet.

Toute perte de son intégrité peut ainsi conduire à une atteinte de l'état général par déperdition calorique, déshydratation ou surinfection. La peau représente une large surface d'échanges et de confrontation avec de nombreux facteurs de l'environnement. Elle intervient comme une barrière mécanique mais elle a aussi un rôle indispensable dans les mécanismes de réponse immunitaire impliqués dans la défense du soi pour lutter contre les invasions microbiennes, la pénétration de produits chimiques et le développement de cellules malignes.

Pour bien comprendre les mécanismes pathogéniques des atteintes médicamenteuses cutanées, il est utile de rappeler la structure de la peau, et en particulier celle de l'épiderme.

1.2. Structure générale de la peau

La peau est composée de trois couches superposées (figure 2), ainsi que d'annexes (glandes sudorales, poils) :

- L'hypoderme, la couche la plus profonde, est constitué d'adipocytes qui, regroupés en amas, forment des lobules séparés par du tissu conjonctif.
- Le derme est un tissu conjonctif vascularisé, formé de fibroblastes synthétisant des fibres collagènes et élastiques. On y trouve également les terminaisons nerveuses et les glandes sébacées et sudoripares.
- L'épiderme repose sur le derme dont il est séparé par la jonction dermo-épidermique (JDE) constituée de la membrane basale et des hémi-desmosomes. L'épiderme est un épithélium malpighien pluristratifié kératinisant en renouvellement permanent. Il comporte plusieurs types de cellules, dont 85 à 90 % sont des kératinocytes.

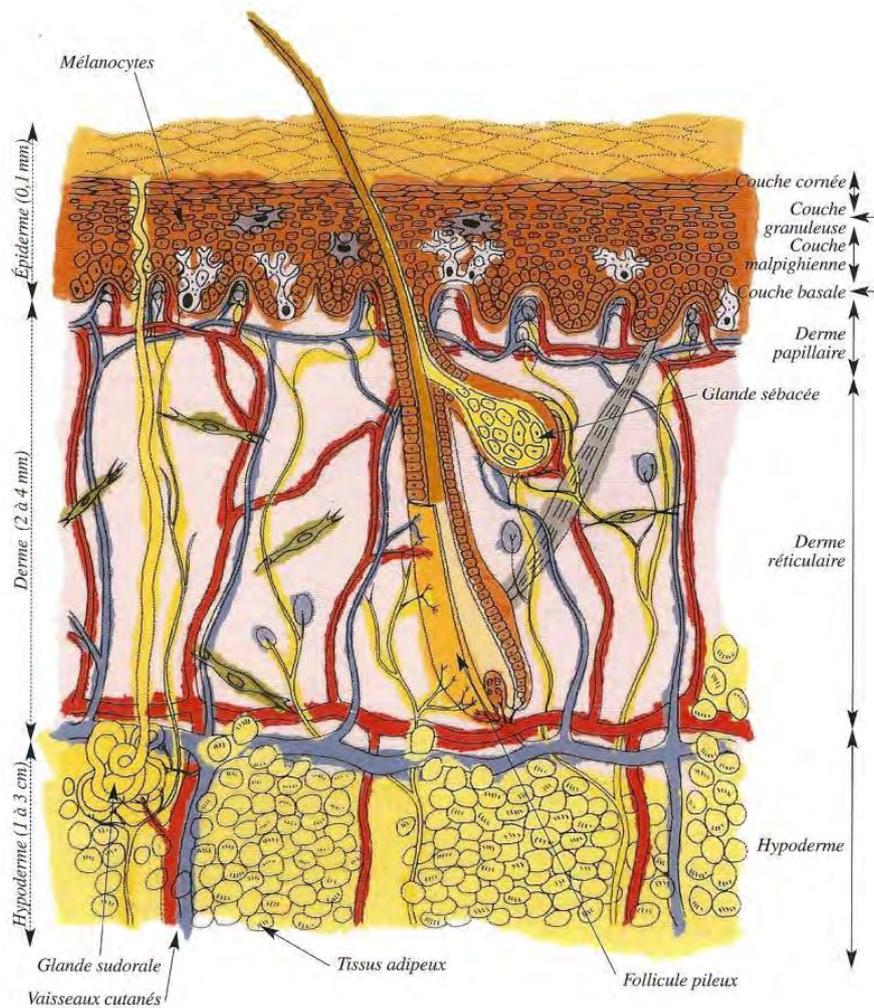


Figure 2 : Structure générale de la peau humaine d'après Dubois (18)

Les kératinocytes sont des cellules épithéliales subissant au fur et à mesure de leur progression dans la couche cellulaire une différenciation particulière appelée kératinisation, qui aboutit à la formation de cornéocytes qui desquament à la surface cutanée. Quatre couches se succèdent au fur et à mesure de leur maturation :

- la couche basale repose sur les papilles du derme ; c'est une rangée unique et ondulée formée de cellules cylindriques et implantées perpendiculairement sur la membrane basale. Par leur activité mitotique, les kératinocytes basaux ont un rôle capital dans la régénération de l'épiderme. Ils sont ancrés à la JDE sous-jacente par des structures d'attache spécialisées, les héli-desmosomes, et aux kératinocytes voisins par plusieurs jonctions intercellulaires, dont les plus caractéristiques sont les desmosomes.
- le corps muqueux de Malpighi est constitué de plusieurs assises de kératinocytes polyédriques qui s'aplatissent au fur et à mesure de leur ascension vers la surface. Ces kératinocytes contiennent de nombreux filaments intermédiaires, les tonofilaments, qui aboutissent à la plaque d'attache des desmosomes. La cohésion intercellulaire est ainsi assurée par le système desmosomes-tonofibrilles (en pré-kératine).

- la couche granuleuse est formée de 1 à 5 assises de kératinocytes aplatis caractérisés par la disparition de leur noyau et l'apparition dans leur cytoplasme de granulations très basophiles, les grains de kératohyaline, constitués d'un assemblage de protéines riches en histidine et de filaments de kératine.
- la couche cornée est faite de la superposition de cellules lamelleuses, anuclées, rigides aux contours indistincts : les cornéocytes. Les granulations de kératohyaline et le réticulum endoplasmique forment avec les tonofibrilles un complexe fibro-amorphe, très riche en kératine. La kératine est une protéine fibreuse dont la solidité est due aux ponts disulfures –S—S– de la cystine. La cystine de la couche cornée se forme par oxydation des groupes thiols (-SH) de la cystéine, acide aminé précurseur abondant dans les cellules de la couche malpighienne.

Alors que la couche terminale constitue une barrière protectrice et permet de limiter les pertes aqueuses, les cellules à des stades plus précoces de différenciation fournissent des signaux de régulation pour les réponses immunitaires au sein de l'environnement cutané. Du fait de leur quantité, les kératinocytes représentent le type cellulaire le plus impliqué dans la métabolisation des médicaments et des molécules chimiques dans la peau (19).

Au sein de l'épiderme, il existe également un contingent (environ 5 à 10 %) de cellules non épithéliales, qui s'intercalent entre les kératinocytes, tels que des mélanocytes, responsables de la pigmentation cutanée, des cellules de Langerhans (cellules présentatrices d'antigènes), des lymphocytes. Les cellules de Langerhans sont finement associées avec les kératinocytes par les récepteurs E-cadhérines. Ces cellules renferment des antigènes et en présence de signaux de stress les mobilisent. Elles présentent des antigènes aux lymphocytes T, causant une expansion clonale de cellules T spécifiques de cet antigène qui migrent par le système vasculaire dans l'environnement cutané.

Les cellules de Langerhans ont la capacité de transporter les complexes médicament/protéine formés in situ depuis la peau jusque dans les organes lymphatiques, qui sont essentiels dans la médiation d'une réponse immunitaire. La production de mélanine par les mélanocytes fournit un composant essentiel de la protection vis-à-vis du rayonnement ultraviolet.

Il existe un dernier type cellulaire important dans l'épiderme, ce sont les cellules de Merkel, qui sont des mécanorécepteurs. La densité de ce type cellulaire est plus élevée dans les régions de la peau qui nécessitent une réponse sensorielle efficace, comme par exemple l'extrémité des doigts.

Possédant une vascularisation importante ainsi qu'un réseau de fibrine, le derme dote la peau d'une force de tension qui assure une résistance mécanique. Les cellules primaires du derme sont les fibroblastes, qui sécrètent une matrice extracellulaire. En plus des fibroblastes, le derme possède un ensemble cellulaire de monocytes, macrophages et dendrocytes. En tant que molécules immunocompétentes, les dendrocytes dermiques jouent un rôle essentiel lorsque des situations d'inflammation surviennent. Un autre type cellulaire, les mastocytes, joue le rôle de cellules effectrices précoces dans les réactions allergiques.

L'hypoderme est composé d'adypocytes et de glandes, qui lui confèrent un rôle d'isolant, d'amortisseur et permettent une réserve énergétique.

La cohésion cutanée est assurée d'une part par la JDE, structure complexe permettant l'adhésion de l'épiderme sur le derme, et d'autre part à l'intérieur de l'épiderme grâce à des structures d'adhésion interkératinocytaire représentées essentiellement par les desmosomes.

2. Description clinique et éléments diagnostiques des atteintes cutanées médicamenteuses

Les effets indésirables cutanés sont un problème dont l'importance est soulevée depuis longtemps (20) et dont l'évitabilité est considérable, comme le montre l'étude de Fiszenson-Albala et al. (2) avec 15 % d'effets indésirables cutanés retrouvés chez des patients ayant présenté des antécédents d'effets indésirables avec des médicaments de la même classe médicamenteuse.

Barbaud (21) définit les toxidermies comme « les complications cutanéomuqueuses secondaires à l'administration par voie entérale, intravasculaire ou intramusculaire des médicaments ». Ce terme est cependant peu précis et source de confusion. Comme nous le verrons ci-dessous, les atteintes cutanées médicamenteuses sont d'une grande hétérogénéité clinique (22) : certaines atteintes sont bénignes ou peu évocatrices, rendant difficiles leur diagnostic, d'autres présentent au contraire un tableau clinique plus franc qui signe l'implication médicamenteuse et met parfois le pronostic vital en jeu.

2.1. Atteintes médicamenteuses aiguës

2.1.1. Eruptions érythémateuses

L'effet indésirable médicamenteux cutané le plus fréquent est une éruption à type d'exanthème ou d'éruption maculopapulaire, souvent rapportée comme « rash médicamenteux ». Il se caractérise par des macules et/ou des papules érythémateuses, parfois prurigineuses, avec le plus souvent une prédominance sur le tronc et les membres (23). Il peut être accentué dans les grands plis (exanthème flexural). Les lésions ont un diamètre de quelques millimètres et sont souvent mal délimitées. Elles disparaissent une dizaine de jours après l'arrêt du médicament en cause. Certains exanthèmes sont composés de lésions punctiformes, ce qui pose le problème du diagnostic différentiel avec l'exanthème maculopapuleux observé lors d'une éruption virale ou d'une intolérance transitoire à un médicament au décours d'une infection virale. Le mécanisme principal est probablement immunologique et habituellement considéré comme une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV avec une réponse cellulaire T polyclonale.

2.1.2. Urticaire et angio-œdème

L'urticaire immédiate se caractérise par des papules de taille variable (quelques millimètres à plusieurs centimètres) apparaissant quelques minutes à quelques heures après l'administration du médicament. Celles-ci sont prurigineuses, érythémateuses, œdémateuses, à contours délimités. Chaque lésion est mobile et fugace.

Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu sont variables et sont à l'origine des différents types d'urticaire observés (24). On distingue ainsi :

- une activation immédiate des Ig E spécifiques (réaction allergique). Ce processus est à l'origine de l'urticaire profonde aussi appelée angioœdème qui est un œdème dermo-hypodermique, sans prurit. Lorsque les muqueuses oropharyngées sont atteintes, on parle alors d'œdème de Quincke,

- une activation d'une cascade de médiateurs inflammatoires (réaction non allergique, résultant de la mise en œuvre de l'immunité innée non spécifique). Certaines molécules médicamenteuses peuvent provoquer une dégranulation des mastocytes, comme les opiacés, les curares, les produits de contraste iodés, la vancomycine. L'urticaire peut résulter de

l'action pharmacologique des médicaments. Ainsi l'aspirine et les antiinflammatoires non stéroïdiens, par inhibition de la voie de la cyclooxygénase, provoquent la diminution de production de prostaglandines et un excès de production de leucotriènes.

Qu'il s'agisse d'urticaires « banales » ou de formes graves à type d'œdème de Quincke, l'étiologie médicamenteuse, très souvent évoquée, est probablement surestimée. En définitive, moins de 10 % des urticaires aiguës auraient une cause médicamenteuse.

2.1.3. Photosensibilité (23)

L'anamnèse (survenue des lésions dans les heures suivant une exposition solaire) et la localisation des lésions aux zones découvertes font évoquer facilement l'hypothèse d'une réaction de photosensibilité. Il s'agit le plus souvent de phototoxicité, dépendant à la fois de doses de médicament et des doses d'UVA, dont la présentation clinique habituelle est celle d'un « super coup de soleil ». Des bulles tendues aux mains ou aux jambes (pseudoporphyrie), un décollement distal douloureux de la tablette des ongles (onycholyse) sont également évocateurs de phototoxicité médicamenteuse.

Les réactions photoallergiques se présentent comme des lésions d'eczéma débutant aux zones exposées mais pouvant s'étendre aux zones couvertes et parfois déclenchées par des expositions solaires minimales. Exceptionnellement, ces réactions photoallergiques peuvent persister malgré l'arrêt du traitement inducteur. On parle alors de photosensibilité persistante.

2.1.4. Vascularite et purpura (25)

Les vascularites sont des affections fréquentes mais pouvant répondre à des étiologies très diverses et donc de diagnostic parfois difficile. La vascularite correspond à une inflammation et une lésion de la paroi des vaisseaux sanguins (26). La biopsie cutanée montre des vaisseaux ayant une paroi épaissie avec des dépôts fibrinoïdes dans les capillaires et un infiltrat périvasculaire riche en polynucléaires neutrophiles à noyaux picnotiques. Son expression clinique est habituellement cutanée, faite d'un véritable purpura vasculaire, avec pétéchies, qui peut s'associer à des vésicules, voire des bulles hémorragiques et/ou des lésions pseudourticariennes (27). Les lésions cutanées surviennent habituellement 7 à 10 jours après la prise médicamenteuse, les lésions sont souvent du même âge et disparaissent en quelques semaines si le médicament déclenchant est arrêté. Ces vascularites associent fréquemment des signes cutanés à des signes généraux : fièvre, arthralgies, myalgies, atteinte rénale (hématurie, protéinurie), neuropathies périphériques, plus exceptionnellement une atteinte pulmonaire, cardiaque (myocardite), digestive (douleurs abdominales, hémorragie). La survenue de ces lésions viscérales fait la gravité potentielle de ces vascularites médicamenteuses.

2.1.5. Pustulose exanthématique aiguë généralisée

La pustulose exanthématique aiguë généralisée a été individualisée par Beylot (28) en 1980. C'est une réaction précoce qui débute dans un délai habituel de 48 heures après l'administration du médicament inducteur par de la fièvre, un érythème diffus et un exanthème scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselle, aines...). En quelques heures, l'érythème se recouvre de nombreuses pustules de petite taille (moins de 5 mm), aseptiques, à contenu lactescent. Par endroit, la confluence des pustules peut entraîner un détachement superficiel de la partie superficielle de l'épiderme. Une altération de l'état général, une fièvre et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles sont associées. La

biopsie cutanée montre l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la partie superficielle de l'épiderme. Sidoroff (29) a défini comme critères diagnostiques impératifs les éléments suivants :

- fièvre
- début brutal
- nature amicrobienne des pustules
- polynucléaires neutrophiles > 7000/mm³
- rémission en moins de 15 jours

La régression spontanée est rapide, les pustules disparaissant en quelques jours avec une desquamation diffuse.

2.1.6. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse aigu

La définition et les critères de diagnostic de cette atteinte cutanée grave peuvent faire l'objet de controverse (30, 31). Le diagnostic est affirmé par un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Le terme anglo-saxon de DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est très fréquemment utilisé. L'exanthème maculopapuleux et l'érythrodermie surviennent brutalement 2 à 6 semaines après le début du traitement responsable. On constate souvent un œdème du visage, une polyadénopathie et une hépatosplénomégalie. Le patient a une altération de l'état général et une fièvre élevée. Une hyperleucocytose avec une hyperlymphocytose, une mononucléose (40 % des cas) et surtout une hyperéosinophilie (90 % des cas) sont retrouvées, très souvent associées à une cytolyse hépatique. Il peut s'ajouter une insuffisance rénale aiguë avec néphrite interstitielle, une myocardite, une péricardite. Par contre, l'atteinte des muqueuses n'est présente que dans 10 % des cas, et est un facteur de gravité. Au cours du DRESS, il existe un taux de mortalité estimé à 10 %. La revue de la littérature réalisée récemment par Cacoub (32) propose un tableau de score permettant d'affiner le diagnostic de DRESS (certain, probable, possible) et donne comme médicaments inducteurs principaux : l'allopurinol (11 %), des anticonvulsivants comme la carbamazépine (27 %), la phénytoïne (4 %), le phénobarbital (6 %), la lamotrigine (6 %), des AINS dont les pyrazolés, les sulfamides, la minocycline.

2.1.7. Erythème pigmenté fixe

Les lésions de l'érythème pigmenté fixe apparaissent dans les heures (moins de 48 heures) suivant l'ingestion du médicament inducteur. Il est composé de lésions papuleuses en plaques arrondies, bien délimitées de quelques centimètres de diamètre, érythémateuses, parfois bulleuses en leur centre (33). Elles sont souvent symétriques sur le tronc ou les membres. Les lésions peuvent être indolores, prurigineuses ou donner une sensation de brûlure cutanée. À l'arrêt du médicament inducteur, elles guérissent en quelques jours, laissant sur les plages préalablement atteintes une pigmentation séquellaire. Lorsque le médicament est réintroduit, les lésions ovalaires érythémateuses réapparaissent en 1 à 4 jours sur les sites déjà atteints. De nouvelles localisations se surajoutent parfois aux localisations initiales. Les organes génitaux ou les lèvres sont fréquemment touchés.

Histologiquement, il existe un infiltrat cellulaire périvasculaire prédominant dans le derme papillaire.

2.1.8. Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (34)

Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell constituent les formes les plus graves des toxidermies, caractérisées par la destruction brutale de l'épiderme et de

l'épithélium des muqueuses. Elles sont des urgences médicales car potentiellement fatales. Les deux syndromes sont heureusement rares avec une incidence annuelle de 1 ou 2 cas par million.

Le syndrome de Stevens-Johnson décrit pour la première fois en 1922 (35) se caractérise par des cocardes atypiques et des bulles disséminées, prédominant sur le thorax et correspondant à des zones de nécrose de l'épiderme. En 1956, Lyell (36) décrivait le tableau de nécrolyse épidermique toxique (TEN). Histologiquement et cliniquement, il existe un continuum entre le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell, qui ne sont actuellement distingués que par la surface d'épiderme nécrosé, facteur majeur de gravité : le syndrome de Stevens-Johnson correspond à un décollement des lésions inférieur à 10 % de la surface corporelle, le syndrome de passage du syndrome de Stevens-Johnson au syndrome de Lyell à un décollement compris entre 10 et 30 %, le syndrome de Lyell se caractérisant quant à lui par un décollement supérieur à 30 %.

Dans le syndrome de Stevens-Johnson, l'atteinte des muqueuses est sévère, avec érosions buccales, génitales et conjonctivales. L'état général est souvent altéré. Le signe de Nikolsky est négatif. Les bulles et vésicules disséminées restent distinctes et de petite taille, les zones de décollement par confluence sont limitées. Dans le syndrome de Lyell, le signe de Nikolsky est positif et des lambeaux d'épiderme se détachent à la moindre pression, mettant à nu le derme. La quasi-totalité de l'épiderme peut être atteinte, donnant l'aspect d'un patient ébouillanté.

L'éruption débute souvent au visage et à la partie supérieure du tronc. Elle s'étend rapidement à l'ensemble de la peau, qui se recouvre de vésicules plus ou moins confluentes. La fièvre est constante, l'état général gravement altéré, accompagné souvent de lésions des muqueuses étendues (respiratoires, oculaires, digestives). La présence d'atteintes viscérales contribue à la sévérité du tableau et est de mauvais pronostic (hépatite, défaillance respiratoire). Les complications immédiates sont identiques à celles observées dans les brûlures étendues : pertes liquidiennes importantes conduisant à une hypovolémie sévère, avec risque d'insuffisance rénale organique et de défaillance cardiaque, infections systémiques graves, troubles de la thermorégulation, pouvant conduire à une défaillance multiviscérale. Le risque de mortalité est de 5 % dans le syndrome de Stevens Johnson et de 30 % dans le syndrome de Lyell. La réépidermisation est rapide (10 à 30 jours) avec des séquelles qui sont cependant assez fréquentes (34) et qui altèrent parfois lourdement la qualité de vie :

- anomalies de la pigmentation cutanée subsistant parfois de nombreuses années ;
- séquelles oculaires, se traduisant par une sécheresse, des douleurs, une photophobie, une altération de la fonction visuelle. Elles sont d'autant plus graves que l'atteinte oculaire est précoce (37). Cependant Morales et al. (38) ont montré que leur intensité ne dépend pas du score de gravité du syndrome ;
- séquelles génitales parfois redoutables chez certaines patientes ;
- séquelles psychologiques.

Les examens biologiques montrent une leucopénie, une anémie, l'élévation de multiples enzymes, parfois des troubles hydroélectrolytiques, résultant des déperditions cutanées.

La biopsie cutanée révèle un épiderme décollé et nécrotique avec destruction des kératinocytes eux-mêmes, à l'origine du décollement massif de l'épiderme, sur un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire).

Des outils statistiques spécifiques ont été récemment développés pour aider le clinicien à l'identification du médicament responsable (39), selon le délai d'apparition et le risque relatif de chaque produit en cause (40).

2.1.9. Syndrome du babouin (systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema)

Décrit en 1984 par Andersen (41), le syndrome du babouin est un syndrome apparaissant sous la forme d'un érythème symétrique, bien limité de la région péri-anale et des fesses et/ou d'un érythème en V des régions inguinales et péri-génitales, avec absence de signes et symptômes systémiques. Hausermann et al (42). ont proposé de regrouper le syndrome du babouin et d'autres dermatoses atteignant la région pelvienne et les grands plis de flexion sous l'appellation de SDRIFE (systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema). Les médicaments responsables sont variés mais les bêta-lactamines et particulièrement l'amoxicilline sont responsables de la moitié des cas recensés. Il s'agirait d'une hypersensibilité retardée pour laquelle les tests cutanés pourraient être intéressants.

2.2. Atteintes cutanées médicamenteuses chroniques

2.2.1. Atteintes de la pigmentation cutanée

Certains médicaments ont la capacité de changer la pigmentation de la peau par différents mécanismes. Il peut s'agir d'une hyperpigmentation avec l'augmentation de la production de mélanine ou la formation d'un dépôt au niveau cutané de la molécule ou d'un de ses métabolites. A titre d'exemple, on peut observer ce phénomène avec les contraceptifs oraux, l'amiodarone. Il est possible d'avoir au contraire une hypopigmentation médicamenteuse, notamment lors de traitements locaux utilisés au long cours, tels que les dérivés de l'acide rétinoïque, les corticoïdes.

2.2.2. Pemphigus (43)

Le pemphigus est une maladie auto-immune bulleuse caractérisée par la présence d'autoanticorps anti-substance intercellulaire (anti-SIC) qui provoquent une perte de cohésion interkératinocytaire par rupture des jonctions intercellulaires (desmosomes). Les bulles sont souvent volumineuses et se rompent facilement, laissant une lésion érosive puis croûteuse. L'atteinte des muqueuses est fréquente (bouche, œsophage, pharynx, larynx, œil, organes génitaux). Des autoanticorps dirigés contre certains antigènes cutanés ont été mis en évidence dans le sérum des patients atteints de cette pathologie. Les médicaments impliqués sont le plus souvent ceux qui portent un groupement thiol, comme la D-pénicillamine, le piroxicam, le captopril.

2.2.3. Lupus (44-46)

Différentes formes de lupus peuvent être induites par les médicaments, les lupus érythémateux systémiques (LES) étant les plus habituellement rencontrés. Les symptômes sont des signes généraux, avec de la fièvre, une atteinte pleuro-péricardique, cutanée et articulaire (arthralgies ou plus rarement arthrites). L'atteinte cutanée des LES médicamenteux est cependant moins fréquente que celle des LES idiopathiques.

La mise en évidence du rôle inducteur du médicament n'est pas toujours facile. Le délai d'apparition du lupus après l'instauration du médicament responsable peut, en effet, être de plusieurs mois. Les lupus médicamenteux montrent une prédominance féminine moins nette que pour les formes idiopathiques et touchent également des patients plus âgés. Les mécanismes physiopathologiques restent encore aujourd'hui mal connus. On suppose toutefois une modification antigénique provoquée par le médicament, qui rend le matériel

nucléaire immunogénique, ou encore une action directe du médicament sur les acteurs du système immunitaire (lymphocytes, cytokines).

Plus de 80 médicaments différents ont été mis en cause dans la littérature. Les plus régulièrement cités sont des médicaments anciens comme la carbamazépine, la minocycline, le captopril, l'isoniazide, la méthyldopa, la sulfasalazine ou plu récents comme l'infliximab et l'étanercept.

2.2.4. Eruption acnéiforme

Les éruptions acnéiformes représentent environ 1 % des éruptions cutanées induites par les médicaments. Cliniquement, les papules et/ou les pustules sont identiques à celles observées lors de l'acné vulgaire. Cette pathologie est retrouvée avec les corticostéroïdes, les androgènes, les dérivés halogénés. Les dérivés anti-EGFR sont aussi responsables de ce type d'éruption.

2.2.5. Pseudolymphome (47)

Le pseudolymphome se définit comme une lésion cutanée constituée par une infiltration de la peau par des globules blancs du type lymphocytes, caractérisée par son évolution bénigne, que contredit son aspect histologique proche de celui d'un cancer. Les lésions cutanées sont d'aspect variable : elles peuvent être isolées ou nombreuses, localisées ou étendues, apparaître sous forme de papules, plaques ou nodules rouges ou violacés. Une lymphadénopathie peut être retrouvée. La guérison se produit quelques semaines après l'arrêt du médicament incriminé.

2.2.6. Pemphigoïde bulleuse

La pemphigoïde bulleuse se définit comme une maladie autoimmune bulleuse, dont les auto-anticorps sont dirigés contre deux protéines (AgPB230 et AgPB180) présentes à la jonction entre le derme et l'épiderme. Les bulles sont tendues, à contenu clair, séreux, rarement hémorragique, souvent de grande taille (supérieure à 3-4 mm) et reposant sur une base érythémateuse, parfois sur peau saine. Il n'y a pas de signe de Nikolsky. Le prurit est important. Cette maladie survient souvent chez le sujet âgé (> 70 ans). Des médicaments peuvent être impliqués : l'aldostérone, certains antipsychotiques.

2.2.7. Syndrome de Sweet

Le syndrome de Sweet (SS) est une dermatose réactionnelle neutrophilique, secondaire à une activation du système immunitaire, survenant vraisemblablement sur un terrain génétiquement prédisposé.

La connaissance pathogénique du SS reste encore imprécise et différents mécanismes ont été évoqués :

- réaction immunitaire de type III ;
- synthèse accrue d'interleukine 1 ;
- augmentation du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles ;
- rôle des facteurs de croissance hématopoïétiques.

Les critères diagnostiques de SS ont été révisés par Von den Driesch en 1994 (48) et par Walker et Cohen (49) en 1996. Ces derniers retiennent la présence obligatoire de cinq critères pour attribuer le rôle du médicament inducteur dans la survenue du SS :

- la survenue brutale d'une éruption caractéristique érythémateuse et douloureuse ;

- un infiltrat neutrophilique dense du derme sans vasculite leucocytoclasique ;
- une fièvre supérieure à 38 °C ;
- une chronologie compatible entre l'ingestion du médicament et la symptomatologie clinique ;
- la disparition des symptômes après l'arrêt du médicament ou une corticothérapie générale.

2.3. Atteintes médicamenteuses des phanères

Outre la peau, ses annexes peuvent également être touchées par des effets indésirables médicamenteux (50).

