

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESE 2014 / TOU3 / 2071

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Mathilde GAULTIER

**La pustulose exanthématique aiguë généralisée en
pharmacovigilance**

Le 8 septembre 2014

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Daniel CUSSAC

JURY

Président : Monsieur le Professeur Daniel CUSSAC
1er assesseur : Madame le Docteur Bénédicte CALVET
2ème assesseur : Madame le Docteur Aude GUILLOU

Remerciements

A Monsieur le Professeur CUSSAC, qui me fait l'honneur de diriger ce travail et de présider mon jury de thèse, à qui j'exprime ma profonde gratitude et ma respectueuse considération.

A Madame le Docteur CALVET, à qui j'adresse ma sincère gratitude pour son intérêt envers mon travail et qui me fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse, qu'elle soit assurée de mes plus sincères remerciements.

A Aude, qui a consenti à être membre de mon jury de thèse, reçois ma plus sincère et profonde reconnaissance et sois assurée de l'honneur que tu me fais.

A mes parents, pour m'avoir soutenue tout au long de mes études. Puisse ce travail être le témoignage de la reconnaissance et de l'attachement que je vous porte.

A Antoine, qui par son amour et sa présence, a illuminé ces dernières années.

A Caro, Marlène, Nath, sans vous, ces journées de labeur n'auraient pas eu la même saveur ! Merci pour votre amitié, ces fou-rires quotidiens et tous ces bons moments passés ensemble, ils furent très nombreux et le seront encore à l'avenir, j'en suis persuadée.

A Sabine et Marion, qui ont été une source inépuisable de motivation et d'encouragements pour la rédaction de cette thèse. Merci pour votre soutien, et votre amitié sincère.

A mes amies de lycée Agathe, Alexia, Joanna, Julie D. et Julie M., mes meilleurs complices depuis près de 10 ans. J'espère vous garder encore auprès de moi au moins autant de temps !

A Typhaine et Nolwenn, mes sœurs, je vous dois beaucoup et vous aurez toujours une place importante dans mon cœur.

Table des matières

Introduction.....	11
I La peau : notions fondamentales	12
1) La peau : présentation	12
1. L'hypoderme	12
2. Le derme	12
3. L'épiderme	12
2) Les lésions dermatologiques.....	15
1. Lésions visibles non palpables	15
2. Lésions palpables.....	20
II La Pustulose Exanthématique Aigüe Généralisée	24
1) Epidémiologie	25
2) Description clinique de la pathologie	25
1. Définition.....	25
2. Histopathologie.....	26
3. Délai d'apparition des symptômes	26
4. Signes généraux.....	26
5. Prélèvements et analyses biologiques.....	26
6. Évolution	27
3) Diagnostics différentiels.....	27
1. Le psoriasis pustuleux généralisé de type Von Zumbusch	27
2. La pustulose sous-cornée (maladie de Sneddon-Wilkinson).....	28
3. La vascularite pustuleuse.....	29
4. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse	29
5. Le syndrome de Lyell.....	29
6. Chevauchement de la PEAG avec la Nécrolyse Epidermique Toxique	30
7. La septicémie.....	31
4) Mécanisme de formation des pustules dans la PEAG.....	32
1. La classification de Gell et Coombs	32
2. Reconnaissance de l'antigène médicamenteux par les lymphocytes T	35
3. Rôle des lymphocytes T dans l'apparition des pustules	37
4. Mécanisme de formation des pustules.....	38
5. Chronologie immunitaire détaillée	40
5) Traitements.....	41
1. Traitement symptomatique	41

2.	Anti TNF- α	42
3.	Conclusion.....	42
6)	Etiologies de la PEAG.....	43
1.	Etiologie médicamenteuse : Projet EuroSCAR.....	43
2.	Mercuré.....	51
3.	Morsure d'araignée.....	52
4.	Répliquions virales.....	52
7)	Considérations génétiques.....	54
1.	Antigène Ki-67.....	54
2.	Complexe Majeur d'Histocompatibilité et Human Leucocyte Antigen.....	54
8)	Autres réactions cutanées sévères aux médicaments.....	55
1.	Syndromes de Steven-Johnson et de Lyell.....	55
2.	Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.....	57
3.	L'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé.....	57
III	La pharmacovigilance, le calcul de l'imputabilité et les tests cutanés.....	59
1)	Organisation et réglementation des activités de pharmacovigilance.....	59
1.	La pharmacovigilance en France : définitions, historique et organisation.....	59
2.	La pharmacovigilance à l'échelon international.....	67
2)	Méthodes de calcul de l'imputabilité des éruptions cutanées.....	68
1.	Imputabilité d'un médicament par rapport à un événement indésirable.....	68
2.	Méthodes basées sur le jugement d'un expert.....	70
3.	Les approches dites probabilistes ou bayésiennes.....	71
4.	Les algorithmes.....	72
5.	Quels sont les facteurs nécessitant d'être améliorés ?.....	84
3)	Les tests cutanés.....	85
1.	Utilité des tests cutanés.....	85
2.	Recommandations.....	88
3.	Tests cutanés <i>in vivo</i>	90
4.	Les tests <i>in vitro</i>	96
4)	Conduite à tenir en cas de toxidermie sévère.....	97
IV	Outils spécifiques de pharmacovigilance.....	99
1)	Algorithme ALDEN.....	99
1.	Une nécessité.....	99
2.	Présentation.....	99
3.	Construction.....	101
2)	Adaptation de l'algorithme ALDEN à la PEAG.....	105

1. Construction de l'algorithme	105
2. Algorithme ALDAGEP : Algorithm for Assessment of Drug Causality in Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, sur la base d'ALDEN	110
3. Application d'ALDAGEP	111
4. Discussion.....	132
Conclusion	133
Bibliographie	135

Index des figures

Figure 1 - Les différentes couches de la peau, histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes, Annales de Dermatologie et Vénérologie	12
Figure 2 - Erythème généralisé scarlatiniforme, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France	17
Figure 3 - Angiome plan et télangiectasie, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France ⁶	18
Figure 4 – Purpura, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France ⁶	19
Figure 5 - Pityriasis Versicolor, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU Nord Marseille	20
Figure 6 - Papule dermique œdémateuse et par infiltrat cellulaire, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France ⁶	21
Figure 7 – Vésicules, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France ⁶	22
Figure 8 – Bulles, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France ⁶	23
Figure 9 – Pustules, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France ⁶	23
Figure 10 – 1 : Pustules non folliculeuses disséminées sur peau érythémateuse ; 2 - Erythème du visage, d'après PARADISI A., et al, Clinical Therapeutics, 2008	25
Figure 11 – 1 : Pustules non folliculaires confluentes sur peau érythémateuse ; 2 : Large décollement cutané, d'après COHEN A., et al. International Journal of Dermatology, 2001 ¹⁴	31
Figure 12 – Les concepts d'haptène, prohaptène et d'interaction pharmacologique avec un récepteur immun, d'après PICHLER W.J., Annals of Internal Medicine, 2003 ¹⁸	37
Figure 13 - Formation des pustules dans la PEAG, SCHMID S., KUECHLER, P.C., BRITSCHGI M., et al, American Journal of Pathology 2002 ²⁰	41
Figure 14 - <i>Loxosceles rufescens</i> , NICOLIS I.	52
Figure 15 - Interaction entre le virus et le système immunitaire lors d'une réaction allergique à un médicament, d'après TORRES M.J., MAYORGA C., BLANCA M., Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 2009 ²³	53
Figure 16 - Classification ATC, d'après l'OMS	102

Figure 17 - Distribution des différentes classes du score d'imputabilité des 697 médicaments pris par les 100 patients étudiés, d'après d'après SASSOLAS B., HADDAD C., MOCKENHAUPT M. et al, Clinical Pharmacology & Therapeutics, July 2010 ³	104
Figure 18 - Délai d'apparition entre la première prise médicamenteuse et l'apparition de la PEAG, d'après SIDOROFF A., DUNANT A., VIBOUD C. et al, British Journal of Dermatology, 2007 ²⁸	106
Figure 19 - Celecoxib ; Code ATC: M01AH01 ⁶⁴	112
Figure 20 - Nombreuses pustules non-folliculaires, d'après SHIN H.T., PARK S.W, LEE K.T et al., Annals of Dermatology, 2011 ⁶³	112
Figure 21 - Réaction vésiculaire forte au celecoxib dilué à 5% dans le sérum physiologique après 48 heures, d'après SHIN H.T., PARK S.W, LEE K.T et al., Annals of Dermatology, 2011 ⁶²	113
Figure 22 - Hydroxychloroquine ; Code ATC P01 BA02 ⁶⁵	121
Figure 23 - Nombreuses pustules érythémateuses afolliculaires sur le visage (A), le tronc (B) et les bras (C), d'après PARK J., YUN S., LEE J. et al., Annals of Dermatology, 2010 ⁶⁶	122
Figure 24 - Cinétique de prise des médicaments	129

Index des tableaux

Tableau 1 - Différenciation du psoriasis pustuleux et de la PEAG, d'après SIDOROFF A., HALEVY S., BAVINCK J.N.B. et al., Journal of Cutaneous Pathology, 2001 ⁹	28
Tableau 2 - Caractéristiques cliniques du syndrome de Stevens-Johnson et Lyell et la PEAG, d'après LECLAIR M.A., MAYNARD B., SAINT-PIERRE C., Canadian Medical Association Journal, (2009) ¹³	30
Tableau 3 - Nouvelle classification de Gell et Coombs de l'hypersensibilité médiée par les anticorps (type I à III) et médiée par les lymphocytes T (type IVa à IVd), d'après PICHLER WJ. ; Basel Karger, 2007 ¹⁶	34
Tableau 4 - Notation de la validation des cas de PEAG de l'étude EuroSCAR d'après SIDOROFF A., HALEVY S., BAVINCK J.N.B. et al., Journal of Cutaneous Pathology, 2001 ⁹	45
Tableau 5 - Médicaments fortement associés avec la survenue de PEAG d'après SIDOROFF A., DUNANT A., VIBOUD C. et all, British Journal of Dermatology, 2007 ²⁸	48
Tableau 6 - Autres médicaments, dont l'association avec la survenue de PEAG est moins forte, d'après SIDOROFF A., DUNANT A., VIBOUD C. et all, British Journal of Dermatology, 2007 ²⁸	48
Tableau 7 - Médicaments largement utilisés, ou connus pour être responsable de la survenue de syndrome de Stevens-Johnson et Lyell sans association significative avec la PEAG, d'après SIDOROFF A., DUNANT A., VIBOUD C. et all, British Journal of Dermatology, 2007 ²⁸	49
Tableau 8 - PEAG et Psoriasis pustuleux, d'après SIDOROFF A., DUNANT A., VIBOUD C. et all, British Journal of Dermatology, 2007 ²⁸	50
Tableau 9 - Historique de la pharmacovigilance en terme d'évènements sentinelles, d'après SCURTI V., ROMERO M. and TOGNONI G. ; European Journal of Clinical Pharmacology, 2012 ³⁹	60
Tableau 10 - Table de décision combinant les critères chronologiques (C), d'après BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J. et al; Thérapie, 1985 ⁴²	74
Tableau 11 - Table de décision combinant les différents critères sémiologiques (S), d'après BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J. et al; Thérapie, 1985 ⁴²	75
Tableau 12 - Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I), d'après BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J. et al; Thérapie, 1985 ⁴²	76

Tableau 13 – Délai entre la première prise de médicament et le début de la toxidermie en l'absence d'antécédents identiques, d'après la boîte à outils du Dermatologue, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2003 ⁴⁷	77
Tableau 14 - Table de décision des critères chronologiques, d'après ARIMONE Y., BIDAULT I., DUTERTRE J.P., et al. ; Thérapie, 2011 ⁴⁸	80
Tableau 15 - Table de décision des critères sémiologiques, d'après ARIMONE Y., BIDAULT I., DUTERTRE J.P., et al. ; Thérapie, 2011 ⁴⁸	81
Tableau 16 - Score d'imputabilité intrinsèque, d'après ARIMONE Y., BIDAULT I., DUTERTRE J.P., et al. ; Thérapie, 2011 ⁴⁸	82
Tableau 17 - Questionnaire de Naranjo, d'après HOLLOWAY K, GREEN T., World Health Organisation WHO/EDM/PAR, 2004 ⁴⁹	83
Tableau 18 - Résultats du questionnaire de Naranjo, d'après HOLLOWAY K, GREEN T., World Health Organisation WHO/EDM/PAR, 2004 ⁴⁹	84
Tableau 19 - Score d'imputabilité maximal ante et post tests cutanés, d'après TCHEN T., REGUIAÏ Z., VITRY F. et al, Contact Dermatitis, 2009 ⁵¹	87
Tableau 20 - Augmentation du score maximal d'imputabilité en fonction du type d'éruption médicamenteuse d'après TCHEN T., REGUIAÏ Z., VITRY F. et al, Contact Dermatitis, 2009 ⁵¹	88
Tableau 21 - Utilité du test épicutané selon le type de toxidermie d'après SASSEVILLE D., Dermatologie conférences scientifiques, 2002 ⁵²	90
Tableau 22 - Utilité du test épicutané selon le médicament responsable, d'après SASSEVILLE D., Dermatologie conférences scientifiques, 2002 ⁵³	91
Tableau 23 - Algorithme ALDEN, d'après SASSOLAS B., HADDAD C., MOCKENHAUPT M. et al, Clinical Pharmacology & Therapeutics, July 2010 ³	100
Tableau 24 - Algorithm for Assessment of Drug Causality in Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, sur la base d'ALDEN	110
Tableau 25 - Score d'imputabilité avec la réactualisation de la méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments	130
Tableau 26 - Score d'imputabilité avec ALDAGEP	130
Tableau 27 - Comparaison des scores d'imputabilité	131

Abréviations

ALDAGEP	Algorithm for Assessment of Drug Causality in Acute Generalized Exanthematous Pustulosis
ALDEN	Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
CD	Cluster de différenciation
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DGOS	Direction Générale de l'Offre des Soins
DGS	Direction Générale de la Santé
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EBV	Epstein-Barr Virus
EMA	European Medicines Agency
GBFDE	Generalized Bullous Fixed Drug Eruption
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HHV	Human Herpes Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leucocyte Antigen
IC	Intervalle de confiance
IFN	Interféron
IL	Interleukine
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LLT	Lymphocytes Transformation Test
LTh	Lymphocyte T Helper
NET	Nécrolyse Epidermique Toxique
NIR	Non Immediate Allergic Reactions
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds ratio
PEAG	Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSMF	Pharmacovigilance System Master File
PSUR	Periodic Safety Update Report
RANTES	Regulated Upon Activation Normal T Cell Expressed and Secreted
SCAR	Severe Cutaneous Adverse Reactions
SJS	Stevens-Johnson Syndrome
SL	Syndrome de Lyell
SNIP	Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique
TCR	T Cell Receptor
TNF	Tumor Necrosis Factor

Introduction

Le spectre des réactions cutanées induites par le médicament et étiquetées sévères comprend non seulement le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell mais aussi les éruptions bulleuses généralisées pigmentées fixes, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Ces réactions diffèrent autant dans la présentation clinique que dans le pronostic, les agents étiologiques et la thérapeutique¹.

Avant 1980, la pustulose exanthématique aiguë généralisée n'était pas considérée en tant qu'entité indépendante, mais comme une manifestation du psoriasis, appelée psoriasis pustuleux. En 1968, Baker et Ryan décrivirent 104 cas de psoriasis pustuleux, dans lesquels 5 cas étaient des psoriasis pustuleux exanthématiques chez des patients n'ayant aucun antécédent de psoriasis, ayant eu une éruption aiguë et sans réapparition ultérieure, suggérant un rôle pathogène d'un médicament ou d'une infection.

En 1980 enfin, le dermatologue Français Claire Beylot introduisit le terme de *pustulose exanthématique aiguë généralisée*, dite PEAG. Cette maladie a été décrite pour la première fois par Jean-Claude Roujeau en 1991, confirmant l'indépendance de cette entité clinique, clarifiant sa relation avec le psoriasis pustuleux et décrivant le rôle des médicaments dans sa pathogenèse².

En termes de pharmacovigilance, cette pathologie méconnue souffre de sous-déclaration, et les outils de calcul d'imputabilité disponibles ne sont pas forcément les plus adaptés pour évaluer le lien de causalité du couple médicament-effet indésirable.

Dans un contexte d'intensification et de généralisation des questions de pharmacovigilance et à titre expérimental, un algorithme de calcul d'imputabilité dans le cadre de la PEAG a été proposé sur la base de l'algorithme ALDEN (*Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*), dédié au syndrome de Stevens-Johnson et à la nécrolyse toxique épidermique, dite NET³.

En effet, bien que rare, la PEAG reste un événement de grand intérêt dans le domaine de la sécurité thérapeutique et de la réévaluation du rapport bénéfice-risque du médicament, comme tout événement cutané grave.

I La peau : notions fondamentales

1) La peau : présentation

La peau est constituée de trois couches se superposant de la profondeur du corps vers sa surface : l'hypoderme, le derme et l'épiderme⁴.

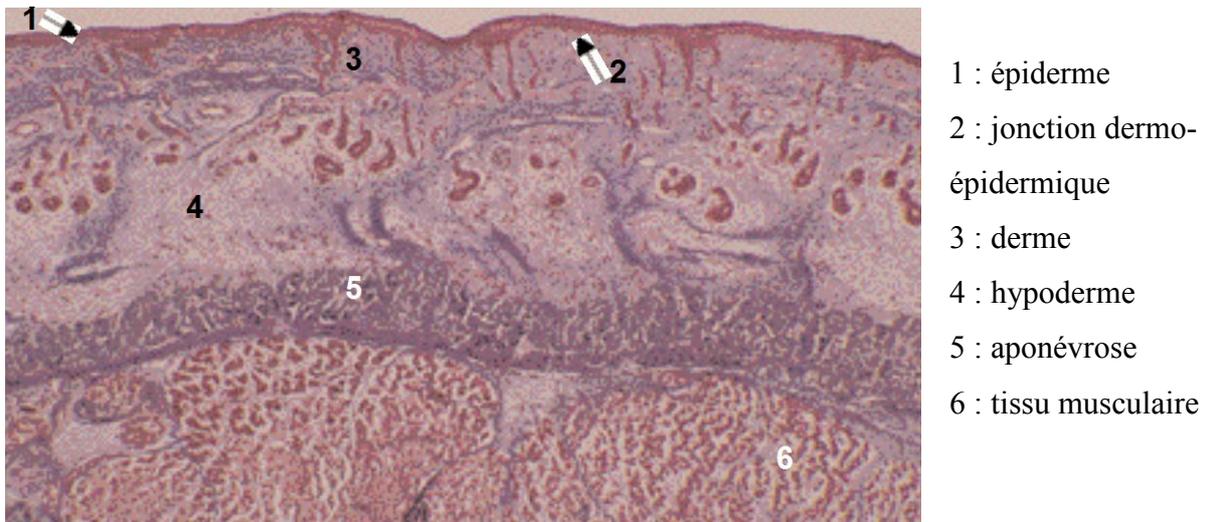


Figure 1 - Les différentes couches de la peau, histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes, *Annales de Dermatologie et Vénérologie*⁵

1. L'hypoderme

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux.

2. Le derme

Le derme est un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et dense en profondeur. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles, ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme et plongeant dans le derme.

3. L'épiderme

Il s'agit de la couche la plus superficielle de la peau. Constituée d'un épithélium pavimenteux stratifié et kératinisé, on y retrouve quatre populations cellulaires différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. L'épiderme ne contient ni vaisseaux sanguins, ni vaisseaux lymphatiques, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

3.1 Les kératinocytes

Les molécules des filaments intermédiaires des kératinocytes sont des kératines (appelées aussi cytokératines ou alpha-kératines). On recense une vingtaine de kératines différentes chez l'Homme. Certaines sont dures, et spécifiquement retrouvées dans les ongles et les cheveux. L'assemblage des kératines se fait par hétérodimères. Une fois plusieurs hétérodimères formés, ils se polymérisent pour former des filaments intermédiaires.

Dans la cellule, les filaments de kératines sont attachés aux desmosomes et aux hémidesmosomes. Le contact entre les filaments intermédiaires des cellules adjacentes se fait par l'intermédiaire de ces desmosomes, assurant la cohésion intercellulaire.

Les kératinocytes évoluent constamment au sein des couches cutanées. Cette évolution se fait de la profondeur vers la surface, ce qui permet sur une coupe d'épiderme de distinguer quatre couches superposées de la profondeur vers la surface : la couche germinative, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée.

a. La couche germinative

Cette couche assure le renouvellement de l'épiderme par le biais des mitoses de ses cellules. Elle est composée de cellules dites « cubiques ou prismatiques », qui contiennent de multiples grains de mélanine phagocytés qui confèrent à l'épiderme son rôle de protection vis-à-vis de la lumière et aux kératinocytes leur rôle de régulation de la pigmentation cutanée.

b. La couche épineuse

La couche épineuse ou couche spinieuse est constituée de cellules légèrement aplaties mais dont le noyau, les desmosomes et les organites cytoplasmiques sont intacts. Les filaments intermédiaires de kératine sont ici groupés en faisceaux denses.

c. La couche granuleuse

Dans cette couche, la cellule est très aplatie, le noyau commence à dégénérer et de manière caractéristique apparaissent des grains de kératohyaline et des kératinosomes (ou corps d'Oadland) au sein des trousseaux de filaments de kératine.

Les grains de kératohyaline contiennent de la profilagrine, qui une fois dans la couche cornée se transforme en filagrine qui constituera la matrice du cytoplasme de cornéocytes.

Les corps d'Oadland quant à eux sont de petits organites ovalaires entourés d'une membrane et présentant un aspect lamellaire ou strié périodique. Ils synthétisent dans les cellules de la couche granuleuse le ciment intercellulaire déversé par exocytose dans les espaces

intercellulaires de la couche cornée. Ce ciment est constitué de phospholipides et glycolipides qui se transforment par la suite en céramides, cholestérol et acides gras libres.

d. La couche cornée

Le kératinocyte, devenu cornéocyte, est ici complètement aplati. Les organites cytoplasmiques ainsi que le noyau ont complètement disparu, et le cytoplasme de ces cellules est rempli de trousseaux fibrillaires formés à partir des filaments de kératines et des grains de kératohyaline. Les membranes plasmiques sont denses et épaisses, et les cornéodesmosomes se retrouvent profondément modifiés.

En surface de la couche cornée, les cornéocytes se détachent de l'épiderme, correspondant à la desquamation cutanée. Cette desquamation est due à la lyse du ciment intercellulaire et des cornéodesmosomes par la stéroïde-sulfatase, une enzyme sécrétée par les kératinosomes.

3.2 Les mélanocytes

Dans l'épiderme, les mélanocytes se retrouvent principalement dans la couche basale. Ils ont un aspect étoilé, et leurs prolongements cytoplasmiques s'insinuent entre les kératinocytes. Ils sont dépourvus de systèmes de jonction intercellulaire avec les cellules voisines. La synthèse de la mélanine par les mélanocytes est soumise à des régulations complexes, en particulier par des hormones et des cytokines (Alpha-MSH, FGF basique, HGF, Insuline) ainsi que par certaines prostaglandines. Elle confère à la peau et aux phanères leur couleur.

3.3 Les cellules de Langerhans

Ces cellules font partie du groupe des cellules dendritiques. Elles dérivent des cellules souches hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse, et sont présentes dans tous les épithéliums pavimenteux stratifiés des mammifères.

Les cellules de Langerhans initient et propagent les réponses immunes dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau. Elles sont capables d'ingérer des particules étrangères, notamment des micro-organismes. Après avoir capté l'antigène, les cellules de Langerhans quittent l'épiderme et rejoignent les ganglions lymphatiques satellites où elles présentent les déterminants antigéniques aux lymphocytes T.

3.4 Les cellules de Merkel

Dispersées dans la couche germinative, entre les kératinocytes basaux et au contact d'une terminaison nerveuse libre, ce sont des cellules neuroendocrines qui expriment des marqueurs neuronaux et épithéliaux ainsi que des mécanorécepteurs qui auraient également des

fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses de l'épiderme et sur les annexes cutanées.

2) Les lésions dermatologiques

Les lésions dermatologiques sont le plus souvent classées en lésions primitives et secondaires. Le caractère palpable et/ou visible d'une lésion, ainsi que l'altération de la surface et la consistance de la peau sont des caractéristiques descriptives des lésions.

De plus, la précision de ces caractéristiques peut amener à prévoir en partie les modifications histologiques sous-jacentes à la lésion décrite. Ainsi, une surface cutanée normale signe l'absence de lésion de l'épiderme, signifiant que le processus pathologique a lieu dans le derme ou l'hypoderme.

On peut observer diverses modifications de la peau. En effet, elle peut être :

- Epaissie (kératose).
- Amincie (atrophie épidermique ou dermo-épidermique).
- Absente par perte de substance (érosion, fissure, altération).
- Modifiée et/ou remplacée par un élément habituellement absent (squames, nécrose, croûtes).

Cliniquement, une altération de la surface cutanée peut se traduire par une peau rugueuse, suintante, transparente ou dont le micro relief n'est plus visible.

Ainsi, dès qu'une lésion est palpable, il est nécessaire de déterminer si cette dernière est palpable en soi, ou si elle l'est par le fait d'une altération de la surface cutanée, ou pour ces deux raisons confondues.

1. Lésions visibles non palpables

Les macules sont des lésions primitives uniquement visibles. Ce sont des tâches dyschromiques, sans relief ni infiltration. Elles peuvent être colorées (macules rouges ou pigmentées) ou décolorées (hypochromies, achromies).

1.1 Les macules rouges

Très fréquentes, elles se différencient par le comportement à la vitropression :

- L'érythème cède à la vitropression.
- Les macules vasculaires s'effacent en partie à la vitropression
- Le purpura ne cède pas à la vitropression.

a. L'érythème

Il s'agit d'une macule rouge vif, disparaissant complètement à la vitropression. Elle correspond à une congestion des vaisseaux du derme superficiel. La pression exercée sur la peau chasse le sang.

L'érythème est qualifié d'actif lorsqu'il est rouge vif et congestif, dû à une vasodilatation artériolo-capillaire. Fréquemment rencontré, il peut être intense ou au contraire pâle.

L'érythème peut être considéré comme maladie, ou bien comme symptôme, selon s'il est la seule lésion observée sur le patient, ou au contraire s'il est associé à d'autres lésions. Il est partie prenante de tous les états inflammatoires cutanés et appartient au tableau de nombreuses affections dermatologiques. Quand d'autres lésions plus discriminantes sont associées telles que les bulles, les vésicules et les papules, l'érythème passe alors au second plan.

S'il est considéré comme maladie, c'est le plus souvent une éruption brève, ne dépassant pas 10 jours. Fréquemment associé avec des lésions papuleuses, il est alors appelé exanthème maculo-papuleux, retrouvé dans certaines toxidermies. Une desquamation peut être observée à la fin de l'éruption.

L'érythème en tant que maladie peut être très localisé, comme dans le cadre de brûlures du premier degré, régional ou encore généralisé.

i Les érythèmes généralisés

Ce sont les plus fréquents, et on en retrouve majoritairement 3 types, qui font référence à 3 pathologies particulières :

- Type scarlatiniforme : rouge vif, il est constitué de grands placards continus sans intervalles de peau saine.
- Type morbiliforme : formé d'éléments de petite taille (<1 cm de diamètre), il laisse entrevoir des intervalles de peau saine.
- Type roséoliforme : fait de tâches roses mal délimitées, il comprend lui aussi des intervalles de peau saine.

Quel qu'en soit le type, les érythèmes généralisés correspondent uniquement à deux grandes étiologies : virale et médicamenteuse.



Figure 2 - Erythème généralisé scarlatiniforme, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France⁶

En fonction du contexte épidémique, de la notion de contagiosité, de fièvre, de syndrome grippal ou d'existence d'énanthème^a, on considèrera de près l'étiologie virale de l'exanthème généralisé.

A contrario, un prurit, une éruption polymorphique associée à une éosinophilie sanguine et à la notion de prise médicamenteuse récente feront de l'étiologie médicamenteuse une cause probable de l'érythème généralisé.

Néanmoins, il convient d'être particulièrement prudent sur le diagnostic d'érythème généralisé, qui ne doit pas être confondu avec une possible érythrodermie, un syndrome grave dont les étiologies sont multiples (psoriasis, lymphome cutané, eczéma...).

Toutefois, l'érythrodermie donne un tableau d'érythème généralisé particulier, recensant un érythème rouge vif ainsi qu'une infiltration fréquente, visible et palpable due à un œdème cutané profond. A ces signes cutanés s'associent une desquamation persistante, des troubles des phanères (épaississement des ongles), de la fièvre avec altération de l'état général ainsi que des adénopathies superficielles. Enfin, l'éruption cutanée dépasse plusieurs semaines dans l'érythrodermie, contrairement à l'érythème généralisé à résolution plus rapide.

^a Eruption affectant les muqueuses externes.

ii Les érythèmes régionaux

Ils peuvent perdurer pendant plusieurs semaines. On retrouve majoritairement deux types d'érythèmes régionaux :

- Les érythèmes photodistribués, correspondant aux régions découvertes, qui font évoquer le rôle de l'exposition solaire dans la survenue de l'éruption.
- Les érythèmes dits « intertrigo » localisés aux grands plis cutanés (plis inguinaux, axillaires, sous-mammaires et inter fessiers).

b. Les macules vasculaires

Il s'agit ici de macules disparaissant à la vitropression et correspondant à une dilatation vasculaire anormale par sa taille et sa permanence, et/ou à un certain excès du nombre de capillaires dermiques. La télangiectasie et l'angiome plan sont les deux grands exemples de ce type de lésions cutanées.

La télangiectasie est une macule vasculaire rouge formant un trait fin, tortueux, souvent en arborisation. Elle est le plus souvent retrouvée sur le visage, formant la couperose.

L'angiome plan, quant à lui, est une lésion congénitale de taille variable, et donnant des plaques rouges-violacées aux limites nettes, fixes et chroniques, tout au long de la vie.



Figure 3 - Angiome plan et télangiectasie, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France⁶

c. Le purpura

Il s'agit ici d'une extravasation de globules rouges dans le derme, par le biais d'une inflammation de la paroi vasculaire (vascularite) ou d'une anomalie du sang, en particulier des plaquettes (thrombopénies, thrombopathies).

Ne s'effaçant pas à la vitropression, le purpura est une tache rouge sombre qui évolue en quelques jours selon les teintes de la biligénèse^b. Elle siège préférentiellement aux régions déclives comme les extrémités inférieures, où l'hyperpression veineuse est maximale.

On retrouve quatre formes sémiologiques majeures :

- Le purpura pétéchiial, aux petites taches d'un ou deux millimètres de diamètre, souvent nombreuses.
- Le purpura en vibices, aux traînées linéaires, déclenchées par la friction ou la striction cutanée.
- Le purpura ecchymotique, correspondant à un placard de taille variable
- Le purpura nécrotique, témoignant d'une atteinte profonde, traduisant une thrombose de mécanisme variable.

Associé à un syndrome septique, le purpura aigu doit immédiatement faire évoquer un *purpura fulminans* et imposer la réalisation d'une numération de formule sanguine à la recherche d'une thrombopénie.



Figure 4 – Purpura, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France⁶

1.2 Les macules pigmentaires

Dues à l'accumulation de pigment (le plus souvent la mélanine) dans l'épiderme ou le derme, la pigmentation peut aller du marron clair au noir, avec parfois un aspect gris bleuté (tâche mongolique du nourrisson).

Elles peuvent être localisées (masque de grossesse) ou généralisées (mélano-dermie de la maladie d'Addison).

Lorsque le pigment qui s'accumule est non mélanique, il est le plus souvent métallique : fer dans l'hémochromatose, argent dans l'argyrie.

^b Le sang passe du rouge au bleu, puis au jaune.

1.3 Les macules achromiques

L'absence ou la diminution des mélanocytes dans l'épiderme, et/ou la diminution de sécrétion de ces derniers amènent à la présence de taches claires de taille et de forme variables. Appliqué au cuir chevelu, on retrouve respectivement la poliose (mèche blanche) ou la canitie (blanchiment des cheveux).

Ces hypochromies peuvent être primitives, acquises ou héréditaires, diffuses (albinisme) ou localisées (sclérose tubéreuse de Bourneville), ou bien secondaires (pityriasis versicolor).

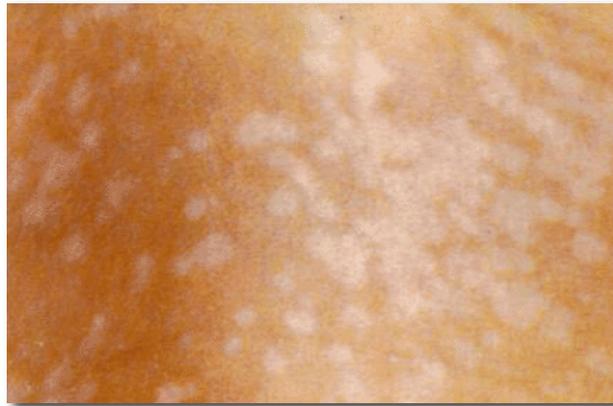


Figure 5 - Pityriasis Versicolor, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU Nord Marseille⁷

2. Lésions palpables

2.1 Lésions à contenu solide

a. Papules

Les lésions papulaires correspondent à une élevation saillante non indurée, solide, bien circonscrite et de petite dimension (diamètre < 1 cm). Son relief superficiel est bien perçu à la palpation.

i Papule dermique

La papule épidermique est due à une hyperplasie de l'épiderme, correspondant histologiquement à une acanthose^c. Elle est de taille variable, sèche et kératosique.

La papule dermique, quant à elle, est due à une augmentation circonscrite de la masse.

^c Epaissement de la couche de Malpighi de l'épiderme.

On distingue, selon la nature des modifications du derme :

- La papule dermique œdémateuse rose pâle, élastique, réductible à la pression (temporellement et partiellement) est souvent associée à un prurit. Si l'œdème est profond, elle peut entraîner une déformation visible (œdème de Quincke).
- La papule dermique par infiltrat cellulaire est de nature inflammatoire ou purpurique. Elle est non réductible à la pression, et peut durer plusieurs semaines, voire plus longtemps encore.
- La papule dermique dysmétabolique correspond à une surcharge du derme d'un matériel amorphe. D'évolution chronique, elles sont asymptomatiques.



Figure 6 - Papule dermique œdémateuse et par infiltrat cellulaire, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France⁶

ii Papule folliculaire

La papule folliculaire correspond à une atteinte du follicule pileux. Epidermique, elle est acuminée, dure, centrée par l'orifice folliculaire. Dermique, elle est plus arrondie et peut être responsable d'alopecie secondaire.

iii Papule miliaire

La papule miliaire est rare et est due à l'atteinte des glandes et canaux sudoraux.

b. Plaques

Dans le cas d'une papule particulièrement étendue, on parle alors de plaque. Cette plaque peut résulter de la confluence de petites papules, ou se constituer d'emblée.

2.2 Lésions à contenu liquide

a. Vésicules

Résultant majoritairement d'un œdème intercellulaire marqué (spongieuse) dans le cas de l'eczéma ou d'une nécrose kératinocytaire dans l'herpès, la varicelle ou le zona, les vésicules sont des lésions translucides de petite taille (1 à 2 mm de diamètre) hémisphériques, acuminées ou ombiliquées, contenant une sérosité claire.

Elles peuvent être situées en peau saine (cas de la varicelle) ou en peau érythémateuse (cas de l'eczéma).

