

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N°

HYPERSENSIBILITE AUX SULFAMIDES ANTIBACTERIENS DANS LE  
SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 20 mai 2011

par

**Fanny ROUTABOUL**

née le 16 avril 1987 à Villefranche-de-Rouergue (Aveyron)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. BUXERAUD Jacques, Professeur..... Président  
Mme MOREAU Jeanne, Maître de conférences..... Juge  
M. NOUAILLE Yves, Docteur en médecine ..... Juge  
Mme NOUGIER Isabelle, Docteur en pharmacie ..... Juge



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N°

HYPERSENSIBILITE AUX SULFAMIDES ANTIBACTERIENS DANS LE  
SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 20 mai 2011

par

**Fanny ROUTABOUL**

née le 16 avril 1987 à Villefranche-de-Rouergue (Aveyron)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. BUXERAUD Jacques, Professeur..... Président  
Mme MOREAU Jeanne, Maître de conférences..... Juge  
M. NOUAILLE Yves, Docteur en médecine ..... Juge  
Mme NOUGIER Isabelle, Docteur en pharmacie ..... Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

## MAITRES DE CONFERENCES :

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

**DREYFUSS Marie-Françoise**

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

**MARBOUTY Jean-Michel**

ANGLAIS

## REMERCIEMENTS

### **Au Président de Thèse,**

Monsieur Jacques BUXERAUD,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance pour la qualité de votre enseignement et soyez assuré de mon profond respect.

### **Aux Membres du Jury,**

Madame Jeanne MOREAU,

Je tiens à vous remercier pour votre encadrement, votre disponibilité ainsi que pour le temps que vous m'avez consacré pour l'élaboration de cette Thèse. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

Monsieur Yves NOUAILLE,

Je tiens à vous témoigner ma sincère gratitude pour votre aide précieuse ainsi que pour le temps que vous m'avez consacré lors de mes recherches. Veuillez accepter ici, l'expression de ma considération distinguée.

Madame Isabelle NOUGIER,

Je vous remercie pour votre accueil lors de mon stage de 6<sup>ème</sup> année, ainsi que d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Je suis très honorée de votre participation à ce jury.

**A ma grand-mère,**

Merci pour ton soutien indéfectible tout au long de ces six années. Merci pour ta confiance et ton amour.

**A mes parents,**

Merci pour votre soutien moral de tous les instants. Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

**A ma sœur et mon beau-frère,**

Merci pour votre positivisme à toute épreuve, votre amour et votre humour. Notre profonde connivence m'a permis de surmonter les moments difficiles.

**A toutes les personnes qui m'ont aidée et soutenue**



## SOMMAIRE

SOMMAIRE *pages 7 à 10*

LISTE DES ABREVIATIONS *page 11*

INTRODUCTION *pages 12 à 13*

CHAPITRE I- LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS *pages 14 à 30*