2.3.1. Atteinte des cheveux

2.3.1.1. Chute de cheveux

Certains médicaments ont une capacité à atteindre les cheveux à tous les stades de leur cycle, aboutissant à une chute globale et rapide de cheveux. D'autres provoquent un passage en phase télogène d'un certain nombre de cheveux aboutissant à une chute moins rapide et plus diffuse entre deux et quatre mois.

Les médicaments connus comme initiateurs d'alopécie sont les agents antimétaboliques, les antiépileptiques (carbamazépine, valproate de sodium), certains antihypertenseurs, les interférons, les contraceptifs oraux...

2.3.1.2. Hirsutisme et hypertrichose

Certains médicaments favorisent une croissance inappropriée des cheveux et des poils chez la femme par stimulation androgénique du bulbe pileux. Les stéroïdes anabolisants, la testostérone, les contraceptifs oraux peuvent induire ce phénomène.

L'hypertrichose est principalement localisée sur le front et les zones temporales du visage. Elle est habituellement réversible à l'arrêt du traitement, contrairement à l'hirsutisme. Les principaux médicaments inducteurs sont les anti-inflammatoires, les glucocorticoïdes, les vasodilatateurs (diazoxide, minoxidil), les diurétiques (acétazolamide), la phénytoïne.

2.3.1.3. Autres atteintes des cheveux

La couleur et la structure des cheveux peuvent être aussi modifiées par les médicaments : modification de la couleur des cheveux avec la chloroquine, l'interféron alpha, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, devenant plus fins avec les antagonistes EGRF.

2.3.2. Atteintes des ongles

Les ongles peuvent être la cible d'effets indésirables médicamenteux, soit en parallèle d'une atteinte cutanée plus diffuse, soit de façon isolée.

On peut observer un décollement de l'ongle par sa partie distale (onycholyse) lors de traitements par les tétracyclines, les chimiothérapies anticancéreuses ou encore un décollement spontané de la tablette unguéale à sa partie proximale (onychomadèse) lors de

traitement par la carbamazépine, le lithium, les rétinoïdes ou encore les agents antimétaboliques comme le cyclophosphamide et la vincristine. Ces atteintes unguéales et péri-unguéales sont souvent douloureuses, retentissent sur la qualité de vie et peuvent se compliquer de surinfection (51). D'autres atteintes médicamenteuses sont possibles : hyperpigmentation (anticancéreux, cyclines, antimalariques), décoloration, granulome.

3. Mécanismes des réactions cutanées médicamenteuses (52-55)

Selon la physiopathologie en cause, on distingue deux types de mécanismes responsables de réactions cutanées aux médicaments :

- des réactions immunoallergiques, c'est-à-dire associées à un mécanisme immunologique où peuvent être mis en évidence des anticorps et/ou des lymphocytes T activés dirigés contre le médicament
- des réactions non allergiques, c'est-à-dire des réactions liées au médicament mais ne procédant pas d'un mécanisme immunologique spécifique.

3.1. Mécanismes des réactions non allergiques

3.1.1. Prévisibles

3.1.1.1. Par toxicité directe

Des réactions non allergiques prévisibles peuvent être provoquées par toxicité directe en cas de :

- surdosage ;
- effet secondaire pharmacologique : alopecie des chimiothérapies anticancéreuses, candidose buccale secondaire à un traitement par glucocorticoïde inhalé ;
- toxicité cumulative : phototoxicité de l'amiodarone après une longue utilisation.

3.1.1.2. Par toxicité indirecte

Les causes de réactions non allergiques prévisibles par toxicité indirecte sont à titre d'exemple :

- une interaction médicamenteuse induisant un des effets sus-cités ;
- une altération métabolique ;
- l'exacerbation ou le déclenchement d'une maladie, comme l'acné par les corticoïdes (43).

3.1.2. Imprévisibles

3.1.2.1. Réaction pseudoallergique

Les mécanismes des réactions pseudoallergiques imprévisibles peuvent être :

- une activation non immunologique du complément avec relargage de C3a, C4a et C5a, provoquant la libération d'histamine et d'autres médiateurs (produits de contraste iodés) ;
- un relargage direct d'histamine par les mastocytes et les basophiles (opiacés, quinine, Red Man Syndrome dû à l'injection intraveineuse de vancomycine) ;
- une activation des leucotriènes (aspirine, AINS).

3.1.2.2. Réaction idiosyncrasique

La réaction idiosyncrasique se définit comme la survenue d'effets inattendus (non prévisibles par la pharmacologie du médicament ou les modèles animaux) et dont le mécanisme n'est pas immunologique. Ces effets seraient dus à des anomalies génétiques dans les voies de métabolisation du médicament (déficit enzymatique en G6PD, troubles du métabolisme des porphyries).

3.1.2.3. Réaction d'intolérance

La réaction d'intolérance présente les caractéristiques d'un surdosage en l'absence de surdosage absolu ou relatif. Elle pourrait être liée à un polymorphisme particulier des enzymes intervenant dans la métabolisation du médicament.

3.2. Mécanismes des réactions allergiques

3.2.1. Rappels immunologiques

Les médicaments se comportent comme des haptènes et ont la propriété d'interagir avec des acides aminés spécifiques portés par des protéines endogènes ou exogènes. Ceci aboutit à la formation d'un médicament immunogène capable d'induire une réponse immunitaire spécifique au médicament. La peau a en outre une grande capacité de métabolisation des médicaments et un système de défense immunologique très développé et actif (56).

Les médicaments sont capables d'induire tous les types de réactions immunologiques définis par Gell et Coombs (57). Selon cette classification, les réactions d'hypersensibilité (HS) sont classées en quatre grands types :

- type I (HS immédiate ou HSI, liée aux IgE) ;
- type II (HS par cytotoxicité liée aux IgM et/ou IgG, comme les anémies hémolytiques induites par les pénicillines) ;
- type III (HS semi-retardée, par complexes immuns à IgM et/ou IgG, comme le phénomène d'Arthus et la maladie sérique) ;
- type IV (HS retardée ou HSR).

3.2.1.1. Réactions de type I

Les réactions de type I se produisent après une phase de sensibilisation silencieuse qui correspond à la synthèse d'IgE spécifiques. Lors d'une réexposition à l'allergène, il se produit une réaction clinique dans les minutes qui suivent. Les IgE se fixent à la surface des mastocytes et des basophiles. La liaison à l'antigène provoque la dégranulation des mastocytes, ainsi que le relargage d'histamine et d'autres médiateurs, comme les prostaglandines, les leucotriènes, le facteur d'activation plaquettaire, des facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires éosinophiles et neutrophiles.

3.2.1.2. Réactions de type II

Les réactions de type II correspondent à un mécanisme de destruction cellulaire par cytotoxicité. Les antigènes présents à la surface de la cellule vont être complexés par les anticorps de type IgG ou IgM. Les cellules phagocytaires se fixent sur la partie C3b du

complément ou sur la partie Fe des IgG, entraînant ainsi la lyse de la cellule. Cette destruction peut également se faire par activation de toute la cascade du complément. Les médicaments devenus antigéniques vont relever de ce mécanisme.

Ce type de réaction induit des pathologies hématologiques comme le purpura thrombocytopenique, avec retentissement cutané. Il s'observe par exemple avec la quinine et les cytostatiques.

3.2.1.3. Réactions de type III

Les réactions de type III se caractérisent par une formation de complexes antigènes-anticorps insolubles précipitant dans l'organisme. Ces complexes vont soit induire l'activation du complément avec libération de fragments C3a et C5a (anaphylatoxines) et l'attraction des polynucléaires libérant des enzymes, soit provoquer une agrégation plaquettaire avec formation de microthrombus et libération d'amines vasoactives depuis les mastocytes et les basophiles. Histologiquement, il apparaît une vascularite leucocytoclasique. Cliniquement, se développent des réactions œdémateuses et érythémateuses, une urticaire, ou plus volontiers un purpura. Les vascularites, la maladie sérique appartiennent à ce type d'hypersensibilité. Ce genre de manifestations a été décrit avec la phénylbutazone, la pénicillamine, les sels d'or, les dérivés thiazidiques et la pénicilline G.

3.2.1.4. Réactions de type IV

Historiquement, les réactions de type IV ont été découvertes par Mantoux qui les a décrites après injection sous-cutanée de tuberculine chez un patient ayant contracté la tuberculose. L'hypersensibilité est liée à l'activation spécifique de macrophages et lymphocytes T sensibilisés par l'antigène, qui vont ensuite libérer des cytokines, qui entraînent un afflux de macrophages, de polynucléaires, de lymphocytes.

Il se produit une réaction inflammatoire et des lésions tissulaires (induration, érythème) apparaissant dans les 12 heures suivant l'administration de l'antigène pour atteindre leur maximum en 48 heures et pouvant persister ultérieurement. Ce laps de temps fait que l'on parle habituellement de réactions d'hypersensibilité retardée.

3.2.2. Mécanismes immunologiques des réactions allergiques cutanées

La classification originelle de Gell et Coombs qui apparaissait insuffisante (57) pour expliquer toutes les réactions allergiques a été enrichie, notamment par Pichler (58, 59). Ce dernier a proposé des modifications (tableau 4) pour mieux rendre compte de tous les mécanismes immunologiques aboutissant à des accidents médicamenteux, en particulier cutanés. Cette nouvelle classification est appuyée par différentes études qui mettent en évidence le rôle crucial de l'activation de certains mécanismes particuliers du système immunitaire, notamment dans la genèse des toxidermies graves : durant la nécrolyse épidermique toxique, les lymphocytes T présents au niveau des lésions sont capables de reconnaître un antigène présenté par une molécule de classe I grâce à la molécule CD8+ qui se fixe à cette dernière. Après fixation, les lymphocytes T sont activés et la polymérisation des perforines permet la génération de pores à la surface de la cellule cible par lesquels les granzymes rentrent et dégradent la cellule cible. Le taux de Fas ligand est augmenté dans le sérum des patients qui développent un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell quelques jours avant le décollement cutané (60).

Type	Effecteur - Mécanisme	Réaction clinique	chronologie d'apparition après le début du traitement
I	Ig E activation des mastocytes et des basophiles	choc anaphylactique anaphylaxie angiodème urticaire	quelques minutes à plusieurs heures
II	IgG et FcR		5 à 15 jours
III	destruction des cellules FcR dépendantes Précipitines, IgM, IgG Complément, FcR action par dépôt de complexes immuns	maladie sérique urticaire vascularite	7 à 8 jours 7 à 21 jours
IVa	Th1 (IFN- γ) activation des monocytes	eczéma réaction tuberculinique	5 à 21 jours
IVb	Th2 (IL-5 et IL-4) inflammation éosinophilique	exanthème maculopapuleux exanthème bulleux	2 à 6 semaines
Ivc	Lymphocytes T cytotoxiques (perforine et granzyme B, FasL) Destruction des kératinocytes médiée par les CD4/CD8	exanthème maculopapuleux exanthème bulleux exanthème pustuleux	2 jours : érythème pigmenté fixe 7 à 21 jours : Lyell et Stevens-Johnson
IVd	Lymphocytes T (IL-8/CXCL8)	pustulose exanthématique aiguë généralisée	moins de 2 jours

Tableau 4 : Mécanismes immunologiques des réactions allergiques cutanées
[d'après Pichler (58)]

Caproni a montré par des réactions d'immunohistochimie la présence d'un taux important de TNF alpha dans le derme périvasculaire de EM et dans les lésions périvasculaires et l'épiderme dans les TEN/SSJ (61). Par ailleurs, la présence de lymphocytes T a été démontrée dans les pustules de PEAG par Britschgi (62, 63). Au total, la littérature montre que dans les réactions immunologiques d'expression cutanée aux médicaments, les différents types cellulaires du système immunitaire (lymphocytes, polynucléaires) et les différentes cytokines (interleukines, chimiokines) peuvent intervenir (64, 65).

3.2.3. Hypothèses sur l'immunogénicité des médicaments (66, 67)

La plupart des médicaments sont des molécules de petite taille, qui ont besoin de se fixer sur des molécules plus grosses pour être reconnues par le système immunitaire. Or la peau est un site important de métabolisation des médicaments, car on y retrouve un important dispositif enzymatique (68). Certains médicaments, comme les bêta-lactamines, sont intrinsèquement réactifs et sont capables de se fixer aux protéines (concept de l'haptène). D'autres médicaments sont inactifs dans leur forme native et ont besoin d'être métabolisés en molécules actives capables de se fixer sur les protéines et d'être reconnues par le système immunitaire (concept du métabolite actif ou du prohaptène). Enfin des médicaments, non réactifs, créent une liaison non covalente entre le récepteur des lymphocytes T et le complexe majeur d'histocompatibilité : c'est le concept de l'interaction immunopharmacologique ou « p-i concept » pour « pharmacological interaction with immune receptors » développé par l'équipe de Pichler (69).

Comme le souligne Britschgi (62), l'hétérogénéité clinique et immunobiologique de l'allergie médicamenteuse peut s'expliquer ainsi par la variabilité de la liaison du médicament ou de ses métabolites à différents facteurs du complexe majeur d'histocompatibilité, à différentes

molécules impliquées dans la réponse immunitaire (récepteurs de cytokines, molécules d'adhésion), plusieurs mécanismes pouvant s'imbriquer dans une même réaction.

4. Facteurs de risque des réactions cutanées médicamenteuses

4.1. Facteurs liés au patient

4.1.1. Le sexe et l'âge

Les sujets féminins ont un risque de développer un effet indésirable médicamenteux 1,5 à 1,7 fois supérieur à celui des hommes. Outre une consommation plus importante de médicaments par les femmes, les raisons permettant d'expliquer cette différence ne sont pas claires. On évoque des différences pharmacocinétiques (les femmes ayant en général une masse corporelle et une clairance hépatique plus faibles), des facteurs génétiques, immunologiques et hormonaux (70).

L'âge est aussi un facteur de risque reconnu, avec différentes causes identifiables et parfois concomitantes. On citera notamment la diminution du métabolisme des médicaments (réduction du premier passage hépatique, de la clairance rénale), l'augmentation du risque de réactions autoimmunes, la polymédication très fréquente, l'altération de la qualité de la peau qui sont autant de sources d'apparition d'effets indésirables cutanés (71, 72).

4.1.2. Les maladies évolutives intercurrentes

Certaines maladies augmentent le risque d'effet indésirable cutané médicamenteux, telles que les cancers, le lupus systémique, les maladies virales ou bactériennes (73). Comme décrit depuis longtemps (74), les patients VIH positifs développent plus souvent des réactions cutanées, ce qui fait discuter le rôle de ce virus et des autres virus réactivés à cause de l'infection par le VIH. Dans le cadre du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, le rôle de certains virus du groupe Herpes : Epstein-Barr virus, Human Herpesvirus 6 (HHV-6), Human Herpesvirus 7 (HHV-7), cytomégalovirus (CMV) est clairement établi, par la mise en évidence d'une réactivation virale au cours de cette toxidermie et la présence du virus dans les lésions viscérales et cutanées ou dans le liquide céphalorachidien en cas de méningoencéphalite associée (75). Les lymphocytes T activés au cours du DRESS correspondent d'ailleurs à des lymphocytes ayant principalement une activité antivirale dirigée contre les virus de la famille herpétique (76).

4.1.3. Facteurs génétiques

4.1.3.1. Groupes HLA

Certains groupes du système HLA sont plus fréquemment rencontrés lors d'allergies médicamenteuses (77). A titre d'exemple, des marqueurs génétiques du syndrome de Stevens-Johnson et de nécrose épidermique toxique ont été identifiés dans l'ethnie chinoise Han, vivant principalement à Taïwan. Deux études (78, 79) ont mis en évidence un lien entre l'apparition de tels effets indésirables et des déterminants génétiques particuliers : sur 44 cas de SJS/TEN à la carbamazépine, 100 % des patients avaient l'allèle HLA-B1502 et sur 21 cas de SJS/TEN à l'allopurinol, 100 % des patients avaient l'allèle HLA-B5801.

L'hypothèse est que l'allèle HLA-B1502 code pour une molécule qui intervient dans la présentation antigénique à la surface des cellules. La carbamazépine ou un de ses métabolites combiné à un peptide se fixe à cette molécule et provoque l'activation des lymphocytes

CD8+. Une étude européenne de 2008 (80) a récemment confirmé cette observation : un génotypage a été réalisé sur 150 patients ayant eu un SJS/TEN avec l'allopurinol et 61 % étaient porteurs de l'allèle HLA-B5801. L'étude a mis en évidence deux autres allèles B38 pour le sulfaméthoxazole et la lamotrigine et B73 pour l'oxicam.

Ces données ont conduit la FDA à émettre une recommandation sur l'initiation des traitements et à faire un typage HLA-B1502 pour les sujets ayant des ancêtres asiatiques (81). Cette problématique de l'implication du système HLA est aussi bien décrite dans le cadre de syndromes d'hypersensibilité à l'abacavir, associés à la présence de l'allèle HLA-B 5701 (82) et à la névirapine, associés à d'autres allèles (83, 84).

4.1.3.2. Profil enzymatique

Les études de pharmacogénétique montrent que les différences génétiques dans les systèmes enzymatiques de métabolisme et de détoxification des médicaments peuvent être un facteur déterminant dans la prédisposition aux toxidermies, pouvant expliquer le caractère individuel et inattendu des toxidermies. La nécessité de combiner plusieurs anomalies expliquerait la rareté des réactions sévères. Il en résulte soit une accumulation de médicaments, soit la formation de métabolites toxiques par d'autres voies métaboliques majorant le risque de réaction cutanée (85).

Ainsi, certains déficits enzymatiques sont impliqués dans l'apparition plus fréquente de réactions cutanées médicamenteuses. C'est le cas des acétyleurs lents qui ne produisent que très peu de métabolites N-acétylés non toxiques. Lors d'un traitement par sulfamides, on observerait une augmentation relative du métabolisme oxydatif de ces sulfamides par le cytochrome P450 2C9, avec une production accrue d'hydroxylamine et de dérivé nitroso, dérivés fortement réactifs et capables de toxicité directe ou de se comporter comme des haptènes induisant une réponse immune. Les malades souffrant de réaction d'hypersensibilité aux sulfamides auraient, en plus d'être acétyleurs lents, une anomalie de la détoxification de ces métabolites réactifs par un déficit en glutathion et/ou un dysfonctionnement génétique ou acquis de la glutathion transférase.

Le déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase induit des porphyries avec réactions cutanées. Le déficit en époxyde-hydrolase pourrait expliquer des cas d'hypersensibilité aux anticonvulsivants.

4.2. Facteurs liés au médicament

4.2.1. Aspect moléculaire

Comme nous l'avons vu précédemment, les médicaments ou leurs métabolites doivent pouvoir interagir avec le système immunitaire pour provoquer une réaction allergique mais tous n'ont pas cette capacité. Il en est de même dans la faculté à déclencher des réactions pharmacologiques.

4.2.2. Traitement médicamenteux

La dose et le mode d'administration influencent la fréquence des réactions : des traitements intermittents et répétés seraient plus pourvoyeurs de sensibilisation que les traitements continus. En ce qui concerne la voie d'administration, la voie parentérale est considérée

comme plus immunogène. La voie topique est également une source importante de sensibilisation (66).

5. Prévention et traitement des réactions cutanées médicamenteuses

5.1. Prévention

La prévention réside tout d'abord dans une prescription raisonnée et raisonnable, à adapter selon les patients. En effet, la probabilité de voir apparaître un effet indésirable cutané croît avec le nombre de médicaments prescrits et le risque d'interaction médicamenteuse peut favoriser le phénomène par modification du métabolisme. Comme nous l'avons vu précédemment, un typage HLA dans des groupes ethniques particuliers avant la mise en place de certains traitements pourrait éviter l'apparition d'effets cutanés, permettant ainsi une réduction des coûts de prise en charge des patients (86).

5.2. Traitement

Le traitement d'un effet indésirable cutané réside d'abord dans l'arrêt précoce du médicament inducteur, notamment dans les toxidermies graves où celui-ci est un facteur d'amélioration du pronostic vital (87). Dans le cas d'une hypersensibilité immédiate, le traitement consiste dans les cas bénins en l'administration d'antihistaminiques, de corticostéroïdes par voie orale.

Dans les cas graves avec angioœdème, le traitement d'urgence se fait par administration intraveineuse de ces produits et d'adrénaline, de solutés de remplissage ainsi que le maintien de la ventilation. Dans les éruptions maculopapuleuses, l'utilisation d'émollients est souvent suffisante, des dermocorticoïdes et des antihistaminiques sont proposés dans les cas plus graves. Enfin dans les toxidermies gravissimes, les patients doivent être transférés dans des unités spécialisées où leur prise en charge comprend un contrôle de la douleur, la compensation des pertes liquidiennes par administration de solutés de remplissage, un apport nutritionnel en rapport avec la situation d'hypercatabolisme, une manipulation aseptique, ainsi qu'une couverture antibiotique (88). Ainsi plusieurs thérapeutiques spécifiques ont été proposées dans le traitement des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell :

- la corticothérapie générale (89) dont l'intérêt demeure modéré, car elle semble ralentir la progression de la maladie sans influencer la sévérité et la mortalité (90) ;
- divers immunosuppresseurs (cyclophosphamide, cyclosporine (91), anti-TNF) pour lesquels des études complémentaires prouvant leur efficacité sont nécessaires ;
- le thalidomide s'est avéré nocif selon plusieurs études (92, 93) ;
- les bénéfices de fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses, également testées dans le traitement du DRESS, restent sujets à caution malgré les nombreuses études menées (35, 94-96).

Au total, les réactions cutanées médicamenteuses revêtent des aspects cliniques très variables et plusieurs mécanismes peuvent intervenir en association avec des cofacteurs infectieux. Ces diverses problématiques font que l'exploration allergologique des patients ayant eu une suspicion de réaction cutanée médicamenteuse doit être méthodique si on souhaite identifier la molécule responsable (27, 97).

C. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DES EFFETS INDESIRABLES CUTANES MEDICAMENTEUX

Devant une réaction cutanée, les patients peuvent être adressés en consultation spécialisée après disparition ou plus rarement au cours de l'effet indésirable cutané pour bénéficier d'un avis dermatologique. Après un bilan initial, la recherche de responsabilité médicamenteuse peut s'effectuer par des tests cutanés et des tests de réintroduction orale. Outre des médecins compétents en dermatoallergologie, ces techniques requièrent une logistique conséquente ainsi qu'un personnel médical habilité et expérimenté.

1. Bilan initial

1.1. L'interrogatoire

L'interrogatoire du patient constitue l'étape primordiale de la recherche de l'implication médicamenteuse dans la survenue d'une éruption médicamenteuse. Il permet au médecin d'établir la probabilité d'une véritable allergie médicamenteuse avant d'envisager un bilan plus complet. Un questionnaire standardisé a été mis au point par l'European Network for Drug Allergy (ENDA), groupe de travail de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Comme nous l'avons vu, cet interrogatoire peut être réalisé au lit du malade si ce dernier a été hospitalisé en raison de sa toxidermie, en consultation au décours d'un accident bénin ou à distance de l'accident si le patient est adressé par un confrère en consultation spécialisée de toxidermies. Les patients adressés en consultation sont souvent des patients présentés comme « allergiques » à certaines spécialités pharmaceutiques, les réactions cutanées étant souvent anciennes et mal documentées.

Le médecin doit:

- réaliser le diagnostic dermatologique clinique, avec description des lésions cutanées, muqueuses, phanériennes, prendre des photographies des lésions ;
- établir les antécédents médicaux, chirurgicaux, immuno-allergiques (terrain atopique) et familiaux du patient ;
- établir la chronologie des prises médicamenteuses. Pour chaque médicament, il faut connaître les dates de début et de fin de traitement, la posologie, le nom commercial précis, la forme galénique et le dosage exact, ce qui permettra d'obtenir la composition des médicaments (principes actifs et excipients), répertorier les prises d'automédication ;
- interroger le patient sur ses habitudes de vie quotidienne (travail, toilette, loisirs, tabagisme) afin d'infirmier un autre type d'allergie ou des réactions croisées.

L'interrogatoire permet d'éliminer :

- les allergies alimentaires, de contact ;
- les exanthèmes infectieux, notamment chez l'enfant ;
- les urticaires ;
- les réactions médicamenteuses non-immunologiques.

1.2. Le bilan biologique

Certaines sérologies virales doivent être recherchées. En effet, les infections virales provoquent une perturbation transitoire du métabolisme des médicaments par une stimulation immunologique non spécifique. Il en résulte une hyperactivité des systèmes enzymatiques et une perturbation du métabolisme des médicaments. A titre d'exemple, dans le cas d'une urticaire, il faut rechercher les virus des hépatites, dans celui d'un exanthème maculo-

papuleux le parvovirus et l'Epstein Barr Virus ou encore dans le cas d'un syndrome de Lyell ou d'un érythème polymorphe le cytomégalovirus. Certaines toxidermies sont aussi, comme nous l'avons vu précédemment, associées au VIH.

1.3. Le bilan histologique

L'histologie peut permettre de préciser la nature de l'atteinte, mais cela est rarement le cas. La biopsie cutanée d'une toxidermie érythémateuse ne montre qu'une image histologique peu spécifique, n'aidant pas au diagnostic (98). Elle peut toutefois présenter un intérêt dans les toxidermies bulleuses. A l'issue de ce bilan initial, le dermatologue peut proposer aux patients un bilan allergologique avec tests cutanés et épreuves de réintroduction orales afin d'infirmier l'hypothèse médicamenteuse dans la survenue de son accident cutané ou de découvrir le médicament inducteur. Cette exploration n'est menée que si le médicament présente un caractère indispensable pour le patient : traitement sans alternative thérapeutique, antibiotiques ou analgésiques classiques souvent prescrits, produits de diagnostic et d'anesthésie. Une exploration biologique in vitro peut également être proposée, même si son utilisation en routine n'est pas encore d'actualité et qu'elle reste le plus souvent encore du domaine de la recherche.

2. Tests cutanés dans l'exploration des toxidermies médicamenteuses

Les tests cutanés sont largement utilisés dans l'exploration des toxidermies médicamenteuses mais ne sont pas spécifiques à celles-ci, ayant des applications nombreuses dans d'autres domaines de l'allergologie, notamment dans l'exploration des dermatites allergiques de contact (99), la détection d'une allergie aux anesthésiques généraux et locaux (100). Ces tests cutanés répondent à une méthodologie rigoureuse, définie par l'European Society of Contact Dermatitis en 2001 (101).

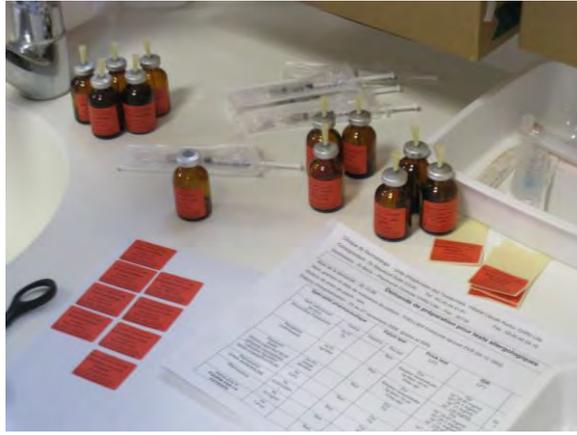
2.1. Généralités

Il est communément admis que la mise en œuvre des tests ne peut se faire qu'après une période allant de six semaines à six mois après la régression complète de l'accident cutané, un mois après l'arrêt de la corticothérapie par voie générale et si, possible, hors d'une grossesse (102).

Au CHRU de Lille, l'exploration des patients se fait au cours de deux séries d'hospitalisations programmées par mois.

Les solutions médicamenteuses pour les tests sont commandées un mois avant la réalisation des tests auprès de la pharmacie du CHRU qui se charge de leur préparation aseptique. Chaque solution est parfaitement identifiée grâce à l'étiquetage.

Pour chaque patient, un bac étiqueté à son nom est préparé avec une feuille de tests et les différentes solutions à tester contenues dans des seringues remplies à partir des flacons préparés par la pharmacie (photographies 1 et 2).



Photographie 1 : Préparation des tests dans le poste infirmier



Photographie 2 : Flacons de solutions pour prick-test

Trois types de tests cutanés sont principalement pratiqués :

- les patch-tests ou tests épicutanés
- les prick-tests
- les intradermoréactions

Les patients pour lesquels des patch-tests sont prévus sont convoqués au plateau technique la semaine précédant leur hospitalisation pour que les patch-tests leur soient posés. Ils reviennent à 48 et 72 heures pour les premières lectures La lecture à J8 se fait le premier jour de leur hospitalisation programmée qui dure 48 heures pour la suite des tests cutanés (prick-test et IDR).