La vésicule est une lésion fragile et transitoire, qui évolue en quelques heures à quelques jours vers :

- la rupture : laissant s'écouler une sérosité claire et laissant place à une érosion suintante, puis à une croûte.
- la coalescence : réalisant des bulles.
- la pustulisation : le contenu liquidien se trouble, donnant du pus.



Figure 7 – Vésicules, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France⁶

b. Bulles

Ces lésions en relief de grande taille (5 mm à plusieurs cm) contiennent un liquide qui peut être clair, jaunâtre ou hémorragique. Comme les vésicules, elles peuvent siéger en peau saine ou érythémateuse, ou encore sur les muqueuses externes. Ce sont elles-aussi des lésions fragiles et transitoires qui évoluent vers la rupture ou la pustulisation.



Figure 8 – Bulles, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France⁶

c. Pustules

Dues à un afflux de polynucléaires neutrophiles dans l'épiderme ou les follicules pilo-sébacés, elles sont de couleur blanche ou jaunâtre, contenant une sérosité louche ou du pus franc. Elles peuvent survenir par transformation secondaire pustuleuse de vésicules ou de bulles. Fragiles et transitoires, elles donnent secondairement des érosions et des croûtes.

Les pustules peuvent être :

- folliculaires : acuminées, centrées par un poil, de siège intra-épidermique ou dermique, le plus souvent liées à une infection d'un ou plusieurs follicules pilo-sébacés (exemple : folliculite bactérienne) ; les pustules fermées se prêtent bien au prélèvement bactériologique, qui sera réalisé avec une pipette stérile ;
- non folliculaires : intra-épidermiques, assez planes, superficielles, d'un blanc laiteux, coalescentes et le plus souvent amicrobiennes (exemple : psoriasis pustuleux, maladie de Behçet) ; leur siège est intra-épidermique ; en cas de bulle de grande taille, le pus peut parfois décanter pour former un hypopion.



Figure 9 – Pustules, Sémiologie dermatologique, Clinique Dermatologique CHU Nantes, France⁶

II La Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée

La Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée, dite PEAG, est une réaction indésirable et imprévisible à la prise d'un médicament, sans lien avec son mécanisme d'action. Elle constitue une urgence dermatologique, nécessitant une intervention thérapeutique sans délai, la précocité de la prise en charge étant un élément essentiel du pronostic. Néanmoins, pour le patient, la notion d'urgence ne se limite pas au caractère aigu ou rapidement évolutif d'une pathologie dermatologique, ces affections s'accompagnant le plus souvent d'un inconfort nociceptif considérable.

Dermatose rare à l'individualisation récente, elle a été décrite pour la première fois en 1980 par un dermatologue Français, le Docteur Claire Beylot². Elle appartient à la catégorie des réactions allergiques non immédiates (*NonImmediate Allergic Reactions* ou NIRs) aux médicaments, au même titre que l'exanthème maculopapuleux, l'hypersensibilité médicamenteuse avec réaction systémique, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose toxique épidermique.

Selon le dictionnaire médical Dorland's®, l'hypersensibilité est un état de réactivité altérée dans lequel le corps réagit par une réponse immune exagérée à une substance étrangère. Cette définition sous-entend une prédisposition immunologique inattendue propre à l'individu.

Une grande majorité d'évènements indésirables survenant suite à une prise médicamenteuse ne constitue pas une réaction d'hypersensibilité⁸. C'est le cas des réactions d'altération du système nerveux central (maux de tête, somnolence, convulsions), d'une majorité des symptômes gastro-intestinaux comme la diarrhée post-antibiotique, ou les saignements gastriques post anti-inflammatoires non stéroïdiens.

De même, les atteintes cutanées liées au médicament ne sont pas exclusivement des réactions immunologiques, comme les lipodystrophies liées aux antirétroviraux ou encore les dommages cutanés liés aux corticostéroïdes. Néanmoins, il a été prouvé que la plupart des éruptions cutanées sévères étaient d'origine immunologique⁸.

1) Epidémiologie

Relativement rare, l'incidence de cette dermatose est de 1 à 5 par million et par an, avec une distribution égale dans les deux sexes⁹.

2) Description clinique de la pathologie

1. Définition

La PEAG peut survenir à tout âge, bien que son apparition chez les enfants soit atypique⁹.

L'atteinte cutanée se caractérise par la survenue brutale d'un érythème en nappe œdémateux diffus, rapidement (en quelques heures ou jours) recouvert d'un semis d'innombrables pustules de moins de 5mm de diamètre, non folliculaires, stériles et superficielles prédominant sur le tronc et les plis axillaires et inguinaux.

Elle commence le plus souvent sur le visage ou dans les plis, et se généralise par la suite en seulement quelques heures. Des cocardes atypiques, des vésicules, des bulles tendus par l'œdème peuvent apparaître. Un œdème du visage peut être présent. Les lésions muqueuses, quant à elles, apparaissent dans 20% des cas² et se limitent le plus souvent à de légères érosions buccales et de la langue⁹. L'éruption s'accompagne de sensation de brûlures et de prurit.

1



2



Figure 10 – 1 : Pustules non folliculeuses disséminées sur peau érythémateuse ; 2 - Erythème du visage, d'après PARADISI A., et al, Clinical Therapeutics, 2008¹⁰

2. Histopathologie

L'examen histopathologique des lésions met en évidence des pustules intraépidermiques et/ou sous-cornéennes, souvent multiloculaires et spongiformes, associées à un œdème de la papille dermique avec un infiltrat à polynucléaires neutrophiles et, de manière moins constante, à polynucléaires éosinophiles (un tiers des patients)⁹. A ce tableau peut venir se rajouter une dégénération hydropique^d des kératinocytes de l'épiderme et/ou une vascularite.

3. Délai d'apparition des symptômes

Le délai de survenue entre la prise du médicament responsable et le début de l'éruption est bref (quelques heures à jours) ou plus long (15 à 21 jours). Cette variation de délais s'explique probablement par une sensibilisation préalable (en cas d'un délai court) ou non.

4. Signes généraux

La fièvre est constatée et élevée la plupart du temps : 39 à 40°C, associée à des frissons et à une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (aux environs de 7 G/L). L'atteinte extra cutanée est secondaire à la défaillance de la barrière cutanée entraînant une insuffisance rénale fonctionnelle transitoire par déshydratation, une hypo albuminémie et des adénopathies périphériques.

Le risque d'infection à départ cutané existe, mais il est nettement moindre que dans le syndrome de Lyell.

La survenue d'une atteinte viscérale est possible, mais plutôt rare. En effet, on peut observer une atteinte de la biologie hépatique modérée via une légère augmentation des transaminases, et des adénopathies périphériques. Néanmoins, une étude portant sur 58 patients a retrouvé une atteinte systémique chez 17.2% des patients, localisée au niveau du foie, des poumons, des reins et de la moelle épinière¹¹.

5. Prélèvements et analyses biologiques

Les polynucléaires neutrophiles sont retrouvés élevés dans plus de 90% des cas de PEAG (PNN > 7.10⁹/L). Dans 30% des cas, on retrouve aussi une éosinophilie modérée. La fonction rénale se retrouve légèrement diminuée, avec une clairance à la créatinine inférieure à 60 mL/min dans 30% des cas.

Les enzymes hépatiques sont le plus souvent normales.

^d Accumulation de sérosité, d'origine non inflammatoire, dans une cavité naturelle du corps ou dans le tissu cellulaire.

On peut également noter une hypercalcémie et une légère augmentation des aminotransférases (inférieure à deux fois la normale).

6. Évolution

La guérison survient assez rapidement (1 à 2 semaines en moyenne) à l'arrêt du médicament, sans traitement spécifique, au prix d'une desquamation superficielle.

Le pronostic global de cette toxidermie est bon, bien qu'une fièvre élevée ou la surinfection de lésions cutanées puisse conduire à une mise en danger du pronostic vital chez des patients âgés ou à l'état général déjà altéré. Enfin, la mortalité est de moins de 5%⁹.

3) Diagnostics différentiels

Il existe un large éventail de réactions cutanées pouvant entraîner l'apparition de pustules. La plupart d'entre elles peuvent être facilement distinguées de la PEAG. En effet, les éruptions folliculaires comme les folliculites bactériennes, les furonculoses, l'acné, les dermatites de contact localisées pustuleuses, les infections dermatophytes, l'impétigo et bien d'autres possèdent des caractéristiques qui leur permettent d'être plus ou moins aisément différenciées d'un cas de PEAG. Une biopsie cutanée est recommandée afin d'exclure du diagnostic d'autres dermatoses pustuleuses.

Néanmoins, il peut-être plus délicat de distinguer certaines affections cutanées d'une PEAG, de manière clinique ou même conceptuelle.

1. Le psoriasis pustuleux généralisé de type Von Zumbusch

Il existe un véritable débat au sein de la communauté de dermatologues quant à la distinction entre la PEAG et le psoriasis pustuleux généralisé⁹. En effet, la question se pose de savoir si la PEAG reste une entité à part entière ou non, la morphologie des pustules étant souvent indiscernables dans les deux dermatoses. La nuance a tenté d'être évaluée par certains auteurs, ainsi une liste de différences semblant justifier cette distinction a pu être établie.

	PEAG	Psoriasis pustuleux (type Von Zumbusch)
Antécédent de Psoriasis	Possible	La plupart du temps
Distribution	Prédominance dans les plis	Généralisée
Persistance des pustules	Courte	Longue
Persistance de la fièvre	Courte	Longue
Antécédent de réaction médicamenteuse	Fréquent	Peu fréquent
Administration récente du médicament	Très fréquent	Moins fréquent
Arthrite	Rare	Environ 30%
Histologie	Pustules spongiformes sous-cornées et/ou intra-épidermiques, œdème du derme papillaire, vascularite, exocytose des PNE, nécrose des kératinocytes	Pustules sous-cornées et/ou intra-épidermiques, papillomatose, acanthosis

Tableau 1 - Différenciation du psoriasis pustuleux et de la PEAG, d'après SIDOROFF A., HALEVY S., BAVINCK J.N.B. et al., Journal of Cutaneous Pathology, 2001⁹

De plus, il a été récemment établi qu'au point de vue génétique, le psoriasis pustuleux était fréquemment associé à une mutation du gène IL36RN (dit IL1F5) codant pour un antagoniste du récepteur à l'Interleukine 36 et entraînant un déficit de ce dernier (*DITRA, Deficiency of Interleukine-36 receptor antagonist*), non retrouvée dans le cadre de la PEAG¹².

2. La pustulose sous-cornée (maladie de Sneddon-Wilkinson)

Cette maladie rare et bénigne correspond à une éruption pustuleuse chronique et récidivante impliquant les sites de flexion du tronc et les extrémités proximales. Elle affecte le plus souvent les femmes âgées de 40 ans ou plus. Elle est caractérisée par de larges bulles flasques, avec formation d'hypopion souvent disposé en distribution circinée. De plus, l'évolution de la maladie est souvent moins aiguë que dans la PEAG.

3. La vascularite pustuleuse

Des lésions bulleuses et/ou pustuleuses peuvent émerger dans les lésions purpuriques de vascularites leucocytoclasiques. De plus, il semble exister une variante de vascularite leucocytoclasique caractérisée par l'éruption de multiples petites pustules, mais contrairement à la PEAG, qui sont généralement localisées sur le dos des mains. Cette dermatose peut être induite par la prise médicamenteuse.

4. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Connu sous le nom de DRESS pour *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse peut aussi entraîner des papulo-vésicules et des papulo-pustules, la composante pustulaire étant toutefois moins développée ici que dans la PEAG.

De plus, le DRESS peut entraîner une atteinte des viscères notamment avec des hépatites, néphrites, pneumonies et parfois des myocardites, ce qui n'est pas classiquement retrouvé dans la PEAG. Néanmoins, on retrouve dans la littérature des cas de PEAG associée à une atteinte globale sévère des organes¹³. Ainsi, un bilan des organes majeurs sera recommandé en cas de doute sur le diagnostic de l'éruption cutanée, notamment avec l'étude au sein d'un bilan biologique des transaminases, de l'alkaline phosphatase, ainsi que la créatine-kinase (et sa forme MB, majoritairement présente dans les cellules myocardiques), de la troponine et de la lactate déshydrogénase qui pourraient être significativement élevée respectivement en cas d'atteinte hépatique, cardiaque et musculaire.

5. Le syndrome de Lyell

Malgré des symptômes similaires au début du développement de la maladie, l'évolution clinique de ces deux toxidermies est différente. En effet, la coalescence des pustules s'accompagne parfois dans la PEAG d'un décollement superficiel, mimant un signe de Nikolsky positif et pouvant prêter à confusion avec le syndrome de Lyell.

Généralement, la distinction entre les deux pathologies peut être aisément faite par des praticiens expérimentés pouvant remarquer le caractère superficiel du décollement cutané dans la PEAG, et l'implication des muqueuses bien plus prononcée dans la nécrolyse épidermique toxique.

Caractéristiques	Syndrome de Stevens-Johnson et Lyell	Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Délai d'apparition de la réaction	1 à 3 semaines	< 48h
Durée de la réaction	1 à 3 semaines	< 1 semaine
Fièvre	+++ ^e	+++
Œdème facial	- ^f	++ ^g
Pustules	-	+++
Cloques	+++	-
Lésions atypiques « cibles »	+ ^h	-
Atteinte des muqueuses	+++	-
Lymphadénopathies	-	-
Hépatites	++	++
Leucocytose	-	+++
Eosinophilie	-	+

Tableau 2 - Caractéristiques cliniques du syndrome de Stevens-Johnson et Lyell et la PEAG, d'après LECLAIR M.A., MAYNARD B., SAINT-PIERRE C., Canadian Medical Association Journal, (2009)¹³

Dans le cadre où les seules données cliniques ne suffisent pas à distinguer les deux dermatoses, le clinicien s'appuiera sur les données histologiques, significativement différentes. En effet, dans le syndrome de Lyell, la nécrose est constatée dans toute l'épaisseur de l'épiderme, avec très peu d'infiltrat inflammatoire.

6. Chevauchement de la PEAG avec la Nécrolyse Epidermique Toxique

Les manifestations cliniques de la PEAG peuvent varier d'un individu à l'autre, et l'on trouve dans la littérature des cas de PEAG imitant la nécrolyse épidermique toxique^{14,15}. En effet, dans certains cas, la classification rigide dans l'une ou l'autre des entités semble délicate, si bien que le terme de chevauchement de la PEAG et de la NET semble être justifié pour certains auteurs.

^e +++ : cette caractéristique survient systématiquement

^f - : cette caractéristique est absente de la pathologie

^g ++ : cette caractéristique survient très fréquemment

^h + : cette caractéristique survient fréquemment

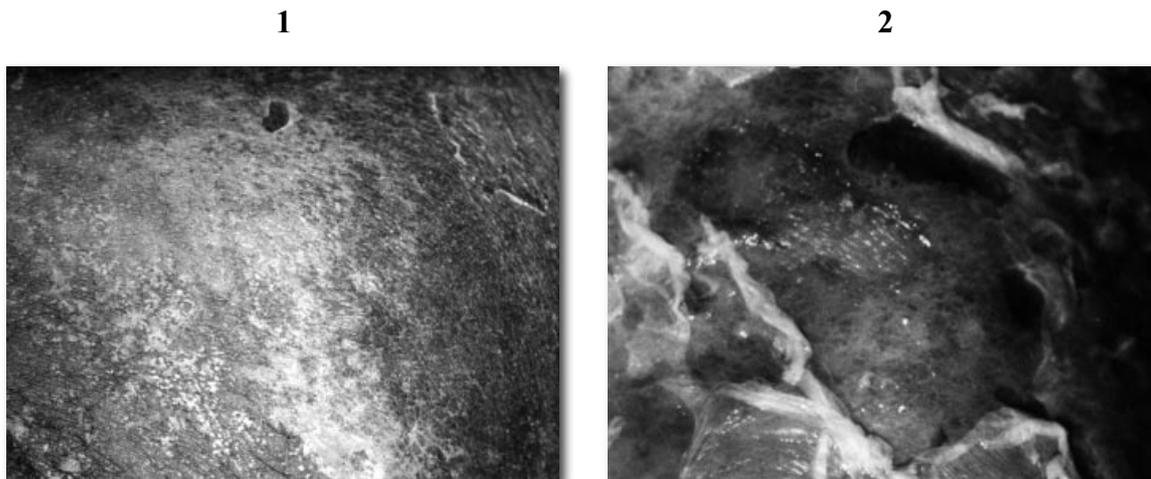


Figure 11 – 1 : Pustules non folliculaires confluentes sur peau érythémateuse ; 2 : Large décollement cutané, d'après COHEN A., et al. International Journal of Dermatology, 2001¹⁴

Dans ces cas litigieux, on peut distinguer deux phases : la première phase reprend les caractéristiques classiques de la PEAG, tandis que la phase suivante regroupe une fièvre persistante, un malaise, le développement de lésions de type cible et de cloques avec exfoliation non pustulaire, malgré la cessation du médicament suspecté et la corticothérapie mise en place. Au laboratoire, on retrouve alors des taux sériques très augmentés de Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), une information déjà mise en évidence dans des études *in vitro* préalables montrant l'existence de clones T spécifiques du médicament chez certains patients atteints de PEAG, capables de produire de larges quantités de TNF- α .

7. La septicémie

La brutalité de l'installation des symptômes associée à l'exanthème fébrile et rapidement pustuleux, à l'hyper leucocytose neutrophile et à l'élévation (souvent majeure) de la protéine C réactive peuvent orienter à tort vers une infection septicémique. Néanmoins, les pustules observées dans la PEAG sont stériles. Ainsi, le prélèvement d'une pustule devrait toujours être effectué afin d'exclure des troubles infectieux pustuleux. De plus, un prélèvement sanguin permettra de mettre à jour une potentielle neutrophilie.

Il est important de diagnostiquer de manière précoce la PEAG afin d'éviter des investigations inutiles et/ou l'administration d'antibiotiques coûteux et parfois risqués pour le patient.

4) Mécanisme de formation des pustules dans la PEAG

1. La classification de Gell et Coombs

La classification de Gell et Coombs distingue 4 types d'hypersensibilité :

- Hypersensibilité de type I ou hypersensibilité immédiate médiée par les IgE
- Hypersensibilité de type II ou cytotoxique
- Hypersensibilité de type III à complexe immuns ou semi-retardée
- Hypersensibilité de type IV ou retardée

Les réactions d'hypersensibilité évoluent en deux phases. Tout d'abord survient la phase d'initiation ou de sensibilisation, correspondant au premier contact de l'allergène avec l'organisme. Elle présente un caractère asymptomatique et conduit à l'établissement de populations de lymphocytes T spécifiques de l'allergène. La phase de sensibilisation peut durer des semaines à des années. Ensuite survient la phase d'élicitation ou phase de révélation, la phase cliniquement symptomatique. Un contact ultérieur avec ce même allergène déclenchera alors une réaction à l'origine des symptômes observés^{16,18}.

Bien que le mécanisme physiopathologique ne soit pas complètement décrit dans la PEAG, une hypersensibilité génétique, ou hypersensibilité de type IV (dite retardée) de la classification de Gell et Coombs est suspectée. L'hypersensibilité de type IV a pour caractéristiques d'être souvent tardive, de durée prolongée, et caractérisée par la migration des cellules immunocompétentes vers les tissus contenant l'antigène¹⁶. On peut l'observer au cours d'infections bactériennes comme la tuberculose, la lèpre, la brucellose, la syphilis, lors de viroses et de parasitoses, lors des dermatites de contact, ainsi qu'au cours des greffes d'organes.

En cas de dépression immunitaire intercurrente (au cours d'une maladie maligne par exemple), les réactions de type IV tendent à faiblir, voire disparaître totalement. De même, les sujets ayant une déficience thymique ont une immunité de type IV amoindrie, voire absente.

Néanmoins, la classification de Gell et Coombs a été établie dans les années 1960, bien avant que soit réalisée une analyse approfondie des cellules T et de leur hétérogénéité fonctionnelle¹⁶. Entre temps, des recherches immunologiques ont révélé que les réactions immunitaires impliquant les anticorps nécessitent l'implication des lymphocytes T, et que

ces cellules T étaient capables de déclencher plusieurs formes d'inflammation. Ainsi, la classe IV de la classification de Gell et Coombs a été récemment subdivisée en 4 sous-catégories, de IVa à IVd, prenant en compte les différentes cytokines sécrétées par les lymphocytes T et la distinction entre les cellules Th1 et Th2¹⁸.

- La réaction de type IVa correspond à une réaction immune de type Th1. Les Th1 activent les macrophages en sécrétant de grandes quantités d'interféron gamma, engendrent la production des isotypes d'anticorps fixant le complément impliqués dans les réactions de type II et III. Ils sont enfin co-stimulateurs des réponses des cellules T CD8 et des réponses pro-inflammatoires (TNF- α , IL-12). Les cellules T promouvoient donc ces réactions via l'interféron gamma et d'autres cytokines comme le TNF- α , IL-18...
- La réaction de type IVb correspond à une réponse immune de type Th2. Ces derniers sécrètent les cytokines IL-4, IL-13 et IL-5, provoquant la production par les cellules B d'immunoglobulines IgE et IgG4, l'inactivation des macrophages et les réponses immunes mastocytaires et éosinophiles. La production de l'IL-5 par les Th2 engendre une réaction inflammatoire éosinophile typique de nombreuses hypersensibilités médicamenteuses.
- La réaction de type IVc renvoie au rôle effecteur des cellules T elles-mêmes. Elles migrent au niveau du tissu et tuent les cellules tissulaires (hépatocytes, kératinocytes) par un mécanisme faisant intervenir la perforine, le granzyme B et Fas/FasL. Ce type de réaction semble prédominer dans les réactions cutanées bulleuses, où les lymphocytes T CD8 détruisent les kératinocytes, comme c'est le cas dans la PEAG.
- La réaction de type IVd enfin concerne l'action coordinatrice des cellules T quant à l'émergence d'une réaction inflammatoire neutrophile stérile. La PEAG rentre ainsi dans le cadre de la réaction de type IVd, où l'inflammation neutrophile de la peau est stérile et où les cellules T produisant certaines cytokines recrutent les leucocytes neutrophiles et retardent leur apoptose.

Ainsi, même si toutes les réactions sont régulées par les lymphocytes T, la réaction d'hypersensibilité repose soit sur les anticorps (type I à III), soit sur les lymphocytes T et les fonctions résultant des cytokines qu'ils sécrètent (type IVa à IVd). Ces réactions sont toutefois étroitement liées, considérant par exemple la maturation des cellules B en cellules productrices d'IgE ou IgG dépendant de l'aide des cellules T.

Par déduction, la PEAG reposerait alors à la fois sur les mécanismes IVc et IVd, selon cette nouvelle classification dérivée de celle de Gell et Coombs.

	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Réactif immunitaire	IgE	IgG	IgG	LTh1 : IFN- γ , TNF- α	LTh2 : IL-5, IL- 4/IL-13	Ly T cytotoxiques : Perforine, Granzyme B	Ly T : CXCL8, GM-CSF
Cellules effectrices	Mastocytes	Phagocytes, cellules NK	Complexe immun	Macrophages	Eosinophiles	Lymphocytes T	Neutrophiles
Exemple de réactions d'hyper-sensibilité	Rhinite allergique Asthme Anaphylaxie systémique	Anémie hémolytique Thrombo- cytopenie	Maladie sérique Réaction d'Arthus	Dermatite de contact Réaction à la tuberculine	Asthme chronique Rhinite allergique chronique	Dermatite de contact Exanthème maculopapuleux et bulleux, Hépatite	PEAG Maladie de Behçet

Tableau 3 - Nouvelle classification de Gell et Coombs de l'hypersensibilité médiée par les anticorps (type I à III) et médiée par les lymphocytes T (type IVa à IVd), d'après PICHLER WJ. ; Basel Karger, 2007¹⁶

2. Reconnaissance de l'antigène médicamenteux par les lymphocytes T

2.1 Molécules de surface

La très grande majorité des lymphocytes T expriment un récepteur formé d'un hétérodimère de deux chaînes α et β (>99% des lymphocytes T circulants), tandis qu'une minorité exprime un récepteur $\gamma\delta$ ^{17,18}. Chaque lymphocyte exprime à sa surface des centaines de *T Cell Receptor* (TCR) se liant à la surface de la cellule présentatrice d'antigène au sein d'un complexe bimoléculaire formé d'un peptide associé à une molécule du CMH.

En effet, les cellules présentatrices d'antigènes expriment à leur surface un ou deux types de structures polypeptidiques : soit le CMH de classe I, soit les CMH de classe I et II. Ces deux classes de molécules du CMH présentent des peptides d'origine différente et stimulent des lymphocytes T différents. Ainsi, les molécules du CMH de classe I activeront les lymphocytes T CD8, qui une fois activés sécréteront des cytokines et dégraderont les cellules présentant des peptides étrangers pathogènes (comme les virus). Les molécules du CMH de classe II quant à elles activeront les lymphocytes T CD4 qui sécréteront d'autres cytokines. Les CD4 peuvent toutefois eux-aussi être cytotoxiques¹⁸.

2.2 Concepts de reconnaissance des médicaments par les lymphocytes

a. Hapténisation

La reconnaissance par les lymphocytes B et T des petites molécules comme les médicaments s'illustre par le concept d'hapténisation. Les haptènes sont de petites molécules chimiquement réactives qui se lient de manière covalente et stable à une plus grosse protéine. Cette fixation aboutit alors à une rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis du médicament.

Une illustration classique de ce concept est celle de la pénicilline G, se liant de manière covalente au groupement lysine d'un peptide. Il semble aussi possible que l'haptène se lie directement à un peptide immunogène présenté par la molécule du CMH elle-même ou modifie la molécule du CMH directement^{17,18}.

Du fait de la grande réactivité des haptènes, les laboratoires pharmaceutiques tentent de ne pas développer de composé ayant les caractéristiques énumérées plus haut mais plutôt des composés chimiquement inertes. Néanmoins, si la molécule médicamenteuse n'est pas immunologiquement réactive par elle-même, elle peut être considérée comme un prohaptène qui deviendra réactif après métabolisation. Certains des composés intermédiaires de la métabolisation des xénobiotiques sont très réactifs comme les groupements nitroso-, époxyde- et les arènes¹⁹.

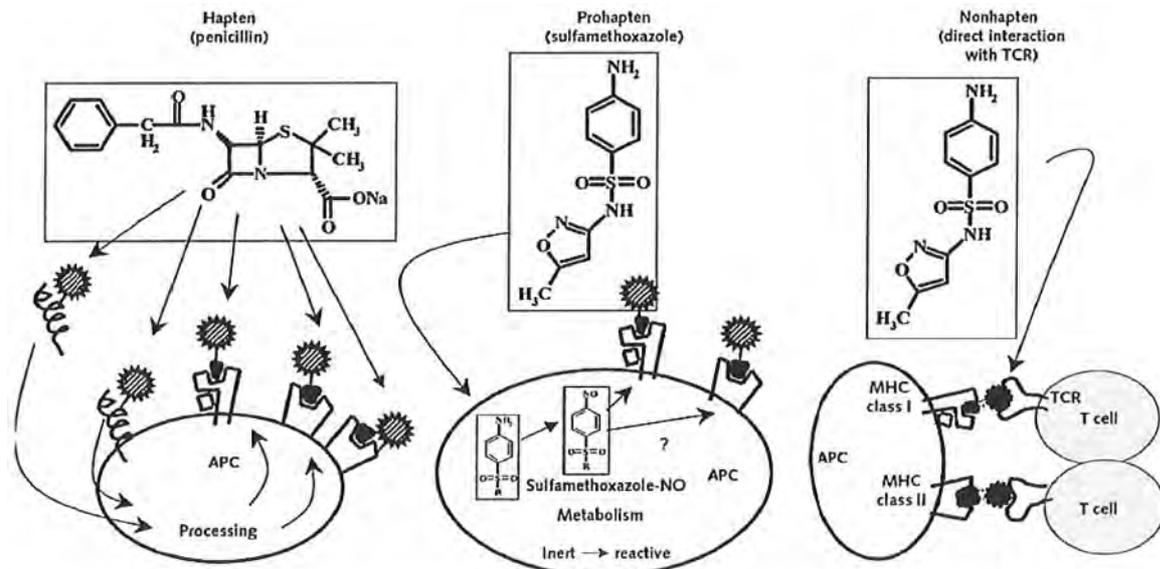
L'exemple du sulfaméthoxazole est l'illustration type d'un prohaptène : non immunogène initialement, cette molécule acquiert son immunogénicité une fois métabolisé par le cytochrome P450 2C9 en sulfaméthoxazole-hydroxylamine puis sulfaméthoxazole-nitroso après oxydation¹⁷. Ce dernier composé se lie alors de manière covalente aux protéines. Par ailleurs, il semblerait que les kératinocytes possèdent eux-aussi la propriété de métaboliser le sulfaméthoxazole en sulfaméthoxazole-hydroxylamine, ce qui expliquerait les manifestations allergiques cutanées observées avec ce médicament¹⁸.

Le distinguo a par la suite été fait entre les modifications chimiques subies par la molécule médicamenteuse via sa métabolisation et celles induites indépendamment de toute action enzymatique. Alors que la classique métabolisation d'un prohaptène en haptène a été décrit plus haut, les divers facteurs environnementaux comme la chaleur ou la lumière ont été décrits pour certaines molécules comme pouvant entraîner des réactions d'auto-oxydation, indépendantes des enzymes du métabolisme et entraînant la génération de métabolites actifs. Ce concept, dit de pré-haptène, a été étudié avec la transformation de la p-phénylènediamine, un composé présent par exemple dans les colorations capillaires¹⁹.

b. Concept p-i

Plus récemment, une troisième hypothèse a été décrite, dite interaction pharmacologique avec un récepteur immun (*pharmacological interaction with immune receptors* ou concept p-i). Les molécules inertes chimiquement, pourtant incapables de se lier de manière covalente à des peptides, peuvent toutefois activer certains lymphocytes T spécifiques possédant un TCR capable d'interagir directement avec la molécule. Cette stimulation des lymphocytes par les molécules inertes serait CMH-dépendant, sous-entendant le fait que pour une pleine stimulation des lymphocytes T, le TCR doit interagir à la fois avec la molécule mais aussi avec le CMH^{18,19}.

Ce récent concept apporte une lumière nouvelle sur les réactions d'hypersensibilité aux médicaments et ses diverses manifestations cliniques. Les haptènes seraient immunogènes initialement par leur réactivité chimique. Ils se lient aux peptides et augmentent leur immunogénicité. *A contrario*, les molécules médicamenteuses inertes chimiquement ne seraient immunogènes que par leurs caractéristiques structurales, leur permettant d'interagir avec certains récepteurs immuns.



1 - Modification directe d'un peptide réactif (soluble ou exprimé à la surface d'une cellule) ou d'un complexe peptide-CMH

2 - Métabolisme aboutissant à un composé réactif

3 - Liaison labile d'un médicament à un TCR et interaction CMH - peptide

Figure 12 – Les concepts d'haptène, prohaptène et d'interaction pharmacologique avec un récepteur immun, d'après PICHLER W.J., Annals of Internal Medicine, 2003¹⁸

Ainsi, certains médicaments peuvent se lier indifféremment et de manière covalente aux protéines solubles ou à celles exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (cas 1). D'autres molécules peuvent nécessiter une métabolisation préalable par la cellule présentatrice d'antigène (cas 2). Enfin, une molécule chimiquement inerte peut se lier directement au lymphocyte T sans processus d'hapténisation (cas 3).

3. Rôle des lymphocytes T dans l'apparition des pustules

L'implication des lymphocytes T cytotoxiques, en particulier les CD8 et des cellules T NK dans les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell a conduit à rapprocher l'apparition du détachement cutané accompagnant parfois les formes les plus sévères de PEAG à ces mêmes cellules²⁰. En effet, les lymphocytes T anti-médicament sont impliqués dans beaucoup de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, que ce soit en tant que régulateurs du processus inflammatoire ou en tant que cellules cytotoxiques.

L'activation du système immunitaire acquis, générant la mémoire immunitaire et les mécanismes effecteurs cellulaires, doit être initiée par la présentation d'un antigène aux lymphocytes T²¹. Pour être reconnues par ces lymphocytes, les molécules doivent avoir un

poids moléculaire supérieur à 1000 Dalton. Le cas échéant, elles subiront le processus d'hapténisation en se liant à une protéine support qui se conduira comme un vecteur.

Dès lors, les cellules présentatrices d'antigène assimileront la molécule ainsi modifiée, la dégraderont en peptides qui seront ensuite individuellement pris en charge par le complexe majeur d'histocompatibilité dit CMH. De manière classique, le complexe haptène-peptide-CMH sera alors exposé à la surface de la cellule pour être reconnu par les lymphocytes T spécifiques.

De plus, le métabolite comme le composé natif peut être immunogène.

Les lymphocytes T remplissent donc des fonctions distinctes et le processus de PEAG ne peut être réduit à une unique fonction de ces cellules complexes.

4. Mécanisme de formation des pustules

D'une manière schématique, il est possible de définir l'hypothétique mécanisme immunologique de formation des pustules dans la PEAG.

Dans les premiers stades de la réaction cutanée, les cellules présentatrices d'antigènes activent les lymphocytes T spécifiques par présentation dans le ganglion lymphatique du médicament aux lymphocytes T CD8 via le CMH de classe I, et aux lymphocytes T CD4 via le CMH de classe II. La présentation du médicament peut se faire de manière covalente, lié au complexe peptide-CMH ou de manière labile, non-covalente.

Les cellules T CD4 et CD8 activées infiltrent alors le derme et l'épiderme, les vésicules sous-cornées se forment et se remplissent de lymphocytes T, en majorité des CD4.

Les kératinocytes, présentateurs d'antigène via le CMH de classe I et les cellules de Langerhans via le CMH de classes I et II vont alors stimuler les lymphocytes T infiltrés dans le derme et l'épiderme à sécréter de fortes quantités d'IL-8, une cytokine responsable de l'activation et du recrutement des polynucléaires neutrophiles. Le simple blocage expérimental de l'IL-8 ne suffisant pas à enrayer la migration des neutrophiles dans la PEAG, la sécrétion d'un facteur chimiotactique supplémentaire non identifié est suspecté, agissant via un récepteur spécifique des cytokines appartenant à la famille des chémokines CXC, le CXCR2¹⁶.

Les lymphocytes T sécrétant l'IL-8 portent à leur surface un profil spécifique de récepteur aux chémokines, et expriment majoritairement un profil de cytokine à type Th-1 pro

inflammatoires et augmentant entre autres la survie des polynucléaires neutrophiles (GM-CSF, IFN γ , et TNF- α).

On pourra parfois retrouver un profil régulateur des cytokines produites par les lymphocytes T concernés, à savoir Th2 (Interleukines 4 et 5)²². Ces lymphocytes T à profil Th2 accompagnés de la sécrétion d'éotaxine et de RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*) par les cellules périvasculaires contribueraient à l'éosinophilie observée dans 30% des PEAGs²².

Indépendamment de la haute sécrétion d'IFN γ et de GM-CSF, ainsi que de la sécrétion d'IL-4 et 5, un type particulier de récepteurs aux cytokines CXCR associé aux lymphocytes T mémoires de type Th1 a été mis en évidence, exprimant préférentiellement CXCR5, CXCR3 et CXCR6²². L'expression importante de CXCR6 par les lymphocytes T CD4 retrouvés dans la PEAG peut être expliquée par un recrutement accru de ces cellules. Un mécanisme similaire a été retrouvé dans le psoriasis, et l'implication de CXCR6 dans la PEAG est renforcée par l'expression minimale de ce récepteur et de son ligand en peau saine.