1.1. Historique *pages 14 à 16*

1.2. Relations structure-activité *pages 16 à 18*

1.3. Pharmacocinétique *pages 18 à 19*

1.4. Spectre d'activité *pages 19 à 20*

1.5. Indications thérapeutiques *pages 20 à 24*

1.5.1. Sulfamides à usage local *pages 21 à 22*

1.5.2. Sulfamides à usage systémique *pages 22 à 24*

1.6. Les 2,4-diaminopyridines *pages 24 à 25*

1.7. Mode d'action *pages 25 à 27*

1.8. Contre-indications *page 28*

1.9. Effets indésirables *pages 29 à 30*

## CHAPITRE II- LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON *pages 31 à 68*

2.1. Historique *pages 31 à 34*

2.2. Epidémiologie *pages 34 à 35*

2.3. Etiologie *pages 35 à 38*

2.4. Mécanisme de survenue *pages 38 à 44*

2.5. Critères diagnostiques *pages 44 à 57*

2.5.1. Clinique *pages 44 à 49*

2.5.1.1. Etat général *pages 44 à 45*

2.5.1.2. Signes muqueux *pages 45 à 46*

2.5.1.3. Signes cutanés *pages 46 à 48*

2.5.1.4. Atteintes viscérales *page 49*

2.5.2. Histologie *pages 49 à 50*

2.5.3. Diagnostic différentiel *page 50*

2.5.4. Critères d'imputabilité médicamenteuse *pages 51 à 57*

2.5.4.1. L'imputabilité intrinsèque *pages 51 à 55*

2.5.4.1.1. Le critère chronologique et évolutif *pages 52 à 53*

2.5.4.1.2. Le critère sémiologique *pages 53 à 55*

2.5.4.2. Imputabilité extrinsèque *pages 55 à 56*

2.5.4.3. Explication du mécanisme *pages 56 à 57*

2.6. Complications et évolution *pages 57 à 58*

2.7. Pronostic *pages 58 à 59*

2.8. Traitement *pages 60 à 67*

2.8.1. Mesures générales *pages 60 à 61*

2.8.2. Traitement systémique *pages 61 à 62*

2.8.3. Traitement topique *pages 63 à 64*

2.8.4. Traitement spécifique *pages 64 à 67*

2.8.4.1. Corticoïdes *page 64*

2.8.4.2. Immunoglobulines intraveineuses *page 65*

2.8.4.3. Agents immunomodulateurs *pages 66 à 67*

2.8.4.3.1. Plasmaphérèse *page 66*

2.8.4.3.2. Cyclophosphamide et ciclosporine *pages 66 à 67*

2.8.4.3.3. Anti Tumor Necrosis Factor-alpha *page 67*

2.9. Prévention des récives *page 68*

### CHAPITRE III - COMPARAISON DES CAS CLINIQUES AVEC LES ELEMENTS DE LA LITTERATURE *pages 69 à 79*

3.1. Données des bases internationales de Pharmacovigilance *page 69*

3.2. Données de la base nationale de Pharmacovigilance de l'AFSSaPS *pages 69 à 79*

3.2.1. Description du cas clinique *pages 74 à 78*

3.2.2. Comparaison du cas clinique et des éléments de la littérature *pages 78 à*

CHAPITRE IV- DECLARATION A LA PHARMACOVIGILANCE *pages 80 à 83*

CHAPITRE V - AUTRES REACTIONS CUTANÉES GRAVES AUX MEDICAMENTS  
*pages 84 à 91*

5.1. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse *pages 85 à 86*

5.2. La pustulose exanthématique aiguë généralisée *pages 86 à 88*

5.3. Anaphylaxie et œdème de Quincke *pages 88 à 91*

CONCLUSION *page 92*

BIBLIOGRAPHIE *pages 93 à 98*

LISTE DES FIGURES *page 99*

LISTE DES TABLEAUX *page 100*

TABLE DES MATIERES *pages 101 à 104*

## LISTE DES ABREVIATIONS

- 5-ASA : Acide 5-aminosalicylique
- AFSSaPs : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance
- DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
- Fas-L : Fas-Ligand
- HLA : Human Leucocyte Antigen
- IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
- Ig : Immunoglobulines
- IV : Intraveineux
- PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée
- SCORTEN : A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis
- sFas-L : Fas-Ligand soluble
- SJS : Stevens-Johnson Syndrome
- TEN : Toxic Epidermal Necrolysis
- TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## I- INTRODUCTION

La iatrogénie d'origine médicamenteuse est de par sa fréquence et sa sévérité potentielle un problème de santé publique.

Environ 10 % des patients hospitalisés souffrent d'un effet indésirable médicamenteux ; parmi ces derniers, les toxidermies sont les plus fréquentes. [13]

Les toxidermies ou réactions cutanées aux médicaments désignent les effets indésirables à expression cutanée des xénobiotiques administrés par voie systémique. Ces réactions cutanées sont les plus fréquentes des effets indésirables signalés aux centres de pharmacovigilance. En effet, elles représentent environ 20% des notifications spontanées et impliquent une hospitalisation dans un service de dermatologie dans 5% des cas. [51]

Ces réactions cutanées sont de deux types : on distingue les formes graves des formes bénignes.

La majorité d'entre elles sont bénignes et se manifestent sous la forme d'urticaire, de prurit, d'éruption érythémateuse...

Les formes graves (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée, anaphylaxie, syndrome d'hypersensibilité et syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) sont quant-à-elles rares et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Le syndrome de Stevens-Johnson est une toxidermie médicamenteuse grave et potentiellement fatale.

Il se manifeste par des lésions cutanéomuqueuses nécessitant une hospitalisation dans un service spécialisé du fait de la morbi-mortalité et du risque de séquelles.

La prise en charge doit être systématique avec principalement, lors de la survenue de l'accident, la description des lésions avec prise ou non d'une photographie et l'établissement d'une chronologie retraçant l'historique médicamenteux récent.

Même si les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore totalement élucidés, il semble que des mécanismes immunopathologiques soient en cause dans la survenue des lésions cutanées du syndrome de Stevens-Johnson.