Ces tests ne sont pas dénués de tout risque pour le patient. Il est alors obligatoire de l'en informer et d'obtenir son accord préalable et explicite pour les effectuer.

2.2. Patch-tests

2.2.1. Historique des patch-tests

Les patch-tests, également appelés tests épicutanés, sont une technique ancienne qui date de la fin du XIXe siècle, découverte après la reproduction d'un eczéma de contact chez un patient ayant été traité par un dérivé mercuriel pour une pédiculose (103).

2.2.2. Principe et réalisation des patch-tests

Le principe des tests épicutanés (patch-tests) est la réexposition de la peau aux molécules que l'on suspecte comme étant responsables d'un accident cutané médicamenteux par un mécanisme d'hypersensibilité cellulaire retardée. Pour augmenter la diffusion des molécules au travers de l'épiderme, l'allergène est placé durant 48 heures sur une petite surface cutanée sous une chambre fixée par un adhésif (photographie 3).

On observe, sur des biopsies cutanées réalisées au niveau d'un rash maculopapulaire ou d'un site de patch test positif, une similitude d'expression de molécules d'adhésion sur les kératinocytes ou les cellules endothéliales, ce qui montre que le patch test permet de reproduire le mécanisme de certaines effets indésirables cutanés (104).



Photographie 3 : Patch-test réalisé dans le service de dermatologie du CHRU de Lille

2.2.3. Lecture des patch-tests

La lecture des patch-tests est standardisée à la fois pour leur lecture et pour le score de la lésion élémentaire à chaque temps de lecture (105).

Les patch-tests sont lus une demi-heure après leur pose pour éviter les artefacts dus à l'occlusion et revus à 48 et 72 heures ainsi qu'à J8.

Il est important de repérer au mieux la disposition cutanée du patch avant de le décoller car de nombreuses molécules peuvent être testées en même temps.

La positivité est déterminée par la présence ou non d'érythème, d'œdème, de vésicules, de bulles.

Le suivi des tests aux différents temps de lecture peut aider à la différenciation entre allergie et réaction d'irritation. En cas de doute, il est fortement recommandé de pratiquer une nouvelle batterie de tests, avec une autre échelle de dilution.

2.2.4. Toxidermies explorées par les patch-tests

Les patch-tests peuvent être utilisés pour tester les exanthèmes maculopapuleux, l'eczéma au site d'injection des médicaments, les photosensibilités, mais aussi des effets indésirables plus graves tels que l'érythème pigmenté fixe, la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le DRESS, le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, le syndrome du babouin (106-109).

2.2.5. Complications des patch-tests (110)

On peut citer notamment parmi les complications observées consécutivement à la pose de patch-tests :

- des réactions de type urticaire, notamment au moment de l'ablation du test, ce qui rend alors le test illisible ;
- en raison de l'occlusion, un développement inapproprié de *Pytiriasis versicolor* ou de *Corynébactéries*, conduisant à une réaction pustuleuse, folliculaire ou une surinfection avec colonisation par des agents pathogènes tels que *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* ;
- des réactions allergiques au sparadrap utilisé ;
- une réaction appelée « angry back », qui survient lorsque l'on teste un patient dont la réaction cutanée n'a pas complètement disparu ou a régressé depuis trop peu de temps ;
- le phénomène de Koebner, qui est l'apparition de lésions spécifiques d'une dermatose concomitante, à l'emplacement des patch-tests chez les sujets atteints de lichen plan, de psoriasis, de lupus, de mycosis fongoïde, de pemphigus ;
- des réactions anaphylactoïdes avec risque de choc, notamment avec certains antibiotiques, comme la pénicilline, la néomycine ;
- des réactions d'hyperpositivité, avec une extension des lésions au-delà du patch test ;
- des accidents dus à une mauvaise exécution des patch-tests : réaction irritative, caustique ou même nécrotique, en raison d'un pH inapproprié ou d'une concentration excessive de la molécule testée ;
- des troubles de la pigmentation, avec des hyperpigmentations ou au contraire des dépigmentations (notamment chez les sujets de race noire), des séquelles cicatricielles après une réaction trop importante.

2.2.6. Contre-indications des patchs-tests

Il est fortement déconseillé de tester certains médicaments en cas d'antécédent de choc anaphylactique, car un simple patch-test peut aboutir à un nouveau choc. Dans de telles circonstances, il sera préférable de recourir à des tests *in vitro* qui, comme nous le verrons ultérieurement, permettent d'explorer l'hypersensibilité retardée sans danger pour les patients. Il est par ailleurs recommandé de ne pas tester les sujets en poussée d'une maladie évolutive (par exemple le lupus) puisqu'un risque de réactivation des lésions existe.

Il est vivement déconseillé d'appliquer des patch-tests sur des parties du corps faisant l'objet d'un traitement par des dermocorticoïdes ou lorsque le patient est traité par corticothérapie générale.

2.2.7. Faux positifs lors des patch-tests

Les réactions faussement positives peuvent être liées à différentes causes : irritation due aux excipients, au bas pH, irritation pour des raisons pharmacocinétiques ou réelle fausse positivité. Par exemple, certains médicaments contiennent dans leur forme commerciale du lauryl sulfate de sodium qui peut engendrer une irritation quand il est testé en tant que tel.

2.2.8. Alternatives aux patch-tests (111)

2.2.8.1. Le test semi-ouvert

Les tests semi-ouverts consistent à appliquer à l'aide d'un coton-tige un produit liquide (solution ou suspension) sur une surface cutanée d'environ 1 cm². Après l'évaporation du liquide, l'endroit du test est recouvert d'un adhésif acrylique sur papier. Les lectures s'effectuent à 48 heures puis à 72 heures. Les mêmes critères de lecture que pour les patch-tests sont utilisés.

Ce type de test peut être utilisé dans le cadre de recherches sur :

- des produits pharmaceutiques contenant des antiseptiques à base de dérivés mercuriels, des sels d'ammonium quaternaire comme le chlorure de benzalkonium, l'alcool iodé, des antiseptiques contenant des émulsifiants tels que le lauraminoxyde (HIBISCRUB®), le nonoxynol (HIBITANE®, HEXOMEDINE transcutanée®), des produits contenant des solvants.
- des produits cosmétiques : produits contenant des émulsifiants, des solvants ou d'autres substances exerçant un pouvoir irritant, comme les mascaras, les laques pour les cheveux, les shampooings, les savons liquides, les teintures capillaires.
- des produits ménagers ou industriels : peintures, résines, vernis, colles, encres...

2.2.8.2. Le test ouvert à application répétée ou ROAT = Repeated Open Application Test

Le ROAT consiste en l'application répétée (deux ou trois fois par jour) d'une petite quantité d'un produit fini ou d'un allergène dilué dans un excipient sur l'avant-bras durant une semaine. Une sensibilisation à un produit donné n'est pas toujours détectée à l'aide des tests épicutanés, car l'allergène peut être à une concentration trop basse ou avoir une biodisponibilité insuffisante pour pénétrer suffisamment dès la première application. Par une succession d'applications, on mime en quelque sorte l'utilisation habituelle par le patient du produit en cause. Il est utile quand l'allergène est présent en une quantité minimale ou ne pénètre pas suffisamment la peau pour provoquer une réaction positive : produits pharmaceutiques à usage local (crèmes, pommades, gels, lotions, désinfectants, antiseptiques), produits cosmétiques (crèmes, laits corporels, produits solaires, maquillage, eaux de toilette).

2.3. Intradermoréactions (112)

2.3.1. Principe et réalisation des intradermoréactions

Les intradermoréactions (IDR) se font par injection directement au niveau du derme d'une certaine quantité de la molécule testée dont on fait varier la concentration, ce qui provoque la formation d'une papule. Ceci permet d'être adapté à la mise en évidence des différents mécanismes d'hypersensibilité, tant immédiats que retardés.

Les tests sont faits le plus souvent sur les faces externes des bras ou le dos (photographie 4) quand de nombreuses molécules sont testées en même temps.

On injecte un volume de 0,05 ml des différentes dilutions des molécules ainsi que d'un témoin négatif (sérum physiologique).



Photographie 4 : IDR réalisée au CHRU

2.3.2. Lecture et interprétation des intradermoréactions

Immédiatement après l'injection, on mesure le diamètre initial de la papule, ainsi que la présence éventuelle d'un érythème et la taille de celui-ci (113). 20 minutes après l'injection, ce diamètre est de nouveau mesuré et le test est considéré comme positif si la papule est augmentée de 3 mm par rapport au diamètre initial. Les lectures retardées s'effectuent ensuite selon les équipes à 24, 48, 72 ou 96 heures et à J8.

2.3.3. Faux positifs lors des intradermoréactions

Beaucoup de faux positifs sont observés lors d'IDR à haute concentration. La fausse positivité des intradermoréactions peut être due à une réaction d'irritation au niveau de la zone d'injection. C'est la cinétique d'apparition de la réaction qui fait porter le diagnostic de réaction allergique ou d'irritation. Le témoin négatif fait avec la solution de dilution ayant servi pour le médicament à tester doit toujours être présent afin de contrôler l'absence de réaction avec celle-ci.

Il est également possible d'observer une sensibilisation à l'un des composants du matériel du test, qui n'est pas le médicament.

2.3.4. Effets secondaires des intradermoréactions

Les effets secondaires des intradermoréactions sont souvent bénins et limités à une douleur au point d'injection. Cependant des réactions générales anaphylactiques peuvent être observées et nécessiter une prise en charge rapide. Il convient donc de toujours commencer avec les dilutions les plus faibles.

2.4. Prick-tests

2.4.1. Principe et réalisation des prick-tests

Les prick-tests se pratiquent sur les faces internes des avant-bras ou sur le dos (112) et consistent en une effraction épidermique réalisée à l'aide d'une pointe par simple pression à travers d'une goutte d'extrait allergénique déposé sur la peau qui est alors emmené dans le derme superficiel au contact des mastocytes et des basophiles (photographie 5). Comme nous l'avons vu précédemment, ces cellules ont à leur surface des récepteurs pour le fragment Fc des IgE et chez le patient sensibilisé à un allergène donné, les IgE spécifiques de cet allergène sont fixées par l'intermédiaire de ce récepteur à la surface de ces cellules. Lorsque l'allergène pontre deux IgE à la surface d'une même cellule, les cellules vont libérer le contenu de leurs granules cytoplasmiques contenant des médiateurs pro-inflammatoires dont l'histamine. La libération de l'histamine entraîne une vasodilatation, un oedème dermique avec apparition sur la peau d'une plaque en relief, oedémateuse, érythémateuse.

La quantité d'allergène introduite est inférieure à celle des intradermoréactions où le derme vascularisé est atteint. Des témoins positifs avec le phosphate de codéine et l'histamine et un témoin négatif au sérum physiologique sont réalisés. Le témoin négatif permet d'évaluer l'absence de dermographisme.

L'histamine teste la réactivité cutanée, le phosphate de codéine la réactivité cutanée et la dégranulation mastocytaire par ses propriétés d'histaminolibération directe.



Photographie 5 : Prick-test réalisé au CHRU de Lille

2.4.2. Lecture et interprétation des prick-tests

La lecture se fait à 15 minutes pour les réactions de type immédiat puis à la 24^e et à la 48^e heure pour les réactions retardées. Une lecture à J8 peut être aussi pratiquée.

Elle consiste en la mesure en millimètres de la papule et de l'érythème éventuellement présents. La positivité et la négativité sont déclarées par comparaison entre le diamètre de la molécule testée et le diamètre des témoins positifs et négatifs. Les méthodes d'évaluation diffèrent d'un centre à l'autre.

2.4.3. Fausse positivité et fausse négativité des prick-tests

Les causes de fausse négativité sont nombreuses : prise d'antihistaminique trop récente (arrêt pendant 10 jours minimum avant les tests), de corticothérapie générale ou locale, interactions médicamenteuses avec des produits diminuant la réactivité cutanée (psychotropes), pathologies intercurrentes (diabète, insuffisance rénale chronique).

A l'inverse, des faux positifs sont possibles si la substance testée est histaminolibératrice ou trop irritante.

2.4.4. Effets secondaires des prick-tests

Les effets secondaires sont rares, à l'exception d'une dépigmentation résiduelle et du risque comme pour les IDR de la survenue d'une réaction générale, ce qui reste cependant exceptionnelle. Des concentrations maximales sont fixées à ce titre pour certaines molécules comme les bêta-lactamines, les anesthésiques généraux par des sociétés savantes (100, 114).

Le nombre de molécules testées le même jour chez un patient peut être important, ce qui requiert méthode et attention dans le travail effectué.

Outre les tests cutanés, le dermatologue peut également être amené à proposer aux patients des épreuves de réintroduction orales afin d'infirmer l'hypothèse médicamenteuse dans la survenue de son accident cutané ou de découvrir le médicament inducteur.

3. Les tests de provocation orale (TPO)

Les tests de provocation orale permettent la reproduction des symptômes par une nouvelle administration du médicament suspect, ce qui fournit un argument formel de la responsabilité de ce médicament. Les tests de provocation orale sont, par ailleurs, le seul moyen de confirmer ou d'infirmer la responsabilité d'un médicament lorsque les symptômes relèvent d'une hypersensibilité non allergique (115). Ils consistent en l'administration de la molécule testée à la plus petite dose per os existante.

La valeur diagnostique des tests de réintroduction n'est cependant pas absolue, et les dangers de ces tests ne sont pas négligeables (116, 117) :

- la réintroduction du médicament suspect peut être bien supportée par certains patients, malgré une responsabilité certaine dans l'accident allergique, les conditions cliniques ayant abouti au déclenchement des symptômes n'étant plus réunies lors des tests (modification du métabolisme des médicaments au moment de la toxidermie, liée à une infection ou un stress par exemple) ;
- la réintroduction du médicament peut être responsable d'une réaction grave, voire mortelle, même lorsque les symptômes initiaux étaient bénins.

Les tests de provocation orale ne sont donc effectués qu'en milieu hospitalier, sous surveillance stricte et avec des moyens de réanimation adéquats, et ne sont indiqués que lorsque le médicament est jugé indispensable ou très utile, sans alternative thérapeutique possible. L'accord du patient pour la pratique de ces tests est obligatoire.

Les tests de provocation orale permettent :

- d'exclure définitivement l'imputabilité d'un médicament devant une histoire clinique peu suggestive avec des symptômes non spécifiques, lorsque les tests cutanés et/ou les tests in vitro sont négatifs ou non validés (118) ;
- de mettre en évidence une hypersensibilité non allergique ;
- d'explorer les réactivités croisées (céphalosporines et pénicillines, AINS dans un contexte d'hypersensibilité avérée à l'aspirine) pour proposer une alternative thérapeutique avec le moindre risque. Ainsi dans les toxidermies sans signe de gravité, il peut être utile de faire des introductions de médicaments de remplacement : il s'agit de molécules appartenant à la même classe que celle qui a déclenché l'accident, mais ayant une structure chimique différente, pour éviter au maximum des réactions allergiques croisées. Il sera ainsi possible de contre-indiquer un certain nombre de molécules d'une classe suspecte mais de trouver une solution de remplacement au sein de la même classe thérapeutique (119).

4. Diagnostic biologique des toxidermies

Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs mécanismes biologiques peuvent être impliqués dans l'apparition d'un effet indésirable cutané médicamenteux. A côté des tests cutanés et du test de réintroduction orale, certains tests biologiques peuvent apporter une aide dans l'identification du médicament responsable (120, 121).

4.1. Les tests biologiques d'exploration de l'hypersensibilité immédiate

4.1.1. Dosage de l'histamine

Le basophile et le mastocyte contiennent de grandes quantités d'histamine dans leurs granules. Chez les patients allergiques, ces deux types cellulaires dégranulent brutalement pour libérer une grande quantité d'histamine. Cependant, compte tenu du manque de spécificité, son utilisation en clinique reste limitée.

4.1.2. Dosage de la tryptase

La tryptase est une enzyme d'activité comparable à celle de la trypsine. Elle est présente dans les granules des mastocytes, quelle que soit leur localisation (12 pg/cellule pour les mastocytes pulmonaires, 24 pg/cellule dans les mastocytes cardiaques et 35 pg/cellule dans les mastocytes cutanés). Elle est considérée comme absente des basophiles (< 0,05 pg/cellule) et des autres cellules sanguines. De ce fait, la tryptase est un marqueur spécifique de l'activation mastocytaire. Son dosage peut être utile dans les réactions allergiques de type I et type III et dans les réactions non immunologiques.

4.1.3. Détection d'IgE spécifiques circulantes

Comme décrit ci-avant, les médicaments sont immunogènes, soit sous leur forme native soit après leur transformation dans l'organisme. En pratique, il existe encore peu de tests validés d'IgE spécifiques « anti-médicaments » par méconnaissance de la molécule réactive à utiliser dans le test. Ainsi, les IgE spécifiques ne peuvent être dosées que pour un nombre limité de médicaments : certaines bêta-lactamines : amoxicilline, ampicilline, curares : rocuronium (122), suxaméthonium.

4.1.4. Test d'activation du basophile

Les basophiles, contrairement aux mastocytes, sont présents dans le sang circulant. Ils présentent à leur surface des récepteurs FcεRI de forte affinité pour les IgE qui s'y fixent. On cherche à reproduire in vitro les conditions ayant conduit aux phénomènes allergiques cliniques observés chez le patient en introduisant l'allergène dans le milieu. Le polynucléaire basophile s'active par pontage des récepteurs par l'allergène fixé aux IgE et libération de médiateurs. Cette transformation cellulaire modifie son phénotype et différents marqueurs d'activation du basophile sont proposés : CD203c/CD63 ou plus récemment CD13, CD164, CD107. Ce test a été décrit avec les curares, les quinolones, les pénicillines.

Ce test est utile lorsque la détermination des IgE spécifiques sériques n'est pas possible. Il présente une sensibilité faible mais une très grande spécificité. Ce test nécessite toutefois encore des améliorations pour son utilisation en clinique.

4.2. Les tests biologiques d'exploration de l'hypersensibilité retardée

Les réactions d'hypersensibilité retardée sont dues à la présence de lymphocytes T spécifiques du médicament dans le sang et la peau des patients. Le diagnostic biologique repose essentiellement sur leur mise en évidence.

Deux tests sont décrits : le test de transformation lymphocytaire et plus récemment l'enzyme-linked immunospot (Elispot) IFN-γ.

4.2.1. Test de transformation lymphocytaire (123)

Ce test révèle, en présence de médicaments, la prolifération des lymphocytes T d'un patient sensibilisé. Le résultat est exprimé sous forme d'un index de stimulation constitué par le rapport de la prolifération en présence ou en absence de médicament.

Le test de transformation lymphocytaire nécessite l'utilisation d'un élément réactif, la thymidine tritiée, dont l'incorporation par des cellules en culture signe l'existence d'une prolifération cellulaire.

Ce test, très précis, a un certain nombre d'inconvénients :

- il nécessite un laboratoire agréé à l'utilisation de la radioactivité ;
- il est long (3 à 5 jours) et lourd à mettre en œuvre ;
- il s'agit d'une technique de mesure globale de la prolifération cellulaire incluant la prolifération de toutes les cellules et notamment les lymphocytes T et B.

Il présente cependant plusieurs avantages :

- étant un test in vitro, il n'est pas traumatique pour le patient ;
- il est positif dans plusieurs mécanismes pathogéniques.

Le test de transformation lymphocytaire requiert des équipes qui le pratiquent avec une habileté dans les techniques de manipulation cellulaire, un matériel coûteux et une grande expérience pour l'interprétation.

Un test de transformation lymphocytaire négatif ne permet cependant pas de conclure à l'absence d'hypersensibilité médicamenteuse, compte tenu de sa faible sensibilité (de l'ordre de 60 à 70 %).

4.2.2. Elispot IFN- γ (124, 125)

Hashimizu(126) a réussi à mettre en évidence des lymphocytes T spécifiques du phénobarbital pour des patients ayant présenté une éruption à ce médicament par Elispot.

Au cours de l'hypersensibilité retardée cutanée, il a été démontré le rôle important des lymphocytes T CD8⁺ et de l'IFN- γ qui apparaît comme une cytokine clé du développement de ces réactions. L'Elispot IFN- γ permet la détection et la quantification des lymphocytes T spécifiques de médicament dans le sang périphérique des patients présentant ce type d'hypersensibilité, même plusieurs années après l'accident médicamenteux et sans aucun danger pour eux. Cette méthode encore au stade du développement a donné de bons résultats avec les pénicillines et s'avère prometteuse.

En conséquence et comme le soulignent plusieurs auteurs, la place des tests in vitro dans la démarche diagnostique des réactions présumées allergiques aux médicaments reste encore délicate dans sa mise en œuvre et son interprétation.

DEUXIEME PARTIE : MATERIELS, METHODES ET RESULTATS DE NOTRE ETUDE

A. MATERIELS ET METHODES

L'objet de cette partie est d'effectuer une analyse rétrospective de deux populations de patients ayant présenté une réaction cutanée à un médicament, avec pour objectif de montrer l'intérêt commun d'une collaboration optimisée entre la pharmacovigilance et la clinique de dermatologie du CHRU de Lille (annexe 1).

1. Populations de l'étude

Deux populations régionales sur une période de deux ans (2008-2009) ont été analysées :

- les patients dont les effets indésirables cutanés ont été déclarés au CRPV de Lille, parmi lesquels nous étudierons plus précisément 37 cas déclarés par le service de dermatologie du CHRU ;
- les patients admis en hospitalisation programmée dans le service de dermatologie du CHRU de Lille pour exploration allergologique après une toxidermie.

2. Critères d'inclusion des patients

2.1. Au niveau du CRPV de Lille

Nous avons consulté au CRPV de Lille l'ensemble des dossiers déclarés à ce centre et enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance entre janvier 2008 et décembre 2009 puis sélectionné les dossiers pour lesquels au moins un effet indésirable dermatologique est décrit.

2.2. Au niveau de la clinique de dermatologie

Nous avons recueilli les noms des patients hospitalisés pour exploration allergologique de leur toxidermie à partir des plannings d'hospitalisation de l'unité d'exploration des toxidermies. Entre janvier 2008 et décembre 2009, 90 patients ont été admis lors d'une ou plusieurs hospitalisations programmées pour bénéficier d'une exploration de dermatoallergologie, pour la réalisation de tests cutanés et/ou de tests de provocation orale.

3. Variables prises en compte dans notre étude

Pour chaque dossier déclaré au CRPV de Lille, nous avons relevé les critères suivants :

- données démographiques (sexe, âge) ;
- effet indésirable cutané présenté ;
- gravité de l'effet ;
- évolution ;

- nombre et nature des médicaments : il s'agit du nombre de médicaments imputés par le CRPV ; les autres médicaments pris par le patient pouvant apparaître dans le commentaire ne sont pas pris en compte dans notre analyse. Pour les patients hospitalisés en dermatologie, il s'agit des médicaments testés ;
- score d'imputabilité : pour chaque médicament incriminé, les imputabilités intrinsèque et extrinsèque déterminées par le centre de pharmacovigilance sont répertoriées. La méthode utilisée pour notre étude est la méthode d'imputabilité française actualisée en 1985.

B. RESULTATS ET ANALYSE

1. Avant-propos

Nous présenterons dans trois parties distinctes les données relatives aux cas de patients déclarés au CRPV de Lille, puis celles des patients hospitalisés en clinique de dermatologie et enfin celles des patients déclarés par le service de dermatologie au CRPV.

2. Patients identifiés au niveau du CRPV de Lille

2.1. Nombre d'atteintes cutanées médicamenteuses notifiées par an

Sur un total de 516 et 504 déclarations colligées respectivement en 2008 et 2009 au CRPV de Lille, nous avons relevé 124 et 108 cas d'atteintes cutanées médicamenteuses, soit 24 % des cas déclarés en 2008 et 21,4 % en 2009.

2.2. Caractéristiques des patients

2.2.1. Age

Parmi les 232 cas d'atteintes cutanées médicamenteuses déclarés sur 2008 et 2009, il y a 4 sujets dont l'âge est inconnu car non renseigné par le notificateur.

Notre étude montre que les atteintes cutanées médicamenteuses touchent tous les âges, avec deux extrêmes : 17 mois et 94 ans. L'âge moyen des patients est de 49,2 ans (médiane de 52 ans), avec un écart-type de 22,9 ans. Les classes d'âge les plus représentées sont celles allant de 50 à 79 ans avec 106 patients (45,7 % des cas). Les moins de 20 ans ne représentent que 12,5 % des déclarations (diagramme 1).

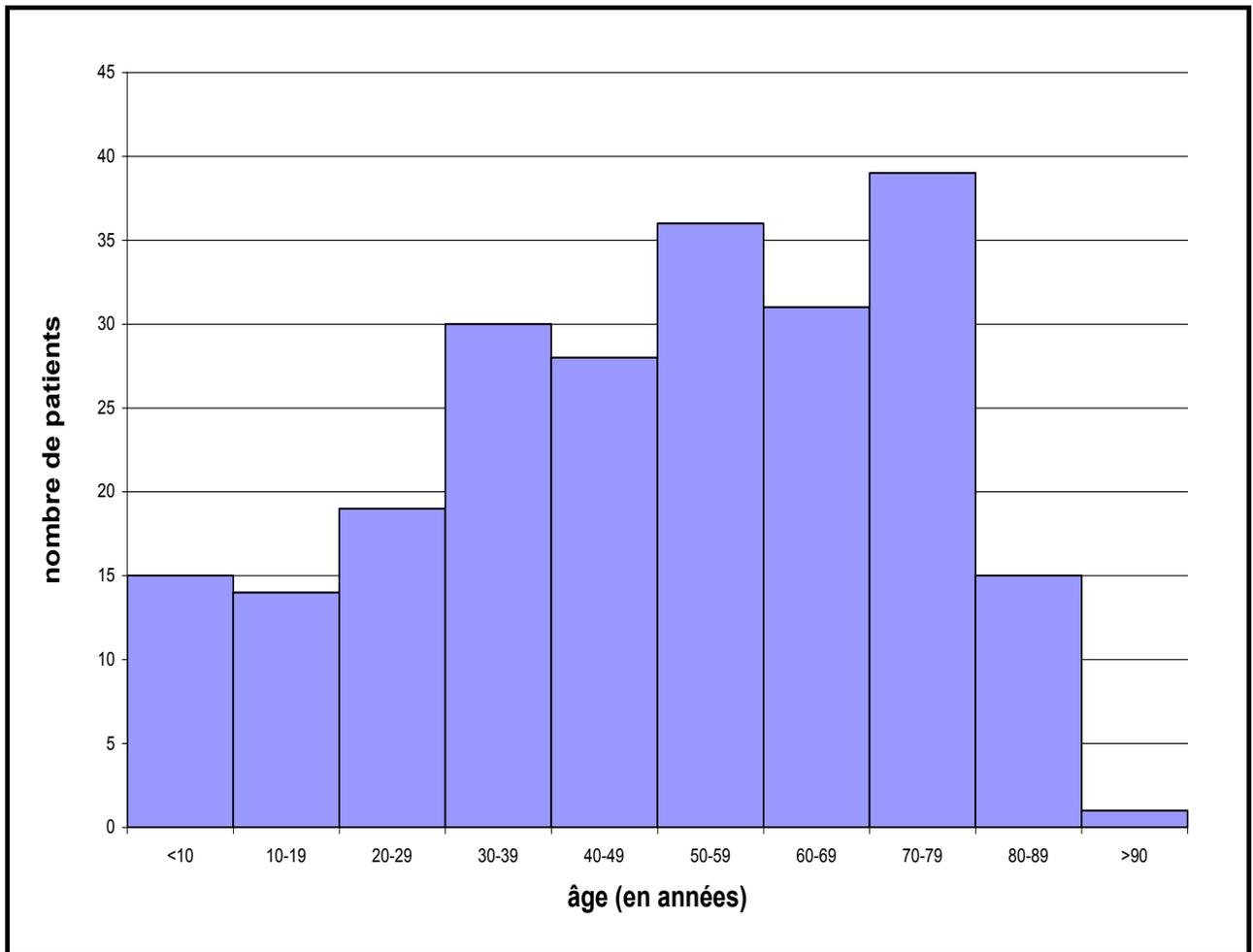


Diagramme 1 : Répartition des cas par tranche d'âge des patients

2.2.2. Genre

Nous observons une prédominance féminine avec 145 femmes pour 87 hommes. Le sexe ratio homme/femme est de 0,6 (diagramme 2).