En plus de leur sécrétion active d'IFN γ , les lymphocytes T CD8 cytotoxiques sont les cellules clés de la destruction tissulaire. La sécrétion combinée des cytokines pro inflammatoires stimulerait la sécrétion par les kératinocytes d'IL-8 et l'expression de l'ICAM-1 (*Inter-Cellular Adhesion Molecule*, correspondant au Cluster de Différentiation CD54). Ceci faciliterait encore le recrutement des cellules T et des neutrophiles à la peau.

La cytotoxicité des lymphocytes T CD8 se fait par des mécanismes enzymatiques via la perforine et le granzyme B, ainsi que par la voie Fas/Fas ligand. De plus, le TNF- α augmenterait l'expression des antigènes du CMH de classe I par les kératinocytes, les rendant plus sensibles aux cellules cytotoxiques sécrétant la perforine et le granzyme B²³. Les lymphocytes T cytotoxiques détruisent alors les kératinocytes, créant des vésicules sous-cornées.

Les neutrophiles migrent ensuite massivement vers le site inflammatoire et ses molécules d'adhésions, exprimées par les cellules endothéliales activées. C'est cette migration des leucocytes polynucléaires selon le gradient de sécrétion d'IL-8 qui est à l'origine de la formation de pustules.

À un stade plus avancé, les lymphocytes T CD4 et CD8 anti-médicament se logent uniquement dans le derme, alors que les vésicules se remplissent de polynucléaires neutrophiles, les transformant alors en pustules. À terme, on retrouvera environ 90% de CD4 et 10% de CD8, majoritairement dans le derme périvasculaire²⁰.

Les lymphocytes T CD4 voient leur expression des marqueurs d'activation tels que le CD25 et HLA-DR augmenter de manière significative dans les jours qui suivent la prise médicamenteuse. À contrario, l'augmentation de ces marqueurs d'activation n'est pas ou peu observée chez les lymphocytes T CD 8.

Bien que dans ces deux étapes, la plupart des lymphocytes T soient retrouvés HLA-DR positifs, on ne retrouve pas une telle positivité chez les kératinocytes. De plus, on retrouve un nombre élevé de cellules à perforine et à granzyme B dans le stade précoce de l'apparition de la toxidermie en comparaison avec les stades plus avancés (Lymphocytes T cytotoxiques, Natural Killers).

5. Chronologie immunitaire détaillée

Après la prise médicamenteuse, les cellules présentatrices d'antigènes activent les lymphocytes T par présentation de la molécule médicamenteuse dans le nœud lymphatique (étape 1). Les lymphocytes T se multiplient alors, et migrent dans la peau (étape 2), où ils sont recrutés dans le derme et l'épiderme (étape 3). Ils migrent alors spécifiquement dans l'épiderme, où les kératinocytes sont tués par les lymphocytes T cytotoxiques majoritairement CD8, ainsi que CD4. On observe alors des mécanismes incluant la perforine et le granzyme B préformés dans les granules des lymphocytes T et des Natural Killers, et à degré variable, des réactions de type Fas-ligand (étape 4). Cette destruction cellulaire amène progressivement à la destruction tissulaire et à la formation de vésicules sous-cornées (étape 5), qui sont initialement remplies de lymphocytes T (surtout CD4). Ces lymphocytes sécrètent de l'IL-8, du GM-CSF et d'autres cytokines, attirant les polynucléaires neutrophiles et parfois éosinophiles à travers le derme jusqu'à l'épiderme (étape 6). Les polynucléaires neutrophiles emplissent les vésicules, les transformant alors en pustules (étape 7).

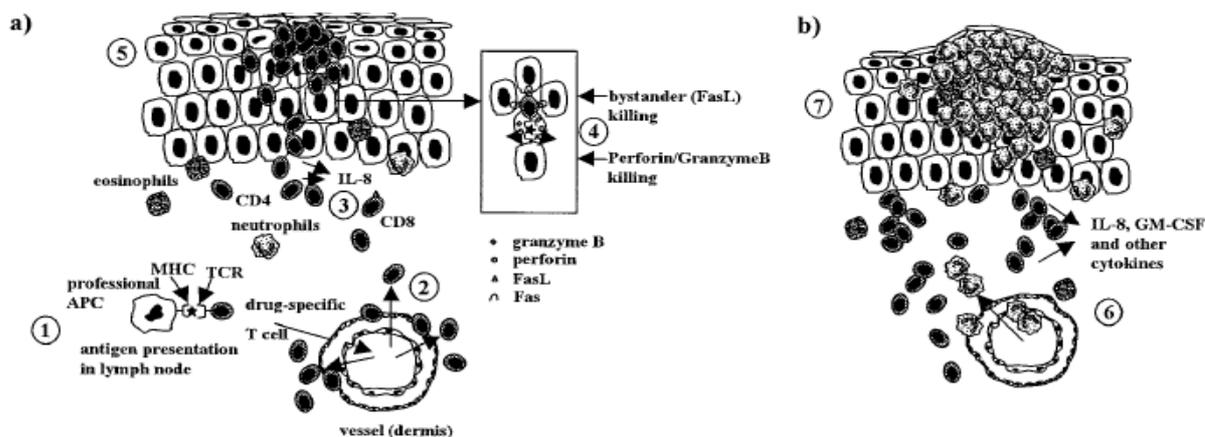


Figure 13 - Formation des pustules dans la PEAG, SCHMID S., KUECHLER, P.C., BRITSCHGI M., et al, American Journal of Pathology 2002²⁰

Bien que de nombreux facteurs interviennent dans leur survenue, les dermatoses neutrophiles diffuses et non infectieuses possèdent un modèle similaire de dérèglement des cytokines entraînant non seulement une hyperleucocytose mais aussi la migration des cellules immunitaires vers la peau. L'étude des maladies sous-jacentes de patients présentant des épisodes nouveaux ou récurrents de PEAG a mis en évidence une tendance à développer un dérèglement immunitaire caractérisé par la cytokine Th-1²⁴.

Cependant, peu de médicaments ont à l'heure actuelle été associés à la sécrétion préférentielle d'un type de cytokines et de nombreux travaux restent à faire dans ce domaine.

Ce qui induit une sécrétion accrue d'IL-8 par les lymphocytes T chez les patients développant une PEAG reste encore peu établi. Les allergies médicamenteuses sont ainsi déroutantes au point qu'un même médicament (par exemple l'amoxicilline) peut déclencher des réactions immunologiques distinctes comme une anaphylaxie, une éruption maculopapulaire, une dermatite bulleuse, une pneumopathie interstitielle ou une PEAG²⁵ par exemple.

5) Traitements

1. Traitement symptomatique

Une fois que le médicament suspecté d'avoir déclenché la PEAG est arrêté, une thérapie symptomatique modulée selon le stade de la dermatose est généralement suffisante. Pendant la phase pustuleuse, la thérapie consiste en la pose de pansements humides après séchage et en l'application de solutions désinfectantes pour éviter une surinfection. Pendant la phase de desquamation survenant après l'éruption des pustules, on utilisera des topiques hydratants. Chez les patients ayant un exanthème très répandu et inflammatoire, une brève utilisation de

stéroïdes systémiques peut être envisagée¹. Ce traitement symptomatique est à réserver aux cas de PEAG non spontanément résolutive.

2. Anti TNF- α

2.1 Infliximab

Dans le cadre d'une dermatose caractérisée par le chevauchement PEAG-NET, de nouvelles approches sont nécessaires^{15,26}.

L'efficacité de l'anti-TNF- α Infliximab ayant été établie dans le traitement de la NET, son action a été évaluée dans le cas de dermatose recouvrant la PEAG et la NET^{14,15}.

L'Infliximab a en effet entraîné la disparition des symptômes de PEAG et de la NET chez trois patients chez qui l'arrêt de la molécule suspecté et la mise en place d'une corticothérapie n'avaient pas suffi à enrayer la progression de la dermatose. Devant la progression de l'exanthème pustuleux chez ces trois patients avec malaise persistant, formation de bulles supplémentaires et exfoliation généralisée, une unique dose d'Infliximab (5 mg/kg) a été administrée.

Chez les trois patients, la rapide progression évoquée précédemment a été arrêtée brutalement et une diminution rapide de la température jusqu'à la normale pendant la perfusion suivie de l'arrêt de la formation des pustules et des cloques, ainsi que de l'érythème ont été observés. La résolution complète des symptômes prit 6 à 14 jours, laissant aux patients une simple hyperpigmentation post-inflammatoire.

2.2 Etanercept

L'Etanercept a aussi été proposé et étudié en tant qu'inhibiteur du TNF- α avec succès dans le chevauchement PEAG-NET chez un patient, où l'effet a été similaire à celui observé avec l'Infliximab, avec résolution complète en 18 jours²⁶.

3. Conclusion

Le succès de ces traitements dans le chevauchement PEAG-NET laisse sous-entendre le rôle pathogénique prépondérant du TNF- α , dont l'action immunologique est pléiotropique, régulant la cascade de cytokines pro-inflammatoires²⁶.

En effet, les anti-TNF- α permettraient d'abaisser :

- Le nombre de granulocytes infiltrant les tissus, le taux de lymphocytes T CD3, de lymphocytes B CD22 et de macrophages CD68, ainsi que le taux d'IL-8 ;

- les taux d'IL-1, entraînant la baisse de la synthèse d'enzymes de dégradation comme les métalloprotéinases matricielles, dont certaines ont un rôle prépondérant dans le détachement épidermique et l'inflammation ;
- le taux de chimiokines attirant les lymphocytes T cutanés.

L'hypothétique progression de la PEAG vers un symptôme proche de la NET souligne que cette dermatose n'est pas toujours modérée, et son évolution pas toujours favorable, mais qu'il s'agit bien d'une dermatose sévère. L'importance de l'arrêt immédiat du ou de s médicament(s) suspect(s) et la prise en charge médicamenteuse précoce sont donc une réalité.

6) Etiologies de la PEAG

1. Etiologie médicamenteuse : projet EuroSCAR

1.1 Présentation du projet EuroSCAR

Le projet Euroscar est une étude cas-témoins multicentrique internationale couvrant plus de 100 millions de patients dans six pays différents consacrée aux effets indésirables cutanés sévères (SCAR : Severe Cutaneous Adverse Reactions)²⁷. Le terme SCAR associe la PEAG avec l'éruption bulleuse pigmentée fixe, le DRESS, le syndrome de Stevens-Johnson, et la NET.

Les objectifs majeurs de cette étude étaient :

- D'évaluer et de quantifier le rôle des médicaments et autres facteurs de risque des toxidermies (avec un accent sur les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) ;
- D'explorer et de quantifier le rôle étiologique de facteurs de risque potentiellement prédisposants, comme l'infection par le Virus d'Immunodéficience Humaine, le cancer, le tabagisme et la consommation d'alcool ;
- D'établir des définitions cliniques standardisées de ces toxidermies, applicables dans les études épidémiologiques.

Cette étude a été conduite suivant les règles des comités d'éthiques des pays participants, et la déclaration d'Helsinki, et analysée indépendamment des diverses sources de financement du projet.

Il s'agit de la première évaluation par une étude cas-témoins des facteurs de risque des effets indésirables cutanés sévères en général, et de la PEAG en particulier.

1.2 Détection des cas

Les cas de SCAR (ainsi que les cas « contrôle ») ont été rassemblés à partir d'un réseau hospitalier de cinq pays (Autriche, France, Israël, Italie et Pays-Bas). Ces hôpitaux étaient chargés de reporter les cas de réactions cutanées sévères au réseau. Une fois le cas notifié, un investigateur était chargé de prendre contact avec le notificateur, afin de remplir avec lui un questionnaire spécifique permettant de détailler l'éruption cutanée, ainsi que son installation, les antécédents médicaux du patient ou encore les facteurs étiologiques suspectés (incluant les médicaments et les infections). L'historique de prise médicamenteuse (remontant jusqu'à un mois avant l'admission à l'hôpital) était systématiquement enregistré. Enfin, des photographies des lésions cutanées étaient prises, associées à des coupes histologiques ou à des comptes rendus histologiques si disponibles.

1.3 Détermination des cas de PEAG et revue médicale

Au sein de l'étude EUROSCAR, 97 cas de PEAG ont été reçus et validés par les investigateurs, puis revus une seconde fois par un comité international de dermatologues n'ayant pas accès aux facteurs de risques des patients. Les informations cliniques étaient communiquées avec les photographies des lésions ainsi que les données histologiques issues du dossier du patient. Les photographies étaient considérées comme pertinentes lorsque leur qualité ainsi que le moment où elles ont été prises dans l'apparition de la toxidermie donnaient des renseignements utiles pour la confirmation rétrospective du diagnostic de PEAG.

L'évaluation des cas de PEAG s'est faite par le biais d'un système de notation, permettant d'établir si le cas était à exclure de l'étude, ou alors classé comme une PEAG possible, probable ou bien certaine.

Morphologie	
Pustules	
Caractéristique	+2
Compatible	+1
Insuffisante	0
Erythème	
Caractéristique	+2
Compatible	+1
Insuffisante	0
Distribution	
Caractéristique	+2
Compatible	+1
Insuffisante	0
Désquamation post-pustulaire	
Oui	+1
Non / Insuffisant	0
Symptômes	
Atteinte des muqueuses	
Oui	-2
Non	0
Apparition aiguë (≤ 10 jours)	
Oui	0
Non	-2
Résolution ≤ 15 jours	
Oui	0
Non	-4
Fièvre ≥ 38 °C	
Oui	+1
Non	0
PNN $\geq 7000/\text{mm}^3$	
Oui	+1
Non	0
Histologie	
Autre maladie	-10
Pas représentative / pas d'histologie	0
Exocytose des PNN	+1
Pustules sous-cornées et/ou intra épidermiques <i>non</i> spongiformes <u>ou</u> pustules sans autre spécification <i>avec</i> œdème papillaire <u>ou</u> pustules sous-cornée et/ou intra épidermiques <i>spongiformes</i> <u>ou</u> pustules sans autre spécification <i>sans</i> œdème papillaire	+2
Pustules sous-cornée et / ou intra épidermiques spongiformes avec œdème papillaire	+3

Tableau 4 - Notation de la validation des cas de PEAG de l'étude EuroSCAR d'après SIDOROFF A., HALEVY S., BAVINCK J.N.B. et al., Journal of Cutaneous Pathology, 2001⁹

Les auteurs ont considéré la morphologie des pustules comme « caractéristique », « compatible » si leur morphologie était non caractéristique mais non fortement évocatrice d'une autre maladie et « insuffisante » lorsqu'une évaluation des lésions était impossible, très certainement à cause du stade avancé de la maladie, ou de la piètre qualité des photographies.

L'interprétation du score obtenu par l'utilisation de cette table s'effectue de la manière suivante :

Score ≤ 0 : Cas non considéré comme un cas de PEAG.

Score entre 1 et 4 : PEAG possible.

Score entre 5 et 7 : PEAG probable.

Score entre 8 et 12 : PEAG certaine.

Pour précision, dans cette étude, 150 cas étiquetés comme étant une PEAG ont été analysés avec ce système de notation. Seulement 97 ont été validés comme pouvant être de potentiels cas de PEAG, soit 64.7%. Ceci démontre la difficulté des notificateurs à précisément diagnostiquer la pustulose exanthématique aiguë généralisée.

In fine, seuls les cas probables et certains ont été analysés dans la suite de l'étude (scores à partir de 5).

D'un point de vue méthodologique et statistique, chaque cas de PEAG était assorti de 3 cas « contrôle », admis dans le même hôpital pour une maladie qualifiée d'aiguë elle-aussi, mais non suspecte d'être liée à la prise d'un médicament. Les motifs d'hospitalisation acceptables pour être retenus en tant que cas contrôle étaient : infection aiguë (pneumonie), affection aiguë (traumatisme ou appendicite), ou chirurgie sans notion d'urgence (extraction de la cataracte).

Les patients avec des maladies chroniques pouvaient être retenus seulement si leur hospitalisation pour affection aiguë n'avait pas de rapport direct avec leur maladie chronique. Ces règles de sélection ont été établies afin d'obtenir des cas-contrôles aussi représentatifs que possible de la population de laquelle les cas de PEAG ont été extraits. Ces cas-contrôles ont par ailleurs prouvé être représentatifs de la population générale.

Les cas-contrôles ont été sélectionnés dans les deux mois suivant l'hospitalisation des cas patients correspondants. Leur éligibilité a été étudiée à partir du diagnostic d'admission et de sortie, sans information sur le traitement médicamenteux du patient. Sur 1147 cas-contrôles potentiels étudiés, 1009 ont été retenus et analysés.

1.4 Analyse statistique des cas

Dans le cadre de l'analyse des facteurs de risques de la PEAG, le jour correspondant au jour d'apparition de la dermatose a été appelé J1. Il correspond au jour d'apparition des premières pustules. Afin de prendre en compte le fait que la réaction ait pu commencer avant l'apparition des pustules, un « J1 probable » a été défini. Il correspond à :

- l'apparition du rash cutané ou des symptômes cutanéomuqueux dans les 3 jours avant l'apparition des pustules ;
- l'apparition de la fièvre dans les 2 jours avant l'apparition des pustules (non expliquée par d'autres affections).

Dans le cadre des cas-contrôles, le jour J1 correspond au jour d'apparition des premiers symptômes chez le patient souffrant d'une affection aiguë, et chez le patient hospitalisé pour chirurgie sans caractère d'urgence, il correspond au jour d'admission.

Les données ont été analysées selon les méthodes standards des études cas-témoins. Des modèles utilisant plusieurs variables ont été utilisés pour pallier la présence de possibles confusions. Les facteurs d'ajustement étaient :

- L'âge ;
- Le sexe ;
- Le pays ;
- L'exposition à des médicaments hautement suspects.

1.5 Résultats

Suite à l'analyse de ces cas ainsi que d'une recherche bibliographique approfondie sur les médicaments susceptibles d'entraîner l'apparition d'une PEAG, un groupe de médicaments qualifiés de « fortement associés » avec la survenue de PEAG a été identifié²⁸.

Le critère de sélection des cas considérés comme hautement suspects était la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'odds ratio¹ (OR), nécessairement supérieure à 5. Ainsi, la valeur de l'odds ratio dans la population réelle dont est issu l'échantillon a 95% de chance de se trouver au-dessus de 5.

Pour mémoire, un odds ratio de 1 correspond à l'absence d'association entre le médicament étudié et l'apparition de la PEAG. L'odds ratio est supérieur à 1 en cas d'association entre le médicament et la PEAG. Plus l'odds ratio est éloigné de 1, plus cette association est forte.

¹ Mesure statistique exprimant le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives (également appelé rapport des chances, rapport des cotes ou risque relatif rapproché)

Médicament ou coalition de médicaments	PEAG	Contrôles	% de cas avec prise récente d'un autre médicament hautement suspect ^j		
	n = 97 n (%)	n = 1009 n (%)	OR	IC 95%	
<i>Pristinamycine</i>	10 (10)	0	∞	26 – ∞	10
<i>Aminopénicilline</i>	18 (19)	17 (2)	23	10 – 54	17
<i>Quinolones</i>	9 (9)	5 (0.5)	33	8.5 – 127	33
<i>(Hydroxy)Chloroquines</i>	7 (7)	2 (0.2)	39	8.0 – 191	0
<i>Sulphonamides</i>	4 (4)	0	∞	7.1 – ∞	0
<i>Terbinafine</i>	4 (4)	0	∞	7.1 – ∞	25
<i>Diltiazem</i>	7 (7)	10 (1)	15	5.0 – 48	0

Tableau 5 - Médicaments fortement associés avec la survenue de PEAG d'après SIDOROFF A., DUNANT A., VIBOUD C. et al, British Journal of Dermatology, 2007²⁸

Les cas dont la limite inférieure de l'intervalle de confiance n'était pas supérieure à 5 ont toutefois été considérés, et leur analyse a permis de ressortir un groupe de médicament dont le risque de faire survenir une PEAG était légèrement augmenté selon une analyse statistique cette fois multivariée^{k, 28}.

Médicament ou coalition de médicaments	PEAG	Contrôles	% de cas avec prise récente d'un autre médicament hautement suspect ^m		
	n = 97 n (%)	n = 1009 n (%)	OR MV ^l	IC 95%	
<i>Corticostéroïdes</i>	180 (19)	24 (2)	12	4.6 – 31	56
<i>Macrolidesⁿ</i>	4 (4)	8 (1)	11	2.7 – 48	25
<i>Oxicams AINS^o</i>	3 (3)	7 (1)	8.4	1.7 – 42	33
<i>Antiépileptique^p</i>	5 (5)	9 (1)	7.6	1.6 – 36	40

Tableau 6 - Autres médicaments, dont l'association avec la survenue de PEAG est moins forte, d'après SIDOROFF A., DUNANT A., VIBOUD C. et al, British Journal of Dermatology, 2007²⁸

^j Prise récente de n'importe quel autre médicament listé dans le reste du tableau

^k Modèle de régression conditionnelle et inconditionnelle permettant d'exprimer une variable (la maladie ou sa distribution dans la population) en fonction des facteurs de risque de cette maladie

^l Multivarié

^m Prise récente de n'importe quel autre médicament listé dans le tableau 5

ⁿ Autres que pristinamycine

^o Fenêtre d'exposition étendue à 2 semaines

^p Autres que l'acide valproïque, peu associé aux rash cutanés contrairement aux autres antiépileptiques

Enfin, la prise en compte de médicaments présentant un intérêt particulier comme ceux largement utilisés par les patients, ou encore ceux connus pour être responsable de toxidermies comme Stevens-Johnson et Lyell a été résumée sous la forme d'un troisième tableau²⁸.

Médicament ou coalition de médicaments	PEAG	Contrôles	% de cas avec prise récente d'un autre médicament hautement suspect ^q		
	n = 97 n (%)	n = 1009 n (%)	OR MV ^l	IC 95%	
<i>Paracétamol</i>	34 (35.1)	196 (19.4)	1.1	0.6 – 2.2	50
<i>Benzodiazépines</i>	22 (22.7)	131 (13.0)	1.5	0.7 – 3.2	60
<i>IEC</i>	9 (9.2)	81 (8.0)	0.8	0.3 – 2.3	56
<i>Béta Bloquants</i>	6 (6.2)	77 (7.6)	0.7	0.2 – 2.1	33
<i>Acide Acétylsalicylique</i>	11 (11.3)	76 (7.5)	1.0	0.4 – 2.6	55
<i>Inhibiteurs Calciques^r</i>	10 (10.3)	59 (5.9)	1.9	0.7 – 5.3	70
<i>Diurétiques thiazidiques</i>	4 (4.1)	54 (5.4)	0.7	0.2 – 2.9	50
<i>Sartans</i>	4 (4.1)	18 (1.8)	3.4	0.9 – 13	50
<i>Allopurinol</i>	3 (3.1)	13 (13.3)	2.7	0.5 – 14	33
<i>Céphalosporines</i>	3 (3.1)	6 (0.6)	0.4	0.0 – 5.8	0

Tableau 7 - Médicaments largement utilisés, ou connus pour être responsable de la survenue de syndrome de Stevens-Johnson et Lyell sans association significative avec la PEAG, d'après SIDOROFF A., DUNANT A., VIBOUD C. et al, British Journal of Dermatology, 2007²⁸

1.6 Conclusion

Malgré les limites imposées par les études comprenant un relativement faible nombre de cas, l'étude EuroSCAR a permis la confirmation du rôle prépondérant des médicaments dans l'apparition de la PEAG. L'association forte de la PEAG avec un certain nombre de médicaments a été établie. Certains avaient déjà auparavant été suspectés de causer cette toxidermie, alors que d'autres, comme les quinolones, n'avaient pas été identifiés comme de potentiels agents inducteurs de PEAG jusque-là²⁸.

Pour beaucoup de médicaments d'usage fréquent, aucune association manifeste avec la PEAG n'a pu être mise en évidence, bien que pour certains, un risque élevé ne puisse être exclu si

^q Prise récente de n'importe quel autre médicament listé dans le tableau 5

^r Autres que Diltiazem

l'on prend en compte la limite supérieure de l'intervalle de confiance, qui est parfois supérieur à 10.

Suite à l'évaluation de l'apparition de PEAG consécutivement à la prise de médicaments connus pour engendrer des toxidermies telles que Stevens-Johnson et Lyell, il ressort que le un spectre de médicaments responsables de l'apparition de PEAG semble être différent de celui lié à l'apparition de Stevens-Johnson et Lyell.

En effet, certains médicaments semblent être responsables des trois types de toxidermies, alors que d'autres, particulièrement liés à l'apparition de Stevens-Johnson et Lyell ne semble pas déclencher de PEAG, comme c'est le cas pour l'allopurinol, les antiépileptiques ou la névirapine.

Parallèlement, la terbinafine, le diltiazem et la pristinaficine sont, de manière statistique, plus liés à l'apparition de PEAG qu'à celle de syndrome de Stevens-Johnson et Lyell.

La discussion scientifique à propos de la distinction entre PEAG et psoriasis pustuleux peut aussi être éclairée par certains résultats de cette étude. En effet, le PEAG en tant que forme particulière du psoriasis pustuleux aurait entraîné un pourcentage plus élevé d'antécédents personnels et familiaux de psoriasis dans le groupe des PEAGs. Or, le questionnaire rempli par les professionnels de santé rapportant le cas d'éruption pustuleuse comporte une section consacrée au psoriasis, avec les notions d'antécédents personnels, familiaux, ou d'actuel traitement antipsoriasique.

	Groupe PEAG n = 97 (%)	Groupe Contrôle n = 1009 (%)
Antécédents de psoriasis :		
personnels	7 (7)	34 (3)
familiaux	4 (4)	41 (4)
traitement anti psoriasique	5 (5)	33 (3)

Tableau 8 - PEAG et Psoriasis pustuleux, d'après SIDOROFF A., DUNANT A., VIBOUD C. et all, British Journal of Dermatology, 2007²⁸

Ainsi, le pourcentage d'antécédents familiaux, personnels ou de traitement anti psoriasique est à peine plus élevé dans le groupe PEAG que dans le groupe contrôle où les pourcentages reflètent la prévalence du psoriasis dans la population générale.

Cette légère augmentation dans le groupe PEAG peut à la fois refléter une confusion résiduelle de la définition clinique de la PEAG, et mettre sur la piste d'un fond génétique commun entre les psoriasiques et les personnes à même de développer une PEAG, les amenant tous deux à réagir par le biais des polynucléaires neutrophiles par exemple.

De plus, certains médicaments connus comme étant inducteurs de psoriasis comme les bêta bloquants ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion n'ont pas été révélés comme inducteurs de PEAG.

2. Mercure

Les pustuloses dues aux métaux lourds, et notamment le mercure sont relativement rares et dans le cas de la PEAG, sont similaires à celles induites par les médicaments²⁹.

L'exposition au mercure peut conduire soit à une éruption maculopapulaire rouge sombre, touchant principalement les régions génitales et fessières ainsi que les plis de flexion, appelée syndrome du babouin ; soit à l'apparition de pustules. Les patients ne présentent généralement pas de symptômes systémiques. Néanmoins, le mercure a aussi été identifié comme un agent pouvant potentiellement conduire à la survenue d'une PEAG.

Ces pustuloses sont liées à l'inhalation des vapeurs métalliques mercurielles dégagées lors du bris d'un thermomètre ou initiées par l'utilisation d'antiseptiques contenant des dérivés mercuriels comme la merbromine (ou Mercurochrome ®), le thiomerosal, ou encore des préparations ophtalmiques et poudres antiparasitaires contenant du mercure.

La sensibilisation de type IV selon la classification de Gell et Coombs identifiée dans la PEAG peut être induite par l'application locale de composés du mercure (organique). Seuls des signes cutanés bénins seront alors observés, probablement liés à un ou plusieurs contacts sur une surface de peau restant limitée. La réadministration systémique de mercure conduit quant à elle à une activation des cellules T mémoire préformés²⁹.

Cependant, l'exposition systémique au mercure peut entraîner non seulement la classique voie d'activation des cellules T présentatrices d'antigène, mais aussi induire la prolifération des lymphocytes par une stimulation mitogénique directe. De plus, la sécrétion du mercure par les glandes sudoripares pourrait expliquer l'attraction et l'accumulation locale de lymphocytes T activés, proliférant alors dans les zones de flexion.

Les femmes et les hommes semblent ici aussi être affectés par la PEAG induite par le mercure de manière équivalente, comme dans le cas de PEAG induites par les médicaments.

3. Morsure d'araignée

Plusieurs cas de PEAG suite à une morsure par une araignée ont été publiés dans la littérature en 2006 et en 2009. Certains proviennent de la base de données fournie par l'étude EuroSCAR. Néanmoins, ces cas restent exceptionnels.

Si les morsures d'araignées sont fréquentes, la majorité des araignées domestiques restent inoffensives pour les humains. Les araignées brunes sont l'exception à cette règle, et plusieurs cas de PEAG après morsure par *Loxosceles rufescens* et *Loxosceles reclusa* ont été rapportés. Les éruptions entraînées par la morsure des aranéides de la famille des *Loxosceles* auraient été causées par leur venin, contenant des sphingomyélinases pouvant stimuler le relargage de cytokines et de chémokines, incluant de grandes quantités d'interleukine 8 et de GM-CSF. Comme il a été vu, ces cytokines sont impliquées dans le recrutement des cellules polynucléaires dans l'épiderme. De plus, elles contribuent à l'infiltration des neutrophiles et à leurs survies une fois recrutées.

La prise de médicaments de type antibiotiques consécutive à la morsure d'une araignée ne peut être totalement exclue dans la responsabilité de l'apparition de ces PEAG. Néanmoins, dans les cas publiés dans la littérature, il apparaît plus probable que la morsure d'araignée soit le facteur déclenchant de la PEAG, et l'hypothétique prise médicamenteuse consécutive ne soit qu'un événement déclencheur additionnel de la dermatose.



Figure 14 - *Loxosceles rufescens*, NICOLIS I.³⁰

4. Répliquions virales

De nombreux virus ont été rapportés comme liés aux réactions allergiques aux médicaments, notamment le virus de l'herpès (Human Herpes Virus 6 ou HHV-6), le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr (EBV) et plus récemment le paramyxovirus²³.

Ils interagiraient avec le système immunitaire à de multiples endroits : pendant la métabolisation du médicament, pendant sa présentation aux lymphocytes par les cellules

dendritiques et enfin durant la production de cytokines et de chémokines durant la réponse effectrice.

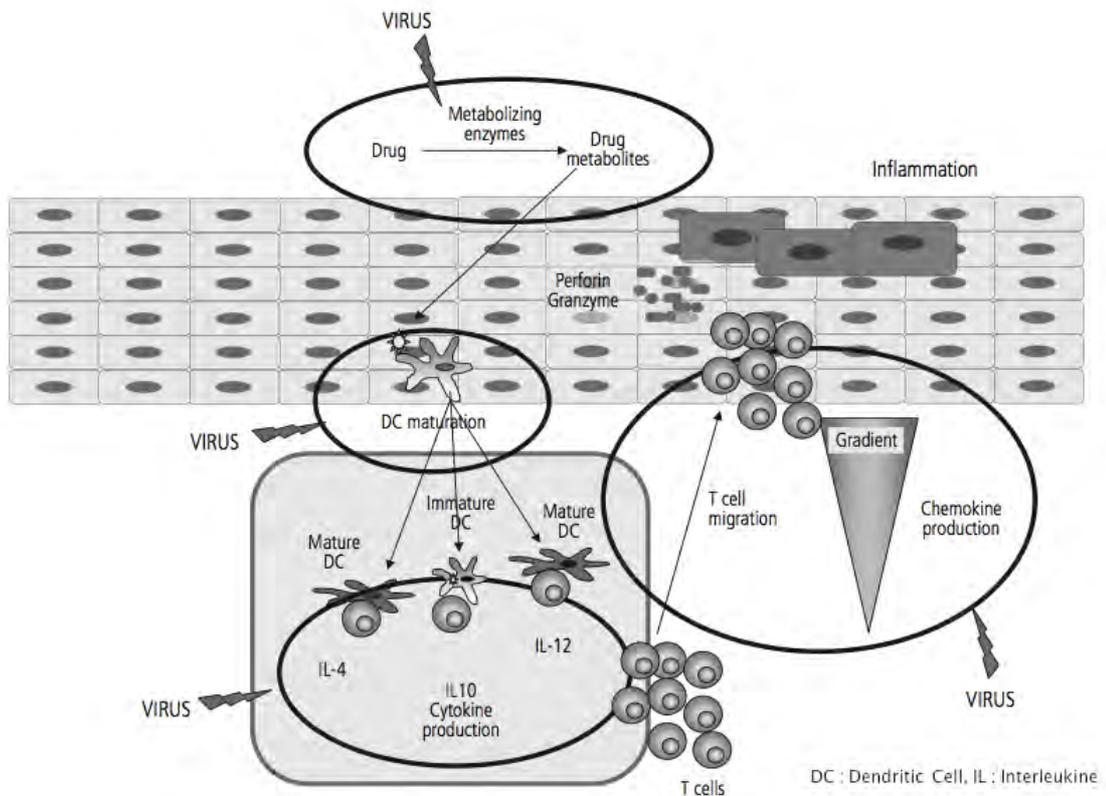


Figure 15 - Interaction entre le virus et le système immunitaire lors d'une réaction allergique à un médicament, d'après TORRES M.J., MAYORGA C., BLANCA M., Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 2009²³

Par exemple, l'interaction de produits microbiens avec le récepteur Toll-Like des cellules dendritiques peut parvenir à induire la maturation de ces dernières, augmentant ainsi le risque de réaction d'hypersensibilité aux médicaments. En effet, une certaine relation entre les infections virales à E BV, HHV et HIV et certaines réactions d'hypersensibilité médicamenteuse a été constatée dans la littérature. Par exemple, un lien entre la mononucléose infectieuse causée par EBV et l'exanthème induit par l'ampicilline, ainsi qu'entre l'infection par HHV-6 et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec réaction systémique aux anticonvulsivants. Ainsi, au Japon, la réactivation au HHV-6 fait partie des tests de référence pour le syndrome d'hypersensibilité aux médicaments³¹.

Plus spécifiquement à la PEAG, la littérature fait part de diverses infections virales responsables de cette dermatose, notamment à parvovirus B19, cytomégalo virus, le virus

d'Epstein-Barr, le virus de l'hépatite B, les entérovirus échovirus 11 et 30 et coxsackie A9 et B4^{32,33,34}.

Vis-à-vis de l'étude EuroSCAR, les limites imposées par l'interrogation sous forme de questionnaire des professionnels de santé rapportant la notion d'éruption cutanée n'ont pas permis de diagnostic complet de l'infection, mais des questions sur une hypothétique récente infection figuraient toutefois dans le questionnaire.

Néanmoins, l'analyse des données de l'étude n'a pas révélé d'association significative des infections avec la survenue de PEAG. On ne comptait qu'un patient séropositif parmi les cas contrôles de l'étude, et aucun parmi les cas patients. De manière plus générale, 36 patients (37%) et 151 contrôles (15%) ont reporté avoir eu une infection dans les 4 semaines avant le jour J1. L'odds ratio de ces données est de 3.4 (IC 2.1 – 5.2), mais il chute à 1.2 (IC 0.7 – 2.2) en analyse multi variée.

7) Considérations génétiques

1. Antigène Ki-67

Une expression importante de l'antigène Ki-67 par les kératinocytes de la couche basale ainsi que dans toute l'épaisseur de l'épiderme a été retrouvée dans la PEAG³⁵.

Cet antigène est un marqueur établi de la prolifération cellulaire, retrouvé dans les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire. Hautement exprimé dans les maladies épidermiques prolifératives comme le psoriasis, il est *a contrario* faiblement retrouvé chez les patients souffrant de dermatite atopique, de lichen plan, de dermatite eczémateuse ainsi que chez les patients sains.