La plupart des cas de ce syndrome est liée à l'utilisation de médicaments connus tels que les antibiotiques, les anticonvulsivants et les barbituriques. Parmi les antibiotiques, les sulfamides antibactériens, du fait de leur structure chimique, sont de grands pourvoyeurs de réactions cutanées.

Après la description de la pathologie, de son mécanisme d'apparition ainsi que de ses possibilités de traitement, j'analyserai quelques cas de syndrome de Stevens-Johnson liés à la prise de sulfaméthoxazole-triméthoprime.

## CHAPITRE I : LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS

Le syndrome de Stevens-Johnson est une toxidermie grave. La plupart des cas est liée à l'utilisation de médicaments tels que les antibiotiques, les anticonvulsivants et les barbituriques. En effet, les « allergies » aux antibiotiques constituent une part importante de la iatrogénie médicamenteuse. Tous les antibiotiques peuvent être en cause ; les sulfamides antibactériens sont notamment responsables de fréquentes réactions cutanées.

Les sulfamides antibactériens ou sulfonamides sont des molécules bactériostatiques qui agissent sur la synthèse bactérienne de l'acide folique. Cette classe d'antibiotiques est employée en thérapeutique pour lutter contre les infections.

Actuellement, les sulfamides sont peu utilisés seuls, mais sont, pour la plupart, utilisés en association avec le triméthoprimé ou la diaminopyrimidine, pour potentialiser leur action. C'est le cas du cotrimoxazole qui associe triméthoprimé et sulfaméthoxazole. Cette association occupe une place importante dans la thérapeutique anti-infectieuse.

### 1.1. Historique

Jusqu'au début du XX<sup>ème</sup> siècle, il n'y avait aucun moyen thérapeutique efficace pour traiter les infections bactériennes, à l'exception de la sérothérapie, qui ne pouvait être utilisée que dans certains cas précis. Après avoir remarqué que certains agents colorants se fixaient de façon sélective à certains microbes, P. EHRLICH, scientifique allemand, a fait l'hypothèse que ces colorants pouvaient, de manière sélective, attaquer la bactérie ayant infecté un organisme et la détruire. [53]

G. DOMAGK, biochimiste allemand, après avoir suivi cette hypothèse, a démontré en 1935 l'activité du colorant azoïque PRONTOSIL® (sulfamidochrysoïdine) dans les infections streptococciques. Cependant, même si cette activité bactérienne était démontrée sur les animaux infectés, il n'y avait aucun effet antibactérien sur les bactéries en culture.



Il a été prouvé en 1936 par D. BOVET [et al.], que ce colorant était en fait biotransformé par les bactéries présentes dans l'intestin grêle de l'animal soumis au test, ce qui libérait un produit de dégradation. En effet, cet azoïque devait subir une coupure réductrice dans l'organisme, ce qui permettait de libérer l'acide para-amino-phenyl-sulfonamide ou sulfanilamide, le métabolite actif. (Figure 1)

Contrairement au PRONTOSIL®, la sulfanilamide a une action antibactérienne, à la fois *in vivo* et *in vitro*. [53] La sulfanilamide a été utilisée en thérapeutique dès 1937, sous le nom de SEPTOPLIX®. [42]

Le PRONTOSIL® était donc le premier exemple de promédicament.

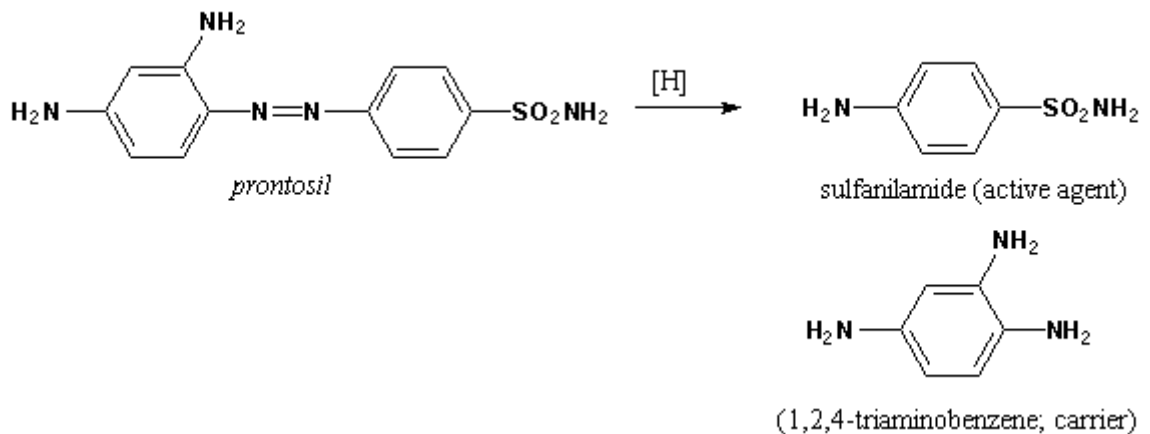


Figure 1 Métabolisme du PRONTOSIL® [25]