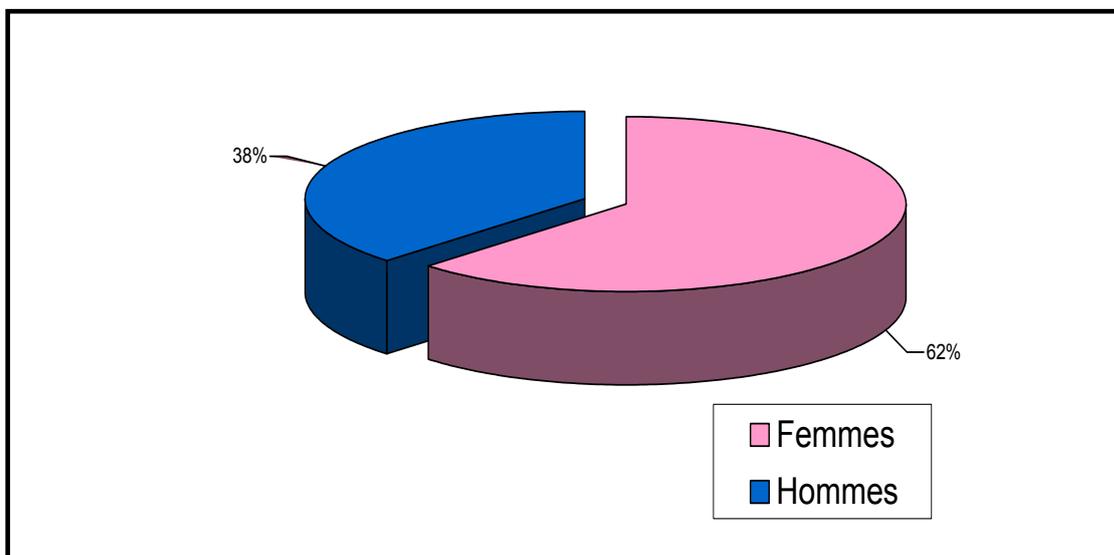


Diagramme 2 : Répartition des cas par genre

2.2.3. Répartition des cas selon l'âge et le sexe

La différence entre le nombre d'hommes et de femmes est relativement constante selon les classes d'âge, l'écart s'accroissant légèrement après 70 ans (diagramme 3).

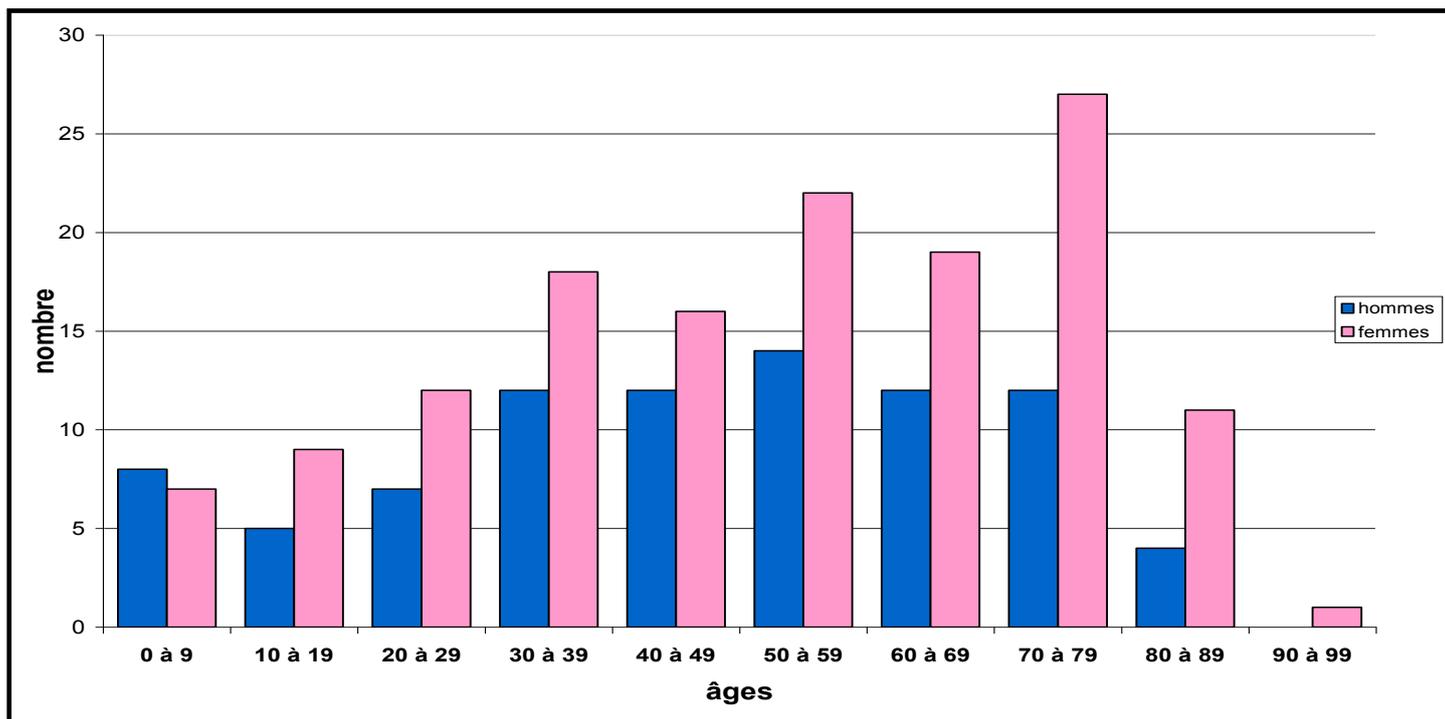


Diagramme 3 : Répartition des cas selon l'âge et le sexe

2.3. Gravité des cas

2.3.1. Répartition

Le nombre de cas déclarés est réparti de façon équilibrée entre les cas graves et les cas non graves, respectivement 114 et 118 cas (diagramme 4).

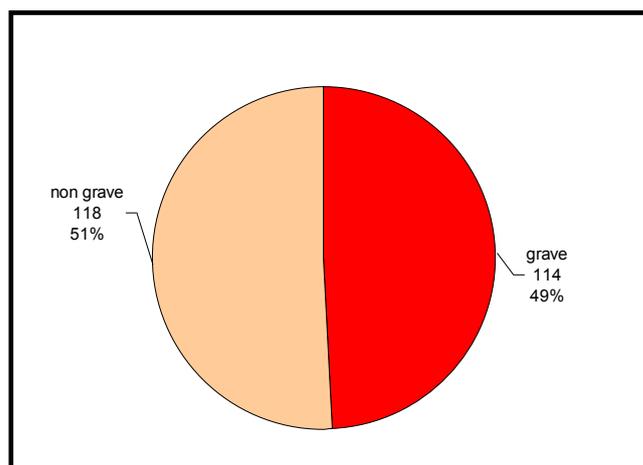


Diagramme 4 : Répartition des cas selon leur gravité

2.3.2. Répartition des cas graves en fonction de leur sévérité

Au niveau des cas graves, notre étude montre une forte majorité (90 %) d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation. Les situations plus sévères sont exceptionnelles (diagramme 5).

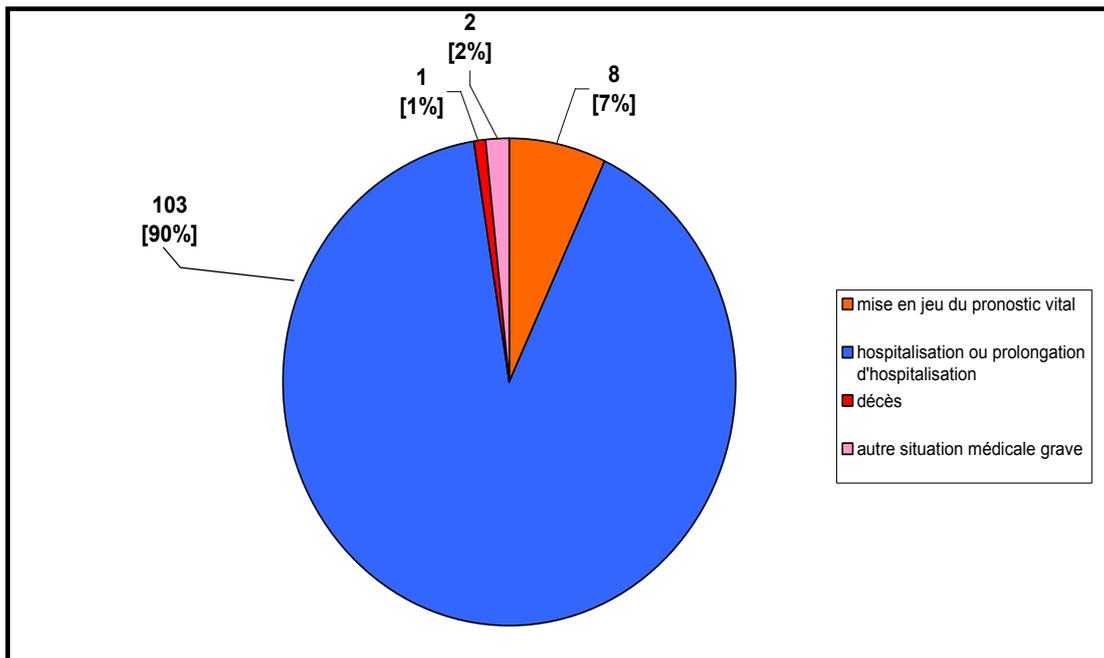


Diagramme 5 : Répartition des cas par leur niveau de sévérité

2.3.3. Gravité des cas selon l'âge et le sexe

En dehors des tranches d'âges extrêmes, la répartition de la gravité est équivalente selon l'âge des patients (diagramme 6).

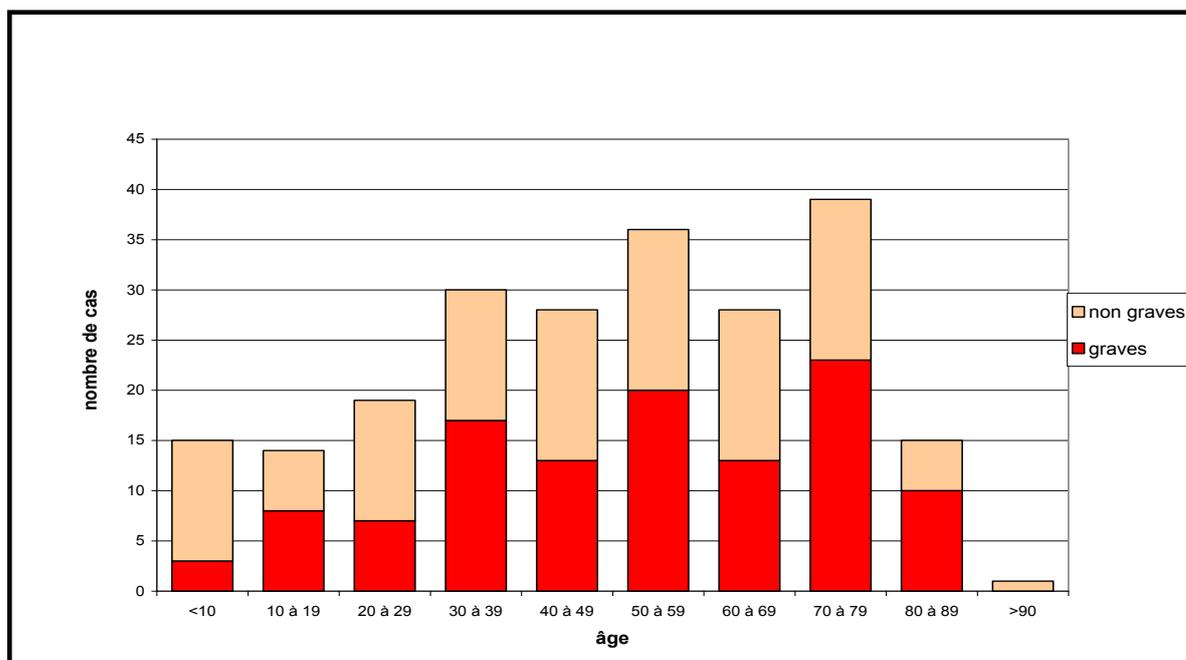


Diagramme 6 : Répartition de la gravité selon l'âge des patients

La gravité est aussi répartie de façon identique entre les sexes (diagramme 7). Le genre n'est donc pas un facteur aggravant au même titre que l'âge.

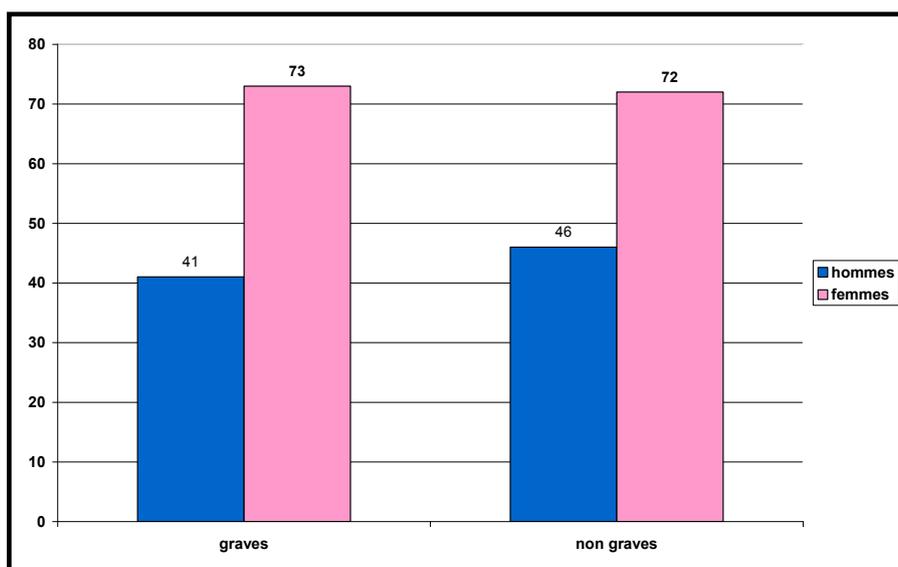


Diagramme 7 : Répartition de la gravité selon le sexe des patients

2.4. Evolution de la réaction cutanée médicamenteuse

L'analyse de l'évolution des effets indésirables médicamenteux cutanés montre que les effets indésirables cutanés ont souvent une évolution favorable (68,5%), même dans les cas graves (diagramme 8).

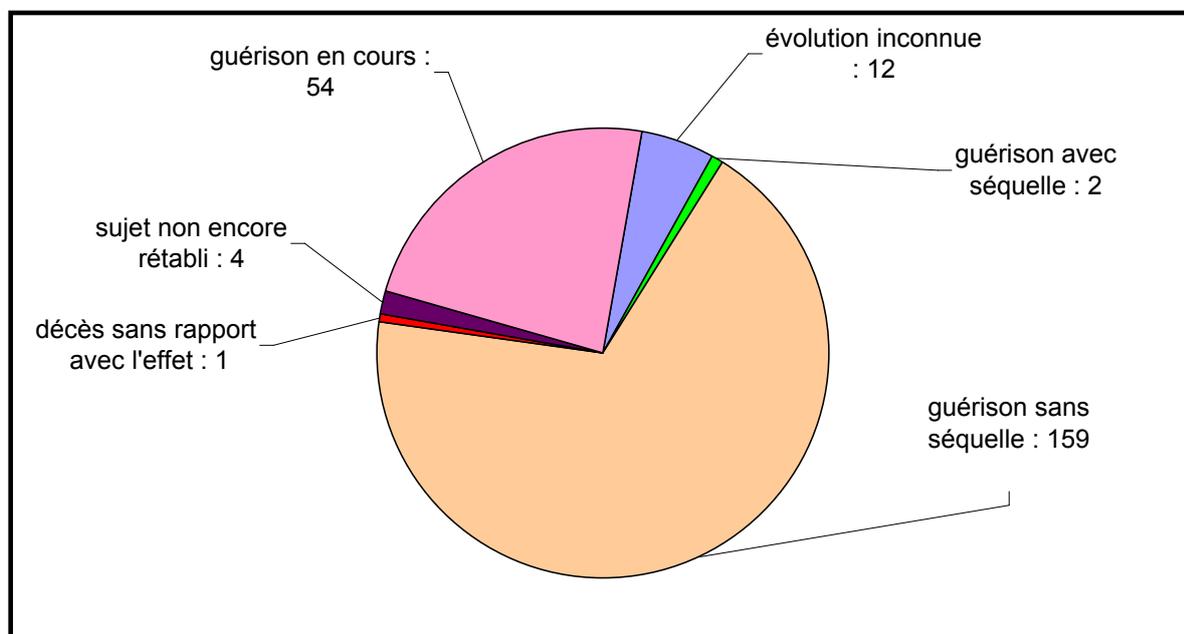


Diagramme 8 : Evolution des 232 cas de la base

Il n'y a aucun cas d'évolution fatale liée à l'effet observé. Le décès sans rapport avec l'effet est celui d'un patient décédé en réanimation après défaillance multiviscérale (candidémie, septicémie). Les deux cas de guérison avec séquelle sont celui d'un jeune patient brûlé après l'inflammation de vapeurs de BETADINE® alcoolique au bloc opératoire avec un bistouri

électrique et celui d'une femme ayant présenté des lésions cicatricielles après des lésions cutanées ulcéronécrotiques sous IMUREL®.

2.5. Manifestations cliniques de l'atteinte cutanée médicamenteuse

2.5.1. Quantification des effets indésirables cutanés

Parmi les 232 cas d'atteintes cutanées médicamenteuses étudiés, 306 effets indésirables cutanés sont recensés. Nous n'avons pas relevé les effets indésirables touchant d'autres organes que la peau, qui pouvaient être également présents pour un même cas, y compris pour des syndromes pouvant toucher d'autres organes que la peau comme le DRESS.

Le nombre d'effets indésirables médicamenteux cutanés décrits par observation est répertorié dans le tableau 5.

Nombre d'effets indésirables cutanés par cas	nombre de cas
1	173
2	46
3	11
4	2

Tableau 5 : Nombre d'effets indésirables cutanés par cas

2.5.2. Analyse des manifestations cliniques de l'atteinte médicamenteuse

effet indésirable	nombre de cas
éruption cutanée	77
urticaire	23
prurit	16
rash	13
toxicodermie	13
eczéma	12
réaction au site d'injection	10
érythème	9
PEAG	8
exanthème	7
réaction cutanée	6
syndrome de Stevens-Johnson	6
DRESS	5
purpura	5
rougeur	5
photosensibilité	5
érythrodermie	4
alopécie	3
brûlure	3
lupus	2
allergie	2
engelure du pied	2
syndrome de Lyell	2
autres effets indésirables cutanés	75

Tableau 6 : Pathologies cutanées enregistrées dans la base

Les atteintes cutanées médicamenteuses présentent une grande diversité de manifestations cliniques (tableau 6). Nous avons regroupé sous le terme « autres effets indésirables cutanés » plusieurs manifestations qui ne sont rapportées que dans un ou deux cas, comme par exemple : sensation de brûlure, œdème palpébral, sécheresse cutanée, plaques squameuses, œdème des doigts, recoloration des cheveux, pilosité corporelle augmentée, psoriasis, exacerbation d'une infection de la peau, phlyctènes, boutons...

2.6. Caractéristiques des médicaments mis en cause

2.6.1. Nombre de médicaments enregistrés

2.6.1.1. Dans la base

Au total, 354 médicaments sont enregistrés, mais seulement 337 ont reçu un score d'imputabilité, soit 1,45 médicament imputé par cas. 17 médicaments d'une imputabilité douteuse sont classés en concomitants (6 médicaments) ou suspects (11 médicaments).

2.6.1.2. Par déclaration

Dans la majorité des cas déclarés (165 cas sur 232), un seul médicament a été retenu comme étant la cause probable de l'effet indésirable et enregistré dans la BNPV (diagramme 9).

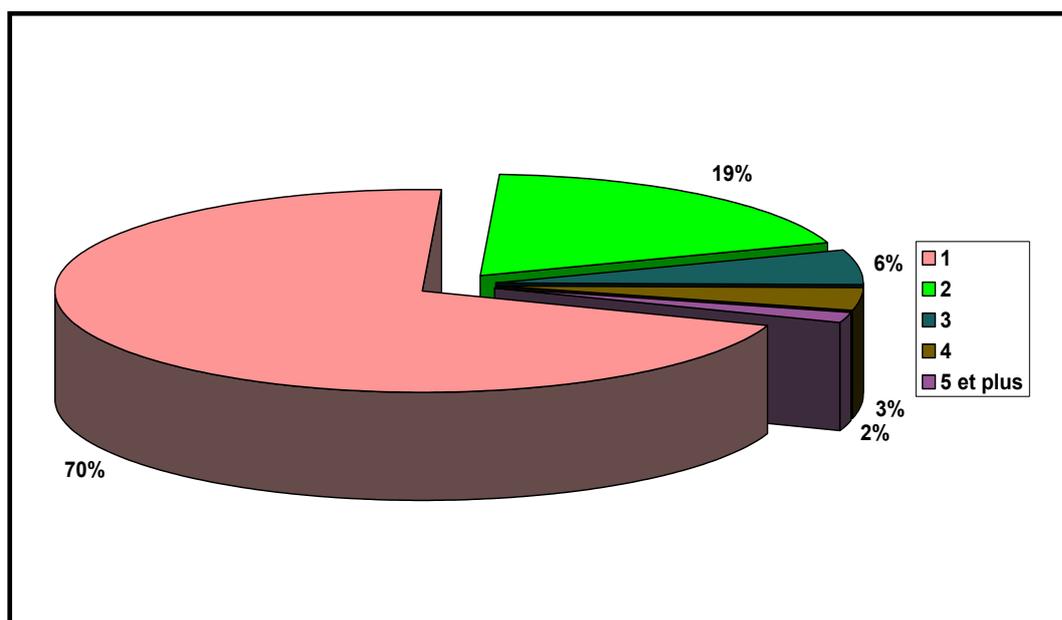


Diagramme 9 : Nombre de médicaments enregistrés par cas déclarés

2.6.1.3. En fonction du sexe

Le nombre de médicaments imputés en fonction du sexe varie peu, on constate juste une prédominance des femmes quand le nombre de médicaments imputés est supérieur à 4 (diagramme 10).

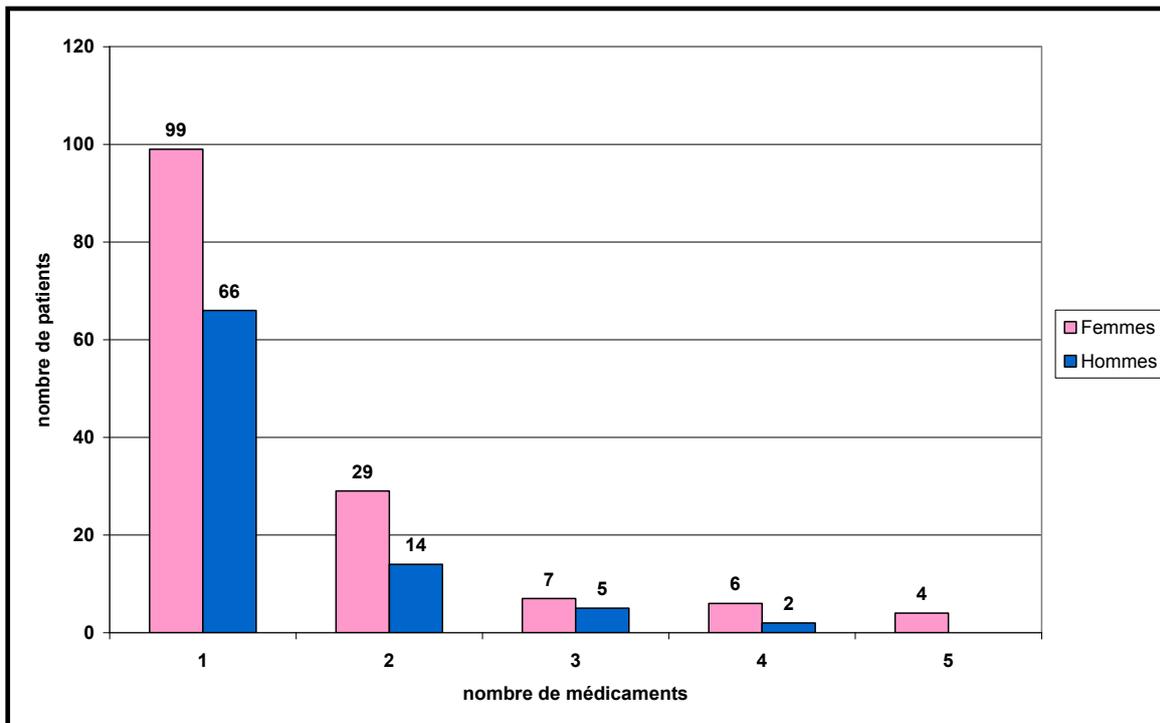


Diagramme 10 : Nombre de médicaments imputés en fonction du sexe

2.6.1.4. En fonction de l'âge

Nos données montrent que, selon l'âge, le nombre de médicaments imputés varie peu. Les classes d'âge comprises entre 50 et 89 ans présentent un nombre supérieur de patients ayant plus de deux médicaments imputés, ce qui peut s'expliquer par une consommation accrue de médicaments dans ces tranches d'âge (diagramme 11).

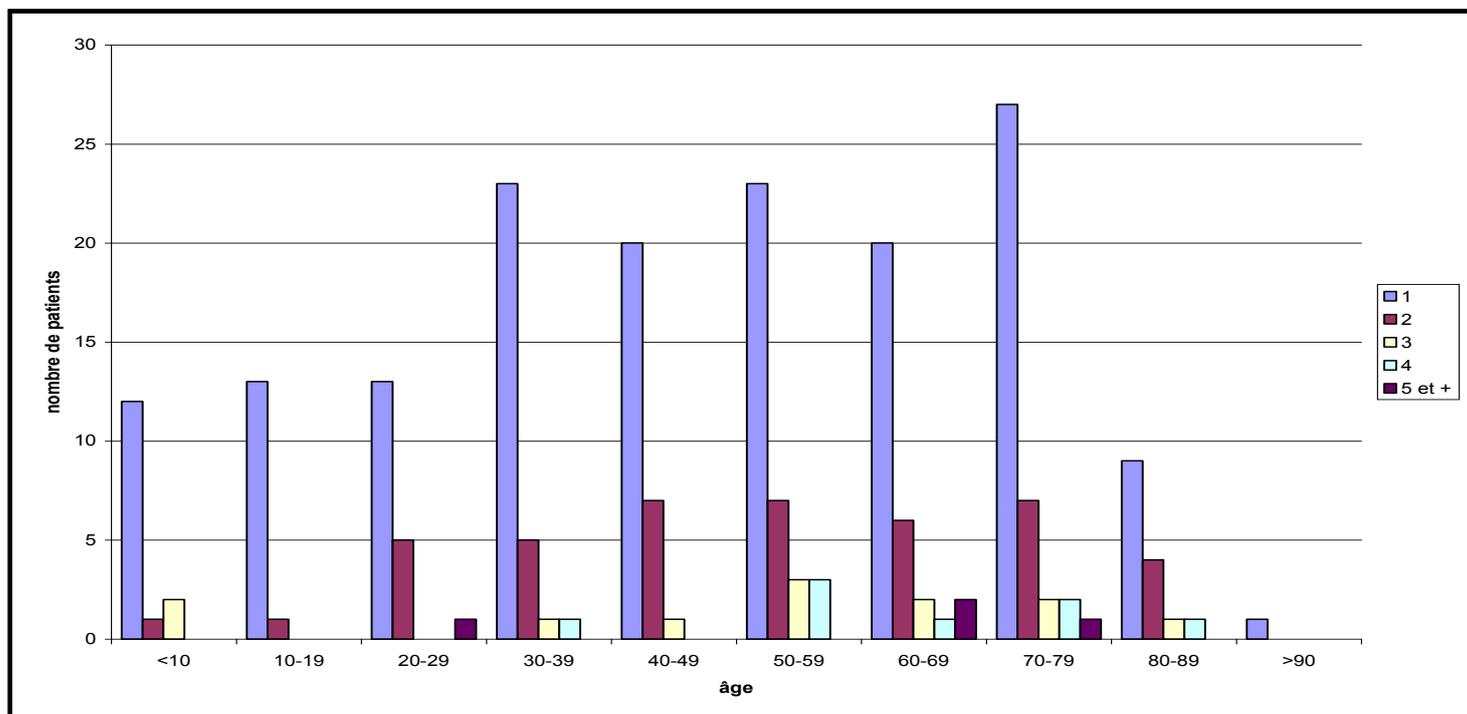


Diagramme 11 : Nombre de médicaments imputés en fonction de l'âge

2.6.2. Classes thérapeutiques imputées

5 classes thérapeutiques se détachent de notre étude et rassemblent à elles seules 42 % des molécules impliquées : les antibiotiques (20,1 %), les cytotoxiques (5,9 %), les AINS (5,6 %), les vaccins (5,6 %), les antiépileptiques (4,5 %).