Ceci suggère une caractéristique proliférative de la PEAG, rapprochant une fois de plus cette pathologie du psoriasis pustuleux, où l'expression de cet antigène est elle-aussi retrouvée et a été reliée à la sévérité de l'affection. Cette hyper prolifération cellulaire est classiquement retrouvée dans les inflammations à polynucléaires neutrophiles mais elle est peu fréquente dans les réactions cutanées en général.

2. Complexe Majeur d'Histocompatibilité et Human Leucocyte Antigen

Le complexe majeur d'histocompatibilité est caractérisé par un certain nombre de gènes hautement polymorphes situés sur le bras court du chromosome 6. De par son rôle clé dans l'immunité innée et acquise et ainsi que dans l'apparition de nombreuses maladies auto-immunes, de gros efforts ont été faits afin de séquencer et analyser cette région du CMH³⁶.

La région du CMH comprend les gènes du Human Leucocyte Antigen (HLA) de classe I, II et III. Le HLA de classe I comprend les HLA-A, B et C, le HLA de classe II regroupe le HLA-DR, DP et DQ et le HLA de classe III rassemble plusieurs gènes aux fonctions immunitaires connexes comme le gène du TNF, celui de la lymphotoxine alpha, les protéines de choc thermique mais aussi certains gènes non relatifs à l'immunité. Le gène HLA-B est le plus polymorphe dans tout le génome humain, avec plus de 1600 allèles référencés à ce jour³¹.

Il existe une relation concrète mais encore peu élucidée entre certaines réactions indésirables aux médicaments et certains phénotypes HLA²¹. Par exemple, l'abacavir déclencherait une réaction d'hypersensibilité préférentiellement chez les individus avec HLA-B*5701. Ceci s'est aussi vérifié chez certains chinois Han, présentant de manière très fréquente le HLA-B*1502, associé à une hypersensibilité vis-à-vis de la carbamazépine. Il est très intéressant de noter ici que cette association HLA-hypersensibilité à la carbamazépine n'est vraie que dans la population chinoise Han et n'est pas retrouvée en occident.

Suite à ces découvertes, la plupart des autorités de santé, y compris les Etats-Unis et le Royaume Uni, ont suggéré la mise en place d'un dépistage préalable des allèles HLA avant la prescription d'abacavir pour les populations à risque (patients d'origine chinoise ou thaïlandaise), le rapport coût-efficacité de ce dépistage ayant été établi³¹.

La nature précise de cette interaction n'est pour l'instant pas encore totalement élucidée.

Néanmoins, dans une étude de 12 cas publiée en 2001, les antigènes HLA B51, DR11 et DQ3 ont été identifiés comme fréquemment associés à la survenue de PEAG⁹.

8) Autres réactions cutanées sévères aux médicaments

La Pustulose Exanthématique Aiguë généralisée s'inscrit, comme il l'a été vu précédemment, dans le spectre des réactions cutanées sévères aux médicaments. On y retrouve également le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et enfin l'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé¹.

1. Syndromes de Steven-Johnson et de Lyell

Les syndromes de Stevens-Johnson et Lyell sont caractérisés par la destruction brutale de la couche superficielle de l'épiderme et des muqueuses, induisant l'apparition de lésions bulleuses et nécrotiques sur l'épithélium et un signe de Nikolsky positif (décollement bulleux provoqué par le frottement cutané en peau apparemment saine)³⁷. Ces deux syndromes constituent les expressions cliniques plus ou moins sévères d'une même affection, la Nécrolyse Epidermique Toxique dite NET.

On y retrouve un érythème évoluant en de vastes cloques et donnant à la peau un aspect comme brûlé au second degré. L'érosion des muqueuses concerne particulièrement les muqueuses oro-pharyngées, oculaires, anales et génitales et précède les lésions cutanées dans un tiers des cas.

Cette atteinte muqueuse quasi constante est algique et responsable de :

- Lésions crouteuses labiales avec hypersialorrhée et troubles de l'alimentation,
- Photophobie avec risque de kératite et de cicatrices conjonctivales et cornéennes définitives (près d'un cas sur deux)
- Brûlures mictionnelles

Les manifestations systémiques associent une constante altération de l'état général avec asthénie, une anxiété, une douleur cutanée et une fièvre élevée. Des troubles de la thermorégulation, des pertes liquidiennes avec désordre hydroélectrolytique, un risque de surinfection cutanée à staphylocoque doré constituent les risques familiaux à une destruction étendue de l'épiderme.

Les anomalies hématologiques sont quasi constantes à type d'anémie arégénérative et de lymphopénie, parfois de neutropénie (30 %, alors considérée comme un facteur de mauvais pronostic) et de thrombopénie (15 %). L'absence d'éosinophilie est habituelle. Une cytolyse hépatique franche et une élévation non spécifique des enzymes pancréatiques sont observées dans 30 % des cas. La biopsie cutanée doit être systématique et mettra en évidence une nécrose de la totalité de l'épiderme, désolidarisé d'un derme peu altéré.

Le décès surviendra dans 30% des cas, le plus souvent par surinfection.

La limite entre ces deux affections est définie arbitrairement par l'étendue de l'atteinte cutanée, souvent pluri focale. En effet, le syndrome de Stevens-Johnson se définit par l'atteinte de moins de 10% de la surface cutanée, tandis qu'au-dessus de 30% d'atteinte cutanée, on parle alors de nécrolyse épidermique toxique, dite syndrome de Lyell. On considèrera que les formes concernant entre 10 et 30% de la surface cutanée sont des formes intermédiaires dites syndrome de chevauchement SJS-SL. Les malades présentant un syndrome de Stevens-Johnson peuvent évoluer vers le syndrome de Lyell.

L'incidence de la NET est estimée en France entre 1 à 1,3 cas par millions d'habitants et par an³⁷. Il n'existe pas de prédilection d'âge ou de sexe, et survient plus volontiers chez le patient immunodéprimé.

2. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse se définit comme une réaction médicamenteuse grave et fébrile, touchant au moins un viscère et marquée par une hyperéosinophilie majeure et/ou un syndrome mononucléosique avec des lymphocytes activés hyper basophiles.

Les signes précurseurs sont l'apparition de pics fébriles élevés entre 38 et 40°C, un malaise parfois associé à une pharyngite et à des adénopathies cervicales. L'éruption cutanée, présente dans 90% des cas, est constituée d'un exanthème maculo-papuleux rouge et prurigineux, étendu et symétrique, parfois associé à des pustules folliculaires. La présence d'un œdème facial souvent périorbitaire dans un cas sur deux peut rendre le patient méconnaissable.

L'évolution sera marquée par la confluence des lésions cutanées en nappes œdémateuses, voire une érythrodermie dans plus de 50% des cas. On ne constatera que rarement l'atteinte de muqueuses, qui sera alors limitée.

Histologiquement, l'atteinte cutanée est marquée par un infiltrat lymphocytaire périvasculaire dermique aspécifique avec possibilité de présence d'éosinophiles.

L'atteinte viscérale associée au DRESS varie, que ce soit au niveau du nombre d'organes atteints, que du degré de sévérité de cette atteinte. Néanmoins le degré de sévérité de l'atteinte cutanée ne semble pas avoir de corrélation avec celui de l'atteinte viscérale, qui peut apparaître jusqu'à un mois après le début de la réaction cutanée.

L'atteinte hépatique est la plus fréquente, parfois associée à une splénomégalie et à une cytolyse hépatique modérée à sévère dans 80% des cas. L'atteinte rénale est variable, pouvant aller d'une hématurie et/ou d'une protéinurie modérée et/ou d'une leucocyturie aseptique à une insuffisance rénale aiguë justifiant une épuration extrarénale en urgence.

Les anomalies hématologiques sont constituées majoritairement d'une éosinophilie dans 70 à 80% des cas, associée à un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose atypique à lymphocytes activés basophiles.

On pourra noter une polyadénopathie bilatérale et symétrique dans 30 à 80% des cas.

L'incidence de ce syndrome avec des médicaments classés à haut risque comme les anti-comitiaux a été estimée de 1 pour 1000 à 1 pour 10 000. La mortalité est estimée à 10%, rapportée surtout en cas d'atteinte hépatique³⁷.

3. L'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé

Cette éruption cutanée, appelée aussi GBFDE pour *Generalized Bullous Fixed Drug Eruption* est à différencier des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell¹. En effet, dans l'érythème

pigmenté fixe bulleux généralisé, on notera la présence de patchs brunâtres à violacés de forme ovale et de quelques centimètres de diamètre sur lesquels surgissent des bulles flasques. Les bulles ne concernent qu'un faible pourcentage de la surface corporelle, et de larges bandes de peau intacte séparent ces lésions.

L'atteinte des muqueuses est rare et souvent modérée. On ne retrouve généralement pas de fièvre ni de malaise chez les patients présentant ce type de dermatose. En comparaison avec les syndromes de Stevens-Johnson et Lyell, l'état général de ces patients est moins préoccupant.

Néanmoins, l'apparition répétée de ce type de lésions cutanées peut mener à un détachement cutané croissant et à une pathologie plus conséquente.

III La pharmacovigilance, le calcul de l'imputabilité et les tests cutanés

1) Organisation et réglementation des activités de pharmacovigilance

1. La pharmacovigilance en France : définitions, historique et organisation

1.1 Définitions

La pharmacovigilance vise avant tout à prévenir et réduire les risques liés aux médicaments. L'étymologie de pharmacovigilance a pour racine *pharmakon*, du grec «remède» et *vigilare* du latin «maintenir en alerte, exercer la surveillance».

En France, la pharmacovigilance a pour objet *la surveillance du risque d'effet indésirable, laquelle comporte en particulier l'identification, l'évaluation et la prévention du risque résultant de l'utilisation des médicaments à usage humain* selon l'article R. 5121-150 du code de la santé publique.

Elle comprend l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments (ou produits) mis sur le marché, que ce soit à titre onéreux ou gratuit, et que le risque soit potentiel ou avéré.

Elle comporte notamment:

- Le signalement des effets indésirables et le recueil des informations les concernant ;
- L'enregistrement, l'évaluation, l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- La réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments ;
- La mise en place d'actions telles que la modification des informations destinées aux professionnels de santé et aux patients, le retrait de l'AMM...

Cette activité de veille sanitaire s'exerce notamment sur tous les médicaments bénéficiant d'une AMM délivrée par l'Agence Nationale des Sécurité du Médicament (dite ANSM) ou d'une AMM communautaire délivrée par la Commission européenne ainsi que sur les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation dite ATU.

La pharmacovigilance est encadrée par des bonnes pratiques de pharmacovigilance décrites dans l'arrêté du 28 avril 2005³⁸.

1.2 Histoire de la pharmacovigilance

a. Historique de la pharmacovigilance

Une plus grande attention de la part des professionnels de santé et du grand public et davantage de publications concernant la pharmacovigilance ont coïncidé avec certains événements indésirables graves d'impact majeur, tels que ceux listés dans le tableau suivant, malheureusement non exhaustif³⁹. Il présente à titre d'exemple quelques médicaments dont le retrait a provoqué de vifs débats dans les médias (et donc à la connaissance du public) et pas seulement limités à la profession médicale.

DCI	Evènement indésirable	Année de retrait du marché
Thalidomide	Téatogénicité	1961
Practolol	Syndrome oculo-muco-cutané	1976
Phénacétine	Néphropathie	1980
Benoxaprofène	Jaunice	1982
Tolcapone	Hépatotoxicité	1998
Trovafloxacine	Hépatotoxicité	1999
Cisapride	Arrythmie et prolongation de l'espace QT	2000
Cérvastatine	Rhabdomyolyse	2001
Rofécoxibe & valdécoxibe	Infarctus du myocarde	2004-2005
Rosiglitazone	Infarctus du myocarde	2010
Sibutramine	Maladies cardiovasculaires	2010

Tableau 9 - Historique de la pharmacovigilance en terme d'évènements sentinelles, d'après SCURTI V., ROMERO M. and TOGNONI G. ; European Journal of Clinical Pharmacology, 2012³⁹

Ces drames historiques rappellent combien est primordiale l'existence, le développement et l'amélioration de cette activité tant au niveau national qu'international.

Avant le thalidomide et les amélie et phocomélie qui lui sont rattachées, aucune entité nationale ou internationale permettant de collecter des informations sur les effets indésirables

des médicaments n'existait. Sous l'impulsion de l'OMS, un programme international permettant de contrôler ces réactions indésirables aux médicaments a été mis en place, tandis que parallèlement, plusieurs pays créaient leur propre programme national de pharmacovigilance. Ainsi, en 1968, 10 pays possédaient un tel programme.

Le dispositif Français de pharmacovigilance a vu le jour en 1974, suite aux recommandations de l'OMS. En effet, cette année-là eu lieu le lancement par la Direction Générale de la Santé d'une expérience pilote de six centres hospitaliers de pharmacovigilance à Paris, Saint Antoine, Saint-Vincent de Paul, et au sein des centres anti-poisons de Paris, Lyon et Marseille. Cet évènement fut associé à la mise en place du centre national de pharmacovigilance par les conseils de l'Ordre des médecins et des pharmaciens, ainsi que par le Syndicat National De l'Industrie Pharmaceutique, le SNIP.

Trois autres centres hospitaliers de pharmacovigilance furent ensuite créés à Bordeaux, Clermont-Ferrand et Limoges.

La pharmacovigilance fonctionnera ainsi de manière expérimentale jusqu'en 1976, où l'arrêté du 2 décembre publié au Journal officiel du 19 décembre 1976 officialise les structures de pharmacovigilance existantes. Se créera par la suite la commission technique de pharmacovigilance, première instance nationale reconnue chargée de proposer les mesures les plus adaptées à une sécurité d'emploi des médicaments.

b. Actualisation de la pharmacovigilance

Lundi 19 décembre 2011, l'Assemblée Nationale a voté le projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament. Celui-ci est essentiellement articulé autour de la lutte contre les conflits d'intérêt et la modification du système de pharmacovigilance.

Cette évolution a été matérialisée par le changement de nom de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) pour devenir l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), bien qu'elle ai gardé son rôle entier dans l'évaluation des bénéfices et risques des produits mis sur le marché et dans la surveillance tout au long de leur vie.

Le mode de financement de cette agence nationale change également puisqu'elle sera désormais financée par les subventions de l'État, via les taxes et les redevances de l'industrie pharmaceutique. La loi de réforme du contrôle du médicament adopté par l'Assemblée Nationale prévoit entre autre que les responsables et les experts des autorités sanitaires

déposent (et actualisent) une déclaration publique d'intérêts, mentionnant leurs relations avec les industries pharmaceutiques au cours des cinq dernières années⁴⁰.

Enfin, le but de ces changements est :

- de protéger la santé publique d'une meilleure façon,
- de simplifier les réglementations et procédures,
- d'améliorer l'harmonisation des exigences en termes de pharmacovigilance dans tous les états membres,
- de se concentrer sur la prévention du risque médicamenteux,
- d'établir plus de transparence vis-à-vis du public et entre les titulaires d'AMM et les autorités nationales compétentes,
- d'impliquer le patient en tant qu'acteur dans les activités de pharmacovigilance.

Ces nouvelles réglementations s'appliquent depuis le 2 Juillet 2012 pour les procédures d'enregistrement européennes centralisées et depuis le 22 Juillet 2012 pour les procédures d'enregistrement nationales.

De manière résumée, les thèmes principaux modifiés par les textes européens⁴¹ sont :

- la création d'un nouveau comité chargé de la pharmacovigilance (dénommé « comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance » ou « PRAC ») ;
- la création d'une catégorie de médicaments à surveillance supplémentaire ;
- la modification de certaines informations figurant dans la notice et le résumé des caractéristiques du produit ;
- l'élargissement de la définition de l'effet indésirable ;
- la notification des effets indésirables ;
- la procédure d'urgence de l'Union Européenne ;
- les exigences en matière d'AMM, un chapitre sur les études de sécurité post-AMM ;
- l'introduction de l'écopharmacovigilance.

1.3 Organisation

Le dispositif de pharmacovigilance en France se caractérise par son organisation géographique et pyramidale comptant 3 niveaux d'intervention : les notificateurs, les CRPV et enfin l'ANSM.

Le circuit de déclaration est le suivant : la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens et, dans une moindre mesure, sage-femmes et chirurgiens-dentistes) aux 31 centres régionaux de pharmacovigilance entraîne leur évaluation et leur enregistrement de la part des CRPVs.

Les déclarations peuvent être réalisées par téléphone, fax, courrier électronique ou par courrier postal par l'intermédiaire d'une fiche de déclaration d'effet indésirable délivrée par le CRPV correspondant.

Par la suite, ces événements indésirables sont transmis à l'ANSM qui coordonne l'ensemble du système de pharmacovigilance. La déclaration peut aussi avoir été déposée directement sur le site de l'ANSM.

Les industriels du médicament, quant à eux, déclarent directement à l'ANSM les effets indésirables qui leur sont notifiés via leur service dédié à la pharmacovigilance.

Ces déclarations peuvent *in fine* amener à modifier les conditions d'utilisation du produit, à le restreindre voire à le retirer définitivement du marché.

Le système national de pharmacovigilance est lui-même intégré dans deux systèmes internationaux, l'un relevant de l'OMS et l'autre de l'Union Européenne.

a. L'échelon local : les professionnels de santé

Selon le décret n° 95.278 du 13 mars 1995, «tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non pr écrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance». De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné au même article qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

L'article R.5115-12 précise que le pharmacien responsable qui «a connaissance, après la commercialisation d'un lot de médicaments ou de produits, d'un incident ou d'un accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution de ce lot et susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique [...] doit immédiatement en faire la déclaration au Directeur de l'ANSM».

Les professionnels de santé doivent aussi être en mesure de :

- Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci afin de documenter l'observation initiale ;
- Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises ;
- Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières ;
- Se tenir informés et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'ils prescrivent, dispensent ou administrent.

b. L'échelon régional : Les Centres Régionaux de pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance Français est fondé sur un réseau de 31 CRPVs rattachés à un Centre Hospitalier Universitaire dont ils constituent une unité fonctionnelle.

Ce sont des structures légères desservant une région et ayant la double vocation:

- de surveillance des effets indésirables médicamenteux: dans ce cadre, ils assurent la promotion, la réception et la validation des déclarations et la réalisation d'enquêtes et d'expertises sollicitées par l'ANSM. L'analyse des déclarations consiste à recueillir et enregistrer les notifications, de les documenter en validant les données, puis d'évaluer le lien de causalité entre le(s) médicament(s) et l'apparition des effets indésirables. L'établissement de ce lien de causalité se fait selon une méthode commune à tous les CRPVs de France, validée par le ministère de la santé. Cette méthode a été décrite pour la première fois en 1978 et réactualisée en 1985⁴². Après saisie informatique des dossiers, ils transmettent les observations à l'ANSM.
- de renseignement sur le médicament: ils répondent aux multiples demandes d'information sur les médicaments et d'aide à la prescription, de participation à diverses instances de veille et d'activités de formation d'étudiants ou de professionnels de santé à la pharmacovigilance.

Il est bon de noter que le concept de régionalisation de la pharmacovigilance nationale est un concept Français. Greffés à un service de pharmacologie ou plus rarement à un centre antipoison comme c'est le cas par exemple à l'hôpital Fernand Widal à Paris, le CRPV Français peut donc piloter une enquête nationale de pharmacovigilance dont il a déterminé l'objectif. Ceci représente une responsabilité motivante, et permet d'améliorer la qualité de la pharmacovigilance dans un pays⁴³. Ce modèle a donc été répété dans d'autres pays, notamment en Espagne, au Canada ou encore en Suède.

La présence d'un centre de pharmacovigilance auprès d'une unité de soin hospitalière permet aux membres du CRPV d'établir une relation de confiance avec les praticiens hospitaliers⁴⁴. Ceci stimule la déclaration rapide des cas de pharmacovigilance, ainsi que l'hypothétique inclusion du pharmacologue dans l'équipe suivant le patient ayant manifesté l'effet indésirable concerné. La déclaration rapide de cet effet indésirable permet l'examen du patient lors de son hospitalisation par les équipes de pharmacovigilance, par l'utilisation de certains tests de laboratoire ou par réintroduction du médicament suspecté, si l'éthique le permet. De plus, le patient et sa famille restent disponibles pour un éventuel questionnaire concernant ses traitements usuels.

L'équipe redirige souvent le clinicien vers la totalité des médicaments consommés par le patient plutôt que sur un médicament précis dont l'effet indésirable a été récemment mis en exergue dans une publication. C'est ainsi que par une imputation rigoureuse, un médicament jusque-là non suspecté peut être révélé comme potentiellement responsable de l'effet indésirable observé. L'équipe peut aussi aider le praticien hospitalier à préparer l'éventuelle publication de cet effet indésirable.

Cette assistance peut également être proposée aux praticiens hors de l'hôpital.

c. L'échelon national : L'ANSM

Le comité technique de pharmacovigilance rassemble les responsables des CRPVs, qui se réunissent une fois par mois à l'ANSM afin d'étudier les informations venant des notificateurs, et de relever un potentiel signal qui amènerait à déclencher une hypothétique enquête de pharmacovigilance, confiée à un ou plusieurs CRPVs.

La commission nationale de pharmacovigilance siège auprès de l'ANSM, et a pour mission d'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments et de conseiller le ministre chargé de la santé ainsi que le directeur de l'ANSM vis à vis des mesures à prendre concernant l'usage des spécialités pharmaceutiques. Elle comprend 39 membres, dont 33 sont des experts, un représentant des laboratoires pharmaceutiques et des associations de consommateurs de soins ou de malades. Les 6 autres sont membres de droit et représentent la DGS, l'ANSM, la DHOS, l'INSERM, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire de l'AFSSA.

L'ANSM, quant à elle, assure la mise en œuvre du système de pharmacovigilance à l'échelon national. Son directeur général est chargé de prendre les mesures appropriées pour assurer la

sécurité d'emploi des médicaments, après consultation et exploitation des informations recueillies.

d. Le rôle de l'industrie pharmaceutique dans la pharmacovigilance :

Parallèlement au système institutionnel décrit précédemment, une seconde source d'information sur les effets indésirables d'un médicament provient du laboratoire pharmaceutique exploitant.

Le service de pharmacovigilance est au cœur des activités pharmaceutiques d'un laboratoire et son rôle est de protéger le patient en alertant les autorités compétentes dès qu'il y a le moindre doute sur la sécurité d'un produit.

Ce rôle est décrit dans les Bonnes Pratiques de pharmacovigilance Européennes⁴⁵.

Le laboratoire pharmaceutique exploitant a pour obligation :

- de disposer d'un système de pharmacovigilance : « Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain 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 des médicaments » et de détailler ce système dans le « **pharmacovigilance System Master File** » ou PSMF (remplace le précédent « **Detailed Description of pharmacovigilance System** » ou DDPS) ;
- de signaler dans les quinze jours tout effet grave et/ou inattendu lié à l'usage de son produit ;
- d'adresser régulièrement à l'ANSM des rapports périodiques relatifs à la sécurité des produits intégrant des informations vis à vis des effets indésirables ainsi que toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi de ce médicament (exemple : rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance dits *Periodic Safety Update Report* ou PSURs, contenant l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies sur le plan national et international par le laboratoire pendant la période considérée) ;
- de transmettre toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque d'un médicament ;

- de proposer un plan de gestion des risques à chaque nouvelle demande d'AMM depuis novembre 2005, afin de développer une gestion anticipée du risque et améliorer ainsi la sécurité liée à l'emploi des médicaments.

Chaque laboratoire dispose à cet effet d'un réseau de correspondants constitué de ses propres chercheurs et visiteurs médicaux, ainsi que de nombreux médecins ou pharmaciens, ce qui lui permet d'obtenir des données rapidement à l'échelon international.

Le système de pharmacovigilance de l'industrie, de par sa taille est un partenaire essentiel du système institutionnel lorsqu'un problème survient.

Le service de pharmacovigilance est en constante collaboration avec les autorités nationales compétentes et doit pouvoir répondre à toute demande de ces autorités selon les délais exigés.

Les entreprises pharmaceutiques font également l'objet d'inspections de leur système de pharmacovigilance, celles-ci s'inscrivent dans un programme systématique d'inspections régulières globales des laboratoires, ou dans un programme ciblé d'inspections approfondies.

De plus, le laboratoire pharmaceutique doit 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 être en mesure de réceptionner et de répondre à toute demande d'information médicale provenant des patients ou professionnels de santé. Ce service doit donc veiller à ce que ces demandes ne révèlent pas de cas de pharmacovigilance, auquel cas ces informations doivent être prises en charge selon les règles de Bonnes Pratiques de pharmacovigilance⁴⁵.

2. La pharmacovigilance à l'échelon international

2.1 Uppsala Monitoring Center

Le centre de pharmacovigilance d'Uppsala dit UMC (*Uppsala Monitoring Center*) est une structure internationale et intergouvernementale qui maintient un registre mondial des notifications spontanées soumises périodiquement par les centres nationaux de pharmacovigilance. Cette base de données contenait plus de 3,5 millions de notifications en 2004, adressées par plus de 75 pays.

Ce centre international de pharmacovigilance possède plusieurs fonctions, notamment celles de collecter, évaluer et communiquer les informations des pays membres concernant les médicaments, ainsi que d'alerter les autorités réglementaires des pays membres sur des problèmes de sécurité potentiels qui leurs seraient attribués.

2.2 L'European Medicines Agency

Il existe un regroupement et une centralisation des données de pharmacovigilance à l'échelle européenne, de la même manière qu'au niveau international, activité gérée par l'agence européenne des médicaments, l'*European Medicines Agency*, dite EMA et créée en 1995. Les données sont, depuis décembre 2001, gérées de manière informatique par le système Eudravigilance. Ce système regroupe les notifications des effets indésirables survenus dans le développement et la commercialisation des médicaments au sein de l'Europe et provenant des agences réglementaires européennes, ainsi que des industries pharmaceutiques.

Eudravigilance assure donc l'échange électronique des notifications d'effet indésirable entre l'EMA, les autorités compétentes nationales, les détenteurs d'AMM et les promoteurs d'essais cliniques au sein de l'Union Européenne ainsi que la surveillance et l'évaluation des signaux de pharmacovigilance.

Dans un futur proche, estimé à 2015/2016, Eudravigilance va être développé pour être le seul point de réception des données sur les effets indésirables. Un accès à cette base de données va être donné aux professionnels de santé et au public.

En parallèle à la gestion d'Eudravigilance, l'EMA veille à la mise en place d'une législation à l'échelle européenne afin d'harmoniser et optimiser l'ensemble des activités de pharmacovigilance.

2) Méthodes de calcul de l'imputabilité des éruptions cutanées

1. Imputabilité d'un médicament par rapport à un événement indésirable

L'imputabilité correspond à l'analyse au cas par cas du lien de causalité existant entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement indésirable au cours d'un traitement médicamenteux.

Cette analyse repose essentiellement sur l'évaluation d'arguments chronologiques allant en faveur ou à l'encontre du rôle du médicament dans l'apparition de l'événement indésirable, sur l'évolution à l'arrêt du traitement ou lors d'une éventuelle réadministration, ainsi que sur l'élimination des autres causes non médicamenteuses de la réaction observée.

Cette analyse constitue un élément majeur de la pharmacovigilance, contribuant à une évaluation plus fine du rapport bénéfice-risque des médicaments. De plus, elle est essentielle à l'évaluation des effets indésirables médicamenteux.

Pour qu'un événement constitue un cas de pharmacovigilance, l'information minimale le concernant doit réunir un notificateur, un patient (avec son sexe, son âge ou la tranche d'âge qui lui correspond, ou encore ses initiales), un médicament suspecté et un effet qualifié d'indésirable.

Il existe plusieurs méthodes et algorithmes d'imputabilité ; chacune d'entre elles prend en compte des éléments similaires avec des pondérations différentes, selon l'objectif pour lequel il a été créé. Sont considérés :

- la chronologie des événements ;
- l'élimination des autres causes ;
- le résultat d'un éventuel examen spécifique et fiable (dont l'existence reste rare) ;
- la présence d'un facteur favorisant ;
- la connaissance d'événements semblables antérieurement décrits, ou d'une propriété pharmacologique qui ferait attendre de tels événements.

Ainsi, les délais évocateurs d'un type de réaction particulier, l'amélioration de l'état du patient à l'arrêt du traitement ou une aggravation à sa poursuite sont des arguments en faveur de la relation de causalité. De même, même si la reproduction de la toxidermie après réintroduction volontaire du médicament suspect reste en règle générale à éviter par le praticien, une récurrence après réintroduction accidentelle ou, moins rarement, un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure ont la même valeur, rendant l'imputabilité très vraisemblable.

D'un point de vue pratique, l'établissement de la relation de causalité passe systématiquement par le recueil minutieux de certaines données auprès du praticien et/ou du patient. Malheureusement, il existe de multiples écueils à cet interrogatoire médicamenteux, dont les deux principaux sont :

- L'omission de ce qui n'est pas considéré comme médicament (analgésiques ou somnifères pris occasionnellement, édulcorants de synthèse, produits de « médecines » parallèle, contraceptifs) ;
- L'attribution par excès d'un événement à la prise de médicament(s) en coïncidence.

Concernant spécifiquement les toxidermies, notamment la PEAG, il est essentiel de préciser la voie, la posologie et la chronologie d'administration des médicaments, ainsi que la date d'éruption et son évolution, permettant le calcul de l'intervalle entre la prise médicamenteuse et la survenue de la toxidermie. Néanmoins, si la symptomatologie est suggestive, elle n'est que rarement spécifique, et l'effet de l'arrêt du médicament n'est pas toujours concluant (possibilité de rebond).

Le médicament sera noté préférentiellement selon sa Dénomination Commune Internationale dite DCI, accompagnée du motif de prescription.

On recoupe près de 34 méthodes de calcul de l'imputabilité médicamenteuse depuis 1976, mais jusqu'à présent, aucune méthode n'a été standardisée ni considérée comme reproductible⁴², ainsi la variabilité inter- et intra-individuelle d'évaluation de l'imputabilité peut être grande⁴⁶.

Les différentes méthodes d'imputabilité peuvent être divisées en trois catégories⁴⁶ :

- Les méthodes basées sur l'opinion d'un expert ou un jugement clinique ;
- Les méthodes probabilistes et bayésiennes ;
- Celles basées sur un algorithme, ou une méthode d'évaluation standardisée de l'imputabilité.

2. Méthodes basées sur le jugement d'un expert

2.1 Méthodologie

L'identification d'un effet indésirable médicamenteux repose souvent sur l'évaluation du médecin traitant le patient. Ce médecin va alors établir un possible lien de causalité entre la prise médicamenteuse et la survenue de l'effet indésirable par l'examen de l'ensemble des informations relatives à l'événement et au médicament, l'estimation de leur importance relative et l'attribution de poids respectifs pour déduire la probabilité du rôle du médicament dans l'apparition de l'événement considéré⁴⁶.

Le médecin se base généralement sur la chronologie, les informations déjà recensées sur le médicament ainsi que son profil pharmacologique, l'hypothétique relation dose-effet observée, l'éventuelle réadministration du médicament (dite « rechallenge »), les étiologies alternatives à cet événement et enfin les traitements concomitants.

2.2 Analyse et discussion

La plupart des notifications d'événements indésirables proviennent d'un seul médecin. Plus rarement, des groupes d'expert peuvent se réunir et comparer leur évaluation du cas de pharmacovigilance pour obtenir une évaluation consensuelle de l'imputabilité. Ces évaluations sont donc basées sur l'expérience et le savoir des médecins et au sein même de la communauté des experts, les opinions peuvent diverger car il n'est fait usage d'aucun outil standardisé. La démarche est superposable à celle du diagnostic clinique en général et, de ce fait, souffre des mêmes limites, subjectivité et variabilité du jugement inter et intra-observateurs qui sont susceptibles d'affecter la conclusion finale vis à vis de l'imputabilité. Elle laisse en effet une place possible aux idées préconçues et ne garantit pas une approche cohérente du cas de pharmacovigilance. Il s'agit néanmoins de la méthode de référence en Suède utilisé par l'agence suédoise du médicament (*Swedish Regulatory Agency*).

3. Les approches dites probabilistes ou bayésiennes

3.1 Méthodologie

Les méthodes probabilistes fondées sur l'utilisation du théorème de Bayes utilisent des informations spécifiques du cas pour transformer une probabilité d'imputabilité *a priori* en une probabilité *a posteriori*. Chaque nouvelle information du cas clinique viendra ainsi modifier successivement les imputabilités précédents, pour aboutir à une imputabilité finale⁴³.

3.2 Analyse et discussion

Cette méthode permet l'analyse simultanée de plusieurs étiologies à l'effet indésirable observé, et n'a pas de limite quant à la quantité d'information apportée sur le cas⁴⁶. Enfin, elle peut être mise en œuvre sur ordinateur, permettant le recalcul instantané de la probabilité dès lors que de nouvelles informations sur le cas sont rajoutées. De plus, des cas issus de la littérature et correspondant à la description du cas investigué peuvent être répertoriés pour aider à évaluer la probabilité *a priori* de la relation de causalité.

L'approche bayésienne est considérée comme la méthode la plus rationnelle pour l'évaluation de la relation de causalité et pourrait être établie comme la norme à laquelle les autres méthodes devraient être comparées. Elle a déjà été appliquée au diagnostic médical associé à des examens paracliniques. Néanmoins, les calculs complexes découlant de l'application de cette méthode la rendent impopulaire parmi les cliniciens et difficilement applicable hors du cadre d'un projet de recherche.

4. Les algorithmes

4.1 Méthodologie

Un algorithme est un ensemble de prescriptions et de règles qui définissent « ce qu'il faut faire » et « dans quel ordre » pour résoudre un problème. C'est donc un énoncé spécifique et bien défini d'une suite de questions permettant d'obtenir, avec un nombre défini d'étapes, un résultat par la combinaison des réponses (par une table à plusieurs entrées, un arbre de décision, une sommation de points, etc.).

Il s'applique évidemment surtout à des problèmes supportant une modélisation formelle, néanmoins il est utilisé en pharmacovigilance sous forme de questionnaire aboutissant à un score d'imputabilité.

4.2 Analyse et discussion

Les algorithmes donnent une méthode structurée et standardisée d'évaluation dans une approche systématisée basée sur des paramètres tels que le délai d'apparition de l'effet indésirable, les antécédents de réactions indésirables antérieures, ainsi que les observations faites à l'arrêt du médicament et à son éventuelle réintroduction. Le questionnaire permet d'obtenir une évaluation consistante d'un cas à l'autre, et une certaine reproductibilité. Néanmoins, le jugement clinique reste souvent nécessaire à plusieurs étapes des algorithmes pour arriver à la conclusion sur le lien de causalité entre la prise médicamenteuse et l'événement indésirable observé.

La majorité des algorithmes de pharmacovigilance partagent des caractéristiques communes sous forme d'un ensemble de questions permettant de recueillir les informations adéquates sur le cas afin d'arriver à une conclusion objective sur l'imputabilité du médicament. Là encore, de nombreux algorithmes ont été développés, sans qu'aucun d'entre eux ne soit établi comme une référence internationale.

4.3 Le principe de la méthode d'imputabilité à la Française :

Cette méthode d'imputabilité, suivie dans les centres de pharmacovigilance depuis 1977 et réactualisée en 1985, comporte les grands principes suivants⁴² :

- Elle est établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le patient avant la survenue de l'événement ;
- Plusieurs médicaments peuvent obtenir le même score d'imputabilité ;
- La prise concomitante de plusieurs médicaments ne réduit pas les scores d'imputabilité respectifs de chaque molécule.

La chronologie et la recherche d'autres causes ou d'un facteur favorisant constituent l'imputabilité intrinsèque, les connaissances bibliographiques représentant l'imputabilité extrinsèque. L'imputabilité peut alors être résumée en plusieurs tableaux.