Une fois que la structure de la molécule du sulfanilamide a été connue, de nombreux dérivés ont été utilisés avec une efficacité certaine contre des microorganismes Gram positifs, dans différentes pathologies infectieuses telles que les infections intestinales et urinaires, les pneumonies à pneumocoques, les septicémies puerpérales et les méningites à méningocoques. Ainsi, les premiers antibiogrammes ainsi que les premiers dosages de médicaments permettant de traiter les méningites mortelles, ont été réalisés.

Malgré les avantages qu'ils présentaient, les sulfamides se sont révélés inactifs vis-à-vis des infections dues à des salmonelles, bacilles responsables de la fièvre typhoïde. D'autres

problèmes apparentent en fonction de la manière dont ces médicaments étaient métabolisés ; en effet, des produits toxiques pouvaient apparaître.

Puis, l'intérêt thérapeutique des sulfamides a diminué, du fait de la découverte dans les années 1940, de nouveaux antibiotiques : la pénicilline et la streptomycine.

Actuellement, les indications des sulfamides utilisés seuls sont restreintes. Leur association au triméthoprime renforce leur efficacité en thérapeutique anti-infectieuse. [36]

## 1.2. Relation structure-activité

Les sulfamides (figure 3) sont des molécules de synthèse, dérivées de l'acide para-aminobenzène-sulfonique, qui dérive lui-même de l'acide para-amino-benzoïque. (Figure 2)

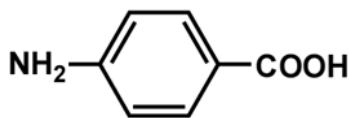


Figure 2 Structure de l'acide para-aminobenzoïque

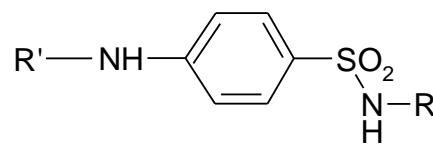


Figure 3 Structure générale des sulfamides

Les éléments structuraux indispensables à l'activité antibactérienne sont : [42]

- une fonction amine primaire en para qui doit rester libre

Remarque : seule exception : lorsque  $\text{R}'$  est un groupe acyle, c'est-à-dire lorsqu'il s'agit d'amides. Les amides sont inactifs comme tels mais peuvent être métabolisés par l'organisme humain. Ils peuvent ainsi servir de promédicaments des sulfamides.

Les radicaux substituant l'amide permettent de moduler les propriétés cinétiques des molécules.

- un noyau benzénique

- un groupe sulfonamide monosubstitué sur l'azote 1, par un hétérocycle en général.

L'importance de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques peut être modifiée en fixant des structures aromatiques en R. Ainsi, le taux de sulfamide dans le sang pourra être contrôlé. Un médicament fortement lié aux protéines plasmatiques sera lentement libéré dans la circulation plasmatique et sa durée d'action sera prolongée. [39]

Les sulfamides peuvent de ce fait être classifiés en fonction de leur demi-vie plasmatique. (Tableau 1) [22]

<b>SULFAMIDES</b>		
- à élimination rapide (< 10 heures)	- semi-retard (10 - 20 heures)	- ultra-retard (> 100 heures)
-Sulfafurazole (PEDIAZOLE®)  -Sulfaméthizol (RUFOL®)	-Sulfaméthoxazole (BACTRIM®)  -Sulfadiazine (FLAMMAZINE®, FLAMMACERIUM®)	-Sulfadoxine (FANSIDAR®)

Tableau 1 Classification des sulfamides en fonction de leur demi-vie plasmatique

La toxicité de certains sulfamides peut être réduite en changeant la nature du groupe R'. En effet, le groupe amino primaire des sulfamides est acétylé dans l'organisme ce qui résulte en l'apparition d'amides moins solubles pouvant induire des effets toxiques.