Parmi les 188 médicaments imputés dans les cas graves, nous retrouvons les mêmes classes médicamenteuses préférentiellement impliquées (tableau 7) correspondant aux molécules ci-après (tableau 8). Pour les cas graves, nous constatons une augmentation légère du pourcentage des antibiotiques, des cytotoxiques et des antiépileptiques, ainsi qu'une diminution du pourcentage des AINS et des vaccins.

Classes médicamenteuses	Nombre de médicaments imputés	poucentage
antibiotiques	49	26,1
cytotoxiques	12	6,4
antiépileptiques	9	4,8
immunosuppresseurs	9	4,8
benzodiazépines	8	4,3
antiinflammatoires non stéroïdiens	7	3,7
inhibiteurs de la pompe à protons	6	3,2
antalgiques antipyrétiques	6	3,2
inhibiteurs de l'enzyme de conversion	4	2,1
vaccins	4	2,1

Tableau 7 : Nombre de médicaments imputés par classes médicamenteuses dans les cas graves

Molécules	Nombre de cas
pristinamycine	8
amoxicilline	7
paracétamol	6
lamotrigine	5
infiximab	4
vancomycine	4
acide clavulanique	3
ciprofloxacine	3
ésoméprazole	3
imipénem	3
cilastatine	3
oxycodone	3
paclitaxel	3
rifampicyne	3
sulfaméthoxazole	3
triméthoprim	3
terbinafine	3
tétrazépam	3
allopurinol	2
carbamazépine	2
ceftriaxone	2
clobazam	2
doxycycline	2
méthocarbamol	2
moxifloxacine	2
natalizumab	2
prednisolone	2
ramipril	2
ranélate de strontium	2
téicoplanine	2

Tableau 8 : Molécules incriminées dans les cas graves

Les médicaments incriminés seuls dans une réaction grave sont la pristinamycine et l'infiximab avec 4 cas chacun ; l'amoxicilline, la carbamazépine, la lamotrigine, le natalizumab, le paclitaxel, le paracétamol, la terbinafine, la vancomycine avec deux cas.

La pristinamycine est donc fortement impliquée dans des cas graves, parmi lesquels 4 PEAG dont une en association avec la lamotrigine et un exanthème maculopapulaire généralisé.

Parmi les effets indésirables dus à l'infiximab, une éruption psoriasiforme et un lupus, effets indésirables cutanés bien connus des anti-TNF, sont identifiés (127, 128).

La lamotrigine est impliquée dans un syndrome de Stevens-Johnson et dans les deux syndromes de Lyell décrits dans notre étude avec une imputabilité élevée, survenant tous deux chez des patientes jeunes (16 et 21 ans), l'un résultant d'une erreur de délivrance pharmaceutique ayant fait l'objet d'une publication (129).

2.6.3. Répartition des antibiotiques par famille

71 antibiotiques sont enregistrés dans 49 cas différents. La répartition selon les familles d'antibiotiques est détaillée dans le tableau 9. On retrouve 22 cas dans lesquels au moins une bêta-lactamine est imputée (un cas avec deux bêta-lactamines imputées), soit 9,48 % des cas au total.

familles	nombre médicaments imputés
bêta-lactamines	23
fluoroquinolones	10
synergistines	9
glycopeptides	8
antituberculeux	5
sulfamides	5
macrolides	4
aminosides	2
cyclines	2
fusidanines	1
nitroimidazolés	1
polymyxines	1

Tableau 9 : Répartition des antibiotiques par famille

2.7. Imputabilité des médicaments

2.7.1. Imputabilité intrinsèque

Le score chronologique le plus fréquemment enregistré est C2 dans presque 3/4 des cas. Le score chronologique maximum de C3 est plutôt rare, n'étant présent que dans 9,4 % des cas. Le score sémiologique le plus fréquent est S1, retrouvé dans 50 % des cas. Ces deux paramètres conduisent à un score d'imputabilité intrinsèque assez faible de I1 ou I2 dans 84,5 % des cas (tableau 10).

niveau d'imputabilité des médicaments incriminés	Nombre	Pourcentage
Score chronologique		
C0	0	0,0
C1	61	18,1
C2	245	72,7
C3	31	9,2
Score sémiologique		
S1	171	50,7
S2	132	39,2
S3	34	10,1
Score d'imputabilité intrinsèque		
I1	178	52,8
I2	107	31,7
I3	40	11,9
I4	12	3,6

Tableau 10 : Répartition des médicaments incriminés en fonction de leur score d'imputabilité intrinsèque

2.7.2. Imputabilité extrinsèque

Les effets indésirables cutanés déclarés au CRPV de Lille sont des effets en général bien connus et décrits, les 3/4 des médicaments ayant reçu une imputabilité B3 (tableau 11).

niveau d'imputabilité extrinsèque des médicaments incriminés	nombre	pourcentage
B0	0	0,0
B1	18	5,3
B2	58	17,2
B3	256	76,0
non renseigné	5	1,5

Tableau 11 : Répartition des médicaments incriminés en fonction de leur score d'imputabilité extrinsèque

2.8. Etude de l'origine des déclarations

2.8.1. Caractéristiques des déclarants

La plupart des déclarants exercent en milieu hospitalier, l'activité libérale de ville ne représentant que 18,1 % des déclarations. Les médecins spécialistes sont à l'origine de 75,8 % des déclarations. Le CHRU est le plus gros pourvoyeur de déclarations avec 1/3 des observations qui proviennent de ses services (tableau 12).

	nombre de déclarations		proportion
cadre d'activité du déclarant	CHRU	78	33,6 %
	GHICL	18	7,8 %
	autres CH	74	31,9 %
	cliniques	16	6,9 %
	DDASS	3	1,3 %
	centre de vaccination	1	0,4 %
	activité libérale de ville	42	18,1 %
qualité du déclarant	médecin	190	81,9 %
	pharmacien	41	17,7 %
	chirurgien-dentiste	1	0,4 %

Tableau 12 : Caractéristiques du déclarant

2.8.2. Caractéristiques des déclarants exerçant en milieu hospitalier

2.8.2.1. Au CHRU de Lille

Les déclarations portant sur un effet indésirable cutané sont faites très majoritairement par le service de dermatologie (47,4 %). Suivent ensuite les services de médecine interne, neurologie et pédiatrie (tableau 13).

Service	Nombre de déclarations	Proportion des cas déclarés par le CHRU (en %)
Neurologie	7	9,0
Dermatologie	37	47,4
Gynécologie	1	1,3
Cardiologie	5	6,4
Maladies du Sang	3	3,8
Médecine interne	8	10,3
Gastroentérologie	3	3,8
Médecine vasculaire	1	1,3
Pédiatrie	7	9,0
Nutrition	1	1,3
Pharmacie	1	1,3
Pneumologie	3	3,8
Rhumatologie	1	1,3

Tableau 13 : Répartition selon les services déclarants du CHRU de Lille

2.8.2.2. Au GHICL

Le nombre de services différents qui déclarent est moins important qu'au CHRU de Lille (tableau 14).

Les déclarations du service de dermatologie sont aussi les plus nombreuses (61 %).

Service	Nombre de déclarations	Proportion des cas déclarés par le GHICL (en %)
Dermatologie	11	61 %
Médecine du travail	1	6 %
Réanimation polyvalente	2	11 %
Urgences pédiatriques	1	6 %
Non précisé	3	17 %

Tableau 14 : Répartition selon les services déclarants du GHICL

2.8.2.3. Autres centres hospitaliers

Pour les autres centres hospitaliers, les déclarations sont effectuées de façon hétéroclite par de nombreux services (tableau 15). Les pourcentages les plus élevés sont ceux du service de dermatologie et de la pharmacie, cette dernière n'étant que très peu retrouvée pour les hôpitaux universitaires. Cela s'explique par le fait que c'est souvent un pharmacien qui est dans les hôpitaux périphériques le correspondant local de pharmacovigilance et à qui les services déclarent les effets indésirables médicamenteux. De façon générale, notre étude montre que les cas de dermatologie sont essentiellement déclarés par les services de dermatologie eux-mêmes, quelque soit le type d'établissement concerné.

Service	Nombre de déclarations	Pourcentage
Centre médicopsychologique	1	1,3%
Dermatologie	16	21,6%
Diabétologie	1	1,35%
Endocrinologie	2	2,70%
Gastroentérologie	3	4%
Gériatrie	3	4%
Hématologie	4	5,4%
Hémodialyse	1	1,3%
Maison de retraite	1	1,3%
Maladies infectieuses	3	4%
Médecine interne	6	8,1%
Neurologie	2	2,7%
Oncologie	2	2,7%
Pédiatrie	4	5,4%
Pharmacie	15	20,3%
Réanimation	3	4%
Service de convalescence	1	1,3%
Soins intensifs cardiologiques	1	1,3%
Urgences	2	2,7%
Non précisé	3	4%

Tableau 15 : Répartition selon les services déclarants des autres centres hospitaliers

2.8.2.4. Cas déclarés par les services de dermatologie

Parmi les 60 déclarations issues des services de dermatologie, la majorité provient du CHRU de Lille, du GHICL et du Centre Hospitalier de Valenciennes, qui sont trois centres hospitaliers importants de la région (diagramme 12).

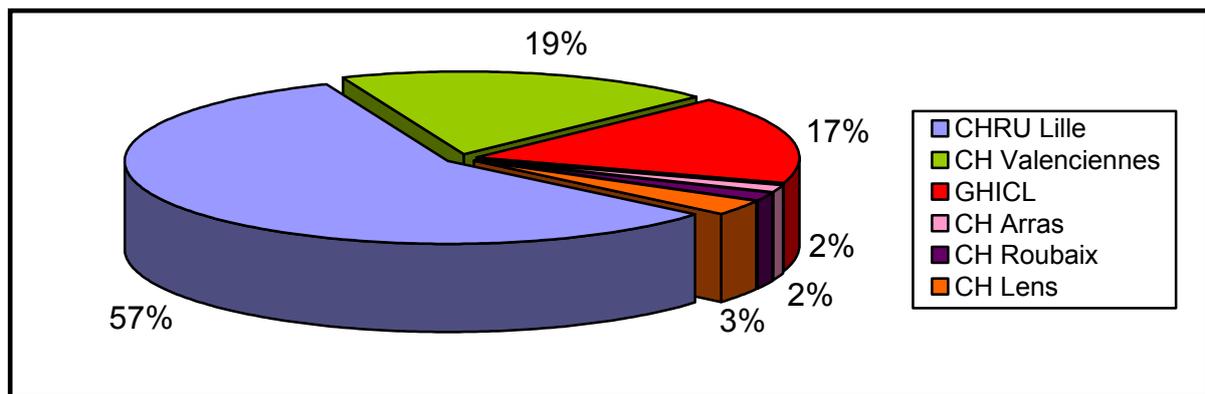


Diagramme 12 : Répartition des déclarations des services de dermatologie

2.8.3. Caractéristiques des déclarants libéraux

Sur les 42 cas déclarés en pratique libérale, 14 proviennent de médecins généralistes, 9 de médecins spécialistes (8 dermatologues et 1 pneumologue), 18 de pharmaciens d'officine (contre 23 en secteur hospitalier), 1 d'un chirurgien-dentiste, ce qui donne la répartition ci-dessous (diagramme 13).

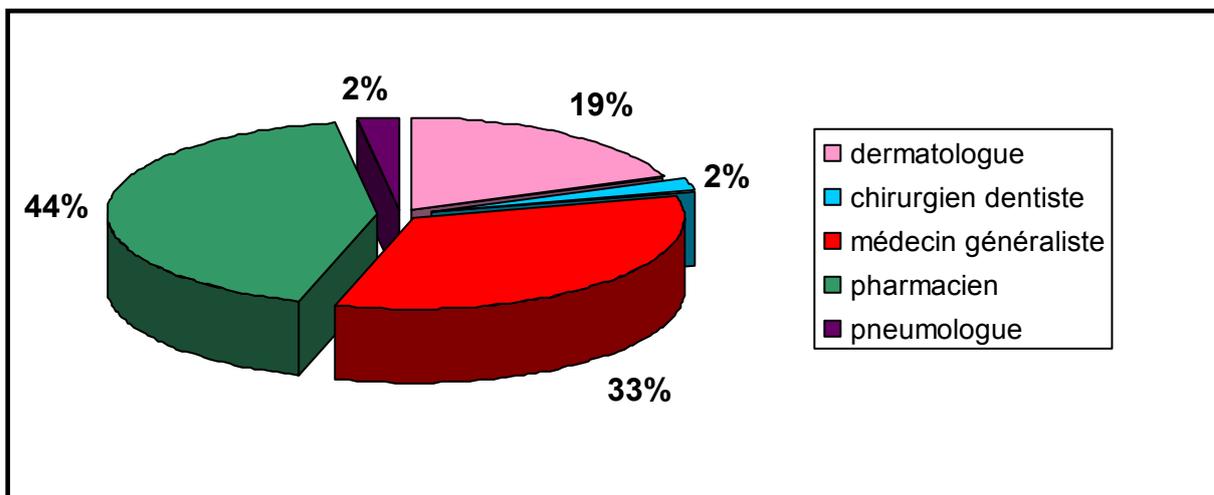


Diagramme 13 : Répartition des déclarations de la ville selon le déclarant

Les déclarations émanant de la ville sont essentiellement faites par des pharmaciens d'officine (44 %) et des médecins généralistes (33 %). Les déclarations émanant des généralistes ne représentent qu'une très faible part des déclarations totales (6 %).

2.8.4. Gravité des cas déclarés selon les déclarants

La majorité des cas graves sont déclarés par un professionnel de santé exerçant à l'hôpital, ce qui est logique compte tenu de la définition même de la gravité d'un effet indésirable grave : « effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ». Concernant les déclarations de cas non graves, on constate un nombre assez faible en provenance de la ville (tableau 16). Les quatre cas graves enregistrés émanant d'un déclarant exerçant en ville proviennent d'un dermatologue et de trois pharmaciens.

origine de la déclaration	nombre total de cas déclarés	cas graves	cas non graves
ville	42	4	38
hôpital	190	110	80

Tableau 16 : Gravité des cas selon le cadre d'activité du déclarant

3. Patients hospitalisés pour exploration allergologique en clinique de toxidermies

3.1. Avant-propos : la consultation de toxidermie

Compte tenu des délais entre la consultation et l'hospitalisation (nombre de patients importants par rapport aux capacités d'accueil, respect d'un intervalle de temps entre la toxidermie et les tests), les patients vus en consultation ne sont testés que plusieurs mois après celle-ci et l'ensemble de la réalisation des tests peut s'étendre au-delà d'un an. Ainsi les patients hospitalisés sur une période donnée (en l'occurrence celle de notre étude), ne sont pas les mêmes que ceux admis en consultation.

Une analyse rapide de ces patients prévus en consultation sur la période concernée permet de mettre en évidence plusieurs éléments notables (diagramme 14).

Sur les 132 patients qui devaient être reçus en consultation sur les années 2008 et 2009, une large majorité de femmes est observée avec 96 femmes contre 36 hommes. L'âge moyen des patients est de 44,2 ans compris entre 30 et 60 ans (82 patients sur 132 soit 62 % des patients). Seuls 21 patients ont été vus par le service de dermatologie au décours de leur accident cutané médicamenteux.

17 patients (13 %) ne se sont pas présentés à la consultation.

28 patients (21 %) ont été écartés de toute exploration allergologique complémentaire suite au diagnostic porté à l'issue de la consultation :

- 21 patients ayant une urticaire idiopathique, une urticaire au froid, une allergie alimentaire, un prurit d'origine anxiogène ;
- 1 patient pour lequel les bêta-lactamines étaient clairement responsables de la survenue d'un choc anaphylactique nécessitant une prise en charge par le SAMU avec érythème et œdème du visage. Le recours à des tests cutanés était donc inutile et même dangereux ;
- 3 cas d'hypersensibilité non spécifique à un médicament par action histaminolibératrice ne nécessitant pas la réalisation de tests cutanés pour affirmer ce diagnostic ;
- 1 patiente décédée avant la planification des tests ;
- 1 cas de manifestation cutanée d'une infection à *Mycoplasma pneumoniae* ;
- 1 patiente après interrogatoire qui montrait en fait un rejet des génériques.

Au total, 87 patients sont attendus à l'issue de la consultation pour faire des tests allergologiques. Sur ce nombre de patients, 5 refuseront finalement cette exploration et 21 patients (16 %) n'ont pas eu de tests ou ont eu des tests incomplets pour diverses raisons :

- 1 cas où seul le patch test a été fait, mais la suite des tests n'a pas été effectuée ;
- 1 cas où les patch tests et les prick tests ont été réalisés mais les IDR contre-indiquées après l'avis d'un expert ;
- 8 cas où les tests cutanés ont été réalisés mais une ou plusieurs réintroductions prévues n'ont pas été faites ;
- 8 cas où les tests n'ont pas du tout été commencés, dont un cas ayant eu d'autres problèmes de santé justifiant l'abandon des tests ;
- 3 cas adressés à un autre service du CHRU pour lesquels nous n'avons pas retrouvé le devenir : 2 adressés à Calmette -l'un parce que les médicaments impliqués étaient les anesthésiques généraux, l'autre dont l'âge et l'état général dégradé nécessitaient une prise en charge particulière- et 1 adressé à Jeanne de Flandre en raison de son jeune âge.

Finalement, seuls 61 patients (46 %) ont bénéficié d'une exploration complète, parmi lesquels 30 ont été diagnostiqués comme allergiques (22,7 %).

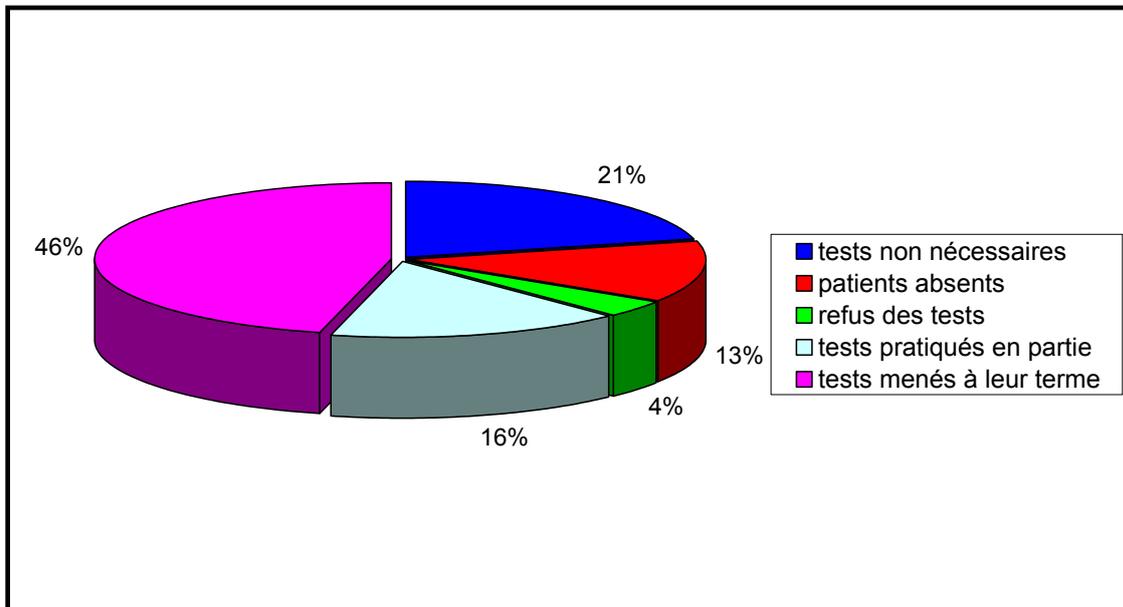


Diagramme 14 : Devenir des patients attendus en consultation en 2008-2009

Sur cette même période, 90 patients ont été hospitalisés pour exploration allergologique, dont 18 ont été déclarés à la pharmacovigilance.

3.2. Données démographiques et origine des cas

Sur les 90 patients hospitalisés pour exploration allergologique en clinique de toxidermies, nous comptons 66 femmes pour 24 hommes, avec un âge moyen de 43,7 ans. Seulement 21 patients ont été diagnostiqués pas des dermatologues du CHRU de Lille, soit lors de leur hospitalisation dans une des unités du service suite à leur accident médicamenteux, soit après un avis dermatologique donné alors que le patient était hospitalisé dans une autre unité du CHRU, soit après la consultation spécialisée Toxidermies.

3.3. Gravité des cas

On dénombre 39 cas graves, 48 cas non graves et 3 cas pour lesquels la gravité reste inconnue en raison d'une histoire clinique manquante.

3.4. Type d'hypersensibilité explorée

47 patients ont été admis pour exploration d'une hypersensibilité immédiate, 42 pour exploration d'une hypersensibilité retardée et 1 seul patient pour exploration mixte.

3.5. Manifestations cliniques de l'atteinte cutanée médicamenteuse

Comme indiqué précédemment, l'histoire clinique de 3 patients sur les 90 patients hospitalisés pour exploration allergologique reste manquante malgré nos recherches. Chez les 87 patients restants, l'atteinte cutanée se manifestait par une atteinte de type urticaire/angioedème pour 33 patients et de type éruption cutanée pour 54 patients.

Un certain nombre d'entre eux avait développé un effet indésirable cutané sévère, notamment :

- 1 cas de syndrome de Lyell
- 1 cas de syndrome de Stevens-Johnson
- 1 cas de se syndrome du babouin
- 5 cas de PEAG
- 3 cas d'érythème pigmenté fixe
- 3 cas d'oedème de Quincke.

3.6. Classes médicamenteuses et molécules testées

3.6.1. Nombre de classes médicamenteuses et présence d'antibiotiques

Au cours de l'exploration allergologique d'un patient, une ou plusieurs classes médicamenteuses peuvent donner lieu à des tests. Pour chaque classe, un ou éventuellement plusieurs médicaments sont testés (tableau 16).

Le nombre de classes testées est en général peu élevé : 60 % des patients ne sont admis que pour l'exploration d'une seule classe de médicaments. Un antibiotique au moins a été testé dans 43,3 % des cas (39 cas sur 90).

nombre de classes médicamenteuses	nombre de patients (%)	antibiotiques testés	
		oui	non
1	54 (60 %)	19	35
2	18 (20 %)	9	9
3	10 (11.1 %)	8	2
4	3 (3.3 %)	1	2
5	3 (3.3 %)	2	1
6	1 (1.1 %)	0	1
7	1 (1.1 %)	0	1

Tableau 17 : Répartition des patients testés selon le nombre de classes médicamenteuses explorées et la présence d'antibiotiques

3.6.2. Nature des classes médicamenteuses explorées

Les antibiotiques sont la classe médicamenteuse la plus souvent testée (tableau 18).

La famille des bêta-lactamines est particulièrement présente : elle est retrouvée dans 84,6 % des cas où un antibiotique est testé. Plus d'1/3 des patients sont soumis à des tests pour cette famille.

classes médicamenteuses	nombre de cas
bêta-lactamines	33
paracétamol	20
macrolides	17
AINS	15
anesthésiques locaux	10
salicylés (aspirine)	8
benzodiazépines et apparentés	7
5 nitroimidazolés (métronidazole)	7
produits de contraste iodés	7
opioïdes	6
fluoroquinolones	6
synergistines (pristinamycine)	4
glucocorticoïdes	4
antiviraux	4

Tableau 18 : Répartition des patients selon les classes médicamenteuses testées

3.7. Résultats de l'exploration allergologique

La plupart des patients a pu bénéficier d'une exploration allergologique menée jusqu'à son terme. Cependant pour 15 patients, celle-ci a été incomplète, si l'état du patient ne le permettait pas ou si ce dernier ne s'est pas présenté en hospitalisation programmée, notamment pour les ultimes épreuves de réintroduction orale.

Le nombre total de tests ayant été pratiqués est de 172 patch-tests, 326 prick-tests, 256 IDR et 130 réintroductions orales.

3.7.1. Pourcentage de cas positifs

Sur les 90 patients admis pour exploration allergologique en clinique de toxidermies, le taux de positivité (tests cutanés et/ou réintroduction positifs) est de 48,9 % (44 patients), dont 38 patients présentant des tests cutanés positifs (avec une réintroduction orale positive aussi pour 3 cas) et 6 patients ayant uniquement un test de provocation orale positif (5 par réintroduction, 1 par substitution). Parmi les patients ayant eu une exploration allergologique négative, deux patients ont quand même eu une contre-indication maintenue aux médicaments suspectés :

- l'exploration aux produits sclérosants a été arrêtée chez une patiente après l'avis de l'équipe de Nancy à la fin de la réalisation des patch-tests et des IDR, à cause de la dangerosité à entreprendre des prick-tests ;
- un patient dont la toxidermie était particulièrement grave et les médicaments incriminés pouvaient être remplacés.

3.7.2. Analyse de la positivité des tests cutanés

3.7.2.1. Selon la gravité des cas

Une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse a été objectivée pour 20 des 39 cas graves, pour 16 des 48 cas non graves et pour 2 des 3 cas dont la gravité reste inconnue.

3.7.2.2. Selon l'origine des patients

L'exploration allergologique avec un résultat positif a été observée chez 13 patients sur les 21 vus par les dermatologues du CHRU, soit un taux de 61,9 % et chez 31 des 69 autres patients, soit 44,92 %.

3.7.2.3. Selon l'hypersensibilité explorée

L'exploration allergologique donne de meilleurs résultats dans l'exploration des hypersensibilités retardées avec 22 cas positifs sur 42 contre 16 cas positifs sur 47 pour les hypersensibilités immédiates.

3.7.2.4. Selon l'effet indésirable exploré

Pour les réactions à tendance urticarienne, on relève 14 cas positifs sur 33 soit 42,4 % de cas positifs et pour les réactions éruptions maculopapuleuses on relève 28 cas positifs sur 54 soit 51,8 % de cas positifs. On a également 2 cas dont l'exploration est positive pour lesquels nous n'avons pas retrouvé l'effet indésirable cutané initial.

3.7.3. Caractéristiques des tests cutanés positifs

Sur les 38 patients ayant eu un ou plusieurs tests positifs, on totalise 62 tests positifs dont :

- 23 patch-tests
- 7 prick-tests
- 32 intradermoréactions

Il est à noter qu'un patient peut avoir une positivité pour différentes catégories de tests et pour une même catégorie de tests, où plusieurs tests peuvent être positifs pour des molécules différentes. Ainsi, on dénombre 33 patients n'ayant eu qu'un seul type de tests positifs (19 pour des IDR, 3 pour des prick-tests, 11 pour des patch-tests), 4 patients ayant eu deux types de tests positifs (3 ont au moins un prick-test et une IDR positifs, 1 patient ayant eu un patch et une IDR). Un seul patient a une positivité retrouvée dans toutes les catégories de tests.

3.8. Cas marquants de l'exploration allergologique

3.8.1. Par les médicaments en cause

3.8.1.1. Concernant les bêta-lactamines

Même s'il s'agit de la famille de médicaments la plus testée, une positivité de l'exploration aux bêta-lactamines n'est finalement retrouvée que pour 7 patients sur les 33 testés (5 tests cutanés positifs et 2 réintroductions positives) ; pour aucun d'entre eux il n'a pas été mis en évidence de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines.

3.8.1.2. Concernant les produits de contraste iodés

L'exploration allergologique des produits de contraste iodés donne des résultats très intéressants car tous les patients -7 cas- ayant bénéficié d'une exploration allergologique ont

eu une positivité de leur exploration. Un patient a eu 3 IDR positives pour trois molécules différentes.