L'imputabilité intrinsèque regroupe le score chronologique et sémiologique associé à l'événement indésirable.

a. Le critère chronologique et évolutif :

Il s'intéresse :

- au délai de survenue des symptômes par rapport au début du traitement ou par rapport à une administration unique du médicament, qui peut être: très suggestif, compatible ou incompatible ;
- au devenir des troubles après l'arrêt de la thérapeutique suspecte, qui peut être : suggestif, non concluant ou non suggestif.

Une aggravation de la réaction après la poursuite du médicament ou une amélioration après son arrêt sont des arguments en faveur du lien de causalité.

Lors de la réadministration accidentelle du médicament, deux possibilités sont à envisager : l'élément récidive ou ne récidive pas.

Il est bon de noter que la réintroduction volontaire de la molécule suspecte reste à éviter.

Deux éléments donnent une valeur maximale à cet argument chronologique : la brièveté du délai d'apparition des symptômes et la réapparition des troubles après réadministration fortuite du médicament.

La combinaison de ces trois données permet d'établir un score chronologique : il peut être vraisemblable, possible, douteux ou incompatible.

Administration du médicament :	Délai d'apparition de l'évènement						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						
	<i>R (+)</i>	<i>R (0)</i>	<i>R (-)</i>	<i>R (+)</i>	<i>R (0)</i>	<i>R (-)</i>	
<i>Evolution suggestive</i> ^s	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
<i>Evolution non concluante</i> ^t	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
<i>Evolution non suggestive</i> ^u	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

Tableau 10 - Table de décision combinant les critères chronologiques (C), d'après BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J. et al; Thérapie, 1985⁴²

Cette table de décision se lit en fonction de la réadministration du médicament :

- R (+) : positive, l'évènement récidive ;
- R (0) : non faite, ou non évaluable ;
- R (-) : négative, l'évènement ne récidive pas ;

Le critère chronologique peut alors prendre 4 valeurs différentes, de 0 à 4, correspondant à une chronologie :

- C₃ : vraisemblable ;
- C₂ : possible ;
- C₁ : douteuse ;
- C₀ : paraissant exclure le rôle du médicament.

b. Le critère sémiologique :

Résultant d'une démarche de diagnostic différentiel, il concerne la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisants éventuels, l'existence d'une autre explication que celle liée à la prise d'un médicament et la présence d'exams complémentaires spécifiques venant étayer la démarche diagnostique.

Un facteur favorisant validé peut augmenter l'imputabilité du médicament suspect dont la toxicité est fortement présumée.

^s Régression de l'évènement coïncidant bien avec cet arrêt

^t 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)

^u Absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)

L'évaluation des causes non médicamenteuses conduit à envisager le rôle possible du terrain du patient, de son environnement et d'une hypothétique maladie sous-jacente.

Enfin, la réalisation d'un ou plusieurs examens complémentaires spécifiques et fiables peut renforcer la cotation sémiologique, comme les investigations histologiques par exemple. Ils seront déclarés positifs ou négatifs.

La combinaison des critères sémiologiques permet d'établir un score sémiologique : vraisemblable, possible ou douteux.

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
Autre explication non médicamenteuse	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
<i>Absente</i> ^v	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
<i>Possible</i> ^w	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

Tableau 11 - Table de décision combinant les différents critères sémiologiques (S), d'après BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J. et al; Thérapie, 1985⁴²

L'existence d'un examen complémentaire spécifique fiable (L) va amener à trois situations :

- L (+) : le test de laboratoire s'avère positif ;
- L (0) : il n'existe pas de test disponible pour le couple événement-médicament considéré ;
- L (-) : Le test s'avère négatif (ceci impose qu'il soit sensible).

Cette table décisionnelle conduit alors à trois valeurs différentes du critère sémiologique qui peut être estimé vraisemblable (S₃), possible (S₂) ou douteux (S₁).

c. Le score d'imputabilité intrinsèque

Le score d'imputabilité intrinsèque est établi par le croisement des scores chronologiques et sémiologiques obtenus à partir des tableaux 10 et 11.

^v Après bilan approprié

^w Non recherchée ou présente

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

Tableau 12 - Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I), d'après BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J. et al; *Thérapie*, 1985⁴²

L'imputabilité intrinsèque peut alors prendre des valeurs de 0 à 4 avec :

- I_4 : Imputabilité intrinsèque très vraisemblable ;
- I_3 : Imputabilité intrinsèque vraisemblable ;
- I_2 : Imputabilité intrinsèque possible ;
- I_1 : Imputabilité intrinsèque douteuse ;
- I_0 : Imputabilité intrinsèque paraissant exclue.

d. Quid de l'imputabilité intrinsèque dans la PEAG ?

Si la recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'arguments, aucun n'a une valeur absolue.

Le calcul du critère chronologique nécessite, on l'a vu, de répondre à la question : « *Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'évènement indésirable est-il très suggestif, compatible ou incompatible ?* ». La réponse à cette question n'est pas toujours évidente dans le cadre des dermatoses induites par les médicaments, car le délai dépend en fait du type de toxidermie étudié. Il a été suggéré un tableau proposant quelques délais très suggestifs ou incompatibles pour différents types de toxidermies⁴⁷.

Délai entre la première prise du médicament et le début de ...	Très suggestif	Incompatible
Lyell, Stevens-Johnson, érythème polymorphe	7 à 21 j	< 1 j ; > 21 j après arrêt
Pustulose Exanthématique Aigüe Généralisée	<48h	> 15 j après arrêt
Erythème pigmenté fixe	<48h	> 21 j après arrêt
Exanthème maculopapuleux	5 à 15 j	< 1 j ; > 15 j après arrêt
Photoallergie	aucun	< 5 j
Urticaire	< 48h	

Tableau 13 – Délai entre la première prise de médicament et le début de la toxidermie en l'absence d'antécédents identiques, d'après la boîte à outils du Dermatologue, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2003⁴⁷

Si l'on s'intéresse au calcul du score sémiologique dans le cadre d'une toxidermie, à la question « *La sémiologie proprement dite est-elle évocatrice du rôle du médicament ?* », on répondra classiquement non, sauf pour de rares toxidermies évocatrices d'un médicament précis, comme l'argyrisme évocateur d'une prise d'argent, ou encore l'atrophie cutanée localisée due à une injection de corticoïdes retard.

Concernant d'éventuels facteurs favorisants, l'atopie n'est pas un facteur de risque de toxidermie. A contrario, l'infection par le VIH augmente le risque de toxidermies aussi bien bénignes que graves, et concerne ainsi la PEAG au même titre que le syndrome de Steven-Johnson⁴⁷ mais les raisons de ce risque accru ne sont pas encore parfaitement élucidées. Ainsi, à la question « *Existe-il un facteur très favorisant et bien validé ?* », on répondra là aussi usuellement non dans le cadre d'une PEAG, car un tel facteur n'a pour le moment pas été mis en évidence.

A la question « *Existe-il une autre explication non médicamenteuse ?* », il est nécessaire qu'une exploration relativement exhaustive ait été réalisée, relative à une potentielle morsure d'araignée, ou à un hypothétique bris de thermomètre au mercure par exemple.

Enfin, lors de l'interrogation « *Un examen complémentaire spécifique et fiable est-il positif, négatif ou non disponible ?* », on pourra alors se poser la question de la place des tests épicutanés, ce qui pourrait amener la possibilité d'augmenter l'imputabilité sémiologique lorsqu'ils sont positifs, malgré leur spécificité souvent discutée. On tâchera de répondre à cette question dans le chapitre qui leur est consacré par la suite.

En conclusion, dans la PEAG comme dans toute toxicité médicamenteuse, ce score d'imputabilité intrinsèque n'est en fait qu'une estimation, et en aucun cas une preuve ; la certitude ou quasi-certitude n'étant obtenue que dans des cas particulièrement démonstratifs comportant habituellement une voire plusieurs réintroductions (le plus souvent involontaire(s)).

e. L'imputabilité extrinsèque

La cotation bibliographique est indépendante de l'imputabilité intrinsèque. Elle mesure le degré de nouveauté de l'effet indésirable observé dans la littérature, notamment le dictionnaire Vidal® datant de l'année de notification de l'effet indésirable, le Martindale®, le Mayler's®, la banque nationale de pharmacovigilance, et d'autres.

Sa détermination nécessite de nombreuses recherches dans une documentation médico-scientifique étendue et fiable, de dimension nationale ou internationale. Cette étude vise à comparer l'effet indésirable observé aux données de la littérature et de vérifier s'il s'agit d'un effet connu ou inconnu, fréquent ou rare, induit par un médicament, une association de médicaments ou non. Ainsi, la connaissance des médicaments qui sont les inducteurs les plus fréquents d'un type donné de toxidermie médicamenteuse est un argument fort lors de la démarche d'imputabilité chez un patient prenant plusieurs médicaments.

Les scores de cotation bibliographique :

- B3: l'effet peut être qualifié de notoire et est bien décrit dans la littérature de référence (Vidal® et Martindale®) ;
- B2: l'effet est peu publié ou seulement rapporté avec un médicament voisin, ou les données disponibles sont seulement à l'échelle expérimentale ;
- B1: l'effet n'est pas décrit dans les ouvrages de référence ;
- B0: l'effet paraît tout à fait nouveau et n'a jamais été publié dans la littérature ou dans la banque de donnée de pharmacovigilance, après une recherche exhaustive.

f. Discussion

La méthode d'imputabilité à la Française vise une sensibilité maximale, au dépit de sa spécificité. L'utilisation de facteurs de pondération pour tenir compte de la présence lors de l'apparition de l'effet indésirable d'autres médicaments que celui étudié peut être un moyen d'augmenter la spécificité de cette méthode.

Au terme de cette démarche, on détermine ainsi le ou les médicament(s) suspect(s). En cas de réaction grave, l'utilisation ultérieure de ce(s) médicament(s) est contre-indiquée par écrit sur un document remis au malade ou sur le carnet de santé.

L'application de cette méthode par les CRPVs a permis l'identification de signaux de pharmacovigilance validés par des études ciblées ayant amené plusieurs prises de décision par le ministère de la santé, comme le retrait du marché des médicaments contenant du bismuth, de l'isaxonine, du phénybutazone injectable et ses dérivés, ainsi que le changement de dosage, de formulation et de résumé des caractéristiques du produit de nombreux médicaments.

4.4 Réactualisation de la méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments

Un groupe tripartite associant des pharmacovigilants du réseau Français des CRPVs, de l'industrie pharmaceutique et de l'ANSM a travaillé pour réactualiser la méthode Française d'imputabilité⁴⁸. Sans remettre en cause l'intérêt de la méthode Française d'imputabilité telle qu'elle est utilisée aujourd'hui, ses limites dans l'utilisation et surtout dans l'interprétation ont conduit le Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité à proposer :

- une formulation plus précise ;
- une cotation plus discriminante de certains critères chronologiques et sémiologiques ;
- une distribution élargie du score d'imputabilité intrinsèque de 5 à 7 niveaux devenus purement numériques ;
- une nouvelle cotation bibliographique permettant de distinguer le caractère attendu/inattendu de l'effet ;
- l'introduction d'un score d'informativité.

a. Score d'informativité

Le niveau d'information des données disponibles constitue l'une des difficultés dans l'interprétation et l'exploitation du score final d'imputabilité. Il est ainsi apparu utile au CRI d'introduire un score d'informativité indépendant du score d'imputabilité, qui serait contextuel et évolutif dans le temps. Ainsi, pour chaque association effet indésirable-médicament, le niveau d'informativité est classé en trois catégories NI0, NI1 et NI2 en fonction des informations disponibles, elles-mêmes définies telles que :

a : délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament

b : notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie.

Ainsi, NI0 correspond à la situation où ni **a** ni **b** ne seront renseignés, NI1 verrait soit **a** soit **b** renseigné, et NI2 correspond à la situation où à la fois **a** et **b** seraient renseignés.

b. Imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères répartis en deux groupes : les critères chronologiques et sémiologiques. Comme auparavant, elle repose sur la combinaison de ces deux critères vis à vis du couple effet indésirable-médicament considéré. Cependant, cette nouvelle méthode d'imputabilité propose une imputabilité intrinsèque plus discriminante, avec une définition plus précise des critères chronologiques et sémiologiques et une meilleure séparation des différentes situations permettant d'obtenir un score affiné.

c. Critères chronologiques

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet						
	Suggestif			Compatible (ni suggestif ni incompatible)			Incom- patible
Evolution de l'effet	Réadministration du médicament						
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
« Suggestive » : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
« Non concluante » : - Lésions irréversibles ou décès. - Évolution inconnue. - Recul insuffisant après l'arrêt du médicament. - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration unique.	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
« Non suggestive » : - Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. - Régression complète malgré la poursuite du médicament.	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1

Tableau 14 - Table de décision des critères chronologiques, d'après ARIMONE Y., BIDAULT I., DUTERTRE J.P., et al. ; *Thérapie*, 2011⁴⁸

d. Critères sémiologiques

Sémiologie clinique ou paraclinique	Évocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple EI/M			Évocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple EI/M			Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé		
	* Évocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés.								
Autre cause non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple EI/M ou réponse à un antidote spécifique								
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée (ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

Tableau 15 - Table de décision des critères sémiologiques, d'après ARIMONE Y., BIDAULT I., DUTERTRE J.P., et al. ; Thérapie, 2011⁴⁸

e. Apports de cette réactualisation de la méthode d'imputabilité

L'évolution de l'effet à l'arrêt du médicament, à la modification de sa posologie ainsi que la réversibilité de l'effet indésirable nécessitent un recul temporel suffisant. La réactualisation de la méthode d'imputabilité permet ici une meilleure lisibilité et une meilleure application pratique de ce critère par l'établissement des différentes modalités évolutives de l'effet.

Au niveau sémiologique, la notion de facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament permet là-aussi d'aller plus loin dans la précision de ce critère par rapport à la méthode de 1985. Par exemple, dans le cas d'hypersensibilité à l'abacavir et du polymorphisme HLA-B*5701 déjà évoqué plus-haut, ce critère prend toute son importance³¹.

Enfin, la précision de la réponse à un examen complémentaire spécifique et fiable du couple effet indésirable/médicament ou la réponse à un antidote (à apprécier en fonction de sa sensibilité) ou encore la présence d'une autre cause non médicamenteuse à cet effet indésirable ajoutent encore en précision à cette réactualisation de l'ancienne méthode d'imputabilité de 1985 au niveau sémiologique.

On retrouve aussi dans cette actualisation de la méthode Française d'imputabilité la précision de cas particulier comme les syndromes de sevrages et les interactions médicamenteuses.

f. Score d'imputabilité intrinsèque

On retrouve dans cette méthode un nouveau calcul du score d'imputabilité intrinsèque, élargi à 7 niveaux I0 à I6 et s'exprimant de façon graduée sans dénomination qui étaient autrefois sources de confusion avec les autres méthodes d'imputabilité utilisant les mêmes adjectifs.

Combinaison des scores chronologique et sémiologique	Score d'imputabilité intrinsèque
C0 ou S0	I0
C1S1	I1
C1S2 ou C2S1	I2
C2S2	I3
C1S3 ou C3S1	I4
C2S3 ou C3S2	I5
C3S3	I6

Tableau 16 - Score d'imputabilité intrinsèque, d'après ARIMONE Y., BIDAULT I., DUTERTRE J.P., et al. ; *Thérapie*, 2011⁴⁸

g. Imputabilité extrinsèque

D'autre part, une nouvelle cotation bibliographique a vu le jour, avec suppression du critère B0 et introduction du critère B4 permettant de distinguer le caractère attendu d'un effet indésirable de manière plus discriminante que ne le permettait l'ancienne méthode. Cette nouvelle classification s'étale donc de B4 à B1, comme suit :

B4 : L'effet est attendu, c'est un effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit.

B3 : L'effet est référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de références (*Martindale, Meyler's side effect of drugs...*) et/ou des bases de données comme *Embase* ou *Medline*.

B2 : L'effet a été publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales).

B1 : L'effet n'a pas été publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

Le niveau B0, correspondant à une analyse bibliographique exhaustive négative a été supprimé devant l'impossibilité pratique d'accéder à toutes les sources de documentation

permettant d'aboutir à la cotation B0. Le maintien de ce niveau bibliographique déjà considéré comme facultatif dans la précédente méthode n'a pas été jugé pertinent par le CRI.

4.5 La méthode de Naranjo

La méthode de Naranjo consiste en un questionnaire conçu par Naranjo et al⁴⁹ afin déterminer la probabilité de savoir si un effet indésirable est effectivement dû au médicament plutôt que le résultat d'autres facteurs. La probabilité est calculée via un score conduisant à une probabilité certaine, probable, possible ou douteuse. Les valeurs obtenues à partir de cet algorithme sont parfois utilisées dans la littérature afin de vérifier la validité des conclusions de l'auteur concernant les réactions indésirables aux médicaments.

Le questionnaire à compléter est le suivant :

Question	Oui	Non	Ne sait pas / Non fait
1. Existe-t-il des rapports précédents concluants concernant cette réaction?	+1	0	0
2. L'événement indésirable est-il apparu après que le médicament suspect ait été administré?	+2	-1	0
3. La réaction s'améliore-t-elle lorsque le médicament est interrompu ou après qu'un antagoniste spécifique ait été donné?	+1	0	0
4. La réaction réapparaît-elle lorsque le médicament est réadministré?	+2	-1	0
5. Existe-t-il d'autres causes qui pourraient avoir provoqué la réaction?	-1	+2	0
6. La réaction est-elle réapparue quand un placebo a été donné ?	-1	+1	0
7. La molécule est-elle détectée dans un fluide corporel à des concentrations toxiques?	+1	0	0
8. La réaction était-elle plus/moins sévère lors de l'augmentation/la diminution de la dose du médicament suspect?	+1	0	0
9. Le patient a-t-il expérimenté une réaction similaire à la même molécule ou à un médicament voisin lors d'une exposition antérieure?	+1	0	0
10. L'effet indésirable a-t-il été confirmé par une preuve objective ?	+1	0	0
Score total			

Tableau 17 - Questionnaire de Naranjo, d'après HOLLOWAY K, GREEN T., World Health Organisation WHO/EDM/PAR, 2004⁴⁹

Ce questionnaire conduit à un score, analysé de la manière suivante :

Score total	Probabilité
Score > 8	Certaine
Score entre 5 et 8	Probable
Score entre 1 et 4	Possible
Score < 1	Douteuse

Tableau 18 - Résultats du questionnaire de Naranjo, d'après HOLLOWAY K, GREEN T., World Health Organisation WHO/EDM/PAR, 2004⁴⁹

4.6 Conclusion

Ces méthodes standardisées permettent de diminuer la variabilité interindividuelle forte observée dans le cas du jugement d'un médecin expert. Néanmoins, ces algorithmes manquent de flexibilité, et il est généralement impossible de rajouter une quelconque information complémentaire à celles requises par le questionnaire. Par conséquent, une information disponible dans le narratif du cas de pharmacovigilance mais non requise par le questionnaire n'aura aucun impact sur le résultat, malgré son hypothétique pertinence.

5. Quels sont les facteurs nécessitant d'être améliorés ?

La notification spontanée est une notification non sollicitée à une compagnie pharmaceutique, une autorité de santé ou à un CRPV décrivant un effet indésirable possible expérimenté par un patient ayant consommé un ou plusieurs médicaments. Ce système de notification a plusieurs avantages.

En effet, ce système permanent de veille a un coût relativement bas. De plus, une sélection naturelle des cas considérés comme utiles s'effectue, avec une préférence pour les cas de nouveaux effets indésirables jusque-là inconnus, des cas sévères ainsi que des cas avec un minimum de relation de causalité. Enfin, ce système de notification spontanée se met en place immédiatement après la mise sur le marché du médicament, concerne toutes les molécules et tous les types d'effets indésirables, pour tout type de patient. Il s'agit donc d'un système de rapport large et ouvert.

Néanmoins, il existe certains écueils relatifs à ce système, notamment ceux reliés à la nature du rapport.

En effet, la difficulté de collecte de certaines informations, associée à une hétérogénéité de la qualité et de la quantité d'information d'un cas à l'autre et à la difficulté d'accès aux informations originelles entraînent parfois un manque d'exhaustivité des informations. Ce système requiert donc des notificateurs d'être spécifiquement entraînés pour la déclaration.

De plus, le type même de l'effet indésirable peut influencer sur la notification. En effet, un effet indésirable fortement symptomatique, survenant immédiatement après la prise médicamenteuse, de manière fréquente dans la population et classiquement relié à la prise médicamenteuse sera facile à identifier et donc à notifier. *A contrario*, un effet indésirable survenant de manière retardée par rapport à la prise médicamenteuse, asymptomatique, rarement associé aux médicaments et peu fréquent dans la population générale sera bien plus rarement rapporté.

3) Les tests cutanés

1. Utilité des tests cutanés

Malgré leur fréquence, l'estimation de l'incidence réelle des réactions médicamenteuses cutanées reste une approximation. En effet, les dermatologues sont souvent sollicités afin d'évaluer des patients que l'on soupçonne d'être atteints de toxidermie, dans l'optique qu'ils identifient immédiatement la molécule responsable de cette dermatose parmi la myriade de médicaments administrés simultanément. Or, la détermination du ou des médicaments responsables de la toxidermie repose souvent sur une hypothèse solidement fondée.

Dans la plupart des cas, on confirme l'étiologie par la cessation du médicament suspecté, lorsqu'elle est suivie de la disparition de l'éruption. Cependant, de nombreux dermatologues ont pour avis que la confirmation définitive de la responsabilité du médicament n'est possible que lorsque le test de réintroduction de la molécule est positif, c'est à dire qu'une nouvelle administration du médicament entraîne une récurrence de l'éruption.

Si la réintroduction de la molécule suspectée est possible dans des cas non graves, comme celui d'un érythème pigmenté fixe peu étendu, il n'est ni éthique ni sûr pour le patient dans des cas plus sérieux. Il est bien sûr entièrement contre-indiqué si l'éruption initiale était grave ou menaçait le pronostic vital. C'est le cas des érythèmes polymorphes, du syndrome de Stevens Johnson, de la nécrolyse épidermique toxique, de vasculite leucocytoclasique et de la pustulose exanthématique aiguë généralisée.

La PEAG étant une réaction de type IV selon la classification de Gell et Coombs déclenchée par des mécanismes faisant intervenir les lymphocytes T, il apparaît donc adéquat d'évaluer la valeur des tests cutanés *in vitro* et *in vivo* en tant qu'outil diagnostique.

De plus, les algorithmes de pharmacovigilance ne permettent en pratique pas toujours de porter le diagnostic, aussi minutieux soit l'interrogatoire. La symptomatologie est suggestive, mais parfois aspécifique, et l'effet de l'arrêt du médicament n'est pas toujours probant.

Ces doutes, qui ne sauraient pourtant guider un diagnostic médical, entraînent souvent pour le patient une contre-indication de prescription des médicaments mis en cause, dont les conséquences sont parfois néfastes: contrainte d'une attention constante et source d'angoisse vis-à-vis des substances prescrites, surcoût possible des alternatives thérapeutiques, voire induction de résistances aux antibiotiques.

Ainsi, devant la suspicion d'une réaction de nature allergique et l'incapacité de trancher sur les seules données issues de l'interrogatoire, un bilan allergologique s'impose, surtout lorsque le médicament éventuellement en cause est indispensable ou fréquemment prescrit, c'est-à-dire quand le seul principe d'éviction n'est pas envisageable.

1.1 Difficultés d'application

Ces méthodes ne sont malheureusement pas normalisées de façon appropriée, et les allergènes peinent à être commercialisés (à l'exception du prick-test et de l'intradermoréaction pour identifier une allergie à la pénicilline). Les tests sont développés surtout depuis une dizaine d'années dans les unités de dermato-allergologie, encore imparfaitement standardisés pour certains, les seuils de sensibilité étant en cours de détermination pour de nombreuses molécules. Néanmoins, le nombre de rapports de cas patients publiés décrivant des toxidermies diagnostiquées par des tests cutanés augmente régulièrement. Même anecdotiques, ces rapports démontrent que les tests cutanés peuvent constituer un apport considérable dans l'investigation des toxidermies, notamment la pustulose exanthématique aiguë généralisée.

La mise au point de lignes directrices standardisées est une nécessité concernant l'utilisation de ces tests cutanés dans l'investigation de la PEAG comme de toutes les toxidermies. La société européenne de la dermatite de contact (*European society of Contact Dermatitis*) a créé un groupe de travail à cet effet afin de quantifier la spécificité et la sensibilité de ces tests⁵⁰.

1.2 Apport concret des tests cutanés dans le calcul de l'imputabilité

Une étude rétrospective de l'utilité des tests cutanés pour le calcul de l'imputabilité portant sur 121 patients issus du département de dermatologie de l'hôpital Robert Debré à Reims a été réalisée de septembre 2001 à janvier 2006⁵¹. Les différents types d'éruptions médicamenteuses recensées étaient l'urticaire/anaphylaxie (34% des cas), l'exanthème maculo-papuleux (34%), la PEAG (7%), l'éruption pigmentée fixe (3%) et une catégorie « autre » recoupant le DRESS, l'érythème multiforme, la vascularite et l'éruption lichénoïde (13%). Les éruptions étaient au préalable diagnostiquées et classées par un dermatologue. Un total de 343 médicaments a été testé chez les 121 patients inclus, et 66% des patients ont été testés pour plus d'un médicament.

a. Score maximal d'imputabilité ante et post tests cutanés

Les résultats de cette étude montrent tout d'abord que toutes toxidermies confondues, il existe un rapport réel des tests cutanés et de la combinaison du prick-test, du patch-test et des tests d'intradermoréaction dans l'établissement du score d'imputabilité.

Score maximal d'imputabilité	Avant les tests cutanés	Après les tests cutanés
I ₁	35 %	20 %
I ₂	11 %	9 %
I ₃	54 %	46 %
I ₄	0 %	25 %
Total	121	121

Tableau 19 - Score d'imputabilité maximal ante et post tests cutanés, d'après TCHEN T., REGUIAÏ Z., VITRY F. et al, Contact Dermatitis, 2009⁵¹

Avant de faire les tests cutanés, 46% des patients avaient un score total d'imputabilité correspondant à I₁ ou I₂, tandis que le reste des patients étaient classés seulement I₃. Après les tests cutanés effectués et leur résultat pris en compte, 29% des cas restèrent I₁ ou I₂, tandis que 46% des cas passèrent en I₃ et 25% en I₄.

Au total, 46% des patients ont montré une hausse du score d'imputabilité du médicament suspect après la positivité de leurs tests cutanés vis à vis de ce médicament.

b. Score maximal d'imputabilité selon l'éruption cutanée médicamenteuse

Chez la quasi-totalité des patients (98%), le médicament dont le score d'imputabilité était le plus grand avant d'effectuer les tests cutanés était celui avec le score d'imputabilité le plus grand après avoir effectué ces tests.

Type d'éruption cutanée médicamenteuse	Patients avec augmentation du SMI ^x	Patients avec augmentation du SMI ^x d'I ₁ / I ₂ à I ₃ / I ₄	Patients avec augmentation du SMI ^x d'I ₃ à I ₄
Exanthème maculo-papuleux	61%	52%	48%
Rash eczémateux	50%	25%	0%
Eruption pigmentée fixe	50%	50%	50%
Urticaire, Anaphylaxie	41%	23,5%	70,6%
PEAG	26%	25%	66%
Autres	25%	75%	25%

Tableau 20 - Augmentation du score maximal d'imputabilité en fonction du type d'éruption médicamenteuse d'après TCHEN T., REGUIAÏ Z., VITRY F. et al, Contact Dermatitis, 2009⁵¹

c. Conclusion de l'étude

Les auteurs de cette étude concluent à la nécessité d'effectuer les 3 tests (prick-test, patch-test et intradermoréaction) chaque fois qu'il est possible de le faire pour le patient. Concernant la PEAG, l'intradermoréaction avec une lecture immédiate et une lecture plus tardive semble être plus sensible que les prick-tests et patch-tests.

Cette étude démontre enfin qu'il est non seulement intéressant de tester les médicaments suspects dont le score d'imputabilité est élevé (comme I₃) mais aussi ceux ayant un score comme I₁ ou I₂, représentant quasiment la moitié des patients de cette étude. Ces résultats soulignent aussi le manque de sensibilité de la méthode d'imputabilité classique utilisée en routine pour définir le médicament probablement responsable d'une éruption cutanée et *a fortiori* de la PEAG.

2. Recommandations

L'établissement de « guidelines » pour encadrer l'utilisation des tests cutanés est devenu une nécessité. En effet, même si ces tests sont particulièrement utiles pour déterminer l'étiologie de la réaction cutanée et ses mécanismes physiopathologiques ainsi que l'imputabilité du médicament suspecté, les rapports publiés dans la littérature restent souvent trop inconsistants. Le manque de précisions concernant les caractéristiques cliniques de l'éruption ainsi que celles des méthodes utilisées lors de la réalisation des tests cutanés, (les concentrations, les véhicules utilisés...) rendent les rapports peu informatifs⁵⁰.

^x Score Maximal d'Imputabilité

De plus, la non-publication de résultats négatifs rend plus difficile encore l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de tels tests dans l'étude des toxidermies.

Les tests cutanés doivent être conduits dans les 6 semaines à 6 mois suivant l'entière guérison de l'éruption cutanée (le test peut s'avérer négatif s'il est différé de plus de 6 mois) et à plus d'un mois de l'arrêt du traitement par corticostéroïdes systémiques ou par traitement immunosuppresseur⁵⁰. Le test sera effectué si possible à distance de la grossesse.

Idéalement, les tests cutanés sont à effectuer avec le médicament sous sa forme commerciale, ainsi qu'avec le principe actif pur et les excipients. Afin d'étudier les hypothétiques réactions croisées, il peut être intéressant de faire ces tests avec des médicaments de structure chimique similaire, ou appartenant à la même classe pharmacologique.

Enfin, en vue d'éviter des réactions immédiates sévères, les tests doivent être conduits selon une séquence définie. On appliquera d'abord le patch-test avec une lecture immédiate à 20 minutes, puis on effectuera le prick-test, et si ces tests sont négatifs, une lecture plus tardive sera recommandée.

Dans les cas de réaction cutanée initiale sévère, les tests seront pratiqués à une dilution plus faible encore. On pratiquera de préférence le test sur une zone cutanée ayant particulièrement été affectée lors de l'éruption cutanée initiale au médicament suspecté car la persistance de lymphocytes T « mémoires » aux sites antérieurement atteints confèrerait une réactivité immunologique accrue de ces sites. Ceci est aussi vrai dans les cas d'éruptions généralisées et le résultat du test épicutané peut là aussi être intensifié si le patch est appliqué dans des régions qui étaient initialement plus gravement atteintes⁵².

L'ensemble de ces tests cutanés doit être lu 20 minutes après leur initiation, ainsi qu'à J7 en cas de négativité des lectures intermédiaires. Les tests sous forme de patch seront aussi vérifiés à J2 et J4, tandis que les prick-tests et l'intradermoréaction seront lus à J1.

Le résultat de ces tests dépend de la molécule testée. En effet, les antibiotiques comme les β -lactames, la pristinamycine, la carbamazépine et le tétrazépam possèdent un grand taux de positivité avec les tests sous forme de patch. Les héparines, quant à elles, ressortent à la lecture tardive de l'intradermoréaction. Ces résultats dépendent aussi des caractéristiques cliniques de la réaction cutanée initiale. Il est ainsi important d'utiliser des contrôles afin d'éviter les faux positifs.

3. Tests cutanées *in vivo*

3.1 Test sous forme de patch ou patch-test

Ce test épicutané consiste à appliquer un produit sous patch occlusif ou semi occlusif.

Dans les tests sous forme de patch, la forme commercialisée du médicament ayant été administré au patient est utilisée diluée à 30% par poids dans de la vaseline blanche et de l'eau une fois réduite en très fine poudre (les capsules seront ouvertes), tandis que la molécule pure est testée diluée à 10% dans la vaseline et l'eau. Ces concentrations élevées ont été choisies pour maximiser les résultats de ce test^{50, 53}.

Les patchs sont à appliquer dans la partie haute du dos. Dans la mesure du possible, les conservateurs, agents colorants et excipients devraient eux aussi être testés en se les procurant auprès du fabricant, dilués à 10% dans la vaseline ou un autre véhicule adapté.

Les patch-tests, certainement les tests cutanés les plus étudiés, voient leur utilité varier selon le type d'éruption. En effet, il semblerait que les tests aient une utilité maximale pour les éruptions liées à une anomalie des lymphocytes T, et *a contrario* minimale pour d'autres éruptions comme le syndrome de Stevens Johnson, ou la nécrolyse épidermique toxique. Dans le cadre de la PEAG, la sensibilité de ce test semble être de 50%, et peut atteindre 80% pour certains antibiotiques.

Type de l'éruption	% de réactions positives
Utilité maximale	
Erythrodermie/Eczéma	76,5%
Erythème pigmenté fixe	60-75%
Eruption maculopapuleuse	54%
PEAG	50%
DRESS	/
Dermatite de contact systémique	/
Utilité minimale	
Urticatoire/ angioœdème	11%
Erythème polymorphe	9%
Syndrome de Stevens Johnson	9%
Syndrome de Lyell	9%
Vasculite	/
Prurit	/

Tableau 21 - Utilité du test épicutané selon le type de toxidermie d'après SASSEVILLE D., Dermatologie conférences scientifiques, 2002⁵²

De même, il existe une différence sur la sensibilité du test selon la molécule.

Médicament	% de réactions positives
Diltiazem	100%
Carbamazépine	86%
Corticostéroïdes	83%
Amoxicilline/Acide Clavulanique	80%
Tétrazépam	67%
Héparines	36%
Bêtalactamines	33%

Tableau 22 - Utilité du test épicutané selon le médicament responsable, d'après SASSEVILLE D., Dermatologie conférences scientifiques, 2002⁵³

Enfin, bien que peu dangereuse si bien conduite, la pratique des patch-tests peut entraîner certaines rares complications comme des réactions syndromiques gênantes mais simples, des « angry back » empêchant toute lecture du test et des sensibilisations actives posant des problèmes d'éthique car conduisant à sensibiliser le patient⁵⁴.

Au rang des effets secondaires simples se retrouvent les réactions urticariennes, réactions au sparadrap et réactions allergiques au matériel de test comme les feutres marqueurs utilisés pour repérer les patch-tests.

Le syndrome de la peau excitable, aussi appelé « angry back », consiste en une multitude de tests apparemment positifs dans le dos, pouvant recouvrir la quasi-totalité des patchs et sans doute lié à un état temporaire d'irritation de la peau. Cette réaction est incommode pour le patient, génératrice d'un important prurit voire d'un suintement majeur, et empêche une interprétation pertinente par le médecin.

Les complications potentielles des patch-tests peuvent être de l'ordre de l'anaphylaxie, des réactions syndromiques ou plus sérieusement encore, de sensibilisation active, de cicatrices et de défauts de pigmentation.

La sensibilisation active peut conduire à remettre en cause le principe même du test *in vivo*. Le médecin est néanmoins amené à réduire le nombre de tests appliqués par patient et à éviter de tester des sujets à risque ou à téguments sensibles ou particulièrement perméables (très jeunes enfants, convalescents, femmes enceintes).

Malgré tout, en pratique, ces tests ont été rapportés comme étant sans danger et irréfutables dans la détermination du médicament responsable de la PEAG^{34, 53}. Toutefois, on trouve dans la littérature des cas de réaction systémique à un patch-test dans l'évaluation d'une PEAG, ce

qui invite à la plus grande prudence⁵⁵. Ces patch-tests restent donc pour l'instant l'étalon-or en matière de diagnostic étiologique de l'allergie de contact.