Cependant, il a été décrit que certaines ethnies sont plus sensibles à ce risque que d'autres. Les Chinois et les Japonais métaboliseront le sulfathiazole (un des premiers sulfamides :

figure 4) plus rapidement que les Américains et seraient ainsi plus sujets aux effets toxiques du métabolite de cette molécule. [39]

Le métabolite formé à partir du sulfathiazole est très peu soluble, ceci pouvant occasionner la mort par blocage des tubules rénaux.

La solubilité a été par la suite améliorée en remplaçant le cycle thiazole du sulfathiazole par un cycle pyrimidine, ce qui a donné la sulfadiazine. (Figure 5)

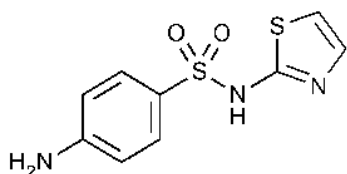


Figure 4 Structure du sulfathiazole [29]

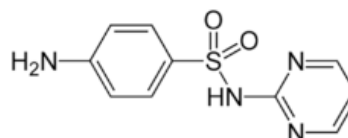


Figure 5 Structure de la sulfadiazine [30]

Ainsi, en modifiant R et R', la solubilité des sulfamides peut être modifiée ainsi que leur pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques, ce qui conditionne le profil pharmacocinétique du médicament.

### 1.3. Pharmacocinétique des sulfamides

Les sulfamides et les diaminopyrimidines résorbables administrés par voie orale sont rapidement absorbés et dans une forte proportion (de 70% pour la sulfadiazine à 90% pour le sulfaméthoxazole) essentiellement au niveau de l'intestin grêle qui présente une grande surface d'échange et un important réseau vasculaire, mais aussi au niveau de l'estomac.

Après résorption, les sulfamides et les diaminopyrimidines gagnent la circulation sanguine où ils se lient aux protéines plasmatiques. Le taux de fixation est variable selon les propriétés de la molécule ainsi que du taux sanguin du médicament. Ceci conditionne en partie la demi-vie plasmatique des molécules.

Les sulfamides diffusent ensuite vers les séreuses : plèvre, péritoine, membranes synoviales et sont capables de traverser le placenta et la barrière hémato-méningée.

Les sulfamides subissent par la suite des biotransformations qui modifient leur structure et qui conduisent à l'apparition de métabolites. La principale réaction est une acétylation au niveau hépatique ce qui donne des N-acétylsulfamides. Le degré d'acétylation varie selon les personnes (acétyleurs lents ou rapides) et selon la molécule.

Les dérivés acétylés ne possèdent pas d'activité antibactérienne ; leur solubilité dans l'urine diminue d'où un risque de précipitation dans les voies excrétrices rénales (sauf pour le dérivé acétylé de la sulfadiazine qui est plus soluble que son précurseur). La toxicité augmente donc avec la biotransformation.

Certains sulfamides subissent peu de biotransformations et sont éliminés surtout sous forme active (sulfaméthoxazole).

A l'exception des sulfamides non résorbables dans l'intestin, la principale voie d'élimination des sulfamides antibactériens est la voie rénale.

Les sulfamides à élimination rapide subissent en plus de la filtration glomérulaire une sécrétion tubulaire tandis que les sulfamides semi-retard subissent une réabsorption tubulaire.

Le rein a une fonction très importante dans l'élimination de ces molécules ce qui montre l'importance d'une adaptation posologique en fonction de la créatininémie chez l'insuffisant rénal, pour minimiser le risque toxique des sulfamides.

#### 1.4. Spectre d'activité

Les sulfamides sont des antibiotiques bactériostatiques à large spectre. Ils sont actifs sur : [36, 42, 22]

- les cocci Gram positifs : staphylocoques et streptocoques ;
- les cocci Gram négatifs ;

- les bacilles Gram positifs : *Listeria*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium* ;
- les bacilles Gram négatifs : entérobactéries (*Salmonella* et *Proteus* sont inconstamment sensibles), *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* , *Yersinia*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.

Certains sulfamides sont également actifs sur *Nocardia*, *Actinomyces*, *Chlamydia trachomatis* et sur certains micro-organismes non bactériens tels que : *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii* et certaines souches de *Plasmodium*.

Cependant, le spectre d'action a été rétréci par l'apparition de phénomènes de résistance multiple concernant l'ensemble des sulfamides.

Il existe deux phénomènes de résistance : la résistance naturelle et acquise.