3.8.1.3. Concernant le paracétamol

Nous identifions deux cas intéressants mettant en cause le paracétamol :

- une hypersensibilité allergique a été mise en évidence chez un patient ayant présenté des épisodes d'urticaire aiguë pour lesquels seule une intolérance pharmacologique aux AINS et à l'aspirine avait été initialement retenue. Cependant, un prick-test positif a permis d'objectiver une véritable hypersensibilité allergique au paracétamol, motivant sa contre-indication, qui coexistait donc avec une pseudoallergie classique aux AINS.
- une réaction d'hypersensibilité non allergique au paracétamol se manifestant lors d'un test de réintroduction orale par un prurit du visage associé à des douleurs abdominales chez une patiente qui avait déjà une allergie vraie aux antiinflammatoires stéroïdiens mise en évidence par une IDR positive au SOLUMEDROL®.

3.8.2. Polysensibilisation médicamenteuse

Nous retrouvons, chez les patients explorés, certaines polysensibilisations médicamenteuses à des médicaments appartenant à des classes médicamenteuses complètement différentes. La polysensibilisation médicamenteuse peut être mise en évidence à l'issue des tests cutanés ou seulement au moment des épreuves de réintroduction des molécules.

Au moment de la réalisation des tests cutanés, un patient a eu un patch test positif au TELEBRIX®, au IOMERON®, au VISIPAQUE®, à la BETADINE® solution et une IDR positive à l'ULTRAVIST®.

Pour une autre patiente explorée dans les suites d'un DRESS, l'interrogatoire a permis d'incriminer préférentiellement la carbamazépine et la spironolactone récemment introduites, mais a révélé aussi des antécédents de réaction à l'amoxicilline, qui a donc été incluse dans la recherche allergologique. Une première série de tests a donné des patch-tests positifs à la carbamazépine, à la spironolactone et à l'amoxicilline. Secondairement, la patiente a eu une IDR et un prick-test positifs en lecture retardée pour l'amoxicilline, sans réaction croisée avec les céphalosporines. Ce cas est intéressant à double titre. D'une part, les tests cutanés peuvent avoir leurs limites dans l'identification d'une molécule responsable car la double positivité des patch-tests n'a pas permis ici de départager le rôle de chacun des deux médicaments suspectés, qui ont été contre-indiqués, car la toxidermie elle-même et surtout l'intensité des symptômes lors de la réalisation des tests cutanés interdisaient tout test de réintroduction. D'autre part, grâce à l'interrogatoire précis, une sensibilisation à une tierce molécule a pu être découverte.

Chez trois patients, la polysensibilisation médicamenteuse a été objectivée après un test de réintroduction positif pour la deuxième molécule en cause alors que l'ensemble des tests cutanés effectués auparavant pour cette molécule étaient négatifs :

- une patiente présentant un prurit au cours d'un traitement antiviral par PEGASYS® (peginterféron alfa-2a) et COPEGUS® (ribavirine) a eu une IDR positive PEGASYS® et une réintroduction positive COPEGUS®, sans réaction croisée avec INTRONA® (interféron alfa-2b) ;

- une patiente a eu une IDR positive pour le SOLUMEDROL® (méthylprednisolone) et une réintroduction positive du paracétamol avec prurit et douleurs abdominales, qui a révélé une intolérance à ce médicament ;
- un patient a eu trois épisodes d'urticaire récidivante et grave, sans aucune manifestation entre les épisodes, après des traitements par macrolides, BIRODOGYL® (métronidazole+spiramycine) et l'amoxicilline. Malgré le terrain atopique et le contexte d'apparition des symptômes (infection sous jacente) qui plaident davantage en faveur d'une hypersensibilité non allergique aux antibiotiques, une IDR positive au ZECLAR® a été retrouvée ; l'exploration complémentaire sur les macrolides a donné tests cutanés négatifs mais une réintroduction positive de l'érythromycine, contre-indiquant formellement l'utilisation des macrolides. Après des tests cutanés négatifs, l'amoxicilline a été réintroduite avec une réaction positive et une reproductibilité des symptômes par rapport à ceux observés par le patient lors des épisodes initiaux, sans réaction croisée avec les céphalosporines.

Au total, pour ce patient, il a été mis en évidence une double hypersensibilité à deux classes d'antibiotiques différents, sans parenté chimique.

3.9. Patients non déclarés en pharmacovigilance

29 cas non déclarés (11 graves, 16 non graves, 2 de gravité inconnue) à la pharmacovigilance ont une exploration allergologique concluante, ce qui représente un tiers des patients reçus en hospitalisation et 65 % des patients pour lesquels l'exploration a retrouvé un résultat concluant. Parmi ces cas non déclarés, nous retrouvons 6 cas impliquant les bêta-lactamines, 3 cas les héparines de bas poids moléculaire, 5 cas les produits de contraste iodés, 3 cas les glucocorticoïdes, 2 cas les antiseptiques et un cas respectivement pour une insuline, un antivitaminique K et la vancomycine.

4. Cas déclarés par le service de dermatologie du CHRU au CRPV de Lille

Les cas sont exposés de façon détaillée en annexe 2.

4.1. Données démographiques

Les cas déclarés par le service de dermatologie du CRHU de Lille sont au nombre de 37, ce qui représente 15,9 % du total des cas déclarés au CRPV de Lille sur la période étudiée. On compte 24 femmes pour 13 hommes avec un âge moyen de 52,27 ans et des extrêmes de 13 et 82 ans.

4.2. Gravité des cas

Une majorité de cas graves a été déclarée au centre de pharmacovigilance : 26 cas graves contre 11 cas non graves, soit un pourcentage de cas graves de 70,3 %.

4.3. Hospitalisation au CHRU en raison de la toxidermie

L'hospitalisation au décours de la toxidermie concerne 18 patients sur 37.

4.4. Médicaments enregistrés

4.4.1. Nombre total de médicaments

Sur l'ensemble des 37 cas déclarés par le service de dermatologie au CRPV de Lille, 66 médicaments ont été enregistrés, à savoir :

- un seul médicament pour 23 patients (62,2 %)
- 2 médicaments pour 10 patients (27,0 %)
- 3 médicaments pour 3 patients (8,1 %)
- 14 médicaments pour 1 patient (2,7 %).

Le nombre de médicaments imputés pour les cas de dermatologie est comparable à celui de l'ensemble des cas.

4.4.2. Classes médicamenteuses enregistrées

classes médicamenteuses	nombre	pourcentage
antibiotiques	9	13,6
antiinflammatoires non stéroïdiens	5	7,6
antalgiques antipyrétiques	4	6,1
anesthésiques généraux	3	4,5
antiémétiques	3	4,5
vaccins	3	4,5
analgésiques morphiniques	2	3,0
Analogues de la GnRH	2	3,0
anesthésiques locaux	2	3,0
antagonistes de la Gn-RH	2	3,0
benzodiazépines	2	3,0
biphosphonates	2	3,0
cytotoxiques	2	3,0
inhibiteurs calciques	2	3,0

Tableau 19 : Classes médicamenteuses incriminées pour les patients déclarés par le service de dermatologie au CRPV

4.5. Exploration allergologique de la population déclarée au CRPV de Lille par le service de dermatologie du CHRU

Parmi les 37 patients notifiés au CRPV de Lille, l'exploration allergologique ne fut initialement envisagée que pour 25 d'entre eux, selon les informations relevées dans les premiers courriers d'hospitalisation ou de consultation (tableau 20).

Si nous reconsidérons ici la population des 232 cas d'atteintes cutanées médicamenteuses déclarées au CRPV de Lille, on compte 8 autres patients ayant subi des tests cutanés dans d'autres services d'exploration allergologique, soit au CHRU, soit dans un autre centre hospitalier, ce qui représente donc 33 cas soit 14,2 % des cas d'atteinte cutanée médicamenteuse déclarés au CRPV.

Parmi les 12 patients déclarés par le service de dermatologie n'ayant donc pas été retenus pour la réalisation de tests cutanés, 9 avaient été hospitalisés pour leur effet indésirable médicamenteux.

Pour ces 9 patients hospitalisés en raison de leur toxidermie et non éligibles à la réalisation de tests, on relève :

- 3 pustuloses exanthématiques aiguës généralisées imputables respectivement à l'hydroxychloroquine, au clopidogrel et à la pholcodine ;
- 3 éruptions maculopapuleuses généralisées au PROTELOS®, à la terbinafine et au BACTRIM® ;

Pour les 6 éruptions cutanées décrites ci-avant, la gravité des réactions excluait toute réalisation d'explorations allergologiques, d'autant que ces médicaments n'étaient pas indispensables et que des solutions de substitution sans risque étaient envisageables.

- 3 autres cas concernant des patients déjà hospitalisés pour d'autres causes (greffe, cure de chimiothérapie) et pour lesquels l'hospitalisation avait été prolongée du fait de l'apparition d'un effet indésirable médicamenteux, en l'espèce des réactions urticariennes.

Les 3 patients non hospitalisés et pour lesquels aucun test n'était prévu étaient :

- un patient vu en consultation et ayant présenté une exacerbation d'un psoriasis avec RAPTIVA® (effet indésirable bien décrit) ;
- une éruption cutanée avec SALAZOPYRINE®, pour laquelle la responsabilité de la fraction sulfamidée a été retenue ;
- une éruption cutanée CERTICAN®.

Ces différentes observations soulignent bien le fait que, comme nous l'avons déjà détaillé, tous les accidents cutanés médicamenteux ne peuvent être suivis de tests cutanés, en raison de leur mécanisme, de leur gravité ou du peu d'intérêt des tests dans certaines situations (médicament en cause facilement substituable par un autre médicament, médicament ayant un intérêt thérapeutique faible).

			tests prévus	tests faits	Pourcentage de tests réalisés	
patients hospitalisés en raison de leur toxidermie	oui	18	oui	9	5	55,5 %
			non	9		
	non	19	oui	16	16	100 %
			non	3		

Tableau 20 : Exploration allergologique chez les 37 patients déclarés au CRPV par le service de dermatologie de Lille

Pour les 25 patients de la clinique de toxidermies, cette démarche diagnostique n'a été effective que pour 21 d'entre eux : 3 patients ayant été hospitalisés à cause de leur toxidermie ont en dernier lieu expressément refusé la réalisation de tests et 1 patiente n'a pas été soumise aux tests pour une cause que nous n'avons pas identifiée.

Le moment de la déclaration au centre de pharmacovigilance par rapport à la réalisation de l'exploration allergologique est un facteur important dans la qualité du dossier de pharmacovigilance.

Parmi les 25 patients attendus pour une exploration allergologique, 15 patients ayant été testés ont été notifiés au CRPV après la réalisation des tests.

Sur les 10 déclarations faites au CRPV avant la programmation des tests cutanés (5 étant de simples déclarations de l'effet indésirable cutané observé et 5 étant surtout motivées par une demande de renseignements du service de dermatologie auprès du CRPV), nous retrouvons seulement 3 patients seulement pour lesquels l'aboutissement est connu de la

pharmacovigilance (un cas pour lequel tous les tests sont négatifs et deux cas pour lesquels les patients refusent l'exploration), ce qui constitue une perte d'information importante.

Parmi les 6 patients dont les tests étaient programmés, un cas doit être retenu : en effet, une patiente a été hospitalisée en dermatologie pour rash maculopapulaire généralisé. La pharmacovigilance a été sollicitée au cours de cette hospitalisation pour fournir une orientation dans l'implication des produits récemment introduits (MONOTILDIEM®, COLCHIMAX® et LUMIRELAX®) et proposer une alternative thérapeutique, en l'occurrence LERCAN®. Le courrier de sortie d'hospitalisation avisant de la réalisation prochaine de tests cutanés a été transmis à la pharmacovigilance, cette information figurant dans la fiche du cas enregistré dans la BNPV. Les 3 médicaments ont reçu tous les 3 la même imputabilité C2S2B3. L'exploration allergologique a retrouvé un patch-test positif pour MONOTILDIEM® et TILDIEM®, ce qui aurait conduit à augmenter le score sémiologique à 3 et placer les deux autres médicaments en traitement concomitant.

La reprise de ce cas dans le cadre d'une étude épidémiologique serait une source d'erreur.

5. Synthèse des données

Dans notre enquête, le sex ratio est de 0,6 pour les patients du CRPV, 0,54 pour les patients déclarés par le service de dermatologie et 0,36 pour les patients hospitalisés pour épreuves allergologiques. Ce dernier chiffre concorde tout à fait avec le sex ratio observé lors de la consultation qui est de 0,37.

La gravité de la pathologie cutanée des patients hospitalisés pour exploration de leur toxidermie apparaît comme plus faible (32,2 %) que celle la totalité des cas d'atteintes cutanées médicamenteuses déclarée au CRPV de Lille (49,1 %). Par contre, les cas déclarés par le service de dermatologie sont de gravité supérieure (70,3 %) et encore davantage pour les cas déclarés prévus pour exploration avec un taux de gravité de 76 % (19 cas sur 25).

On constate une présence d'antibiotiques plus importante pour les patients de la clinique de toxidermie que pour les cas déclarés au CRPV de Lille. Cependant, chez les patients qui sont déclarés par le service de dermatologie, le pourcentage d'antibiotiques est équivalent et celui des bêta-lactamines beaucoup plus faible (tableau 21).

	effectifs	sex ratio H/F	âge moyen	âge médian	pourcentage de cas graves	cas avec antibiotiques	cas avec bêta-lactamines
cas déclarés au CRPV	232	0,60	49,33	52	49,1	49 (21,1 %)	22 (9,5 %)
dont déclarés par le service de dermatologie	37	0,54	52,27	52	70,3	8 (21,6 %)	2 (5,4 %)
patients de la clinique de toxidermie	90	0,36	43,70	44	32,2	39 (43,3 %)	33 (36,6 %)

Tableau 21 : Tableau récapitulatif des populations étudiées

Le score sémiologique S3 n'est attribué que de façon restreinte (tableau 22). Les raisons principales qui permettent cette attribution sont un test allergologique positif ou une évidence clinique.

tests allergologiques positifs	22
patch-test	7
IDR	11
tests cutanés sans précision	2
réintroduction	1
prick-test	1
autres critères	12
nécrolyse épidermique toxique	4
notion d'allergie antérieure	2
relation cause-effet évidente (brûlure, phototoxicité)	6

Tableau 22 : Analyse de l'attribution du score sémiologique S3

Si au score sémiologique on adjoint le score chronologique, l'analyse de l'imputabilité intrinsèque des médicaments de tous les cas déclarés au CRPV et des cas du service de dermatologie explorés ou non explorés montre que le score le plus élevé de I4, correspondant à C3S3 n'a été attribué que pour 12 médicaments, dont 10 résultant d'un test ou d'une réintroduction positive (tableau 23). Les deux médicaments également imputés en I4 sont la lamotrigine dans un syndrome de Lyell et le GLUCONATE DE CHLORHEXIDINE ALCOOLIQUE GIFRER®, qui s'est enflammé et a provoqué une grave brûlure au bloc opératoire.

imputabilité intrinsèque	cas de la base		cas de la clinique de dermatologie déclarés au CRPV			
			testés		non testés	
	Nombre de médicaments	%	Nombre de médicaments	%	Nombre de médicaments	%
I1	178	52,8	20	47,6	7	35
I2	107	31,8	4	9,5	10	50
I3	40	11,9	8	19,0	3	15
I4	12	3,6	10	23,8		

Tableau 23 : Répartition de l'imputabilité intrinsèque des médicaments en fonction de la réalisation d'une exploration allergologique de l'effet indésirable médicamenteux

L'exploration allergologique des patients ayant eu un effet indésirable cutané permet donc, quand celle-ci est réalisable bien entendu, d'avoir des dossiers de pharmacovigilance où les médicaments sont enregistrés avec une imputabilité intrinsèque élevée.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

Après avoir exposé l'ensemble de nos observations, notre première démarche a consisté à vérifier si la population des cas d'atteinte cutanée médicamenteuse déclarée au CRPV de Lille était représentative d'une population générale, en confrontant nos données à celles de la littérature.

Les résultats de notre étude révèlent que les données démographiques (sexe, âge) de la population ayant présenté une atteinte cutanée médicamenteuse déclarée entre 2008 et 2009 au CRPV de Lille sont comparables à celles que nous pouvons trouver dans la littérature, parmi lesquelles :

- une prédominance féminine, avec un ratio de 62,5 % comparable au ratio observé dans l'étude rétrospective de Kacalak-Rzepka (1) (65,5 %) ;
- une prédominance des sujets d'âge intermédiaire, avec un âge moyen de 49,2 ans et un âge médian de 52 ans.

Ces constatations concordent avec l'étude de Thiessard (130), et s'expliquent principalement par une consommation plus importante de médicaments chez les sujets âgés et féminins (131) mais aussi par un métabolisme différent ou diminué, source de risques. Le sexe féminin et l'âge avancé ne constituent pas pour autant des facteurs de gravité selon notre étude.

- un faible taux d'enfants et de jeunes adultes (12,5 %), comparativement à leur proportion dans la population générale ; les moins de 20 ans représentant 24,3 % de la population française (données de l'INSEE en 2012). Pour expliquer ce fait, on peut avancer l'hypothèse évoquée dans la littérature selon laquelle les enfants seraient moins affectés que les adultes (66), en grande partie parce qu'ils sont moins susceptibles d'être exposés de manière répétée aux médicaments et sont donc ainsi moins sensibilisés (132). A titre d'exemple, la cause médicamenteuse est retenue dans 10-20 % des éruptions maculopapuleuses chez l'enfant, contre 50-70 % chez l'adulte (133). Notons toutefois qu'il est parfois difficile de déterminer chez l'enfant l'origine médicamenteuse d'une éruption cutanée, en particulier au cours d'une infection sous-jacente. L'agent pathogène lui-même joue un rôle essentiel dans la survenue de certaines éruptions, même si une interaction avec l'antibiotique prescrit pourrait également en être la cause (65). Il est par ailleurs vraisemblable que ces mêmes éruptions maculopapuleuses avec antibiotiques, fréquentes et souvent bénignes, soient sous-déclarées auprès des centres de pharmacovigilance. Nous constatons également chez les enfants une forte proportion de déclarations avec les antiépileptiques et les vaccins, comme dans la revue de la littérature de Segal (134).

Parmi la totalité des effets indésirables médicamenteux enregistrés en 2008 et 2009 par le CRPV de Lille, la proportion des effets indésirables cutanés déclarés, respectivement de 24 % et 21,4 %, rejoint celle de la littérature avec 24,4 % pour Budnitz (135) sur une population de patients admis aux urgences et 29 % pour Thiessard sur les cas enregistrés dans la BNPV entre 1986 et 2001 (130). Lavarenne (136), dans une étude portant sur des sujets âgés (65 à 89 ans), présente des résultats similaires avec 20 % des effets indésirables d'expression cutanée. Enfin, au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy (137), la fréquence des appels pour des accidents cutanés était de 32,7 %, derrière les manifestations hépatiques et digestives (41,4%).

Notre étude confirme par ailleurs l'existence d'une grande variabilité des atteintes cutanées médicamenteuses, que ce soit en termes de manifestations cliniques ou de sévérité, ainsi que

d'une grande diversité des classes médicamenteuses dont l'implication dans la survenue de l'effet indésirable cutané a été retenue. Le pronostic des atteintes cutanées médicamenteuses est bon, la guérison survient habituellement sans séquelles. Les classes médicamenteuses incriminées répertoriées dans notre étude sont souvent les mêmes que dans la plupart des études de la littérature, avec cependant des variations dans les pourcentages respectifs selon la structuration des études.

De notre côté, nous retrouvons par ordre décroissant les antibiotiques (20,1 %), suivis de loin par les cytotoxiques (5,9 %), les AINS (5,6 %), les vaccins (5,6 %) et enfin les antiépileptiques (4,5 %). Dans l'étude de Fiszenson-Albala portant sur des patients hospitalisés (2), les classes médicamenteuses impliquées sont en premier lieu les antibiotiques (55,9 %) dont 21 % dus à l'amoxicilline, suivis des sulfamides hypoglycémisants (12 %) et des molécules de chimiothérapie (10,5 %). Lavarenne (136) met en évidence, dans le cadre d'un travail sur les déclarations en pharmacovigilance, les médicaments incriminés suivants : les médicaments à visée cardio-vasculaire (24,8 %), dont la forte représentation s'explique ici par la population de sujets âgés sélectionnée, les antibiotiques (17,1 %), les anti-inflammatoires (11,3 %). Kacalak-Rzepka (1) retrouve, chez des patients admis en service de dermatologie, les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme les plus fréquemment impliqués à 37,6 %, suivis par les antibiotiques (35,4 %), en particulier les aminopénicillines (25,8 %).

Il s'avère au regard des résultats de notre étude, comme confirmé dans la littérature, que les antibiotiques constituent la classe médicamenteuse la plus pourvoyeuse d'effets indésirables cutanés et font, à ce titre, souvent l'objet d'une exploration allergologique. Les antibiotiques sont testés dans 43,3 % des patients dont la toxidermie est explorée, notamment les bêta-lactamines. Or il ne s'agit pas des médicaments les plus vendus et les plus prescrits. Ainsi, dans le marché officinal, ce sont les médicaments du système nerveux (antalgiques, anxiolytiques, antidépresseurs) qui sont les plus vendus (en quantités). Viennent ensuite les médicaments des voies digestives, du métabolisme et du système cardio-vasculaire. Dans le marché hospitalier, ce sont les antalgiques, les anticancéreux et les antirétroviraux qui sont les plus vendus (138).

Pour autant, cette surreprésentation des antibiotiques dans nos populations d'étude s'explique peut-être par une surconsommation de cette classe dans notre région, comme le souligne un rapport de l'ANSM de juillet 2012 qui a suivi sur dix ans l'évolution des consommations d'antibiotiques en France (139).

Notre travail permet de mieux connaître et évaluer les pratiques des professionnels de santé dans la déclaration des réactions cutanées médicamenteuses auprès de la pharmacovigilance.

Dans notre étude, la majorité des effets indésirables cutanés a été déclarée par des médecins spécialistes pour 75,8 %, et plus particulièrement par les médecins spécialistes exerçant en milieu hospitalier pour 72,4 %, suivis par les pharmaciens pour 17,7 % et par les médecins généralistes pour 6 %. Ces taux sont voisins de ceux du rapport d'activité de la pharmacovigilance sur l'année 2007 avec 75 % pour les médecins spécialistes, 14 % pour les pharmaciens et 7% pour les médecins généralistes (140). Or, en 2007, le Nord-Pas-de-Calais comptait 6.650 médecins généralistes et 5.500 médecins spécialistes.

Nos résultats mettent en exergue l'existence d'une sous-notification importante des effets indésirables cutanés par les médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais. Dans une étude menée conjointement par le service de dermatologie et le CRPV du CHRU de Lille, seulement 15 % des médecins généralistes affirmaient en effet déclarer leurs observations de toxidermie au centre de pharmacovigilance (141). Chouilly (142) a montré que les médecins généralistes interrogés ne déclaraient que très peu la iatrogénie.

Les raisons principalement invoquées par les médecins ne pratiquant pas la déclaration sont le caractère bénin et/ou connu de l'effet indésirable, la relation de cause à effet non évidente,

l'oubli, le manque de temps, la méconnaissance des modalités de déclaration ou encore la lourdeur administrative supposée (143-145). Or, les médecins généralistes, en tant que premiers interlocuteurs de santé, sont confrontés davantage à des effets indésirables cutanés bénins ou à des toxidermies débutantes, ce que confirme le nombre total de cas non graves déclarés (pour rappel 14 cas) versus le nombre de cas graves, qui en l'espèce est nul. Ces résultats montrent l'intérêt d'une sensibilisation des médecins généralistes à l'intérêt de la déclaration à la pharmacovigilance.

Nous avons également noté que le taux de notification était meilleur au CHRU de Lille par rapport aux centres hospitaliers périphériques du Nord-Pas-de-Calais (33,6 % de l'ensemble des cas déclarés contre 31,9 %, alors que le nombre total de lits y est supérieur). Ceci pourrait s'expliquer par la présence même du CRPV au sein du CHRU. En effet, l'implantation du CRPV permet le relevé d'une observation au lit du malade, encourage les professionnels de santé à solliciter le CRPV à but d'information sur le médicament, favorise la création de liens privilégiés entre les différents acteurs et tend à promouvoir une notification stimulée.

Malgré cela, nous observons un certain degré de sous-notification par la clinique de toxidermies du CHRU de Lille puisque 65 % des patients pour lesquels une exploration allergologique était positive et l'imputabilité médicamenteuse clairement établie n'ont pas été déclarés au CRPV. Comme pour les autres professionnels de santé, l'absence de déclaration de certains cas par la clinique de toxidermies peut s'expliquer, par le fait que l'effet indésirable, même grave, soit connu. Nous avons pu constater à titre d'exemple qu'une réaction de type prurit généralisé observée lors de la réintroduction de vancomycine n'avait pas été déclarée au CRPV de Lille, alors même que la vancomycine avait été injectée à faible débit, ce qui est réputé limiter l'effet indésirable, et que cette réaction grave avait persisté malgré l'administration de POLARAMINE®. Même si ce type de réaction pharmacologique est une réaction courante avec la vancomycine (de l'ordre de 50 % des injections de ce médicament), la gravité de la réaction observée lors de l'épreuve de réintroduction aurait pourtant été intéressante à enregistrer dans la BNPV.

La gravité supérieure également observée de l'ensemble des cas déclarés par le service de dermatologie du CHRU de Lille par rapport au reste des déclarations émanant des autres déclarants pourrait s'expliquer par ailleurs par deux hypothèses qui ne sont pas contradictoires : soit le service de dermatologie du CHRU en tant que service de référence de la région se voit adresser des patients dont l'état de santé est plus grave, soit il privilégie dans sa notification les cas graves et originaux.

Notre étude confirme donc la tendance généralement observée d'une sous-notification auprès de la pharmacovigilance, et ce quelle que soit la catégorie des professionnels de santé.

La sous-notification est incontestablement le problème majeur en pharmacovigilance et de récentes études ont permis de quantifier la sous-notification à des valeurs variant de 90 à 95 % du total des effets indésirables médicamenteux (146-148). Même lorsqu'une société savante définit clairement des effets indésirables allergiques sur un nombre restreint de médicaments, le pourcentage de notifications reste faible et se limite aux observations les plus graves (149), qui ne sont cependant pas toutes signalées, le professionnel de santé considérant à tort qu'il n'est pas nécessaire de déclarer un effet indésirable grave dès lors qu'il est déjà connu. La limite principale du système de pharmacovigilance tient aux modalités mêmes du recueil des données, qui repose exclusivement sur le volontariat des professionnels de santé.

Plusieurs moyens ont été envisagés pour lutter contre cette sous-notification. L'envoi par les unités de pharmacovigilance de bulletins d'information sur les effets indésirables médicamenteux par courrier papier ou électronique permet d'améliorer les connaissances des praticiens sur les effets indésirables des médicaments, mais cela serait d'une efficacité discutée sur l'amélioration de la sous-notification (150) et agirait davantage sur la qualité des déclarations. Davantage de bénéfices seraient à attendre d'une formation professionnelle post-

universitaire. Cependant, c'est le contact humain qui semble fournir les meilleurs résultats. Ainsi, l'équipe du CRPV de Toulouse a montré que la visite régulière, tous les 1 à 2 mois, d'un membre du CRPV augmenterait le nombre des déclarations spontanées et stimulées des professionnels de santé exerçant dans les hôpitaux périphériques choisis pour l'étude. Dans le cadre du plan de gestion des risques, un référent en pharmacovigilance, le plus souvent un pharmacien, a déjà été nommé dans chaque hôpital. C'est aussi le moyen de développer la pharmacie clinique en France, ce qui pourrait permettre d'améliorer la sécurité d'utilisation des traitements médicamenteux. En effet, la présence d'un pharmacien hospitalier au sein des services cliniques a montré dans plusieurs études nord-américaines une augmentation des notifications spontanées d'effets indésirables (151).

Enfin, grâce à la possibilité depuis 2011 qui est faite aux patients de déclarer directement un effet indésirable sans passer par leur médecin généraliste, on peut réellement supposer une amélioration de la notification des réactions cutanées peu graves.

De façon générale dans la déclaration d'effets indésirables à un centre de pharmacovigilance, la nouveauté du médicament favorise généralement la notification spontanée des effets indésirables, notamment des effets qui ne figurent pas dans le RCP (152). Au contraire, l'habitude à prescrire, délivrer ou administrer un médicament a tendance à amoindrir les déclarations spontanées bénignes pour ne privilégier que celles relevant d'un effet grave. La connaissance d'un effet indésirable bénin et fréquent diminue son report (153).