3.2 Prick-test

Ces tests sont à effectuer lorsque le résultat du test épicutané est négatif, de préférence sur la partie antérieure de l'avant-bras avec la forme commerciale du médicament⁵⁰. On effectuera là aussi des dilutions de précaution dans le cas de toxidermie initialement sévère. Il est recommandé de tester également la molécule pure, et les excipients séparément.

On considèrera le test positif lorsqu'une papule de diamètre supérieur à 3 mm est observée 20 minutes après la réalisation du prick-test, avec un contrôle effectué avec une solution saline à 0,9%, retrouvé négatif en parallèle. Des contrôles positifs seront effectués avec du phosphate de codéine à 9% et/ou de l'histamine à 10mg/mL. Dans tous les cas, une relecture du test sera effectuée à J1.

3.3 L'intradermoréaction

Ces tests ne sont effectués que si le prick-test est négatif au bout de 20 minutes, et sont contre-indiqués si le patient a développé par le passé un érythème multiforme, un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, ou encore une vascularite leucocytoclasique⁵⁰. Ils sont donc applicables dans le contexte de la PEAG.

Les règles encadrant ces tests sont précises et nécessitent d'être suivies scrupuleusement, comme suit :

- Les préparations doivent être effectuées sous flux laminaire moins de 2h avant leur administration ;
- Toutes les précautions nécessaires doivent être prises en cas de besoin d'un traitement d'urgence. Il est hautement recommandé que les patients testés restent sous surveillance hospitalière pendant un minimum de 6h suivant le test intradermique, avec monitoring de la pression sanguine, de la fréquence cardiaque et du débit de pointe et de l'épinéphrine et du matériel de réanimation facilement accessibles ;
- Les préparations doivent avoir été préparées avec une solution stérile contenant le médicament suspecté dilué de manière séquentielle (10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} et 10^{-1}) dans une solution saline à 0,9% pouvant contenir du phénol, en commençant par la dilution la plus faible ;

- Les tests seront effectués à la surface du muscle extenseur du bras avec un faible volume (0,4 mL) provoquant une papule de 4 à 6 mm de diamètre. Le contrôle de ce test sera effectué avec une solution saline. Après lecture à 30 minutes, le test sera à considérer comme positif si une papule supérieure ou égale à 10 mm est observée. Les tests suivants sont réalisés à 30 minutes d'intervalle avec les dilutions inférieures du médicament jusqu'au médicament pur, tant que la lecture du test de la dilution précédent se retrouve négative ;
- La lecture de ce test se fait à 30 minutes, 6h et J1. Si une positivité tardive apparaît, le diamètre de la papule est mesuré. Quand le test reste résolument négatif, une lecture à 1 semaine est conseillée.

3.4 Les patients servant de contrôle

Des volontaires sains peuvent être utilisés en tant que contrôles négatifs avec ou sans exposition au préalable au médicament suspecté, mais cela nécessite la signature d'un consentement éclairé avec l'approbation d'un comité d'éthique⁵⁰.

Les contrôles les plus instructifs se révèlent être ceux ayant présenté une dermatite 6 mois à 6 ans auparavant, après la prise de plusieurs médicaments incluant au moins un de ceux suspectés d'avoir induit la réaction cutanée chez le patient étudié. Ils seront considérés comme des témoins négatifs s'ils ne présentent aucune réactivité à un de ces médicaments, tandis que la responsabilité d'un autre de ces médicaments est prouvée vis à vis de l'éruption avec laquelle ils se sont présentés.

A titre d'exemple, un patient ayant pris du paracétamol et de l'amoxicilline présente une réaction cutanée sévère à l'amoxicilline uniquement. Si par la suite, la réintroduction de paracétamol s'effectue sans aucune récurrence d'éruption (ou que les tests cutanés au paracétamol se révèlent complètement négatifs), alors le patient pourra être engagé en tant que contrôle négatif pour le paracétamol.

3.5 Interprétation des résultats

Le point crucial des tests cutanés est évidemment leur interprétation, qu'ils se révèlent être positifs ou négatifs. En effet, même après avoir été conduits dans le cadre des « guidelines » citées plus haut, ils ressortent négatifs dans 30% à 50% des patients⁵⁰.

Ces résultats souvent négatifs peuvent avoir plusieurs explications:

- l'agent responsable de la réaction cutanée est un métabolite du médicament qui ne se forme pas une fois appliqué ou injecté dans la peau ;
- la réaction cutanée n'est finalement pas liée à un mécanisme immun ;
- le médicament peut ne pas avoir atteint en quantité suffisante les cellules immunocompétentes pour provoquer une réponse visible, car sa concentration est trop faible ou son véhicule est inapproprié ;
- les facteurs concomitants responsables de l'induction d'une intolérance momentanée à un médicament, telles les infections virales ou une interaction médicamenteuse, ne sont plus présents au moment du test.

Ainsi, même si négatifs, ces tests n'excluent pas complètement la responsabilité d'un médicament dans l'apparition d'une réaction cutanée.

D'autre part, si le test s'avère positif, il faut déterminer sa spécificité et sa pertinence.

En effet, de nombreux faux positifs ont été observés lors de tests d'intradermoréaction. Des seuils de spécificités ont été établis pour de nombreuses molécules comme les β -lactames, l'érythromycine, la spyramicine, mais la plupart des molécules ont encore besoin que l'on détermine leur seuil de spécificité dans les tests d'intradermoréaction.

Dans les tests sous forme de patch, des faux positifs ont été relevés, particulièrement avec des médicaments dont la formulation contenait du sulfate sodique de lauryle, de la colchicine, et avec la spironolactone, le captopril et le misoprostol, ou encore par sensibilisation de contact avec les parabens, le propylène glycol, l'iode ou encore l'huile d'avocat⁵³. Ceci souligne l'importance de la comparaison de chaque test avec un nombre suffisant de témoins.

3.6 Réflexion sur les 3 tests :

Le prick-test et l'intradermoréaction n'ont pas été autant étudiées que le test épicutané. Ils permettent donc, associé à ce dernier, de détecter des cas additionnels, mais là encore de faux positifs sont observés. En effet, la positivité du test épicutané est environ de 43% et l'addition du prick-test et de l'intradermoréaction augmente cette sensibilité à 72%⁵². Néanmoins, étant donné qu'ils sont plus invasifs, ils sont associés à un risque plus élevé de récurrence de la toxidermie initiale.

Ainsi, la facilité de dilutions du médicament pour le test épicutané et le relativement faible danger qu'il représente pour le patient s'ajoutent à l'efficacité certaine de ce test. Cette technique permet de déterminer l'étiologie des réactions médicamenteuses indésirables

cutanées jusqu'à 50 % des cas⁵³. Il devrait ainsi être pratiqué dans tous les centres de dermatologie.

Le prick-test et l'intradermoréaction représentent des compléments utiles au test épicutané, sans en être une alternative. En effet, ils sont techniquement plus difficiles à réaliser et présentent également une prise de risques supérieure pour le patient.

La plupart des dermatologues nord-américains ne pratiquant pas ces tests, des protocoles doivent être élaborés en collaboration avec des allergologues et des immunologistes, afin de mieux prendre en charge les patients présentant une toxidermie.

Enfin, l'acquisition d'une bonne compétence du médecin dans la pratique et l'interprétation de tels tests est primordiale. Si une pratique correcte des tests cutanés donne des résultats appréciables, une application approximative peut induire les patients en erreur et embarrasser les médecins qui ne pourront interpréter correctement les résultats.

3.7 Test de provocation

C'est le test ayant la sensibilité maximale, mais il ne peut être réalisé que sous haute surveillance, et donc uniquement dans certains centres spécialisés associés à un secteur de soins intensifs ou de réanimation.

Lorsque le médicament n'est pas disponible sous une forme réactive adéquate, c'est-à-dire que seuls ses dérivés métaboliques sont immunogènes (comme c'est le cas pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anesthésiques locaux, les antibiotiques autres que les pénicillines), ou lorsque les tests cutanés sont négatifs, seuls les tests réalistes de provocation permettent de poser le diagnostic⁵⁶.

Ils sont réalisés à distance (au moins un mois) de l'épisode et utilisent le médicament et la voie d'administration initiale mis en cause.

Ils ne sont pas pratiqués si le médicament responsable est peu utilisé, si les alternatives à ce traitement sont nombreuses, ou lorsque la réaction a été grave (décollements cutanés, atteintes muqueuses faisant suspecter une dermatose bulleuse, érythème maculopapuleux extensif avec fièvre élevée, hyper-éosinophilie, cytolyse hépatique faisant suspecter une atteinte sévère de type DRESS, pustulose exanthématique aiguë généralisée et toute atteinte d'organes, vascularite). Ainsi, dans le cadre de la PEAG, ce test n'aura pas lieu.

4. Les tests *in vitro*

4.1 Le test de transformation des lymphocytes

Le test de transformation lymphocytaire (*Lymphocytes Transformation Test*, LLT) aussi appelé test de prolifération lymphocytaire explore *in vitro* l'hypersensibilité de type IV selon la classification de Gell et Coombs médiée par les lymphocytes T mémoires⁵⁷. Dès les années 1970, ce test a été utilisé dans le diagnostic d'allergie induite par les médicaments et reste aujourd'hui un test de référence.

Le principe de ce test est le suivant : lorsque les lymphocytes T mémoires sont sensibilisés par un antigène, ils se transforment en lymphoblastes et prolifèrent lors d'une nouvelle exposition à ce même antigène. Au cours de cette transformation cellulaire, de nombreux mécanismes s'observent, comme la synthèse de protéines, d'ADN et d'ARN.

Lors du test de transformation des lymphocytes, le taux de réplication cellulaire peut être évalué à travers le taux de réplication de l'ADN induite par l'allergène et mis en évidence par l'incorporation de thymidine tritiée, une base nucléotidique radioactive s'incorporant dans l'ADN.

Après prélèvement sur le patient d'un échantillon sanguin, les cellules mononuclées sont isolées par centrifugation dans un gradient de polymère de glucose, puis mises en milieu de culture approprié, supplémenté en sérum humain.

Après comptage des cellules puis mise en culture avec l'allergène présumé à plusieurs concentrations, on ajoute la thymidine tritiée 5 à 12 heures avant l'arrêt de la culture. Elle sera alors incorporée proportionnellement à la prolifération lymphocytaire.

Ce test permet donc de mettre en évidence un phénomène de sensibilité de type retardée vis à vis d'un allergène donné. Néanmoins, l'interprétation d'un LLT n'est pertinente que lorsqu'il est intégré dans un faisceau d'investigations cliniques et biologiques complémentaires. Ainsi, dans le cas de tests cutanés négatifs, le test de transformation lymphocytaire peut se révéler utile dans le diagnostic de la PEAG en réaction à une molécule donnée.

Plusieurs cas de LTT positifs lors de PEAG ont été publiés dans la littérature, appuyant l'apport certain du test de transformation lymphocytaire dans l'établissement du médicament responsable de la pustulose exanthématique aiguë généralisée, même dans le cas de tests cutanés s'avérant négatifs⁵⁸. Cette positivité du LTT a même été établie dans le cadre de PEAG aux corticostéroïdes, malgré leurs propriétés immunosuppressives.

Ainsi, le rôle clé des lymphocytes T spécifiques d'un antigène médicamenteux donné est ici confirmé par ces tests de transformation lymphocytaires positifs publiés.

4.2 Etude de libération des cytokines

Ces tests *in vitro* consiste en la mise en culture des lymphocytes du patient ayant expérimenté une PEAG en présence du médicament suspecté⁵⁹. On mesure ensuite le taux de libération de la cytokine dans l'échantillon contenant la molécule suspectée, par une technique ELISA. L'interféron gamma, ainsi que le facteur d'inhibition de migration des macrophages seraient deux cytokines particulièrement importantes dans le mécanisme d'apparition de la PEAG, et ces tests analysant leur libération *in vitro* participent ainsi à la démarche diagnostique de cette dermatose, et à l'identification du médicament responsable. Ces tests restent néanmoins marginaux dans la prise en charge actuelle des PEAGs.

4) Conduite à tenir en cas de toxidermie sévère

Quel que soit le type de toxidermie, la prise en charge repose sur les grands principes suivants³⁷ :

- Examiner le patient dans les plus brefs délais ;
- Décrire la toxidermie le plus précisément possible lors de la déclaration de cette dernière auprès du CRPV et si possible faire une photographie ;
- Rechercher rapidement les signes de gravité de cet hypothétique accident iatrogène en effectuant un examen clinique adéquat :
 - Devant un angio-œdème, un asthme ou une chute de tension, une hospitalisation est nécessaire, avec mise en route du traitement de choc anaphylactique, constitué par de l'adrénaline par voie intramusculaire.
 - En cas d'éruption érythémateuse maculeuse, certains signes de gravités sont à rechercher, comme l'extension à plus de 60% de la surface cutanée, une fièvre à plus de 38,5°C, ou encore la présence d'adénopathies. La présence d'un seul de ces signes justifiera une surveillance clinique, tandis que leur cumul entraînera une hospitalisation préventive.
 - La présence d'une hépato-splénomégalie, d'un œdème fixe et ferme du visage prédominant sur les paupières, d'érosions muqueuses ou génitales, de bulles ou de décollements cutanés spontanés, d'un signe de Nikolsky positif ou d'un purpura engendrera une hospitalisation systématique.
 - En l'absence de signe de gravité, on recommandera la réalisation d'une numération-formule sanguine, un dosage des transaminases, des phosphatases alcalines, de l'urée, de la créatinine et une bandelette urinaire.

- Réaliser un schéma chronologique de toutes les prises médicamenteuses, incluant les médicaments pris dans la semaine précédant l'éruption, avec les dates de début et d'arrêt de prescription précisées de manière stricte. Rechercher systématiquement les prises oubliées d'antalgiques, les traitements antigrippaux, les hypnotiques...
- Interruption de tous les médicaments pouvant être imputables dans le déclenchement de la toxidermie. En effet, le retard d'interruption du médicament responsable entraîne une gravité accrue de la toxidermie. L'idée n'est pas de deviner quel médicament parmi plusieurs a pu provoquer l'éruption mais de faire la liste exhaustive de toutes les thérapeutiques consommées, y compris les médicaments usuels ou supposés être sans effets secondaires. Au vu du caractère immunologique de certaines toxidermies, il ne convient pas d'éliminer la responsabilité d'un médicament parce qu'il a été consommé antérieurement. La sensibilisation du patient par les premières prises médicamenteuses entraîne en effet la révélation de cette sensibilisation par l'occurrence de la toxidermie.
- Remise de consignes écrites au patient concernant les classes médicamenteuses suspectes, contre-indiquées jusqu'à la poursuite de l'investigation.
- Conservation par le patient du ou des médicaments responsables si des investigations additionnelles sont effectuées subséquemment. Cela permettra l'identification précise de la forme commercialisée du médicament ou du générique pris lors de la toxidermie.

Enfin, dans les 6 mois qui suivent l'apparition de la toxidermie, le bilan dermato-allergologique devra être effectué pour aboutir à des conseils personnalisés au patient vis à vis des molécules contre-indiquées de manière définitives et celles qui pourront être prises sans complications.

La PEAG étant une toxidermie rare, au délai d'apparition non immédiat, il est évident que le taux de déclaration de cas de PEAG sous-estime le taux réel d'occurrence de cette dermatose. De plus, l'ignorance de l'ampleur de la sous-déclaration, la connaissance seulement partielle de la population exposée associée aux difficultés à évaluer l'incidence et les facteurs de risque de la maladie conduisent à certains écueils vis à vis de l'interprétation des données issues des notifications spontanées.

Afin de pallier ce manque de déclaration et d'identification de la PEAG, la mise en place d'outils de pharmacovigilance spécifique semble être recommandée.

IV Outils spécifiques de pharmacovigilance

1) Algorithme ALDEN

1. Une nécessité

La méthode Française d'imputabilité présente certains écueils, comme il l'a été vu précédemment. Bien que rare, la PEAG reste un événement de grand intérêt dans le domaine de la sécurité thérapeutique et de la réévaluation du rapport bénéfice-risque du médicament, comme tout événement cutané grave. De plus, une identification précise du médicament responsable de la pathologie cutanée observée est essentielle pour les autorités compétentes, pour le laboratoire pharmaceutique mais aussi et surtout pour les patients et leur médecin. En effet, le retrait du médicament suspect est un prérequis impérieux et indispensable pour améliorer le pronostic immédiat du patient, alors que les autres médicaments doivent être poursuivis car nécessaires. A terme, la prévention de la réexposition du patient au médicament suspect tout en continuant les autres traitements est primordiale.

Ainsi, une approche standardisée est nécessaire pour établir une décision finale vis à vis de l'imputabilité du couple médicament/réaction cutanée de manière précise et reproductible⁶⁰.

La nécessité de développer des outils de calcul d'imputabilité plus précis a ainsi conduit certains groupes d'experts à élaborer des algorithmes spécifiques d'une pathologie ou à un groupe de pathologies distinct, comme c'est le cas de l'algorithme ALDEN.

Dans le but d'améliorer l'évaluation de l'imputabilité médicamenteuse dans la nécrolyse épidermique (regroupant le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell), les experts du groupe de travail de l'étude RegiSCAR ont dans un premier temps créé puis évalué l'algorithme ALDEN (*Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*)³.

2. Présentation

Les experts du groupe RegiSCAR ont développé l'algorithme ALDEN dans l'optique qu'il soit utilisable par des cliniciens n'étant pas nécessairement experts en pharmacovigilance, sans notion particulière des traitements potentiellement inducteurs de nécrolyse épidermique.

Les paramètres sélectionnés par le groupe RegiSCAR pour appartenir à l'algorithme ALDEN ont été choisis sur la base de l'expertise clinique de ses membres ainsi que sur les algorithmes déjà publiés comme l'algorithme de Naranjo. Ces paramètres ont ensuite été pondérés selon les résultats de l'étude SCAR et se sont vu attribuer des valeurs positives et négatives, dans un

but de discrimination supplémentaire des scores de chaque médicament pris par le patient ayant présenté une nécrolyse épidermique.

Critère	Valeurs	Règles à appliquer
Délai entre la prise du médicament et le jour d'apparition de la réaction (jour J)	Suggestif +3	De 5 à 28 jours
	Compatible +2	De 29 à 56 jours
	Possible +1	De 1 à 4 jours
	Peu probable -1	> 56 jours
	Exclu -3	Prise du médicament le jour même ou après l'éruption
	Si réaction antérieure similaire au même médicament : Suggestif +3 : de 1 à 4 jours ; Possible +1 : de 5 à 56 jours	
Présence du médicament dans le système le jour J	Certaine 0	Maintien du médicament jusqu'au jour J ou arrêt à un temps $t < 5.t_{1/2}$ avant le jour J
	Douteuse -1	Médicament arrêté avant le jour J à un temps $t > 5.t_{1/2}$ mais dysfonction rénale ou hépatique ou suspicion d'interaction médicamenteuse
	Exclue -3	Médicament arrêté avant le jour J à un temps $t > 5.t_{1/2}$ sans dysfonction rénale ou hépatique ni interaction médicamenteuse suspectée
Pré-challenge / rechallenge	Spécifique positif pour le médicament et la pathologie +4	SJS ou NET après prise d'un même médicament
	Spécifique positif pour le médicament ou la pathologie +2	SJS ou NET après prise d'un médicament similaire ou réaction cutanée différente avec le même médicament
	Positif mais aspécifique +1	Réaction cutanée différente après prise d'un médicament similaire
	Pas fait / Inconnu 0	Prise antérieure inconnue du médicament
	Négative -2	Exposition au médicament sans aucune réaction
Déchallenge	Neutre 0	Arrêt du médicament (ou inconnu)
	Négatif -2	Maintien du médicament sans préjudice
Notoriété du médicament	Fortement associé +3	Médicament considéré à haut risque
	Associé +2	Médicament avec risque certain mais plus faible
	Suspecté +1	Rapports antérieurs nombreux, épidémiologie ambiguë
	Inconnu 0	Toutes les autres molécules (dont AMM récente)
	Non suspecté -1	Aucune évidence d'association publiée
Score intermédiaire : -11 à 10		
Autres causes	Possible -1	
Ranger tous les médicaments selon leur score intermédiaire. Si au moins un médicament possède un score intermédiaire >3, ôter un point à chaque autre médicament pris par le patient (une autre cause est plus probable).		
Score final -12 à 10		

Tableau 23 - Algorithme ALDEN, d'après SASSOLAS B., HADDAD C., MOCKENHAUPT M. et al, Clinical Pharmacology & Therapeutics, July 2010³

3. Construction

3.1 Délai entre la prise du médicament et le jour d'apparition de la réaction

Ce temps écoulé entre la prise médicamenteuse et le jour d'apparition de la réaction cutanée (dit jour J) a été réparti en 5 catégories (suggestif, compatible, plausible, peu plausible ou exclu) sur la base des données précédemment collectées dans l'étude SCAR et dans la littérature.

3.2 Probabilité de présence du médicament dans le système lors de l'apparition de la réaction cutanée

La probabilité que le médicament soit présent dans le corps du patient au moment de l'apparition de la réaction est une donnée cruciale, étant donnée la physiopathologie de la nécrolyse épidermique⁶¹. Cette probabilité a été estimée comme certaine, douteuse ou exclue dans le cas où le médicament ait été arrêté bien avant (au moins $5 t_{1/2}$) l'apparition de la réaction cutanée. Les données concernant les taux sanguins ou tissulaires du médicament étant rarement obtenues, le choix a été fait de se tourner vers le temps de demi-vie de la molécule suspectée. Cette estimation sera faite sur la base des données pharmacocinétiques spécifiques à la molécule et après avoir pris en compte les fonctions rénales et hépatiques du patient, ainsi que les interactions potentielles entre les molécules. L'évaluation de l'impact des fonctions rénales et hépatiques du patient sur l'élimination du ou des médicaments(s) suspect(s) devra cependant être réalisée par un expert.

3.3 « Pré-challenge » et « rechallenge »

La notion de « pré-challenge » a été définie comme la prise antérieure de la molécule (ou d'une molécule similaire) par le patient. Le pré-challenge est dit négatif si le patient a antérieurement été traité par le médicament suspect (ou une molécule similaire) sans expérimenter d'effet indésirable cutané. Les experts ont considéré qu'un pré-challenge négatif viendrait diminuer la probabilité que le dit-médicament soit responsable de l'éruption cutanée observée.

Ce cas de figure, finalement plus fréquent que le rechallenge, s'est vu attribuer une pondération similaire.

La notion de médicament similaire a été définie grâce à la classification ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) dite classification anatomique, thérapeutique et chimique, régie par l'OMS. Deux médicaments seront considérés comme similaires s'ils partagent la

classification ATC jusqu'au 4^{ème} niveau (correspondant au sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique) tandis qu'ils ont été considérés comme identiques s'ils partageaient la classification ATC jusqu'au 5^{ème} niveau (le sous-groupe substance chimique).

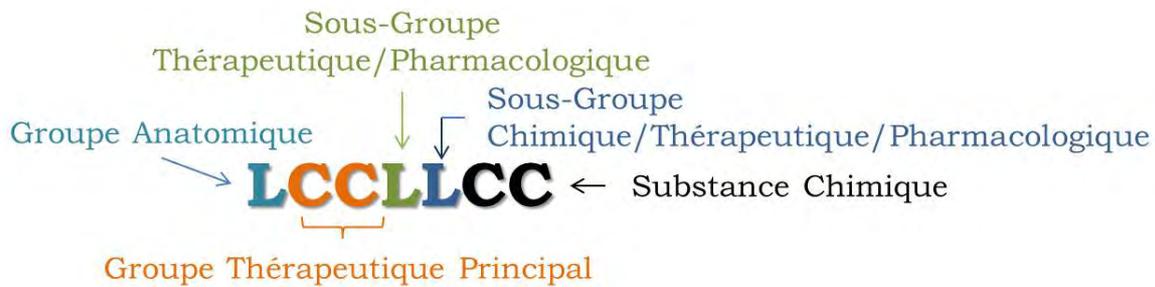


Figure 16 - Classification ATC, d'après l'OMS⁶²

3.4 « Déchallenge »

Le « déchallenge » n'a été considéré par le groupe de travail que dans l'optique de diminuer le score d'imputabilité du couple médicament/réaction cutanée si la molécule a été maintenue pendant la phase de progression de la maladie. Toute autre donnée a ici été considérée comme non informative.

3.5 Notoriété du médicament

Cette notion de notoriété dérive directement des résultats de l'étude SCAR, comme vu plus haut.

3.6 Etiologies alternatives

Le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell ont été reliés à certains agents infectieux dans la littérature, comme *Mycoplasma Pneumoniae*. Dans l'attente de l'établissement d'un lien plus fort entre cette étiologie et ces pathologies, les experts ont considéré que seuls les médicaments pouvaient induire la nécrolyse épidermique. Cette dernière catégorie ne doit être considérée qu'après le calcul du score d'imputabilité intermédiaire de chaque molécule, permettant de rétrograder de 1 point les scores de tous les médicaments suspects sauf celui du médicament étant le plus probablement responsable de l'éruption, dont le score intermédiaire est supérieur à 3.

Ainsi, chez un patient donné, si au moins un médicament a un score intermédiaire supérieur à 3, tous les autres médicaments au score intermédiaire inférieur se verront retirer un point pour

cause de probabilité d'une étiologie alternative. Cette dernière innovation réside en une sorte de confrontation finale entre les divers médicaments suspects.

3.7 Interprétation

Le score d'imputabilité du couple médicament/réaction cutanée obtenu après application de l'algorithme ALDEN s'étend de -12 à 10, et s'interprète de la manière suivante :

- Score <0 : Très peu probable
- Score entre 0 et 1 : Peu probable
- Score entre 2 et 3 : Possible
- Score entre 4 et 5 : Vraisemblable
- Score \geq 6 : Très vraisemblable

3.8 Comparaison avec la méthode Française d'imputabilité

Ce nouvel algorithme a été comparé avec la méthode Française d'imputabilité sur un échantillon de 100 cas Français de nécrolyse épidermique. Les 100 patients étudiés s'étaient vus prescrire un total de 697 médicaments.

Chez 69 patients, l'algorithme ALDEN a identifié un unique médicament comme étant vraisemblablement ou très vraisemblablement responsable de l'apparition de la nécrolyse épidermique (score au moins à 4), et deux médicaments ont été identifiés comme tels chez 3 autres patients. Ainsi, un total de 28 patients n'a pas vu de médicaments identifiés comme vraisemblablement ou très vraisemblablement responsables de l'éruption.

Sur ces mêmes 100 patients, la méthode Française d'imputabilité a identifié un unique médicament dans la catégorie « possible » ou « vraisemblable » chez seulement 23 patients et deux médicaments ont été identifiés comme tels chez 17 patients. Aucune conclusion sur le lien de causalité entre la toxidermie observée et la prise médicamenteuse n'a été possible par cette méthode chez 60 patients.

Les deux méthodes semblent par ailleurs avoir des résultats similaires dans le cas de médicaments avec une notoriété bibliographique antérieure ainsi que pour les médicaments sans risque spécifique connu.

Cependant, il est bon de noter d'une part que la méthode Française d'imputabilité n'a pas identifié de médicament comme très vraisemblablement responsable de l'éruption et d'autre part que l'algorithme ALDEN a classé 64% des 697 médicaments dans la catégorie « très peu probable ». Avec la méthode Française d'imputabilité, 77% des médicaments ont été identifiés comme « possible » ou « peu probable ». On observe donc un caractère plus

discriminant d'une méthode de calcul de l'imputabilité sur l'autre, comme le montre la figure suivante.

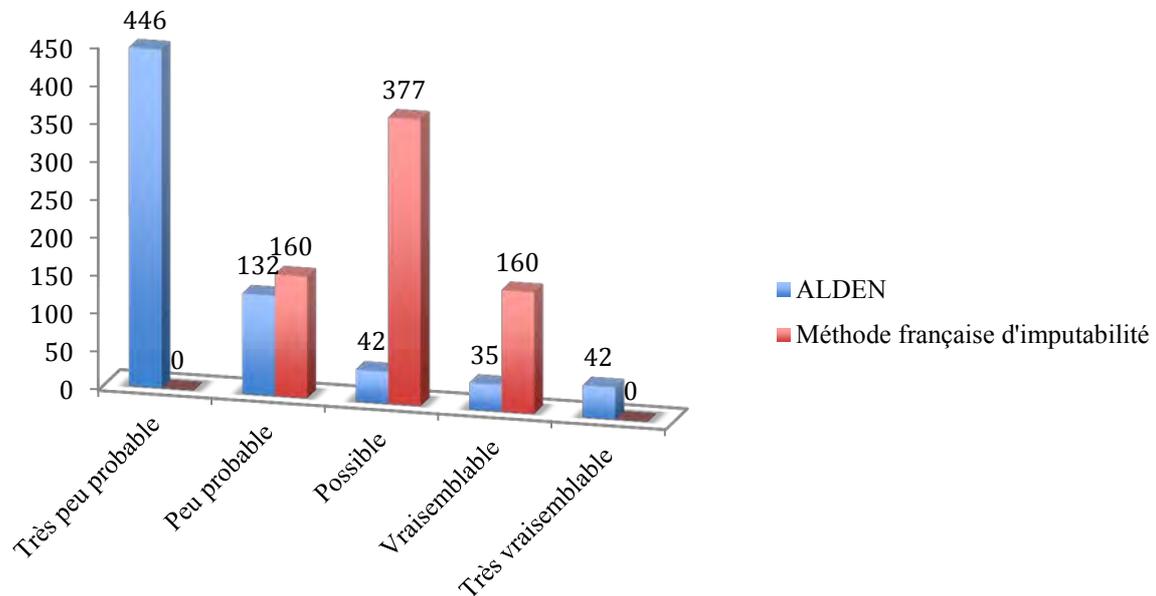


Figure 17 - Distribution des différentes classes du score d'imputabilité des 697 médicaments pris par les 100 patients étudiés, d'après d'après SASSOLAS B., HADDAD C., MOCKENHAUPT M. et al, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, July 2010³

3.9 Discussion

La construction de l'algorithme ALDEN s'est faite dans l'optique non seulement d'identifier le médicament le plus probablement responsable de l'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, mais aussi les médicaments non responsables pouvant être prescrits de nouveau au patient de manière sécurisée.

En effet, selon les auteurs de cette étude, il est fréquent que le patient se voit conseillé d'arrêter (et de ne jamais reprendre) la totalité des médicaments qu'il consommait avant de développer une nécrolyse épidermique. Cette attitude trop prudente peut conduire le patient à croire qu'il est allergique à tous les médicaments, et à le conduire à une mauvaise gestion de ses pathologies futures.

C'est cette approche spécifique qu'il est nécessaire d'étendre à la PEAG en particulier, mais aussi à l'ensemble des pathologies mettant en jeu le pronostic vital.

Certains auteurs considérant que dans certains cas il y avait un rapprochement de la PEAG et de la NET^{14,15}, allant même jusqu'à parler de chevauchement, l'approche des experts ayant

créé l'algorithme ALDEN semble être possiblement transposable, de manière expérimentale, à la PEAG.

2) Adaptation de l'algorithme ALDEN à la PEAG

1. Construction de l'algorithme

1.1 Critère chronologique

Le premier critère concerné étudié dans l'algorithme ALDEN est le délai entre la prise du médicament et le jour d'apparition de la réaction. Dans le cadre de la PEAG, deux modèles ont pu être identifiés par les experts parmi les cas de PEAG de l'étude EuroSCAR²⁸. En effet, parmi les médicaments à haut risque de PEAG, la durée médiane de traitement était de 1 jour pour les antibiotiques (dont le sulphonamide), tandis qu'elle était de 11 jours pour les autres traitements considérés à haut risque de PEAG.

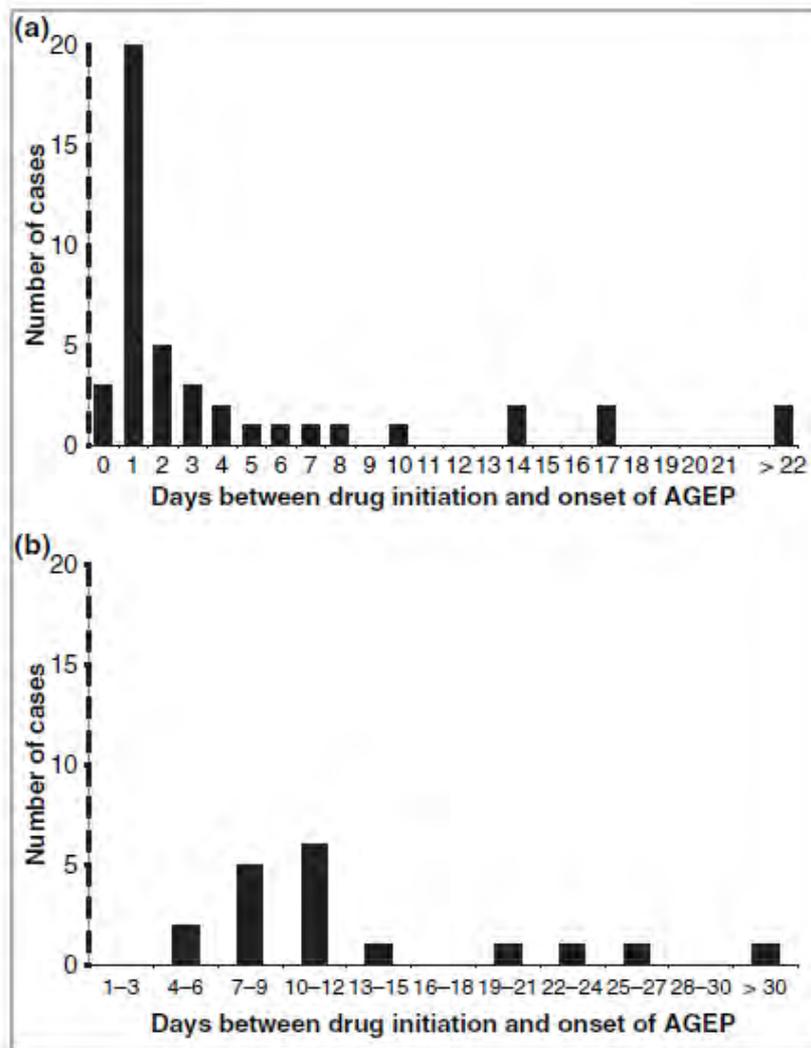


Figure 18 - Délai d'apparition entre la première prise médicamenteuse et l'apparition de la PEAG, d'après SIDOROFF A., DUNANT A., VIBOUD C. et al, *British Journal of Dermatology*, 2007²⁸

- (a) Délai (jours) entre le début de la prise médicamenteuse et l'apparition de la PEAG : médicaments anti-infectieux hautement suspectés d'entraîner une PEAG (pristinamycine, aminopénicillines, quinolones et sulphonamides antibactériens)
- (b) Délai (jours) entre le début de la prise médicamenteuse et l'apparition de la PEAG : autres médicaments hautement suspectés (diltiazem, terbinafine et [hydroxy] chloroquine)

Les experts d'EuroSCAR n'ont pas pu expliquer cette différence de cadencement dans l'apparition de la PEAG. Par exemple, au sein des 18 cas de PEAG avec exposition à l'aminopénicilline, deux patients seulement avaient eu une réaction cutanée antérieure avec cette même molécule, et un patient seulement avait eu ce type de réaction avec un autre antibiotique. Néanmoins, si le rôle d'une sensibilisation antérieure entraînant un

développement plus rapide de la PEAG n'a pas pu être clairement établi par certains experts, il est toutefois hautement suspecté par d'autres⁹.

Ainsi, il semble judicieux de différencier si le médicament suspect est un anti-infectieux ou non dans la construction de l'algorithme dédié à la PEAG.

1.2 Cas d'un médicament anti-infectieux comme médicament suspect

Si le médicament que l'on soumet à l'algorithme est un anti-infectieux, le délai entre la prise médicamenteuse et l'apparition de la PEAG sera :

- Suggestif si compris entre 1 et 5 jours
- Compatible si compris entre 6 et 10 jours
- Possible si compris entre 11 et 30 jours
- Peu probable si plus de 30 jours
- Exclu si le médicament a été commencé le jour même de l'apparition de la PEAG ou le lendemain de l'éruption.

1.3 Cas d'un médicament non anti-infectieux comme médicament suspect

Dans le cas d'un médicament suspect n'étant pas un anti-infectieux, comme par exemple le diltiazem, le délai entre la prise médicamenteuse et l'apparition de la PEAG sera :

- Suggestif si compris entre 5 et 15 jours
- Compatible si compris entre 16 et 30 jours
- Possible si compris entre 1 et 4 jours
- Peu probable si plus de 30 jours
- Exclu si le médicament a été commencé le jour même de l'apparition de la PEAG ou le lendemain de l'éruption.

Concernant l'adaptation des scores en cas de réaction similaire au même médicament, elle se fera selon les mêmes cotations que dans l'algorithme ALDEN, tout médicament confondu. En effet, une apparition plus rapide de la PEAG a été décrite chez des patients ayant été à nouveau exposés au même médicament après un premier épisode de PEAG ou chez des patients ayant présenté une sensibilisation antérieure connue aux antibiotiques topiques⁹.

1.4 Probabilité de présence du médicament dans le système lors de l'apparition de la PEAG

Cette probabilité sera ici aussi estimée comme certaine, douteuse ou complètement exclue dans le cas où le médicament ait été arrêté bien avant l'apparition de la réaction cutanée. Le même raisonnement que pour ALDEN sera tenu ici, c'est-à-dire que considérant que les données concernant les taux sanguins ou tissulaires du médicament sont rarement obtenues dans le cadre de la documentation d'un cas de pharmacovigilance, le choix a été fait ici aussi de se tourner vers le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) de la molécule suspectée.

Cette estimation sera faite sur la base des données pharmacocinétiques spécifiques à la molécule et après avoir pris en compte les fonctions rénales et hépatiques du patient, ainsi que les interactions potentielles entre les molécules. L'évaluation de l'impact des fonctions rénales et hépatiques du patient sur l'élimination du ou de s médicaments(s) suspect(s) devra cependant être réalisée par un expert, tout comme dans l'algorithme ALDEN.

1.5 « Pré-challenge » et « rechallenge »

La rapidité d'installation de la symptomatologie de la PEAG pouvant être liée à la présensibilisation du sujet à un médicament pour certains⁹, un raisonnement similaire à celui de l'algorithme ALDEN peut ici aussi être tenu. Ainsi, si l'on a observé dans l'historique médical du patient un épisode antérieur de PEAG avec le même médicament, le rechallenge est considéré comme positif et spécifique pour la pathologie et le médicament, et le score maximal de 4 points est attribué à cette configuration. Dans le cas de la présence dans l'historique médical d'une PEAG avec un médicament similaire, ou bien d'une réaction différente avec le même médicament, la réaction sera considérée comme positive et spécifique pour le médicament ou la pathologie. Si dans le passé, un médicament similaire a été prescrit et un effet indésirable a été observé, le rechallenge est considéré comme positif mais aspécifique, et sera coté 1 point. Si aucune information n'est disponible sur l'historique médical du patient, ou si aucun rechallenge n'a eu lieu, ces informations seront considérées comme non contributives. Enfin, dans le cas où un pré-challenge ou un rechallenge a eu lieu sans aucune réaction associée, l'item sera coté -2.

1.6 « Déchallenge »

Là encore, le raisonnement des experts ayant créé l'algorithme ALDEN peut être suivi pour la PEAG, à savoir que si le médicament suspect a été arrêté (ou si l'on n'a pas d'information à ce sujet), le déchallenge sera considéré comme neutre pour notre raisonnement d'imputabilité,

et coté 0. Si le médicament a été poursuivi malgré l'apparition de la PEAG, et que la PEAG a tout de même régressé, le score sera de -2.

1.7 Notoriété du médicament concerné

A partir des données de l'étude EuroSCAR sur les médicaments fortement associés à la PEAG, les médicaments suspects seront classés comme fortement associés, associés ou sans évidence d'association (au sein d'études d'épidémiologie avec un nombre suffisant de cas-contrôles) avec l'apparition de la PEAG. Ils se verront alors attribuer les scores respectifs de 3, 2 et -1.

Si de nombreux rapports ont été publiés dans les bases de données telles que Pubmed et Embase ou que le médicament concerné possède des données d'épidémiologie ambiguës, on considèrera le médicament comme suspect et on attribuera le score de 1. Si peu d'informations sont disponibles, comme dans le cas de nouvelles molécules par exemple, ou que le médicament n'appartient pas aux médicaments considérés comme associés à la PEAG par les experts, le score sera de 0.

1.8 Autres étiologies alternatives

La PEAG a été reliée à certains agents infectieux (viraux), au mercure ou à une morsure d'araignée dans la littérature². Néanmoins, cette pustulose reste principalement une réaction indésirable aux médicaments, dans 90% des cas². L'exposition au mercure et la morsure d'araignée restant des cas exceptionnels, nous ne nous pencherons pas sur cette éventualité, sauf si elle est explicitement précisée dans le dossier médical du patient. Quant aux agents infectieux, l'analyse des données de l'étude Euroscar n'a pas permis de révéler une association significative des infections avec la survenue de PEAG⁸. Dans l'attente de l'établissement d'un lien plus fort entre cette étiologie et la pathologie, nous considèrerons que seuls les médicaments peuvent induire une telle pustulose.

Comme dans l'algorithme ALDEN, cette dernière catégorie ne doit être considérée qu'après le calcul du score d'imputabilité intermédiaire de chaque molécule, permettant de rétrograder de 1 point les scores de tous les médicaments suspects sauf celui du médicament étant le plus probablement responsable de l'éruption, dont le score intermédiaire est supérieur à 3.

Ainsi, chez un patient donné, si au moins un médicament a un score intermédiaire supérieur à 3, tous les autres médicaments au score intermédiaire inférieur se verront retirer un point pour cause de probabilité d'une étiologie alternative.

2. Algorithme ALDAGEP : Algorithm for Assessment of Drug Causality in Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, sur la base d'ALDEN

Critère	Valeurs		Règles à appliquer
Délai entre la prise du médicament et le jour d'apparition de la réaction (jour J)	Suggestif	+3	Médicament anti-infectieux : de 1 à 5 jours Médicament non anti-infectieux : de 5 à 15 jours
	Compatible	+2	Médicament anti-infectieux : de 6 à 10 jours Médicament non anti-infectieux : de 16 à 30 jours
	Possible	+1	Médicament anti-infectieux : de 11 à 30 jours Médicament non anti-infectieux : de 1 à 4 jours
	Peu probable	-1	> 30 jours
	Exclu	-3	Prise du médicament le jour même ou après l'éruption
	Si réaction antérieure similaire au même médicament :		
Suggestif +3 : de 1 à 4 jours ; Plausible +1 : de 5 à 56 jours			
Présence du médicament dans le système le jour J	Certaine	0	Maintien du médicament jusqu'au jour J ou arrêt à un temps $t < 5.t_{1/2}$ avant le jour J
	Douteuse	-1	Médicament arrêté avant le jour J à un temps $t > 5.t_{1/2}$ mais dysfonction rénale ou hépatique ou suspicion d'interaction médicamenteuse
	Exclue	-3	Médicament arrêté avant le jour J à un temps $t > 5.t_{1/2}$ sans dysfonction rénale ou hépatique ni interaction médicamenteuse suspectée
Pré-challenge / rechallenge	Spécifique positif pour le médicament et la pathologie	+4	PEAG après la prise d'un même médicament
	Spécifique positif pour le médicament ou la pathologie	+2	PEAG après prise d'un médicament similaire ou réaction cutanée différente avec le même médicament
	Positif mais aspécifique	+1	Réaction cutanée différente après prise d'un médicament similaire
	Pas fait / Inconnu	0	Prise antérieure inconnue du médicament
	Négative	-2	Exposition au médicament sans aucune réaction
Déchallenge	Neutre	0	Arrêt du médicament (ou inconnu)
	Négatif	-2	Maintien du médicament sans préjudice
Notoriété du médicament	Fortement associé	+3	Médicament considéré à haut risque
	Associé	+2	Médicament avec risque certain mais plus faible
	Suspecté	+1	Rapports antérieurs nombreux, épidémiologie ambiguë
	Inconnu	0	Toutes les autres molécules (dont AMM récente)
	Non suspecté	-1	Aucune évidence d'association publiée
Score intermédiaire : -11 à 10			
Autres causes	Possible	-1	
Ranger tous les médicaments selon leur score intermédiaire. Si au moins un médicament possède un score intermédiaire >3, ôter un point à chaque autre médicament pris par le patient (une autre cause est plus probable).			
Score final -12 à 10			

Tableau 24 - Algorithm for Assessment of Drug Causality in Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, sur la base d'ALDEN

Le score d'imputabilité du couple médicament/réaction cutanée obtenu après application de l'algorithme ALDAGEP s'étend de -12 à 10, et s'interprétera de manière similaire à ALDEN:

- Score <0 : Très peu probable
- Score entre 0 et 1 : Peu probable
- Score entre 2 et 3 : Possible
- Score entre 4 et 5 : Vraisemblable
- Score \geq 6 : Très vraisemblable

3. Application d'ALDAGEP

Afin de comparer les différentes méthodes exposées précédemment, trois cas de pharmacovigilance ont été analysés en utilisant la réactualisation de la méthode Française d'imputabilité, étant la méthode de référence actuelle, et l'algorithme ALDAGEP. En parallèle, nous présenterons à titre informatif la même analyse en utilisant la méthode Française non réactualisée de calcul d'imputabilité.

3.1 Littérature

a. PEAG induite par le celecoxib

Le premier cas que nous allons étudier est une PEAG induite par le celecoxib⁶³.

Le celecoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien antalgique appartenant à la famille des coxibes, inhibiteur de la Cyclo-oxygénase 2 (COX-2). Il est principalement utilisé dans le traitement symptomatique d'affections rhumatismales comme l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante⁶⁴. Son action antalgique est liée à la diminution de la synthèse de prostaglandine via l'inhibition de la cyclo-oxygénase 2, isoforme de la cyclo-oxygénase identifiée comme étant la principale responsable de la synthèse des médiateurs prostanoides de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. Ainsi, l'inhibition de la COX-2 entraîne la diminution de la douleur et du syndrome inflammatoire.

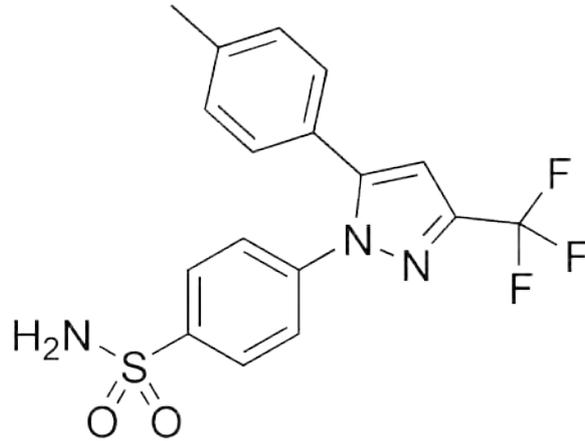


Figure 19 - Celecoxib ; Code ATC: M01AH01⁶⁴

i Cas clinique

Une femme coréenne de 53 ans sans antécédent d'allergie ou de psoriasis s'est présentée à l'hôpital avec des pustules disséminées sur le visage et le tronc, associées à une fièvre et des démangeaisons. Deux semaines auparavant environ, elle avait commencé un traitement par celecoxib dans le cadre de douleurs à l'épaule. Dix jours après cette prise, elle a développé une éruption cutanée érythémateuse la conduisant à arrêter le produit. Deux jours après, de nombreuses petites pustules se sont développées au niveau de ces lésions érythémateuses. L'examen clinique a retrouvé de nombreuses minuscules pustules non folliculaires au niveau du visage et du tronc.

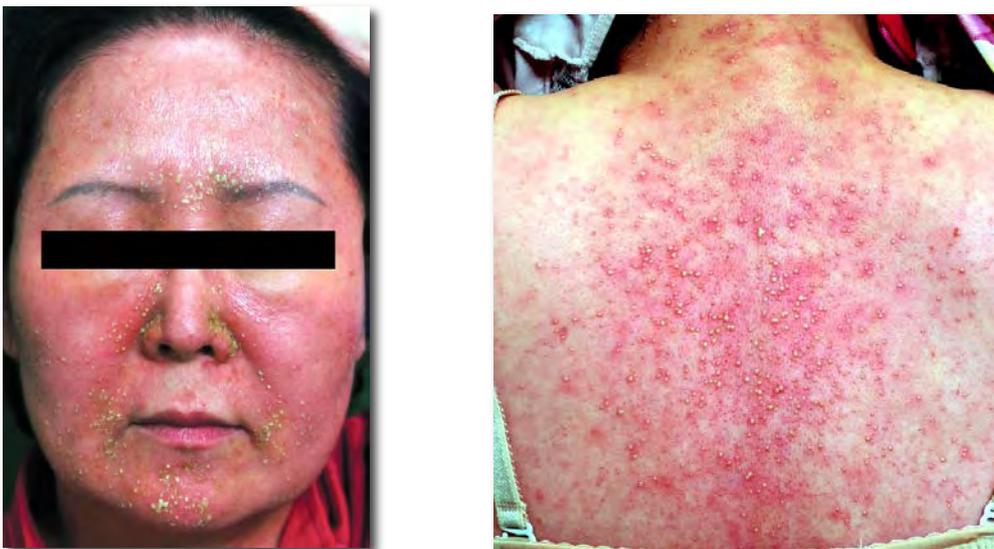


Figure 20 - Nombreuses pustules non-folliculaires, d'après SHIN H.T., PARK S.W, LEE K.T et al., *Annals of Dermatology*, 2011⁶³

Ces lésions étaient accompagnées d'une hyperleucocytose à 10.17 G/L (N : 4.0 à 10.0 G/L) avec élévation des neutrophiles à 8.39 G/L (N : 2 à 7,5 G/L) et protéine C réactive augmentée à 73.2 mg/L (N : <5 mg/L). La mise en culture des prélèvements effectués sur les pustules ainsi que l'hémoculture n'ont retrouvé aucun micro-organisme. Une biopsie cutanée du dos de la patiente a été réalisée, révélant des pustules sous-cornées, une certaine spongiose de l'épiderme, un œdème papillaire et une infiltration péri vasculaire de lymphocytes, neutrophiles et de quelques éosinophiles dans le derme papillaire.

La patiente fut traitée par methylprednisolone 40 mg deux fois par jour, et son état s'améliora sous 7 jours.

Trois mois après, un test cutané sous forme de patch fut effectué, avec le celecoxib dilué à 5% dans du sérum physiologique et de la vaseline. Les excipients furent testés dans les mêmes conditions, afin d'éliminer une PEAG liée à l'un des constituants de la gélule. D'autres molécules comme des antibiotiques et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens furent également testés. Deux volontaires sains participèrent au test, afin de limiter les faux-positifs. Une éruption vésiculaire forte au celecoxib a été mise en évidence chez la patiente au niveau du patch contenant le celecoxib dilué dans le sérum physiologique, et une réaction érythémateuse au niveau du patch contenant le celecoxib dilué dans la vaseline. Les autres tests étaient négatifs. Le celecoxib a donc été retenue comme la cause la plus probable de la Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée chez cette patiente.



Figure 21 - Réaction vésiculaire forte au celecoxib dilué à 5% dans le sérum physiologique après 48 heures, d'après SHIN H.T., PARK S.W, LEE K.T et al., Annals of Dermatology, 2011⁶²

Les tests sous forme de patch avec le celecoxib sont généralement effectués à une concentration inférieure à 10%, car au-delà de cette concentration, des cas d'irritation cutanée ont été rapportés. Ainsi, pour éviter un faux positif lié à une irritation, une concentration de 5% a été choisie par les auteurs, ainsi que l'application de ces patchs chez deux volontaires sains, qui ont obtenu des patch-tests négatifs *in fine*.

ii Analyse du cas

Dans ce cas clinique, on retrouve une atteinte cutanée de survenue brutale, caractérisée par un érythème rapidement recouvert d'un semis de nombreuses pustules de petit diamètre non folliculaires et stériles. Les signes généraux de la patiente additionnent une hyperleucocytose à neutrophiles et une fièvre. L'analyse histopathologique des lésions a mis en évidence des pustules sous-cornées spongiformes à infiltrat à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Si l'ensemble de ces éléments semble conduire raisonnablement au diagnostic de Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée, il est intéressant d'établir le score de notation de la validation de la PEAG de l'étude EuroSCAR.

Morphologie		
Pustules		
Caractéristique		+2
Compatible		+1
Insuffisante		0
Erythème		
Caractéristique		+2
Compatible		+1
Insuffisante		0
Distribution		
Caractéristique		+2
Compatible		+1
Insuffisante		0
Désquamation post-pustulaire		
Oui		+1
Non / Insuffisant		0
Symptômes		
Atteinte des muqueuses		
Oui		-2
Non		0
Apparition aiguë (≤ 10 jours)		
Oui		0
Non		-2
Résolution ≤ 15 jours		
Oui		0
Non		-4
Fièvre ≥ 38 °C		
Oui		+1
Non		0
PNN $\geq 7000/\text{mm}^3$		
Oui		+1
Non		0
Histologie		
Autre maladie		-10
Pas représentative / pas d'histologie		0
Exocytose des PNN		+1
Pustules sous-cornées et/ou intra épidermiques <i>non</i> spongiformes <u>ou</u> pustules sans autre spécification <i>avec</i> œdème papillaire <u>ou</u> pustules sous-cornée et/ou intra épidermiques <i>spongiformes</i> <u>ou</u> pustules sans autre spécification <i>sans</i> œdème papillaire		+2
Pustules sous-cornée et / ou intra épidermiques spongiformes avec œdème papillaire		+3
Total		10

L'interprétation du score obtenu par la table issue de l'étude EuroSCAR est donc celle d'une PEAG certaine (score compris entre 8 et 12).

iii Calcul de l'imputabilité du celecoxib dans l'apparition de la PEAG avec la réactualisation de la méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments

❖ *Score d'informativité*

Comme il l'a été expliqué plus haut, ce score est contextuel et évolutif dans le temps. Le couple effet indésirable/médicament est caractérisé par un niveau d'informativité indépendant du score d'imputabilité. Les informations disponibles pour ce cas clinique sont telles que le critère *a* (délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament) et *b* (notion d'arrêt/de poursuite du médicament/de modification de posologie) sont renseignés. Le score d'informativité est donc maximal : NI2.

❖ *Imputabilité intrinsèque*

Pour rappel, l'imputabilité intrinsèque repose sur sept critères appartenant à deux groupes : les critères sémiologiques et chronologiques. La combinaison de ces deux critères aboutit au score d'imputabilité intrinsèque.

- Critères chronologiques

Concernant les critères chronologiques, deux éléments sont à analyser : le délai d'apparition de la PEAG et son évolution.

Le délai d'apparition de la PEAG par rapport à la prise médicamenteuse est ici de dix jours. Dans la PEAG, le délai d'apparition des symptômes entre la prise du médicament responsable et le début de l'éruption est le plus souvent bref (quelques heures à quelques jours)⁹, mais il peut être plus long (15 à 21 jours). Ici, la notion d'une prise antérieure de celecoxib n'est pas retrouvée, la patiente ayant consommé cet anti-inflammatoire pour une douleur à l'épaule.

Ainsi, prenant en compte le fait que le traitement par celecoxib a été débuté dans un délai tout à fait compatible avec la survenue d'une éruption cutanée de type PEAG, le délai d'apparition de l'éruption sera considéré comme « suggestif », selon les recommandations de la réactualisation de la méthode Française d'imputabilité.

Après 10 j ours de traitement, la patiente a vu s e développer une éruption cutanée érythémateuse associée à une fièvre la conduisant à stopper le celecoxib. Deux jours après cet

arrêt, des pustules sont apparues au niveau des placards érythémateux. La patiente fut hospitalisée (probablement au 12^{ème} voire au 13^{ème} jour) et traitée par méthylprednisolone, ce qui conduit à sa guérison sous 7 jours. Nous sommes ainsi dans le cadre d'une évolution suggestive de l'effet considéré, c'est à dire une régression de la PEAG suite à l'arrêt du celecoxib associée à un traitement symptomatique.

- Critères sémiologiques

Les critères sémiologiques rassemblent la recherche d'une étiologie alternative à l'effet observé, les résultats d'hypothétiques examens complémentaires spécifiques et fiables, les facteurs favorisants du patient et enfin les signes et symptômes suggestifs du rôle du médicament dans la survenue de l'effet observé.

La sémiologie est ici peu évocatrice du rôle du celecoxib, et il ne semble pas non plus exister de facteur favorisant bien validé du couple PEAG/celecoxib au sein des 4 cas de la littérature publiés à ce jour (recherche effectuée le 15 juillet 2014).

Néanmoins, un examen complémentaire considéré comme spécifique et fiable a été réalisé permettant d'attribuer à ce cas un résultat d'examen positif L(+). En effet, trois mois après l'apparition de la PEAG chez cette patiente, un patch-test a été réalisé avec du celecoxib dilué à 5% dans de la vaseline ainsi que dans du sérum physiologique. Les excipients du médicament ont eux aussi été testés dans les mêmes conditions sous forme de patch-test. Parallèlement, d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'autres antibiotiques ont été testés, à l'exclusion des sulfonamides pouvant causer une réaction croisée avec le celecoxib. Enfin, deux autres patients ont été testés de manière similaire afin d'exclure tout faux positif. On peut ici noter la concordance de ces patch-tests avec les guidelines présentées antérieurement. Pour information, la concentration de 5% de celecoxib dans le sérum physiologique a été préférée à celle de 10% recommandée par les guidelines car des réactions d'irritation ont été constatées lors des patch-tests au celecoxib à 10%. Ainsi, afin d'éviter un faux positif par irritation, une concentration à 5% a été sélectionnée.

La patiente a réagi sous la forme d'une forte réaction vésiculaire au celecoxib dilué à 5% dans la vaseline. Les autres médicaments n'ont pas donné de réaction. Ainsi, le celecoxib a été établi comme étant la cause de la PEAG par les auteurs.

Le diagnostic d'effet indésirable étant le plus souvent un diagnostic d'élimination, il convient de se pencher sur l'évaluation d'une autre cause (non médicamenteuse) à l'apparition de cette PEAG. Comme il l'a été précisé plus haut, il existe un large éventail de réactions cutanées pouvant entraîner l'apparition de pustules. Néanmoins, aucun microorganisme n'a été

identifié dans l'hémoculture pratiquée chez cette patiente, ni dans la culture du liquide des pustules. De plus, la biopsie réalisée dans le dos de la patiente a permis d'exclure du diagnostic d'autres dermatoses pustuleuses.

Ainsi, le score final d'imputabilité sémiologique se retrouve être S3.

- Score d'imputabilité intrinsèque

D'après la réactualisation de la méthode Française d'imputabilité, le score d'imputabilité intrinsèque est évalué à I6 (soit le score maximal d'imputabilité intrinsèque). On peut déjà ici noter que ce fort score d'imputabilité intrinsèque est intimement lié à la positivité du patch-test, considéré comme un examen spécifique et fiable.

- ❖ *Imputabilité extrinsèque (critère bibliographique)*

La recherche « celecoxib » AND « Acute Generalized Pustulosis » effectuée le 21 juillet 2014 sur Pubmed donne 5 articles, dont le premier tire la conclusion qu'il ne s'agissait pas d'un cas de PEAG mais plutôt d'une réaction de folliculite médicamenteuse.

Ainsi, nous nous retrouvons entre les deux critères B2 et B3, c'est à dire entre un effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (B2) et un effet largement référencé ou largement publié avec ce médicament dans les ouvrages de référence (B3).

Devant le terme « largement référencé », qui est ici impropre, nous choisirons le score B2, plus proche de la réalité.

Conclusion

Notre score d'imputabilité pour ce cas clinique selon la réactualisation de la méthode Française d'imputabilité est donc de NI2 I6 B2.

iv Calcul de l'imputabilité du celecoxib dans l'apparition de la PEAG avec la méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments

Le critère chronologique est coté C2 devant le délai compatible d'apparition de l'évènement, l'évolution suggestive des troubles après l'arrêt du celecoxib et l'absence de réintroduction du médicament par la suite.

Le critère sémiologique est coté S3 devant l'existence d'un examen complémentaire spécifique fiable positif.

Ainsi, le score d'imputabilité intrinsèque correspond à I3 (imputabilité intrinsèque vraisemblable). On notera ici que le score d'imputabilité ne correspond pas au score maximal proposé par cette méthode (I4, imputabilité très vraisemblable).

v Calcul de l'imputabilité du celecoxib dans l'apparition de la PEAG avec la méthode ALDAGEP

Critère	Valeurs		Règles à appliquer
Délai entre la prise du médicament et le jour d'apparition de la réaction (jour J)	Suggestif	+3	Médicament anti-infectieux : de 1 à 5 jours Médicament non anti-infectieux : de 5 à 15 jours
	Compatible	+2	Médicament anti-infectieux : de 6 à 10 jours Médicament non anti-infectieux : de 16 à 30 jours
	Possible	+1	Médicament anti-infectieux : de 11 à 30 jours Médicament non anti-infectieux : de 1 à 4 jours
	Peu probable	-1	> 30 jours
	Exclu	-3	Prise du médicament le jour même ou après l'éruption
Présence du médicament dans le système le jour J	Certaine	0	Maintien du médicament jusqu'au jour J ou arrêt à un temps $t < 5.t_{1/2}$ avant le jour J
	Douteuse	-1	Médicament arrêté avant le jour J à un temps $t > 5.t_{1/2}$ mais dysfonction rénale ou hépatique ou suspicion d'interaction médicamenteuse
	Exclue	-3	Médicament arrêté avant le jour J à un temps $t > 5.t_{1/2}$ sans dysfonction rénale ou hépatique ni interaction médicamenteuse suspectée
Prechallenge/ rechallenge	Spécifique positif pour le médicament et la pathologie	+4	PEAG après la prise d'un même médicament
	Spécifique positif pour le médicament ou la pathologie	+2	PEAG après prise d'un médicament similaire ou réaction cutanée différente avec le même médicament
	Positif mais aspécifique	+1	Réaction cutanée différente après prise d'un médicament similaire
	Pas fait / Inconnu	0	Prise antérieure inconnue du médicament
	Négative	-2	Exposition au médicament sans aucune réaction
Déchallenge	Neutre	0	Arrêt du médicament (ou inconnu)
	Négatif	-2	Maintien du médicament sans préjudice
Notoriété du médicament	Fortement associé	+3	Médicament considéré à haut risque
	Associé	+2	Médicament avec risque certain mais plus faible
	Suspecté	+1	Rapports antérieurs nombreux, épidémiologie ambiguë
	Inconnu	0	Toutes les autres molécules (dont AMM récente)
	Non suspecté	-1	Aucune évidence d'association publiée
Score intermédiaire : 3			
Autres causes	Possible	-1	
Ranger tous les médicaments selon leur score intermédiaire. Si au moins un médicament possède un score intermédiaire >3, ôter un point à chaque autre médicament pris par le patient (une autre cause est plus probable).			
Score final 3			

Devant un délai suggestif entre la prise du celecoxib et le jour J, sa présence certaine dans le système ce même jour, une prise antérieure inconnue, un déchallenge neutre et une notoriété

inconnue, le score intermédiaire retenu est de 3. Ne comparant pas d'autre médicament au celecoxib, le score final est donc également de 3, soit une imputabilité possible.

b. Récidive de PEAG sous hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est un antipaludique. De par ses propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires, elle est indiquée dans le lupus érythémateux, le lupus systémique, la polyarthrite rhumatoïde et la prévention des lucites⁶⁵.

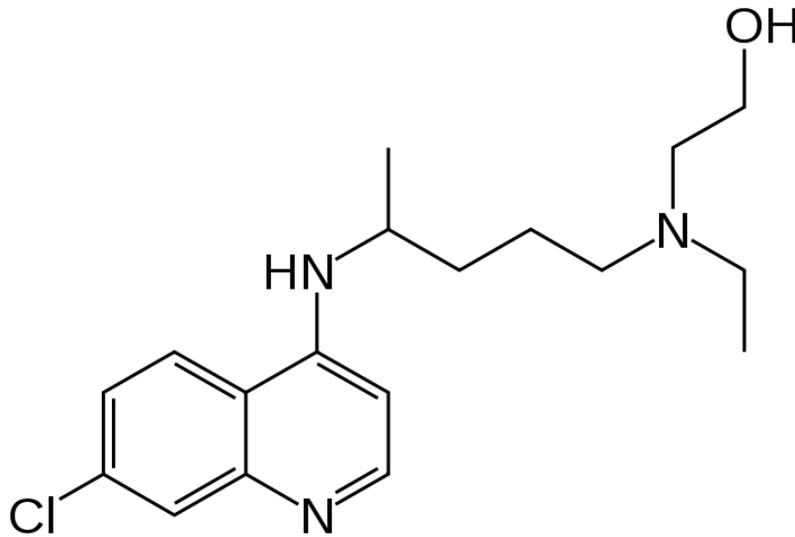


Figure 22 - Hydroxychloroquine ; Code ATC P01 BA02⁶⁵

i Cas clinique

Une femme de 38 ans ayant pour antécédents médicaux une dermatomyosite un an auparavant et une poly arthralgie a été traitée par prednisolone pendant un an⁶⁶. Devant le manque d'efficacité du traitement par corticoïdes, les médecins décident d'arrêter la prednisolone et de la remplacer par 200 mg par jour d'Oxyklorin® (hydroxychloroquine).

Après 21 jours de traitement, la patiente a développé un érythème et un œdème généralisés, suivi d'une éruption pustulaire pruritique. Les lésions, initialement apparues sur le visage et les bras, se sont étendues à l'ensemble du corps.



Figure 23 - Nombreuses pustules érythémateuses afolliculaires sur le visage (A), le tronc (B) et les bras (C), d'après PARK J., YUN S., LEE J. et al., Annals of Dermatology, 2010⁶⁶

L'examen clinique confirmera la présence de pustules afolliculaires érythémateuses (diamètre <5mm) sur l'ensemble du corps (à l'exception des muqueuses). A l'évolution, la patiente développera une desquamation superficielle. La température de la patiente évoluera de 36.2°C à 37.5°C, associée à une hyperleucocytose $16,70 \times 10^9/L$ (N : $4.8-10.8 \times 10^9/L$), une augmentation des neutrophiles à 77.4% (N : 50-75%) et une vitesse de sédimentation élevée à 42 mm/h (N : 20-27 mm/h).

L'examen des lésions cutanées révélera des pustules intraépidermiques d'allure spongiformes et des infiltrats périvasculaires contenant des neutrophiles, des lymphocytes et des éosinophiles intra épidermiques.

L'hydroxychloroquine sera arrêtée 7 jours après l'apparition de l'éruption. La patiente sera par la suite traitée par 125 mg de méthylprednisolone IV par jour, avec un relai *per os* par prednisolone, et les lésions cutanées disparaîtront complètement par la suite. Trois mois plus tard, la même molécule sera réintroduite par le rhumatologue du patient pour le traitement de la dermatomyosite, et une éruption similaire apparaîtra 14 jours après. Les patchs tests ont été recommandés par les médecins mais refusés par la patiente, tout comme le test de provocation orale (par ailleurs déjà réalisé par erreur).

ii Analyse du cas

Ici aussi, si l'ensemble de ces éléments semble conduire raisonnablement au diagnostic de Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée, il est intéressant d'établir le score de notation de la validation de la PEAG de l'étude EuroSCAR.

Morphologie		
Pustules		
Caractéristique		+2
Compatible		+1
Insuffisante		0
Erythème		
Caractéristique		+2
Compatible		+1
Insuffisante		0
Distribution		
Caractéristique		+2
Compatible		+1
Insuffisante		0
Désquamation post-pustulaire		
Oui		+1
Non / Insuffisant		0
Symptômes		
Atteinte des muqueuses		
Oui		-2
Non		0
Apparition aiguë (≤ 10 jours)		
Oui		0
Non		-2
Résolution ≤ 15 jours		
Oui		0
Non		-4
Fièvre ≥ 38 °C		
Oui		+1
Non		0
PNN $\geq 7000/\text{mm}^3$		
Oui		+1
Non		0
Histologie		
Autre maladie		-10
Pas représentative / pas d'histologie		0
Exocytose des PNN		+1
Pustules sous-cornées et/ou intra épidermiques <i>non</i> spongiformes <u>ou</u> pustules sans autre spécification <i>avec</i> œdème papillaire <u>ou</u> pustules sous-cornée et/ou intra épidermiques <i>spongiformes</i>		+2
<u>ou</u> pustules sans autre spécification <i>sans</i> œdème papillaire		
Pustules sous-cornée et / ou intra épidermiques spongiformes avec œdème papillaire		+3
Total		8

L'interprétation du score obtenu par la table issue de l'étude EuroSCAR est donc celle d'une PEAG certaine (score compris entre 8 et 12).

iii Calcul de l'imputabilité de l'hydroxychloroquine dans l'apparition de la PEAG avec la réactualisation de la méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments

❖ *Score d'informativité*

Ici aussi, les informations disponibles pour ce cas clinique sont telles que le critère *a* (délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament) et *b* (notion d'arrêt/de poursuite du médicament/de modification de posologie) sont renseignés. Le score d'informativité est donc maximal : NI2.

❖ *Imputabilité intrinsèque*

• Critères chronologiques

Prenant en compte le fait que le traitement par hydroxychloroquine a été débuté dans un délai compatible avec la survenue d'une éruption cutanée de type PEAG, le délai d'apparition de l'éruption sera considéré comme « suggestif ».

Nous sommes ici dans le cadre d'une évolution suggestive de l'effet considéré, c'est à dire une régression de la PEAG suite à l'arrêt de l'hydroxychloroquine associée à un traitement symptomatique.

Quant à la réadministration du médicament, elle est ici positive, amenant à un score chronologique C3.

• Critères sémiologiques

Concernant la sémiologie, elle n'est pas évocatrice du rôle de ce médicament et il n'existe pas de facteur favorisant bien validé du couple PEAG/hydroxychloroquine. Une autre cause non médicamenteuse ne semble pas avoir été recherchée et les examens complémentaires ont été refusés par la patiente. Le score sémiologique est donc S1.

• Score d'imputabilité intrinsèque

D'après la réactualisation de la méthode Française d'imputabilité, le score d'imputabilité intrinsèque est évalué à I4. On peut noter ici que ce fort score d'imputabilité intrinsèque est

probablement lié au rechallenge positif, évènement rare dans le cadre d'un cas classique de pharmacovigilance de routine.

Imputabilité extrinsèque (critère bibliographique)

La recherche « hydroxychloroquine » AND « Acute Generalized Pustulosis » effectuée le 21 juillet 2014 sur Pubmed donne 16 articles.

Ainsi, nous nous retrouvons entre les deux critères B2 et B3, c'est à dire entre un effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (B2) et un effet largement référencé ou largement publié avec ce médicament dans les ouvrages de référence (B3).