A l'heure où les media s'emparent de plus en plus de la question des risques liés à l'usage du médicament, Pariente (154, 155) montre que même si les biais de notoriété et la nouveauté jouent un rôle significatif dans la quantité des effets indésirables rapportés, ils sont néanmoins susceptibles d'attirer à tort l'attention des instances compétentes sur un effet indésirable avec une molécule donnée plutôt qu'une autre. Les nouvelles thérapeutiques sont d'ailleurs plus touchées par les alertes de pharmacovigilance émises par l'ANSM que les autres médicaments, en particulier pour ceux qui ont une amélioration du service médical rendu élevée. Les facteurs peuvent en être l'intégration rapide dans l'arsenal thérapeutique, la gravité des maladies traitées et la fragilité des patients (156). Or, pour ce qui est des effets indésirables cutanés qui sont l'objet de notre étude, l'analyse des médicaments enregistrés dans la BNPV montre qu'il s'agit le plus souvent de médicaments présents sur le marché depuis de nombreuses années et d'utilisation très courante. Les réactions cutanées déclarées sont souvent des réactions déjà présentes dans le RCP du médicament ou bien décrites dans la littérature. Les déclarations avec des molécules innovantes sont peu nombreuses, il s'agit le plus souvent de thérapeutiques monoclonales (14 déclarations) et/ou anticancéreuses.

Pour les médicaments testés en clinique de toxidermies du CHRU de Lille, un bilan identique peut être dressé quant aux molécules testées puisque ce sont des molécules courantes et non innovantes telles que les bêta-lactamines, le paracétamol, les macrolides, les AINS, les anesthésiques locaux, les produits de contraste iodés qui apparaissent comme prépondérantes. On ne relève que de rares cas avec des molécules plus innovantes. Ceci pourrait s'expliquer entre autres également par le fait même que les tests cutanés ont été mis au point avec des molécules courantes, mais au final, c'est surtout la gêne que le prescripteur éprouve dans la prise en charge du patient qui motive la mise en œuvre de tests cutanés (et c'est probablement l'explication de la surreprésentation de molécules telles que les antibiotiques, incontournables au cours d'une vie).

Malgré une sous-notification évidente et la perte de certaines informations pour quelques cas déclarés, force est pourtant de constater que l'intérêt d'une meilleure collaboration entre le centre de pharmacovigilance et le service de dermatologie est réel et réciproque.

Pour le service de dermatologie, l'exploration allergologique a pour objet de trouver une solution thérapeutique pour un patient donné, c'est-à-dire confirmer l'existence d'une hypersensibilité pour contre-indiquer la molécule suspecte et lui proposer une alternative thérapeutique. La question principale qui détermine la tenue de cette exploration est de savoir si le médicament en cause est important pour le patient et s'il est légitime de suspecter ce médicament dans l'apparition de l'effet cutané. La réalisation de ces tests nécessite des connaissances, du personnel spécialisé ayant une pratique exercée du matériel et aussi du temps, ce qui en fait un outil coûteux. Les tests cutanés s'appliquent bien souvent à des molécules d'utilisation courante, dont les patients et professionnels de santé mesurent peu le risque potentiel. Le CRPV, grâce à l'enquête de pharmacovigilance qu'il mène sur l'observation déclarée, peut orienter de façon efficace le clinicien dans sa prise de décision et éviter la réalisation de tests cutanés et d'épreuves de réintroduction orale, dès lors que l'implication des médicaments en cause lui apparaît comme nettement douteuse au regard de la chronologie et des données de la littérature ou encore au contraire lorsque le risque de les entreprendre est trop grand pour le patient.

Pour le service de pharmacovigilance, la déclaration de cas avec tests cutanés et/ou réintroduction positive permet d'avoir des observations enregistrées dans la BNPV avec une imputabilité plus élevée, ce qui améliore la qualité du signal de pharmacovigilance. La responsabilité d'un médicament pour un effet indésirable donné est difficile à déterminer, même pour des professionnels en la matière (157). Il est alors essentiel pour le centre de pharmacovigilance d'avoir des dossiers comprenant un maximum d'explorations sémiologiques complémentaires, qu'elles soient positives ou non. Les tests cutanés et les épreuves de réintroduction orale offrent à la pharmacovigilance une discrimination tout à fait intéressante entre les médicaments suspectés. La positivité des tests cutanés augmente l'imputabilité sémiologique des médicaments enregistrés. Dans notre étude, 83,3 % des cas ayant pu être imputés en S3 l'ont été grâce à la réalisation de tests cutanés et/ou de réintroductions orales positifs.

Deux études très importantes ont d'ailleurs évalué l'apport de la réalisation des tests cutanés dans l'augmentation des scores d'imputabilité des médicaments.

Dans l'étude prospective de Choquet-Kastylevsky (158), le score d'imputabilité des médicaments établi après une première consultation chez 39 patients est passé grâce à un test positif à C2S3 (I3) pour 55 % des médicaments initialement imputés en C2S2 (I2) et à C2S3 (I3) pour 40 % de ceux initialement imputés C2S1 (I1), améliorant ainsi la qualité du signal de pharmacovigilance. Ces résultats élevés sont toutefois à relativiser : les patients retenus pour cette étude présentaient effectivement une réaction cutanée de mécanisme immunoallergique fortement suspecté.

Dans l'étude rétrospective de Tchen (159), 343 médicaments ont été testés chez 121 patients. Le score maximum d'imputabilité des médicaments suspectés avant les tests était de I1 ou I2 pour 56 patients et I3 pour 65 patients. Après la réalisation des tests, 34 % des premiers sont passés d'une imputabilité I1 ou I2 à une imputabilité I3 ou I4 et 52 % sont passés d'une imputabilité I3 à I4.

La réalisation des tests cutanés et les épreuves de réintroduction orale présentent également d'autres avantages pour la pharmacovigilance.

Ils permettent en effet, outre les hypersensibilités allergiques, de connaître et de mettre en exergue les hypersensibilités non allergiques.

Les cas du CHRU de Lille mettent en évidence l'importance de la réalisation des tests de réintroduction orale pour le diagnostic d'une hypersensibilité allergique et d'une hypersensibilité non allergique, qui peuvent d'ailleurs coexister chez un même patient. Pour neuf cas en effet, seules les réintroductions orales ont permis de dépister une hypersensibilité. Ces cas démontrent, comme cela est largement détaillé dans la littérature, que la valeur

prédictive des tests cutanés est faible, en particulier pour les patch-tests (106), alors que celle des épreuves de réintroduction orale est plus élevée.

La valeur prédictive négative des tests cutanés varie selon les classes médicamenteuses étudiées, elle est élevée par exemple pour les bêta-lactamines (160, 161) et les produits de contrastes iodés (162).

Une étude multicentrique européenne (163) a proposé récemment son évaluation grâce à un questionnaire de suivi adressé à des patients après la réalisation de tests cutanés. Sur 365 patients ayant répondu, seules 9 réactions cutanées ont été observées parmi les 118 patients ayant repris la molécule ou une molécule de la même famille, et il s'est avéré qu'aucune réaction cutanée n'était sévère. Dans cette étude, la valeur prédictive négative des tests cutanés associés aux tests de provocation orale était de 94,1 %. Moins de 1/3 des patients avaient repris le traitement pour lequel les tests étaient négatifs, ce qui est faible et semble être dû au fait que les patients, comme leurs médecins, craignaient probablement une nouvelle réaction.

Dans une autre étude (164) où 283 patients avaient été retenus, 20 d'entre eux ne savaient pas s'ils avaient repris le traitement, 113 patients avaient repris le traitement (avec 10 réactions légères observées) et enfin 150 patients n'avaient pas repris le traitement pour les raisons suivantes : ils n'en avaient pas besoin (68,7 %), ils n'avaient pas compris qu'ils pouvaient reprendre le médicament (6 %), ils refusaient de le reprendre (7,3 %) ou encore ils s'étaient rangés à l'avis de leur médecin traitant qui déconseillait cette reprise (18 %). Cette étude révèle l'importance de l'information à délivrer à l'issue de la réalisation de l'exploration allergologique, au patient et à son médecin traitant, que cela soit dans l'interdiction de la reprise des médicaments pour lesquels l'exploration a été positive avec la remise d'une carte d'allergique ou dans la possibilité de réintroduire les molécules disculpées.

Dans notre étude, nous avons deux cas avec des patch-tests positifs à la pristinamycine après une PEAG et une réaction cutanée de type hypersensibilité retardée. Ces patients ont été considérés après cette positivité comme allergiques à la pristinamycine et ce médicament leur a été formellement contre-indiqué. Les autres médicaments explorés ont tous donné des tests cutanés et des réintroductions négatives, ce qui a autorisé leur prescription future. Cependant dans la littérature, il est signalé que les synergistines donnent souvent des patch-tests faussement positifs, notamment si la réaction est tardive. Si la valeur prédictive positive des patch-tests est faible dans l'exploration des synergistines, on peut risquer de contre-indiquer à tort le médicament. Ce risque doit être relativisé, car il vaut mieux contre-indiquer à tort ces antibiotiques qui peuvent être remplacés par d'autres familles que d'essayer de réintroduire le produit et voir réapparaître l'effet.

La positivité d'un test cutané ou d'un test de provocation orale, comme ce fut le cas pour 3 de nos patients, ne dispense pas de la réintroduction des autres molécules (165), qui peut elle-même se révéler positive, alors même que l'imputabilité des dites molécules est faible et les tests cutanés négatifs.

La littérature rapporte des cas, même si nous n'avons pas été confrontés à ce problème dans notre étude, pour lesquels une exploration allergologique négative a autorisé la reprise du médicament ayant abouti par la suite à une récurrence de l'accident cutané (166). Les hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène sont la faible valeur prédictive négative de l'exploration allergologique ou la potentialisation de la sensibilisation du patient à cause de l'exploration elle-même.

La valeur prédictive négative des épreuves de réintroduction orale est cependant élevée et dépend, comme pour les tests cutanés, des classes médicamenteuses étudiées. Pour les AINS et les bêta-lactamines, la valeur prédictive négative est très élevée, de l'ordre de 98 % (167, 168).

Même si les bêta-lactamines sont la famille médicamenteuse la plus suspectée dans l'apparition de toxidermies et la plus testée, notre étude montre que le rendement est assez faible : on retrouve une positivité de l'exploration chez 7 patients sur 33 (21,21 %), ce qui est comparable aux résultats de Demoly qui sur une étude personnelle portant sur 954 patients testés sur 8 ans retrouvait 20,4 % de patients effectivement allergiques. Le rendement est meilleur pour d'autres classes médicamenteuses, comme par exemple les produits de contraste iodés.

On retrouve un médicament clairement identifié dans la survenue d'un effet indésirable médicamenteux par une exploration allergologique avec des pourcentages très variable dans la littérature selon la méthodologie des études, notamment le prescreening ou les classes médicamenteuses incluses : 76 % pour Heinzerling (169), 27 % pour Borch (170) et seulement 3 % pour Surtees (171).

Dans la population déclarée au centre de pharmacovigilance, les réactions urticariennes sont peu présentes. Au contraire, ce type de réactions est fréquent dans les patients admis en clinique de toxidermies. On peut émettre deux hypothèses : soit les réactions urticariennes sont sous notifiées au CRPV, soit le recrutement spécifique de la clinique de toxidermies aboutit à une surreprésentation de ce type de réactions.

Nous constatons dans notre étude que le rendement des explorations allergologiques menées chez les patients ayant présenté une réaction urticarienne est plus faible que chez les patients ayant eu une éruption exanthémateuse, contrairement à l'étude de Bursztejn (165), qui retrouve 67,5 % de positivité dans le groupe de patients ayant eu une réaction urticarienne et 56,8 % dans le groupe des patients ayant eu une éruption érythémateuse.

Le nombre de produits issus des biotechnologies est en constante augmentation sur le marché du médicament. Ils sont eux aussi pourvoyeurs de réactions d'hypersensibilité allergiques ou non allergiques (172), qui peuvent être explorées là encore par des tests cutanés et des tests de réintroduction, comme cela a été le cas dans notre étude pour quelques patients testés par la clinique de toxidermie. Le coût souvent élevé de ces molécules ne doit pas pour autant constituer un frein à la réalisation d'une exploration allergologique car les tests ont dans ce domaine un intérêt à plusieurs titres : ces médicaments sont réservés aux traitements de pathologies lourdes, n'offrant que peu d'alternatives thérapeutiques et la confirmation d'une hypersensibilité peut ouvrir la voie à un protocole d'induction d'une tolérance médicamenteuse. Une équipe l'a d'ailleurs récemment obtenue chez un patient ayant eu des IDR positives à l'étafercept (173).

Les tests cutanés permettent également d'améliorer les connaissances du monde médical, y compris celles de la pharmacovigilance, sur le mécanisme des hypersensibilités croisées. Ce problème est encore aujourd'hui le sujet de nombreuses recherches, en particulier pour les bêta-lactamines ou les produits de contraste iodés (174), ce qui a permis de mieux appréhender ce problème. L'incidence d'hypersensibilité aux céphalosporines est estimée chez un patient allergique à la pénicilline à environ 3 %, ce qui est comparable aux risques d'allergie à une céphalosporine sans antécédents d'allergie à la pénicilline. Des méta-analyses récentes montrent que ce pourcentage est encore plus faible et plus proche de 1 %, y compris pour les céphalosporines de première génération (175, 176). La réactivité croisée entre céphalosporines surviendrait entre 30 à 45 % des cas, avec une cosensibilisation pour des céphalosporines ayant une chaîne latérale identique ou proche. Pour autant il existe des cas pour lesquels on ne retrouve pas de parenté chimique (177, 178).

Grâce à notre étude, nous confirmons que la consultation de toxidermie est une étape cruciale dans la démarche diagnostique d'une toxidermie car l'interrogatoire du patient qui y est

systématiquement pratiqué permet d'écartier de la suite du processus un nombre important de sujets n'ayant pas besoin de tests : soit parce que le désordre cutané observé n'est en fait pas dû à une thérapeutique médicamenteuse (urticaire idiopathique, urticaire au froid), est de mécanisme non immunologique (notamment avec les AINS), soit parce que le médicament suspecté est d'une faible importance thérapeutique et/ou peut être facilement remplacé par des médicaments ayant une autre structure chimique, ce qui fait qu'on le contre-indique sans le tester.

L'étude des cas des patients hospitalisés en clinique de toxidermies permet d'éclairer de façon remarquable la problématique de la polysensibilisation médicamenteuse. En effet, trois cas illustrent parfaitement les différentes situations cliniques décrites dans la littérature (179) : une polysensibilisation survenant avec des molécules différentes au cours de toxidermies éloignées dans le temps (cas d'un patient ayant eu plusieurs épisodes d'urticaire chez lequel une positivité à l'amoxicilline et aux macrolides a été identifiée), une cosensibilisation survenant avec plusieurs molécules de structure chimique différente au cours d'un même épisode de toxidermie (cas de la patiente ayant un prurit et des lésions purpuriques montrant une sensibilisation à l'interféron alpha pégylé et à la ribavirine), une polysensibilisation survenant au cours d'un DRESS (cas d'une patiente ayant une sensibilisation à trois molécules très différentes : la carbamazépine, la spironolactone et les pénicillines).

Les tests cutanés permettent enfin de mettre en évidence des réactions plus inhabituelles, comme l'allergie au paracétamol (180).

L'exploration allergologique des réactions allergiques cutanées est donc un outil remarquable dans le dépistage d'une hypersensibilité à un médicament, mais elle peut dans certains cas ne pas être concluante. La chronologie et la clinique de l'effet doivent alors prévaloir dans la décision de contre-indiquer un ou plusieurs médicaments. Pour les patients de la clinique de toxidermies du CHRU de Lille, on peut citer quelques observations pour illustrer ce propos. Chez une patiente ayant présenté une réaction d'urticaire sévère après l'injection d'un sclérosant veineux, la réalisation d'IDR et la réintroduction après des patch-tests et des prick-tests négatifs ont été jugées trop risquées par un expert national, ce qui a entraîné pour la patiente la contre-indication formelle de tous ces produits. Chez une jeune patiente ayant eu un syndrome de Lyell, dont l'origine infectieuse (séroconversion à *Mycoplasma pneumoniae*) était vraisemblable, les médicaments dont l'imputabilité était la plus faible ont été testés et réintroduits, ce qui a permis d'autoriser leur reprise. Par contre, les AINS, même après des tests cutanés négatifs, n'ont pas été réintroduits et donc contre-indiqués, car cette classe n'était pas indispensable et est connue pour être fréquemment impliquée dans l'apparition de syndrome de Lyell.

Notre étude montre aussi la difficulté de mener une exploration allergologique à son terme. En effet, certains patients ne se présentent pas à la première consultation, refusent toute exploration ou certaines réintroductions, ou encore sortent contre avis médical. Ces attitudes peuvent s'expliquer par une crainte légitime à voir réapparaître l'effet indésirable, en particulier s'il a été sévère, une motivation et une ténacité qui s'altèrent au fil du temps, car l'exploration est longue et nécessite souvent plusieurs hospitalisations programmées.

Les patients ne sont pas toujours conscients du bénéfice qu'ils peuvent tirer d'une telle recherche. Par ailleurs, l'information et l'éducation du patient sur ses réactions allergiques à l'issue des tests doivent aussi être améliorées, comme le prouve le cas d'une patiente qui, déjà hospitalisée pour un érythème pigmenté fixe bulleux généralisé où l'imputabilité de l'ATARAX® avait été retenue malgré des tests cutanés négatifs (une carte d'allergique lui avait d'ailleurs été remise), a repris ultérieurement ce même médicament et a été de nouveau hospitalisée au CHRU de Lille pour le même effet indésirable. Ce cas illustre parfaitement les

données de la littérature qui montrent que bien souvent les patients ne vérifient pas de façon systématique après les tests la composition des médicaments qu'ils prennent (181).

Nous constatons que le nombre de patients dont l'effet indésirable a été déclaré à la pharmacovigilance et qui ont bénéficié d'une exploration allergologique est faible : 14,2 %. Pour expliquer ce résultat, deux interprétations peuvent être avancées et être complémentaires. Un premier point est, comme nous l'avons déjà largement évoqué, que toutes les atteintes cutanées médicamenteuses ne peuvent être explorées par des tests cutanés ou des épreuves de provocation orale, en raison de différents facteurs qui tiennent à l'effet indésirable lui-même, le médicament ou le patient : l'effet indésirable médicamenteux a un mécanisme qui ne permet pas de l'explorer de cette façon ou il a été d'une sévérité particulière mettant en jeu le pronostic vital du patient, ce qui éthiquement contre-indique de fait tout test, l'état du patient ne permet pas la réalisation de tests, la nature particulière du médicament (produit caustique) interdit de faire des tests cutanés. Une seconde hypothèse que nous pouvons formuler est que vraisemblablement des patients qui nous ont été déclarés auraient pu avoir des tests, mais le professionnel de santé qui les a pris en charge n'a pas pensé ou jugé pertinent cette opportunité et ne les a donc pas proposés au patient.

Certains obstacles intrinsèques limitent cependant la récupération des observations d'atteintes cutanées médicamenteuses par la pharmacovigilance. Les patients vus en consultation sont parfois testés plusieurs mois après leur consultation et l'ensemble de la réalisation des tests peut s'étendre sur de nombreux mois voire un ou deux ans, les capacités d'accueil des patients en hospitalisation étant limitées. De surcroît, les internes du service de dermatologie changent tous les 6 mois. Dans ces conditions, il n'est pas surprenant que certains patients ne soient pas déclarés. Notre étude a d'ailleurs montré, pour un patient testé un an et demi après la consultation de toxidermies, que le résultat de cette exploration, même s'il était négatif, est resté inconnu du service de pharmacovigilance. La récupération des cas demande donc une attention pointue, que ce soit de la part des médecins du service de dermatologie ou des membres du CRPV.

En vue d'une amélioration du système, il serait préférable que le service de dermatologie déclare de manière systématique dès que le test cutané et/ou l'épreuve de réintroduction sont positifs par l'envoi au centre de pharmacovigilance du double du courrier d'hospitalisation. La déclaration avant les tests est bien sûr souhaitable, mais nécessite une bonne coordination et la mise à jour des dossiers enregistrés, car sinon elle conduit à un enregistrement à tort de certains médicaments en produits suspects.

On peut également faire la proposition que le service de pharmacovigilance, quand il reçoit une déclaration d'effet indésirable cutané, grave ou non, demande au déclarant si une exploration allergologique est envisagée ou si le médicament sera d'emblée contre-indiqué au patient. Ce questionnement systématique aidera d'une part le soignant, s'il n'y a pas pensé, à éventuellement orienter son patient auprès d'une unité spécialisée en ce domaine et d'autre part le centre de pharmacovigilance à compléter plus efficacement son observation. Charge ensuite à celui-ci de mettre en place un suivi des patients atteints d'une atteinte cutanée médicamenteuse et programmés en exploration de toxidermies. Il peut s'agir d'un simple listing des patients sur lequel le service de pharmacovigilance s'appuiera pour recontacter les déclarants dans un délai qui pourra être de 6 mois (durée habituellement convenue entre la fin d'une toxidermie et le début d'une exploration allergologique) et connaître ainsi le résultat de l'exploration qui aura ou non été menée. La récupération effective du résultat des tests permettra donc d'affirmer ou non l'implication médicamenteuse dans les observations de pharmacovigilance enregistrées.

Soulignons que notre étude n'a pas abordé le cas des médicaments génériques. Alors même que l'utilisation des génériques est aujourd'hui très importante, que ce soit en ville ou à l'hôpital, l'enregistrement des médicaments dans la BNPV se fait presque exclusivement avec le nom du princeps et, dans de très rares cas, le générique utilisé est mentionné. Ceci tient à de nombreuses limites, en particulier la méconnaissance par le médecin du médicament réellement pris par le malade et le répertoire non exhaustif des médicaments de la BNPV. La problématique des génériques peut pourtant se révéler importante en dermatoallergologie où une réaction au principe actif est souvent la plus fréquente, mais le rôle des excipients parfois essentiel. Enfin, de rares cas de toxidermies sont cités lors de la substitution d'un médicament par son générique, avec parfois une exploration sur les excipients et le principe actif non contributive. On suppose que le mécanisme physiopathologique repose sur une sensibilisation rare faisant intervenir le principe actif et un ou plusieurs de ses excipients (182).

CONCLUSION

L'informativité de chaque dossier dépend de l'analyse pertinente et rigoureuse qui en est faite et de la validité des données collectées. C'est l'analyse globale de l'ensemble des dossiers collectés qui permet la génération de signaux en pharmacovigilance. Les algorithmes de pharmacovigilance sont insuffisants pour pouvoir identifier avec certitude le ou les médicaments responsables d'une toxidermie (183). La réalisation d'une exploration allergologique en dermatologie permet au service de pharmacovigilance de discriminer les médicaments suspectés dans l'apparition d'un effet indésirable cutané de façon beaucoup plus efficace et donc de fournir un signal d'une meilleure qualité en augmentant l'imputabilité des médicaments.

Une meilleure sensibilisation des médecins, qu'ils soient hospitaliers ou libéraux, à l'existence même et à l'intérêt des tests cutanés et de la déclaration des observations d'effets indésirables cutanés médicamenteux est nécessaire, non seulement pour leur patient, mais aussi dans un contexte plus général pour la pharmacovigilance, afin d'améliorer les connaissances sur les effets indésirables cutanés et de réviser éventuellement certaines recommandations thérapeutiques. Les patients doivent aussi être mieux informés à l'issue de la réalisation des tests quant à la conduite à tenir dans la reprise ou non des médicaments.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1.Kacalak-Rzepka A, Klimowicz A, Bielecka-Grzela S, Zaluga E, Maleszka R, Fabianczyk H. [Retrospective analysis of adverse cutaneous drug reactions in patients hospitalized in Department of Dermatology and Venereology of Pomeranian Medical University in 1996-2006]. *Ann Acad Med Stetin* 2008;54(2):52-8.
- 2.Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149(5):1018-22.
- 3.Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *Jama* 1986;256(24):3358-63.
- 4.Wolkenstein P, Grob JJ, Bastuji-Garin S, Ruszczyński S, Roujeau JC, Revuz J. French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. *Arch Dermatol* 2003;139(12):1614-9; discussion 1619.
- 5.Murr D, Bocquet H, Bachot N, Bagot M, Revuz J, Roujeau JC. [Medical activity in a emergency outpatient department dermatology]. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(2 Pt 1):167-70.
- 6.Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005;23(2):171-81.
- 7.Bousquet PJ, Dreyfus I, Daures JP, Demoly P. Observatoires de santé, observatoires du médicament, vigilance et registres. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2004;44(8):659-663.
- 8.Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284(15):878-81.
- 9.Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, et al. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environ Health* 2009;8:37.
- 10.Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356(9237):1255-9.
- 11.DeLeo VA. Skin testing in systemic cutaneous drug reactions. *Lancet* 1998;352(9139):1488-90.
- 12.Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Méthode dimputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 1978;33(3):373-81.
- 13.Begaud B. Standardized assessment of adverse drug reactions: the method used in France. Special workshop--clinical. *Drug Inf J* 1984;18(3-4):275-81.
- 14.Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gerardin M, Guy C, Haramburu F, et al. [Update of the French Drug Reaction Assessment Method.]. *Thérapie* 2011;66(6):517-525.
- 15.Brown EG. Effects of coding dictionary on signal generation: a consideration of use of MedDRA compared with WHO-ART. *Drug Saf* 2002;25(6):445-52.
- 16.Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997;16(6):355-65.
- 17.Sociales IGdA. Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament. In: Rapport n°RM2011-103P; 2011.
- 18.Dubois J. La Peau : De la santé à la beauté - Notions de dermatologie et de dermocosmétologie. Privat ed; 2007.
- 19.Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001;53(3):357-79.

20. Cutaneous Reactions. *Br J Ophthalmol* 1917;1(7):441.
21. Barbaud A. Tests épicutanés médicamenteux dans les toxidermies. *Rev. fr. Allergol.* 1998;38(4):374-378.
22. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209(2):123-9.
23. Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL, Crickx B. [Iatrogenic disease. Diagnosis and prevention. *Dermatitis medicamentosa*]. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129(10 Suppl):S163-9.
24. Saad N, Guillot I, Nicolas JF, Bérard F. Prise en charge des urticaires médicamenteuses non allergiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2006;46(3):230-233.
25. Crickx B, Piette F, Roujeau JC, Bonnetblanc JM. [Purpuras in adults]. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129(10 Suppl):S219-23.
26. Hachulla E, Hatron PY. *Détection des maladies systémiques auto-immunes*: Masson; 2006.
27. Barbaud A. Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompétent. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie* 2004;1(2):75-86.
28. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases) *Ann Dermatol Venereol* 1980;107(1-2):37-48.
29. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28(3):113-9.
30. Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC. Denominations and classification of severe cutaneous adverse reactions to drugs: splitters versus mergers. *Eur J Dermatol* 2007;17(5):359-60.
31. 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* 2007;156(3):609-11.
32. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124(7):588-97.
33. Barbaud A. The use of skin testing in the investigation of toxidermia: from pathophysiology to the results of skin testing. *Thérapie* 2002;57(3):258-62.
34. Roujeau JC. [Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome]. *Rev Prat* 2007;57(11):1165-70.
35. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
36. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68(11):355-61.
37. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145(2):157-62.
38. Morales ME, Purdue GF, Verity SM, Arnoldo BD, Blomquist PH. Ophthalmic Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis and Relation to SCORTEN. *Am J Ophthalmol* 2010;150(4):505-510 e1.
39. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case-Control Analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(1):60-68.
40. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7(6):803-13; quiz 814-5.
41. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Cutaneous adverse drug reactions seen at a university hospital department of dermatology. *Acta Derm Venereol* 2006;86(6):523-7.
42. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004;51(5-6):297-310.