Devant le terme « largement référencé », qui est ici impropre, nous choisirons le score B2, plus proche de la réalité.

Conclusion

Notre score d'imputabilité pour ce cas clinique selon la réactualisation de la méthode Française d'imputabilité est donc de NI2 I4 B2.

iv Calcul de l'imputabilité de l'hydroxychloroquine dans l'apparition de la PEAG avec la méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments

Le critère chronologique est coté C3 devant le délai compatible d'apparition de l'évènement, l'évolution suggestive des troubles après l'arrêt de l'hydroxychloroquine et la réintroduction positive du médicament par la suite.

Le critère sémiologique est coté S1 devant une sémiologie non évocatrice du rôle du médicament, l'absence de facteur favorisant établi ou d'exploration d'une explication non médicamenteuse et l'absence d'examen complémentaire spécifique fiable réalisé.

Ainsi, le score d'imputabilité intrinsèque correspond à I3 (imputabilité intrinsèque vraisemblable). On notera ici que le score d'imputabilité ne correspond pas au score maximal proposé par cette méthode (I4, imputabilité très vraisemblable).

v Calcul de l'imputabilité de l'hydroxychloroquine dans l'apparition de la PEAG avec la méthode ALDAGEP

Critère	Valeurs		Règles à appliquer
Délai entre la prise du médicament et le jour d'apparition de la réaction (jour J)	Suggestif	+3	Médicament anti-infectieux : de 1 à 5 jours Médicament non anti-infectieux : de 5 à 15 jours
	Compatible	+2	Médicament anti-infectieux : de 6 à 10 jours Médicament non anti-infectieux : de 16 à 30 jours
	Possible	+1	Médicament anti-infectieux : de 11 à 30 jours Médicament non anti-infectieux : de 1 à 4 jours
	Peu probable	-1	> 30 jours
	Exclu	-3	Prise du médicament le jour même ou après l'éruption
	Si réaction antérieure similaire au même médicament :		
Suggestif +3 : de 1 à 4 jours ; Plausible +1 : de 5 à 56 jours			
Présence du médicament dans le système le jour J	Certaine	0	Maintien du médicament jusqu'au jour J ou arrêt à un temps $t < 5.t_{1/2}$ avant le jour J
	Douteuse	-1	Médicament arrêté avant le jour J à un temps $t > 5.t_{1/2}$ mais dysfonction rénale ou hépatique ou suspicion d'interaction médicamenteuse
	Exclue	-3	Médicament arrêté avant le jour J à un temps $t > 5.t_{1/2}$ sans dysfonction rénale ou hépatique ni interaction médicamenteuse suspectée
Pré-challenge / rechallenge	Spécifique positif pour le médicament et la pathologie	+4	PEAG après la prise d'un même médicament
	Spécifique positif pour le médicament ou la pathologie	+2	PEAG après prise d'un médicament similaire ou réaction cutanée différente avec le même médicament
	Positif mais aspécifique	+1	Réaction cutanée différente après prise d'un médicament similaire
	Pas fait / Inconnu	0	Prise antérieure inconnue du médicament
	Négative	-2	Exposition au médicament sans aucune réaction
Déchallenge	Neutre	0	Arrêt du médicament (ou inconnu)
	Négatif	-2	Maintien du médicament sans préjudice
Notoriété du médicament	Fortement associé	+3	Médicament considéré à haut risque
	Associé	+2	Médicament avec risque certain mais plus faible
	Suspecté	+1	Rapports antérieurs nombreux, épidémiologie ambiguë
	Inconnu	0	Toutes les autres molécules (dont AMM récente)
	Non suspecté	-1	Aucune évidence d'association publiée
Score intermédiaire : 8			
Autres causes	Possible	-1	
Ranger tous les médicaments selon leur score intermédiaire. Si au moins un médicament possède un score intermédiaire >3, ôter un point à chaque autre médicament pris par le patient (une autre cause est plus probable).			
Score final : 8			

Devant un délai suggestif de survenue de la PEAG lors de la réintroduction de l'hydroxychloroquine, sa présence certaine dans le système le jour J, une prise antérieure certaine avec évènements similaires, un déchallenge neutre et une notoriété certaine au sein de l'étude EuroSCAR, le score intermédiaire retenu est de 8. Ne comparant pas d'autre médicament à l'hydroxychloroquine, le score final est donc également de 8, soit une imputabilité très vraisemblable (score maximal).

c. Résultats

Les différents résultats dérivant de l'analyse des deux cas précédents sont exposés dans le tableau suivant :

Cas Littérature	Méthode réactualisée d'imputabilité à la Française	Méthode d'imputabilité à la Française	ALDAGEP
PEAG induite par le celecoxib	NI2 I6 B2 (imputabilité maximale)	I4 (imputabilité maximale)	3 (imputabilité possible)
PEAG induite par l'hydroxychloroquine	NI2 I4 B2	I3	8 (imputabilité maximale)

On peut ici remarquer une certaine inhomogénéité des scores d'imputabilité obtenus par les différentes méthodes. Dans les deux cas de littérature étudiés, il n'y avait qu'un seul médicament suspect ou du moins, c'est ainsi que les cas cliniques nous ont été présentés.

ALDAGEP ne semble pas être la plus performante méthode de calcul d'imputabilité, dans des cas où un rechallenge positif a été noté ou un test spécifique a été réalisé. Voyons maintenant l'efficacité des mêmes algorithmes lorsque plusieurs médicaments sont suspects.

3.2 Cas CRPV

Le cas suivant est un cas issu d'un centre régional de pharmacovigilance.

a. Cas clinique

Il s'agit d'une patiente de 84 ans hospitalisée initialement pour œdème aigu du poumon sur poussée hypertensive, avec pour antécédents médicaux une insuffisance cardiaque et rénale, une hypercholestérolémie, un diabète de type II et une prothèse du genou. Son traitement habituel est le suivant : rilménidine depuis Août 2009 pour l'hypertension artérielle associé à

bumétanide, acétylsalicylate de Lysine, de l'insuline Détémir® pour son diabète et acébutolol depuis août 2009. Aucune autre information n'est disponible concernant notamment les dates de traitement ou les indications des traitements précités. Le 30 août, on lui prescrit de l'héparine pour une indication et un dosage non précisés.

Au décours de son hospitalisation, elle déclare une infection urinaire à Protéus, pour laquelle elle est placée sous sulfaméthoxazole + triméthoprime le 05 septembre 2009. On introduit amlodipine le même jour.

Le 06 septembre, introduction de losartan par les praticiens hospitaliers et arrêt simultané de l'acétylsalicylate de Lysine. La patiente recevra une (unique) injection d'insuline Détémir® ce jour.

Le 08 septembre, la patiente reçoit une solution de lavage colique (macrogol 3350 + sels de sodium et potassium). Ce même jour a lieu l'apparition d'une éruption morbiliforme.

Le 09 septembre, on observe une extension des lésions et sulfaméthoxazole + triméthoprime et la solution de lavement sont arrêtés. Le 10 septembre, les praticiens diagnostiquent une PEAG (confirmée ultérieurement par une biopsie du 12 septembre suivant). Devant l'évolution rapide de la dermatose, l'ensemble du traitement est suspendu. On traite par dexchlorphéniramine et une crème à base de glycérol, vaseline, paraffine liquide puis par Chlorhexidine, toilette à l'amidon, fluorescéine et cérat de Galien.

Avec ce traitement, l'état cutané de la patiente s'améliore lentement et les pustules disparaissent.

La rilménidine est réintroduite du 14 au 27 septembre et l'amlodipine est définitivement réintroduite le 16 septembre.

Un bilan est fait le 1er octobre suivant, où les praticiens observent qu'il existe toujours une érythrodermie généralisée qui ne semble pas évoluer.

Ainsi, dans ce cas, les médicaments suspects sont les suivants : rilménidine, sulfaméthoxazole + triméthoprime, amlodipine, losartan, Détémir®, macrogol + sels de sodium & potassium, acébutolol, acide folique et héparine + calcium.

Pour plus de clarté, la cinétique de prise médicamenteuse a été schématisée dans la figure 24 ci-dessous.

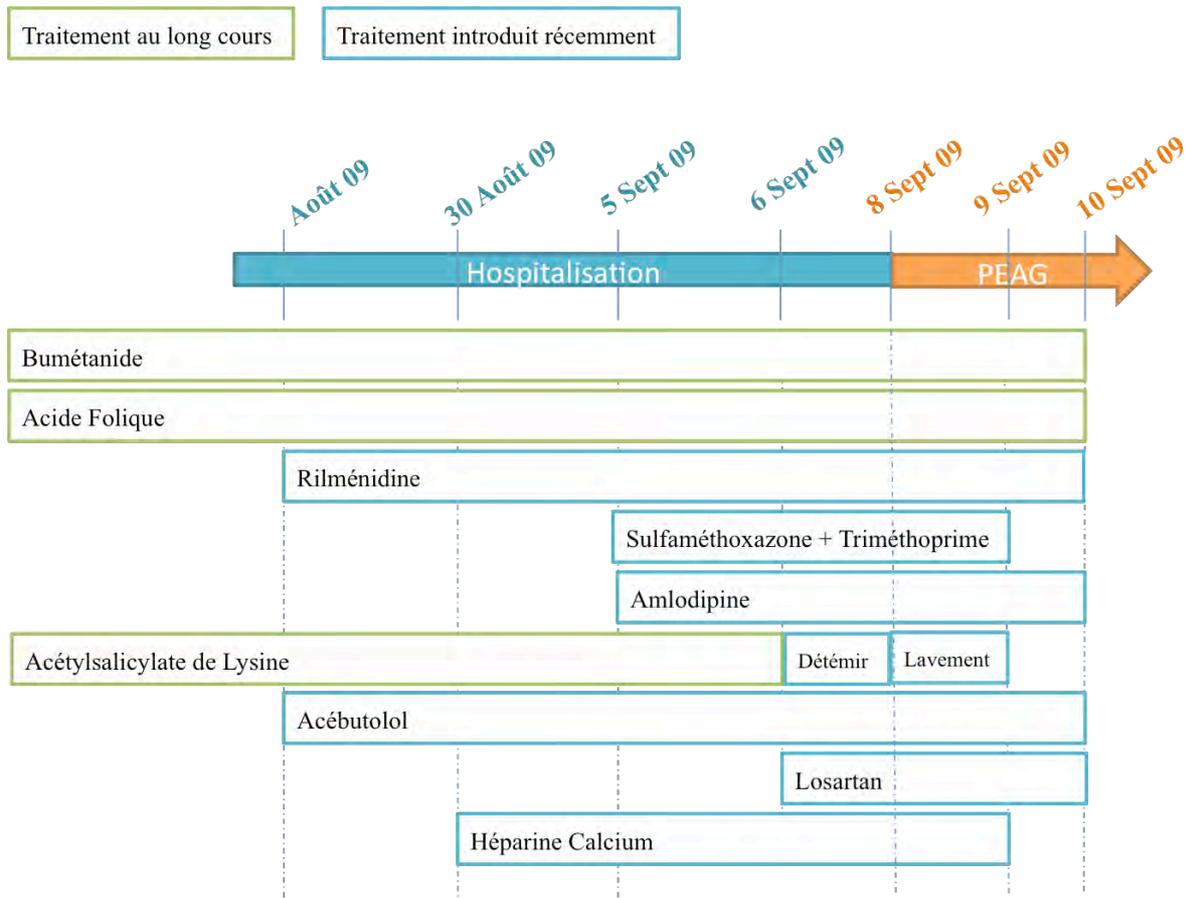


Figure 24 - Cinétique de prise des médicaments

b. Analyse du cas

i Calcul de l'imputabilité avec la réactualisation de la méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments

On peut déjà noter que deux médicaments ont été réintroduits sans apparente récurrence de la dermatose : la rilménidine et l'amlodipine.

Plusieurs médicaments ont été commencés à des dates inconnues, notamment l'acide folique, abaissant le score d'informativité NI à NII. Le reste des traitements sera NI2, devant la présence des renseignements nécessaires à cette notation.

Le Détémir® et le lavement ayant été pris en prise unique, leur critère chronologique sera C0, devant la persistance de l'effet après administration unique, comme le recommande la nouvelle méthode d'imputabilité Française.

Enfin, la recherche bibliographique effectuée avec chaque médicament assorti des mots clé « Acute Generalized Exanthematous Pustulosis » a permis d'établir le score bibliographie B de chaque couple médicament-effet indésirable.

Seuls le sulfaméthoxazole + triméthoprime et l'héparine calcium ont obtenu une imputabilité extrinsèque notable (respectivement B3 et B2).

Médicament suspect	Score d'imputabilité
Rilménidine	NI2 I1 B1
Sulfaméthoxazole + triméthoprime	NI2 I2 B3
Amlodipine	NI2 I1 B1
Losartan	NI2 I1 B1
Détémir®	NI2 I0 B1
Lavement	NI2 I0 B1
Acebutolol	NI2 I2 B1
Acide folique	NI1 I2 B1
Héparine calcium	NI2 I2 B2

Tableau 25 - Score d'imputabilité avec la réactualisation de la méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments

ii Calcul de l'imputabilité avec ALDAGEP

Dans le cas du Détémir®, sa présence dans le système le jour J a dû être évaluée. Le T1/2 du Détémir® étant de 5h, 5xt1/2 correspondent à 25h. Le Détémir® aurait été injecté en dose unique l'avant-veille de l'apparition de la PEAG, soit un temps supérieur à 5t1/2. Même s'il nous a été précisé que la patiente avait une insuffisance rénale, aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du Détémir® n'a été observée entre les sujets atteints de troubles rénaux et les sujets sains.

Devant le score du Sulfaméthoxazole + triméthoprime supérieur à 3, tous les autres scores se sont vus minorés d'un point.

Médicament suspect	Score d'imputabilité intermédiaire	Score d'imputabilité
Rilménidine	1	0
Sulfaméthoxazole + triméthoprime	6	6
Amlodipine	0	-1
Losartan	0	-1
Détémir®	-5	-6
Lavement	-3	-4
Acebutolol	1	0
Acide folique	1	0
Héparine calcium	2	1

Tableau 26 - Score d'imputabilité avec ALDAGEP

c. Comparaison des résultats obtenus

Médicament suspect	Méthode Française réactualisée	ALDAGEP	Méthode Française (CRPV)
Rilménidine	NI2 I1 B1	0	I1
Sulfaméthoxazole + triméthoprim	NI2 I2 B3	6	I1
Amlodipine	NI2 I1 B1	-1	I1
Losartan	NI2 I1 B1	-1	I1
Détémir®	NI2 I0 B1	-6	I1
Lavement	NI2 I0 B1	-4	I2
Acébutolol	NI2 I2 B1	0	I1
Acide folique	NI1 I2 B1	0	I1
Héparine calcium	NI2 I2 B2	1	I1

Tableau 27 - Comparaison des scores d'imputabilité

La méthode Française de calcul d'imputabilité réactualisée donne l'association Sulfaméthoxazole + triméthoprim, l'acébutolol, l'acide folique et l'héparine calcium comme médicaments les plus probables d'être responsables de l'apparition de la PEAG. Ainsi, 4 médicaments ont le même score d'imputabilité, seuls diffèrent les scores d'informativité et l'imputabilité extrinsèque.

A contrario, la méthode ALDAGEP semble isoler un seul produit comme étant le plus probablement responsable de la PEAG : l'association Sulfaméthoxazole + triméthoprim, avec un score de 6 (très vraisemblable). Le reste des produits est alors disculpé.

L'algorithme ALDAGEP semble ici être plus discriminant que la méthode Française d'imputabilité réactualisée dans le cadre de l'étude d'un cas de pharmacovigilance de PEAG, où plusieurs médicaments ont été prescrits. On notera ici que l'imputabilité extrinsèque B3 de l'association Sulfaméthoxazole + triméthoprim dans la méthode Française réactualisée vient appuyer le résultat d'ALDAGEP.

A titre informatif, le CRPV considérait que le lavement était le plus probablement responsable de l'éruption avec un score I2, quand tous les autres traitements étaient considérés comme I1.

Néanmoins, pour conclure définitivement, il aurait été intéressant d'obtenir le suivi de ces cas.

4. Discussion

Il est bon de noter ici que les résultats des différentes méthodes de calcul d'imputabilité sont très inhomogènes. D'une part, dans le cadre d'une publication dans la littérature d'un cas de PEAG sous un médicament donné, l'article est généralement construit de manière orientée, le médicament suspect ayant déjà été identifié par les auteurs comme très probablement responsable de l'apparition de la PEAG. Ainsi, on obtient généralement peu de renseignements concernant les autres médicaments possiblement suspects ayant été éliminés par les auteurs.

Dans ces cas de littérature, il est par ailleurs fréquent que les auteurs étudient de manière poussée l'événement, et il n'est pas rare de retrouver des examens réalisés comme les patch-tests, de manière plus fréquente que dans la pratique quotidienne de la pharmacovigilance.

A contrario, dans la majorité des cas de pharmacovigilance, peu d'informations sont disponibles, elles sont parfois incomplètes et les investigations poussées sont souvent absentes, ne permettant de distinguer formellement un médicament d'un autre rapidement.

Ainsi, si dans le cadre de cas de littérature, l'algorithme ALDAGEP ne semble pas se distinguer par sa précision dans l'évaluation de l'imputabilité d'un produit donné dans l'apparition d'une PEAG, son utilité semble être plus probante dans des cas moins documentés de pharmacovigilance.

Ces résultats sont néanmoins à assoir sur un plus grand nombre de cas de pharmacovigilance, provenant de différentes sources, comme l'a été l'algorithme ALDEN par ses auteurs.

Cet algorithme, à pur titre expérimental, pourrait ainsi apporter un argument supplémentaire sur la nécessité d'outils de pharmacovigilance plus spécifiques d'une pathologie (ou d'un groupe de pathologies) donnée.

Conclusion

La notion qu'un traitement médicamenteux puisse être la source d'effets bénéfiques mais aussi nocifs date probablement d'avant le serment d'Hippocrate « *primum non nocere* ».

Les livres d'histoires sont remplis de récits de potions magiques et autres remèdes fantastiques. Au plus ces potions étaient fétides et repoussantes, au plus semblaient-elles fonctionner sur les patients. Si certains de ces remèdes semblent surgir d'un autre temps, tels les excréments de crocodile, cornes de licorne et momies égyptiennes, d'autres sont plus récents qu'on ne le croit. En effet, les saignées, les purges et autres traitements par ventouses étaient encore très en vogue il y a moins d'une centaine d'année.

Les siècles passés et en particulier les dernières décennies ont assisté à la naissance de la pharmacologie clinique et à l'apparition d'un nombre impressionnant de molécules pharmaceutiques. Le fait que nous soyons convaincus que les médicaments d'aujourd'hui soient plus efficaces que les traitements (hauts en couleurs) précédemment cités ne doit pas évincer la possibilité que ces thérapies aient aussi des effets délétères. Nous ne pouvons, à la lumière des récents événements en pharmacovigilance Française et internationale, considérer évaluer l'efficacité sans évaluer également le profil de sécurité du médicament.

Ainsi, l'évaluation du lien de causalité entre un médicament et une réaction indésirable est une estimation majeure non seulement pour les patients ayant expérimenté ce type d'évènements mais aussi pour une appréciation plus précise du rapport bénéfice/risque d'un médicament donné pour les autorités compétentes et les laboratoires pharmaceutiques.

Plusieurs méthodes ont ainsi été proposées, se basant sur le jugement d'un expert, sur une approche probabiliste ou sur des algorithmes.

Devant la nécessité d'outils plus spécifiques de pharmacovigilance, un nouvel algorithme a été proposé, sur la base de l'algorithme ALDEN, pour améliorer l'évaluation individuelle de l'imputabilité du médicament.

Si sa reproductibilité et fiabilité restent encore à prouver, l'algorithme ALDAGEP est une proposition brute dans le cadre d'une réflexion concernant la pharmacovigilance et ses méthodes de calcul d'imputabilité.

Devant l'existence d'outils aspécifiques de calcul d'imputabilité, l'algorithme ALDAGEP invite, tout comme l'algorithme ALDEN, à se poser la question d'un calcul d'imputabilité plus orienté en fonction d'une pathologie ou d'un groupe de pathologie donnés.

De même, des améliorations sont d'ores et déjà envisageables concernant ALDAGEP, comme notamment la possibilité de créer une version informatisée de l'algorithme, avec des possibilités de liens avec les bases de données de référence par exemple. Les possibilités de réflexion et d'amélioration sont réellement infinies, mais convergent toutes vers un unique but, celui de différencier de manière plus précise le médicament responsable de la PEAG des autres médicaments « innocents ». En pratique, pour les agences de sécurité du médicament ou les industries pharmaceutiques, l'apport de méthodes plus précises de calcul d'imputabilité serait considérable dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un produit pharmaceutique donné.

Pour le patient, un seul médicament serait, à terme, contre-indiqué, et non pas un groupe entier de médicament, évitant une mauvaise gestion de ses pathologies futures.

Bibliographie

- ¹ MOCKENHAUPT M., Severe drug-induced skin reactions : clinical pattern ; Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2009, vol. 7, p. 142-162
- ² BEYLOT C., BIOULAC P., DOUTRE M.S., Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées. A propos de 4 cas ; Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 1980, vol. 107, p. 37-48
- ³ SASSOLAS B., HADDAD C., MOCKENHAUPT M. et al, ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case-Control Analysis ; Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2010, vol. 88 (1), p.60-68
- ⁴ CATALA M., ANDRE J.M, KATSANIS G. et al, Histologie ; organes, systèmes et appareils [en ligne], 2012, disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/>, p.59-63 ; consulté le 24 juillet 2014
- ⁵ Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes ; Annales de Dermatologie et Vénérologie, 2005, vol . 132, p. 8S 7-8S32 [en ligne] disponible sur <http://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/3-structuredelapeau.pdf> ; consulté le 24 juillet 2014
- ⁶ Collège National des Enseignants de Dermatologie, 2012, [en ligne] disponible sur http://umvf.univ-nantes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_1/site/html/iconographie.html ; consulté le 24 juillet 2014
- ⁷ BROUQUI P., Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Nord Marseille 2012, [en ligne] disponible sur http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Dictionnaire_semiologie/details_images/pityriasis_versicolor.html ; consulté le 24 juillet 2014
- ⁸ ROUJEAU J.C., Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity ; Toxicology, 2009, vol. 209, p.123-129
- ⁹ SIDOROFF A., HALEVY S., BAVINCK J.N.B. et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern ; Journal of Cutaneous Pathology, 2001, vol. 28, p. 113–119
- ¹⁰ PARADISI A., BUGATTI L., SISTO T. et al, Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Hydroxychloroquine: Three Cases and a Review of the Literature ; Clinical Therapeutics, 2008, vol. 30 (5), p. 934
- ¹¹ HOTZ C., VALEYRIE-ALLANORE L., HADDAD C., et al., Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis ; British Journal of Dermatology, 2013, vol.169 (6), p. 1223-1232

- 12 SUGIURA K., TAKEMOTO A., YAMAGUCHI M. et al., The Majority of Generalized Pustular Psoriasis without Psoriasis Vulgaris Is Caused by Deficiency of Interleukin-36 Receptor Antagonist; *Journal of Investigative Dermatology*, advanced online publication, 27 June 2013
- 13 LECLAIR M.A., MAYNARD B., SAINT-PIERRE C., Acute generalized exanthematous pustulosis with severe organ dysfunction; *Canadian Medical Association Journal*, vol. 181, p.6-7
- 14 COHEN A., CAGNANO E., HALEVY S., Acute generalized exanthematous pustulosis mimicking toxic epidermal necrolysis, *International Journal of Dermatology*, 2001, vol. 40, p. 458-461
- 15 MEISS F., HELMBOLD P., MEYKADEH N. et al, Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis: response to antitumour necrosis factor- α antibody infliximab: report of three cases; *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2007, vol. 21, p. 681-721
- 16 PICHLER W.J., Drug hypersensitivity reactions : Classification and relationship to T-Cell activation; *Basel Karger*, 2007, p. 168-189
- 17 DELMOLY P., HILAIRE-BUYS D., PEYRON-RAISON N. et al., Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses; *Médecine/Sciences* 2003, vol. 19, p.327-336
- 18 PICHLER W.J, Delayed Drug Hypersensitivity Reactions; *Annals of Internal Medicine*, 2003, vol.139, p.683-693
- 19 ROZIERES A., BEN SAID B., NOSBAUM A. et al., Physiopathologie des toxidermies médicamenteuses : contribution des lymphocytes T CD4+ et CD8+; *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2009, vol.410, p.55-60
- 20 SCHMID S., KUECHLER, P.C., BRITSCHGI M., et al, Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, Role of cytotoxic T cells in pustule formation; *American Journal of Pathology*, 2002, vol. 161 (6), p. 2079-2086
- 21 ARDEN-JONES M.R., FRIEDMANN P.S., Skin manifestations of drug allergy; *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, vol.71 (5), p.672-683
- 22 SCHAERLI P., BRITSCHGI M., KELLER M. et al, Characterization of Human T Cells That Regulate Neutrophilic Skin Inflammation; *The Journal of Immunology*, 2004, vol. 173, p. 2151–2158
- 23 TORRES MJ., MAYORGA C., BLANCA M., Nonimmediate Allergic Reactions Induced by Drugs : Pathogenesis and Diagnostic Tests; *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2009, vol. 19(2), p. 80-90
- 24 SMITH K., NORWOOD C., SKELTON H., Do the Physical and Histologic Features and Time Course in Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Reflect a Pattern of Cytokine Dysregulation?; *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 2003, vol.7 (1), p. 7–12

- ²⁵ BRITSCHGI M., STEINER U.C., SCHMID S., et al, T-Cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis ; The Journal of Clinical Investigation, 2001, vol.107 (11), p. 1433-1441
- ²⁶ SADIGHHA A., Etanercept in the treatment of a patient with acute generalized exanthematous pustulosis/toxic epidermal necrolysis : definition of a new model based on translational research ; International Journal of Dermatology, 2009, vol. 48, p. 908–915
- ²⁷ KELLY J.P., AUQUIER A., RZANY B., et al, An International Collaborative Case-Control Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR) ; Design and Methods ; Journal of Clinical Epidemiology, 1995, vol. 48 (9), p. 1099-1108
- ²⁸ SIDOROFF A., DUNANT A., VIBOUD C., et al, Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – results of a multinational case-control study (EuroSCAR) ; British Journal of Dermatology, 2007, vol.157, p.989-996
- ²⁹ LERCH M., BIRCHER A., Systemically induced allergic exanthema from mercury ; Contact Dermatitis, 2004, vol. 50, p. 349-353
- ³⁰ NICOLIS I., *Loxosceles Rufescens*, Ref. 40988, 2012, [en ligne] disponible sur <http://www.galerie-insecte.org/galerie/ref-40988.htm> ; consulté le 24 juillet 2014
- ³¹ ALFIREVIC A., PIRMOHAMED M., Drug Induced Hypersensitivity and the HLA Complex ; Pharmaceuticals, 2011, vol. 4, p. 69-90
- ³² OFUJI S., YAMAMOTO O., Acute generalized exanthematous pustulosis associated with a human parvovirus B19 infection ; Journal of Dermatology, 2007, vol. 34, p. 121 - 123
- ³³ HALEVY S., KARDAUN S.H., DAVIDOVICI B. et al, The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis : a study of 102 cases ; British Journal of Dermatology, 2010, vol. 163, p.1245-1252
- ³⁴ SPEECKAERT M., SPEECKAERT R., LAMBERT J. et al, Acute generalized exanthematous pustulosis : an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts ; European Journal of Dermatology, vol. 20(4), p.425-433
- ³⁵ CHANG S., HU S., HUNG S.I. et al, A comparison of Ki-67 antigen presentation in acute generalized exanthematous pustulosis and pustular psoriasis ; Archives of Dermatological Research, 2010, vol. 302, p.525-529
- ³⁶ The Vertebrate Genome Annotation (Vega) database [en ligne], disponible sur <http://vega.sanger.ac.uk> ; consulté le 24 juillet 2014
- ³⁷ BARBAUD A., Toxidermies avec manifestations systémiques ; Dermatologie et Médecine, 2006, vol. 1, p. 18.1-18.15

- ³⁸ Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux Bonnes Pratiques de pharmacovigilance. Version consolidée au 13 juin 2011, [en ligne] disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000812853&fastPos=1&fastReqId=348712335&categorieLien=cid&oldAction=rechTexte> ; consulté le 24 juillet 2014
- ³⁹ SCURTI V., ROMERO M., TOGNONI G., A plea for a more epidemiological and patient-oriented pharmacovigilance ; *European Journal of Pharmacology*, 2012, vol. 68, p. 11-19
- ⁴⁰ Site web de l'ANSM 2012, [en ligne] disponible sur www.ansm.sante.fr ; consulté le 24 juillet 2014
- ⁴¹ Règlement (UE) n° 1234/2010 du Parlement européen et du Conseil modifiant le règlement (CE) n° 726/2004, fixant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n° 1394/2007, concernant les médicaments de thérapie innovante
- ⁴² BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J. et al, Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments ; *Thérapie*, 1985, vol. 40, p. 111-118.
- ⁴³ BIRON P., La pharmacovigilance de A à Z, 2012, [en ligne] disponible sur http://www.pharmacol-fr.org/pv_az.htm , consulté le 24 juillet 2014
- ⁴⁴ MOORE N., BIOUR M., PAUX G. et al, Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way ; *The Lancet*, November 9, 1985, vol. 326 (8463), p. 1056-1058
- ⁴⁵ Bonnes pratiques de pharmacovigilance Européennes, [en ligne], disponible sur http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c ; consulté le 24 juillet 2014
- ⁴⁶ TAOFIKAT B., AGBABIAKA, SAVOVIC J., et al, Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions A Systematic Review ; *Drug Safety* 2008, Vol. 31 (1), p. 21-37
- ⁴⁷ La boîte à outils du dermatologue, Toxidermies – Matériovigilance ; *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2003, Vol.130, p. 936-939
- ⁴⁸ ARIMONE Y., BIDAULT I., DUTERTRE J.P., et al, Réactualisation de la méthode Française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments ; *Thérapie*, 2011, vol. 66(6), p. 517-525
- ⁴⁹ HOLLOWAY K., GREEN T., Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques - Guide pratique ; World Health Organisation WHO/EDM/PAR, 2004, Version 1, p.85 [en ligne] disponible sur <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6173f/s6173f.pdf> ; consulté le 24 juillet 2014

- 50 BARBAUD A., GONÇALO M., BRUYNZEEL D. et al, Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions ; Contact Dermatitis, 2001, vol. 45, p. 321-328
- 51 TCHEN T., REGUIAÏ Z., CITRY F., et al. Usefulness of skin testing in cutaneous drug eruptions in routine practice ; Contact Dermatitis, 2009, vol. 61, p.138-144
- 52 BARBAUD A., TRECHOT P., REICHERT-PENETRAT S. et al, The usefulness of patch-testing on the previously most severely affected site in a cutaneous adverse drug reaction to tetrazepam ; Contact Dermatitis, 2001, vol. 44, p. 259-260
- 53 SASSEVILLE D., Le rôle des tests cutanés dans la toxidermie ; Dermatologie conférences scientifiques, Mai/Juin 2002, V ol 1 N °1, [en ligne], disponible sur www.dermatologieconferences.ca/crus/dermafr_050602.pdf ; consulté le 24 juillet 2014
- 54 CASTELAIN M., Side effects, complications and contraindications of patch-tests ; Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2009, vol. 136, p.645-649
- 55 MASHIAH J., A Systemic Reaction to Patch-testing for the Evaluation of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis ; Archives of Dermatology, 2003, vol. 139, p.1181-1183
- 56 DELMOLYP., HILLAIRE-BUYS D., RAISON-PEYRON N. et al., Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses ; Médecine/Science, 2003, vol.19, p.327-336
- 57 DUCHÉ J.C., BARRÉ J., Le test de transformation lymphocytaire (TTL) ; Documents pour le Médecin du Travail, N°103, 3ème trimestre 2005, p. 323-326
- 58 BUETTIKER U., KELLER M., PICHLER W.J., and al, Oral Prednisolone Induced Acute Generalized Exanthematous Pustulosis du to Corticosteroids of Group A Confirmed by Epicutaneous Testing and Lymphocyte Transformation Tests ; Dermatology, 2006, vol. 213, p.40-43
- 59 HALEVY S., COHEN A.D., LIVNI E., Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Associated with Polysensitivity to Paracetamol and Bromhexine : the diagnostic role of in vitro interferon-g release test ; Clinical and Experimental Dermatology, 2000, vol. 25, p. 652-654
- 60 YOUNG-MIN S., JONG-ROK L., JOO-YOUNG R., Causality Assessment of Cutaneous Adverse Drug Reactions ; Annals of Dermatology, 2011, vol. 3(4), p.432-438
- 61 AMAL N., BENSUSSAN A., GUILLAUME D., et al., Drug Specific Cytotoxic T-Cells in the Skin Lesions of a Patient with Toxic Epidermal Necrolysis ; The Journal of Investigative Dermatology, April 2002, vol. 118(4), p.728-733
- 62 Classification ATC, [en ligne] disponible sur http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles ; consulté le 24 juillet 2014
- 63 SHIN H.T., PARK S.W, LEE K.T et al., A case of celecoxib induced Acute Generalized Exanthematous Pustulosis ; Annals of Dermatology, 2011, vol. 23 (3), p.380-382

- ⁶⁴ Site web Pfizer [en ligne], disponible sur <https://medicaments.pfizer.fr/medicaments/Index.aspx?alpha=C&medicament=Celebrex> ; consulté le 24 juillet 2014
- ⁶⁵ Dictionnaire VIDAL
- ⁶⁶ PARK J., YUN S., LEE J. et al., A Case of Hydroxychloroquine Induced Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Confirmed by Accidental Oral Provocation ; Annals of Dermatology, February 2010; vol. 22(1), p.102-105

TITRE : La pustulose exanthématique aiguë généralisée en pharmacovigilance

RESUME : Appartenant au spectre des réactions cutanées sévères induites par les médicaments, le concept de pustulose exanthématique aiguë généralisée a été introduit dans les années 1980. Cette pathologie rare souffre de sous-déclaration par les professionnels de santé et les outils de calcul d'imputabilité disponibles ne sont pas forcément les plus adaptés pour évaluer le lien de causalité du couple médicament-effet indésirable. Un algorithme de calcul d'imputabilité dans le cadre de la PEAG (ALDAGEP) a été proposé sur la base de l'algorithme ALDEN, dédié au syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique. Devant l'existence d'outils aspécifiques de calcul d'imputabilité, l'algorithme ALDAGEP invite, tout comme l'algorithme ALDEN, à se poser la question d'un calcul d'imputabilité plus orienté en fonction d'une pathologie ou d'un groupe de pathologie donnés.

TITLE AND SUMMARY: Acute generalized exanthematous pustulosis in pharmacovigilance

The acute generalized exanthematous pustulosis belongs to the drug induced severe cutaneous reaction framework and was introduced in the 80's. This rare disease is currently underreported by healthcare professionals and the available imputability scoring algorithms are not necessarily the most appropriate tool to evaluate the causality link between a drug and the onset of an adverse event. An imputability algorithm specially made for AGE (ALDAGEP) was proposed, based on the ALDEN algorithm, dedicated to the Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Like the ALDEN algorithm, the ALDAGEP algorithm leads to consider a more oriented imputability evaluation depending on a specific pathology or group of pathologies.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Pharmacovigilance, Pustulose exanthématique aiguë généralisée, Algorithme, Imputabilité

UFR DE PHARMACIE :

Faculté des sciences pharmaceutiques

35, chemin des Maraichers

31062 TOULOUSE cedex 09

Directeur de thèse : Professeur Daniel CUSSAC