43. Devery M. Pemphigus médicamenteux : revue de la littérature et analyse des cas de la base nationale de pharmacovigilance. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques- Université de Lille II 2006.
44. Abuaf N, Rozen J, Rajoely B. Intolérance médicamenteuse et autoanticorps. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2002;42(1):35-44.
45. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. [Drug-induced lupus erythematosus]. *Rev Prat* 2011;61(9):1268.
46. Ben Amar J, Dhahri B, Smadhi H, Azzabi S, Baccar MA, Aouina H, et al. Lupus érythémateux systémique induit par l'isoniazide. *Revue Française d'Allergologie* 2012;52(6):462-464.
47. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15(4):250-7.
48. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994;31(4):535-56; quiz 557-60.
49. Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(5 Pt 2):918-23.
50. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf* 2007;30(11):1011-30.
51. Lebrun-Vignes B, Bris C, Lelièvre B, Diquet B. Ongles et médicaments. *Revue Francophone des Laboratoires* 2011(432):77-81.
52. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;68(9):1781-90.
53. Roychowdhury S, Svensson CK. Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin. *Aaps J* 2005;7(4):E834-46.
54. Vaillant L. [Mechanisms of cutaneous drug reactions]. *Rev Prat* 2000;50(12):1294-9.
55. Kuljanac I. Mechanisms of drug hypersensitivity reactions and the skin. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2008;2(1):64-71.
56. Park BK, Naisbitt DJ, Gordon SF, Kitteringham NR, Pirmohamed M. Metabolic activation in drug allergies. *Toxicology* 2001;158(1-2):11-23.
57. Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology* 2001;158(1-2):43-9.
58. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139(8):683-93.
59. Pichler WJ, Yawalkar N, Britschgi M, Depta J, Strasser I, Schmid S, et al. Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(4):229-38.
60. Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(5):992-1000.
61. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2006;155(4):722-8.
62. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001;107(11):1433-41.
63. Britschgi M, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(4):325-31.
64. Yawalkar N, Shrikhande M, Hari Y, Nievergelt H, Braathen LR, Pichler WJ. Evidence for a role for IL-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(6):1171-6.

65. Aberer W, Kränke B. Clinical manifestations and mechanisms of skin reactions after systemic drug administration. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2008;5(2):e237-e247.
66. Bousquet PJ, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2005;45(8):626-632.
67. Prey S, Sparsa A, Boumediene A, Bonnetblanc JM, Weinbreck P, Denes E. [Cutaneous drug reactions induced by glycopeptides]. *Med Mal Infect* 2007;37(5):270-4.
68. Svensson CK. Biotransformation of drugs in human skin. *Drug Metab Dispos* 2009;37(2):247-53.
69. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int* 2006;55(1):17-25.
70. Barranco P, Lopez-Serrano MC. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 4:61-2.
71. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Clinical Implications of Aging Skin: Cutaneous Disorders in the Elderly. *American Journal of Clinical Dermatology* 2009;10(2):73-86 10.2165/00128071-200910020-00001.
72. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review. *Curr Drug Saf* 2007;2(1):79-87.
73. Descamps V. Rôle des infections virales dans le développement des toxidermies : le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2006;46(3):227-9.
74. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328(23):1670-4.
75. Descamps V, Mardivirin L, Janela B, Musette P, Ranger-Rogez S. Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale. *Revue Française d'Allergologie* 2010;50(3):171-173.
76. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010;2(46):46ra62.
77. Roujeau JC. Pharmacogénétique des réactions médicamenteuses cutanées graves. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2003;43(4):211-215.
78. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsih MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428(6982):486.
79. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(11):4134-9.
80. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(2):99-107.
81. Ferrell PB, Jr., McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9(10):1543-6.
82. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358(6):568-79.
83. Martin AM, Nolan D, James I, Cameron P, Keller J, Moore C, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *Aids* 2005;19(1):97-9.
84. Yuan J, Guo S, Hall D, Cammett AM, Jayadev S, Distel M, et al. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *Aids*;25(10):1271-80.

85. Dietrich A, Kawakubo Y, Rzany B, Mockenhaupt M, Simon JC, Schopf E. Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol* 1995;4(5):313-6.
86. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3 Suppl):S60-6.
87. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136(3):323-7.
88. Wolkenstein PE, Roujeau JC, Revuz J. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol* 1998;16(3):399-408.
89. Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, Saiag P, Revuz J, Roujeau JC. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995;131(6):669-72.
90. Lee HY, Dunant A, Sekula P, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, et al. The role of prior corticosteroids on the clinical course of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A case-control analysis of patients selected from the multi-national EuroSCAR and RegiSCAR studies. *Br J Dermatol* 2012.
91. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maitre B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010;163(4):847-53.
92. Namazi MR. Increased mortality in toxic epidermal necrolysis with thalidomide: corroborating or exonerating the pathogenetic role of TNF-alpha? *Br J Dermatol* 2006;155(4):842-3.
93. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352(9140):1586-9.
94. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):33-40.
95. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003;139(1):33-6.
96. Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D'Incan M, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol* 2012;148(4):543-4.
97. Naisbitt DJ. Drug hypersensitivity reactions in skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. *Toxicology* 2004;194(3):179-96.
98. [Item no 181: iatrogenic disease. Diagnosis and prevention: drug eruptions]. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132(10 Suppl):7S160-7S166.
99. Tennstedt D. [Patch tests: indications or when testing should be performed]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136(8-9):579-83.
100. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(6):442-53.
101. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45(6):321-8.
102. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139(1):49-58.
103. Lachapelle JM. [Patch testing: historical aspects]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136(8-9):575-7.

- 104.Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209(2):209-16.
- 105.Vigan M. [Patch test reading]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136(8-9):606-9.
- 106.Barbaud A. [Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136(8-9):635-44.
- 107.Bruynzeel DP, Maibach HI. Patch testing in systemic drug eruptions. *Clin Dermatol* 1997;15(4):479-84.
- 108.Barbaud A. Usefulness of drug patch testing in cutaneous drug allergy: what is new? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2003;43(4):222-226.
- 109.Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicenter study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2012.
- 110.Castelain M. [Side effects, complications and contraindications of patch-tests]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136(8-9):645-9.
- 111.Goossens A. [Alternatives to patch tests]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136(8-9):623-5.
- 112.Bourrain JL. [Methodology for rapid readout tests]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136(8-9):661-7.
- 113.Haouichat H, Guénard L, Bourgeois S, Pauli G, de Blay F. Les tests cutanés dans l'exploration de l'allergie à la pénicilline. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2002;42(8):779-792.
- 114.Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58(10):961-72.
- 115.Bircher AJ. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non-IgE mediated pathomechanisms. *Eur J Dermatol* 1999;9(8):657-63; quiz 663.
- 116.Bousquet PJ, Rance F, Deschildre A, de Blay F, Lefrant JY, Demoly P. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2007;47(4):323-332.
- 117.Davidovici BB, Wolf R. The challenge of drug-rechallenge: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(3):349-53.
- 118.Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. Oral challenge in patients with suspected cutaneous adverse drug reactions: findings in 784 patients during a 25-year-period. *Acta Derm Venereol* 2005;85(6):491-6.
- 119.Gouitaa M. Controverse : le TPO est indispensable au diagnostic de l'allergie aux médicaments ? *Revue Française d'Allergologie* 2012;52(3):177-180.
- 120.Goldberg I, Gilburd B, Shovman O, Brenner S. Clinical and laboratory assays in the diagnosis of cutaneous adverse drug reactions. *Isr Med Assoc J* 2004;6(1):50-1.
- 121.Gaussorgues R, Kerdranvat H. Contribution de la biologie dans l'aide au diagnostic en allergologie. *Mise au point 2010. Revue Française d'Allergologie* 2010;50, Supplement 2(0):S55-S63.
- 122.Ebo DG, Venemalm L, Bridts CH, Degerbeck F, Hagberg H, De Clerck LS, et al. Immunoglobulin E antibodies to rocuronium: a new diagnostic tool. *Anesthesiology* 2007;107(2):253-9.
- 123.Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59(8):809-20.
- 124.Rozières A, Ben Said B, Nosbaum A, Rodet K, Bienvenu J, Hennino A, et al. Physiopathologie des toxidermies médicamenteuses : contribution des lymphocytes T CD4+ et CD8+. *Revue Francophone des Laboratoires* 2009;2009(410):55-60.
- 125.Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009;64(4):534-42.
- 126.Hashizume H, Takigawa M, Tokura Y. Characterization of drug-specific T cells in phenobarbital-induced eruption. *J Immunol* 2002;168(10):5359-68.

127. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59(7):996-1001.
128. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R545-51.
129. Duparc A, Lasek A, Gros C, Delaporte E, Van der Linden T, Modiano P. [Toxic epidermal necrolysis caused by erroneous substitution of lamotrigine for terbinafine]. *Ann Dermatol Venerol* 2010;137(11):736-8.
130. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salame G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf* 2005;28(8):731-40.
131. Begaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(5):550-2.
132. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(5):684-700.
133. Item 181. Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2008;135(11, Supplement):F168-F174.
134. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007;120(4):e1082-96.
135. Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, McDonald AK, Anest JL. Emergency department visits for outpatient adverse drug events: demonstration for a national surveillance system. *Ann Emerg Med* 2005;45(2):197-206.
136. Lavarenne J, Dumas R, Cayrol C. [Adverse effects of drugs in old people. Evaluation of cases received for a year at the French Association of Drug Monitoring Centers]. *Thérapie* 1983;38(5):485-93.
137. Trechot PF, Royer RJ, Gaire M, Gaspard MC, Netter P. [A 30-month study of the calls to the Regional Drug Monitoring Center in Lorraine (Nancy)]. *Thérapie* 1990;45(1):43-6.
138. ANSM. ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010; 2011.
139. ANSM. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France - juillet 2012.
140. Rapport d'activité de la Pharmacovigilance. AFSSAPS juillet 2008, <http://ansm.sante.fr>.
141. Vonarx M, Leurele V, Béné J, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Evaluation de l'expérience des médecins généralistes du département du Nord dans la prise en charge des réactions cutanées médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie* 2012;52(1):11-19.
142. Chouilly J. Peut-on optimiser le recueil et la déclaration de la iatrogénie en médecine ambulatoire, compte tenu des contraintes de la pratique?
A partir d'une étude de 2380 cas de iatrogénie relevés par des médecins généralistes français. Université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2009.
143. Perez Garcia M, Figueras A. The lack of knowledge about the voluntary reporting system of adverse drug reactions as a major cause of underreporting: direct survey among health professionals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(12):1295-302.
144. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32(1):19-31.
145. Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(4):623-7.
146. Montastruc JL, Bagheri H, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, et al. [New methods for studying drug associated risk: experience of the Toulouse Regional Pharmacovigilance Center]. *Bull Acad Natl Med* 2005;189(3):493-502; discussion 502-5.
147. Begaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *Jama* 2002;288(13):1588.

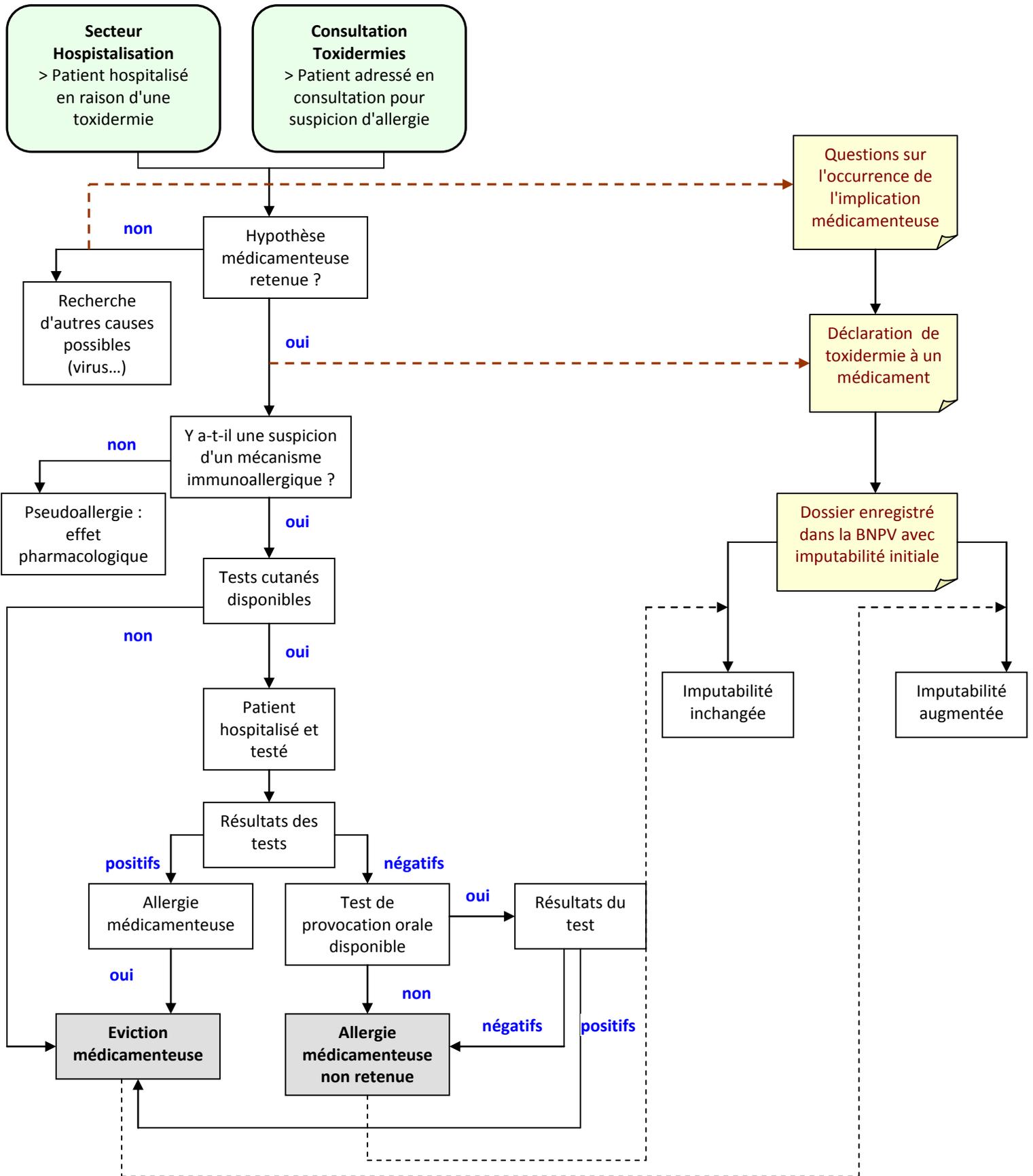
148. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf* 2006;29(5):385-96.
149. Trechot P. [Pharmacovigilance of anaphylactic shock from anesthetics over a 6 year period (from January 1994 to December 1999)]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21 Suppl 1:34s-37s.
150. Johansson ML, Hagg S, Wallerstedt SM. Impact of information letters on the reporting rate of adverse drug reactions and the quality of the reports: a randomized controlled study. *BMC Clin Pharmacol* 2011;11:14.
151. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *Jama* 1999;282(3):267-70.
152. Haramburu F, Begaud B, Moride Y. Temporal trends in spontaneous reporting of unlabelled adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44(3):299-301.
153. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Begaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43(2):177-81.
154. Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf* 2007;30(10):891-8.
155. Pariente A, Daveluy A, Laribiere-Benard A, Miremont-Salame G, Begaud B, Moore N. Effect of date of drug marketing on disproportionality measures in pharmacovigilance: the example of suicide with SSRIs using data from the UK MHRA. *Drug Saf* 2009;32(5):441-7.
156. Tavassoli N, Montastruc JL. Is there any relationship between actual benefit and added value of drugs and pharmacovigilance alerts? *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(1):124-5.
157. Karch FE, Smith CL, Kerzner B, Mazzullo JM, Weintraub M, Lasagna L. Adverse drug reactions-a matter of opinion. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19(5 Pt 1):489-92.
158. Choquet-Kastylevsky G, Vial T, Santolaria N, Nageotte A, Faure M, Claudy A, et al. [Cutaneous adverse drug reactions: enhanced imputation score by skin testing]. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128(4):507-11.
159. Tchen T, Reguiat Z, Vitry F, Arnoult E, Grange A, Florent G, et al. Usefulness of skin testing in cutaneous drug eruptions in routine practice. *Contact Dermatitis* 2009;61(3):138-44.
160. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, de Blic J, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007;62(1):42-6.
161. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140(12):1001-6.
162. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Laroche D, Clement O. [Immediate allergy to iodinated contrast agents and prevention of reactions]. *Rev Med Interne* 2009;30(10):872-81.
163. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;65(3):327-32.
164. Waton J, Pouget-Jasson C, Loos-Ayav C, Trechot P, Bursztejn AC, Schmutz JL, et al. Drug re-challenges in cutaneous adverse drug reactions: information and effectiveness in the long-term management of patients. *Allergy* 2011;66(7):941-7.
165. Bursztejn AC, Rat AC, Trechot P, Cuny JF, Schmutz JL, Barbaud A. Résultats des tests cutanés dans l'exploration des toxidermies. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137(11):688-94.
166. Micu E, Vervloet D, Birnbaum J. Choc anaphylactique à l'Augmentin chez une patiente présentant des tests cutanés et un test de provocation négatifs à l'amoxicilline. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2006;46(1):9-13.
167. Defrance C, Bousquet PJ, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66(11):1410-4.
168. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999;104(4):e45.

169. Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol* 2011;166(1):107-14.
170. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of acute cutaneous drug reactions in a Scandinavian university hospital. *Acta Derm Venereol* 2006;86(6):518-22.
171. Surtees SJ, Stockton MG, Gietzen TW. Allergy to penicillin: fable or fact? *Bmj* 1991;302(6784):1051-2.
172. Demoly P. Allergies aux médicaments des biothérapies : les données épidémiologiques. *Revue Française d'Allergologie* 2009;49(3):264-271.
173. Bavbek S, Aydin O, Ataman S, Cahill K, Castells M. Injection-site reaction to etanercept: role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. *Allergy* 2011;66(9):1256-7.
174. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy* 2009;64(2):234-41.
175. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42(5):612-20.
176. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(3):340-7.
177. Paradis H, Thirion DJG, Bergeron L. Les allergies croisées aux antibiotiques : comment s'y retrouver? *Pharmactuel* 2009;42(1):22-33.
178. Galera C, Kacimi D, Jolivet A, Bousquet PJ, Demoly P. Allergie aux céphalosporines : intérêt des tests cutanés. *Revue Française d'Allergologie* 2010;50(4):398-405.
179. Studer M, Waton J, Bursztejn AC, Aimone-Gastin I, Schmutz JL, Barbaud A. La polysensibilisation médicamenteuse systémique existe-t-elle ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2012;139(5):375-380.
180. Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol Hypersensitivity: Clinical Features, Mechanism and Role of Specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159(1):60-4.
181. Wémeau-Stervinou L, Tercé G, Bailliez C, Wallaert B. L'allergie au paracétamol. *Revue Française d'Allergologie* 2011;51(3):332-335.
182. Chandeclerc ML, Trechot P, Martin S, Weber-Muller F, Schmutz JL, Barbaud A. Cutaneous adverse drug reaction induced by a generic substitute of Zyloric with a residual sensitization to allopurinol. *Allergy* 2006;61(12):1492-3.
183. Benahmed S, Picot MC, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. *Arch Intern Med* 2005;165(13):1500-5.

**ANNEXE 1 : ORGANISATION RECIPROQUE ENTRE
SERVICE DE DERMATOLOGIE DU CHRU ET CRPV
DE LILLE POUR DES CAS D'EFFETS INDESIRABLES
CUTANES MEDICAMENTEUX**

Service de Dermatologie

Service de Pharmacovigilance



**ANNEXE 2: CAS DECLARES PAR LE SERVICE DE
DERMATOLOGIE DU CHRU AU CRPV DE LILLE**

	n° patient	sexe	âge	spécialité	DCI	classe	imputabilité	imputabilité intrinsèque
tests faits	1	F	2	IZILOX	moxifloxacine ceftriaxone	antibiotique antibiotique	C1S2B3 C1S1B3	11 11
	2	F	2	ISOPTINE CRESTOR	vérapamil rosuvastatine	inhibiteur calcique statine	C2S3B3 non codé	13 /
	3	F	14	PERFALGAN PROFENID ZOPHREN ACUPAN DROLEPTAN PROTOXYDE D'AZOTE DIPRIVAN HYPNOVEL KETALAR SUFENTANIL INEXIUM MYOLASTAN MORPHINE LOVENOX	paracétamol kétoprofène ondansétron néfopam dropéridol protoxyde d'azote propofol midazolam kétamine sufentanil ésoméprazole tétrazépam morphine énoxaparine	antalgique antipyrétique antiinflammatoire non stéroïdien antiémétique analgésique antiémétique neuroleptique anesthésique général anesthésique général benzodiazépine anesthésique général analgésique morphinique inhibiteur de la pompe à protons benzodiazépine analgésique morphinique héparine de bas poids moléculaire	C2S1B3 C2S1B3 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2 C2S1B2	11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11
	4	F	1	BREXIN	piroxicam	antiinflammatoire non stéroïdien	C2S3B3	13
	5	F	3	VACCIN ANTITETANIQUE MERIEUX BOOSTRIX TETRA IMOVAX POLIO		vaccin vaccin vaccin	C3S3B2 C3S3B2 non codé	14 14 /
	6	M	1	PERFALGAN	paracétamol	antalgique antipyrétique	C3S3B3	14
	7	F	2	DECAPEPTYL ORGALUTRAN	triptoréline ganirelix	analogue de la GnRH antagoniste de la Gn-RH	C2S1B3 C3S3B3	11 14
	8	M	1	IOMERON	ioméprol	produit de contraste	C2S3B3	13
	9	F	1	SALAZOPYRINE	sulfazaline	antiinflammatoire non stéroïdien	C2S2B3	12
	10	F	1	PYOSTACINE	pristinamycine	antibiotique	C2S3B3	13
	11	M	1	DOLIPRANE	paracétamol	antalgique antipyrétique	C1S1B2	11
	12	F	2		lidocaïne articaïne	anesthésique local anesthésique local	C3S1B3 C3S3B3	13 14
	13	M	1	CLAMOXYL	amoxicilline	antibiotique	C2S3B3	13
	14	F	2	DECAPEPTYL ORGALUTRAN	triptoréline ganirelix	analogue de la GnRH antagoniste de la Gn-RH	C3S3B3 C3S3B3	14 14

tests faits	15	M	1	ZECLAR	clarithromycine	antibiotique	C3S3B3	I4
	16	M	1	LOCOID	hydrocortisone	dermocorticoïde	C2S3B3	I3
	17	F	2	COPEGUS PEGASYS	ribavirine peginterféron a2a	antiviral interféron	C3S3B3 C3S3B3	I4 I4
	18	F	3	COLCHIMAX LUMIRELAX MONOTILDIEM	colchicine, opium, tiémonium méthocarbamol diltiazem	antigoutteux, opioïde, antispasmodique myorelaxant inhibiteur calcique	C2S2B3 C2S2B3 C2S2B3	I2 I2 I2
	19	M	2	PYOSTACINE NIFLURIL	pristinamycine acide niflumique	antibiotique antiinflammatoire non stéroïdien	C2S3B3 non codé	I3 I3
	20	M	1	ACTEMRA	tocilizumab	anticorps monoclonal	C2S1B3	I1
	21	F	2	ACTONEL ACLASTA	risédronate acide zolédronique	biphosphonate biphosphonate	C2S1B2 non codé	I1 I1
tests non faits	22	F	1	PYOSTACINE	pristinamycine	antibiotique	C2S2B3	I2
	23	F	1		paracétamol	antalgique antipyrétique	C2S1B3	I1
	24	F	1	ATARAX	hydroxyzine	anxiolytique	C3S2B3	I3
	25	M	1	BACTRIM	sulfaméthoxazole triméthoprim	antibiotique	C3S2B3	I3
pas de tests prévus	26	F	1	PLAQUENIL	hydroxychloroquine	antirhumatismal antiinflammatoire	C2S1B3	I1
	27	F	1	BACTRIM	sulfaméthoxazole, triméthoprim	antibiotique	C2S2B3	I2
	28	M	1	PLAVIX	clopidogrel	anti thrombotique	C2S2B2	I2
	29	M	1	RAPTIVA	éfalizumab	immunosuppresseur anticorps monoclonal	C2S2B3	I2
	30	M	2	BIOCALYPTOL TROPHIRES	pholcodine camphre, essence d'eucalyptus, ténoate sodique	dérivé morphinique antitussif camphre	C2S2B2 C2S2B1	I2 I2
	31	F	2	PROTELOS ATACAND	ranélate de strontium candésartan cilexetil	médicament pour le traitement des maladies osseuses antagoniste de l'angiotensine II	C2S2B3 C2S2B3	I2 I2
	32	F	1	SALAZOPYRINE	sulfazaline	antiinflammatoire non stéroïdien	C3S2B3	I3
	33	F	1	LAMISIL	terbinafine	antifongique	C2S2B3	I2
	34	F	1	ARIXTRA	fondaparinux	agent antithrombotique	C2S2B3	I2
	35	F	1	ACUPAN	néfopam	analgésique non morphinique	C2S1B3	I1
	36	M	3	PARAPLATINE EMEND ZOPHREN	carboplatine apepritant ondansétron	cytotoxique antiémétique antiémétique	C2S1B3 C1S1B3 C1S1B3	I1 I1 I1
	37	M	1	CERTICAN	évérolimus	cytotoxique	C2S1B2	I1



Université Lille 2
Droit et Santé



Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE Cedex
Tél. 03.20.96.40.40 - Fax 03.20.95.90.09

DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Vu le Décret n° 2012-172 du 03 février 2012 modifié relatif aux études spécialisées du troisième cycle de Pharmacie
Vu la décision du Président de l'Université en date du 14 mai 2012 relative aux délégations de signature :

DECIDE

Article 1er : **Monsieur BAUD'HUIN Luc**

Est autorisé(e) à soutenir son mémoire en vue de l'obtention du D.E.S. de PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES sur le sujet suivant :

PHARMACOVIGILANCE ET CLINIQUE DE TOXIDERMIE : INTERET D'UNE COLLABORATION ACTIVE (à partir de l'étude descriptive de deux populations de patients).

Article 2 : Ce mémoire peut tenir lieu de thèse en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.

Article 3 : La soutenance aura lieu le **Vendredi 21 juin 2013 à 18H15** Salle CAZIN

Article 4 : Le jury est composé ainsi qu'il suit :

Président :

Monsieur le Professeur P. ODOU, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs :

Monsieur le Professeur J. CARON
C.H.R.U. LILLE

Madame le Docteur D. STAUMONT- SALLÉ
C.H.R.U. LILLE

Monsieur le Professeur J. M. CHILLON
C.H.U. AMIENS

Madame le Docteur S. GAUTIER
C.H.R.U. LILLE

Lille, le 27 mai 2013

Le Doyen

L. DUBREUIL

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2012/2013

Nom : BAUD'HUIN
Prénom : Luc

Titre du mémoire / thèse : Pharmacovigilance et clinique de toxidermie : intérêt d'une collaboration active (à partir de l'étude descriptive de deux populations de patients)

Mots-clés : Pharmacovigilance, imputabilité, toxidermie, tests allergologiques

Résumé :

Les réactions cutanées font partie des effets indésirables les plus fréquemment observés après administration d'un traitement médicamenteux. Parmi les effets indésirables cutanés notifiés par les professionnels de santé aux centres de pharmacovigilance, l'imputabilité du médicament, c'est-à-dire la responsabilité du médicament suspecté dans la survenue de l'effet indésirable, est généralement faible, par manque de données exploratoires complémentaires.

Des patients concernés par un effet indésirable cutané sont, dans certains cas, adressés à des services de dermatologie compétents en exploration allergologique, ceci afin d'identifier par des tests et des épreuves de réintroduction orale le ou les médicaments à l'origine de leur toxidermie. Le résultat de ces explorations présente un intérêt majeur dans le cadre de la sécurité d'utilisation du médicament.

Le but de ce travail a consisté à étudier les cas d'effets indésirables cutanés déclarés au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lille sur la période 2008-2009 et à comparer leurs caractéristiques à celles de la population admise sur cette même période dans le service de dermatologie de Lille pour exploration allergologique. La réalisation d'une exploration allergologique en dermatologie permet au service de pharmacovigilance de discriminer les médicaments suspectés dans l'apparition d'un effet indésirable cutané de façon beaucoup plus efficace et donc de fournir un signal d'une meilleure qualité en augmentant l'imputabilité des médicaments.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Pascal Odou CHRU Lille

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur Jacques Caron CHRU Lille
Madame le Docteur Delphine Staumont-Sallé CHRU Lille
Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon CHU Amiens
Madame le Docteur Sophie Gautier CHRU Lille