\* La première concerne les bactéries qui utilisent pour leur croissance des précurseurs préformés dans leur environnement ou dans leur milieu de culture ; alors que les sulfamides agissent sur la synthèse *in vivo* d'acide folique.

Les principales espèces bactériennes présentant une résistance naturelle aux sulfamides connues à ce jour sont : *Enterococcus*, *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium jeikeium*, *Lactobacillus*.

\* La résistance acquise provient des mutations des chaînes métaboliques chez la bactérie ou elle peut être, comme chez les entérobactéries, transmise par des plasmides. [42]

### 1.5. Indications thérapeutiques des sulfamides

Avant l'apparition de la pénicilline, les sulfamides étaient les médicaments les plus utilisés pour traiter les maladies infectieuses. Puis, du fait de l'émergence de risques toxiques et de résistances, ils ont été remplacés par d'autres agents antibactériens dont la pénicilline.

Il y a actuellement beaucoup moins de sulfamides anti-infectieux commercialisés qu'il y a quelques années.

Les sulfamides ne sont presque plus utilisés seuls mais sont pour la plupart utilisés en association avec les diaminopyridines, notamment le triméthoprimine qui interfère également dans la synthèse bactérienne de l'acide folique.

Actuellement, on peut les classer selon leur site d'action : les sulfamides à usage local et les sulfamides à usage systémique. [22]

### 1.5.1. Sulfamides à usage local

- Effet local digestif

Les sulfamides se sont montrés efficaces dans le traitement des infections intestinales. Il est en effet possible, par l'intermédiaire de pro-médicaments, d'agir spécifiquement sur l'intestin.

La sulfasalazine (SALAZOPYRINE®) est hydrolysée dans l'intestin en sulfapyridine (sulfamide antibactérien) et en acide 5-amino-salicylique (5-ASA) qui a un effet anti-inflammatoire. (Figure 6)

C'est le 5-ASA qui est responsable de l'activité thérapeutique d'où son utilisation dans le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. Ce dernier est commercialisé sous le nom de mésalazine dans les spécialités PENTASA® et ROWASA®.

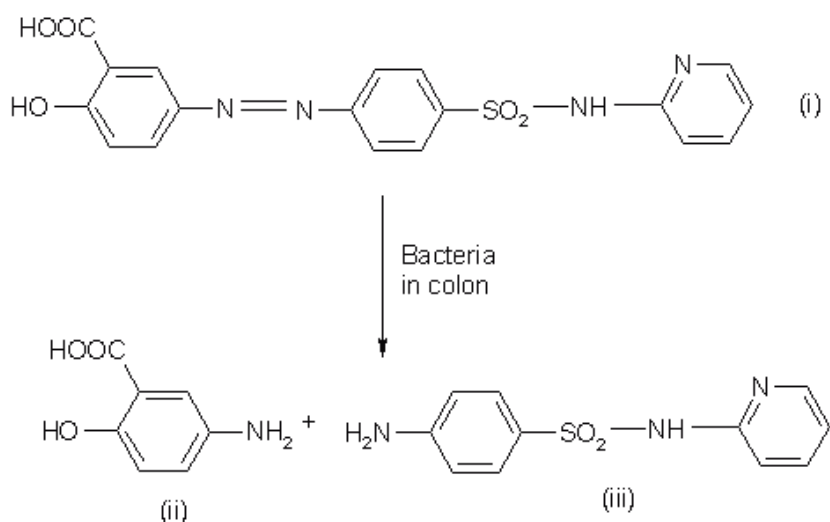


Figure 6 Hydrolyse de la sulfasalazine en acide 5-amino-salicylique et en sulfapyridine [15]

- Effet local cutané

La sulfadiazine (figure 7) (FLAMMAZINE®) est utilisée sous la forme de sulfadiazine argentique dans le traitement des brûlures et des plaies infectées. Elle se présente sous la forme d'une crème à 1% à appliquer quotidiennement en fine couche sur la peau.

Le FLAMMACERIUM® associant la sulfadiazine argentique avec le nitrate de cérium est utilisé pour les mêmes indications et réservé à l'usage hospitalier. [32]

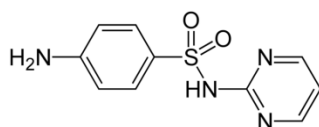


Figure 7 Structure de sulfadiazine

### 1.5.2. Sulfamides à usage systémique

Ces sulfamides sont absorbés par le tube digestif et diffusent dans l'ensemble de l'organisme. Ils peuvent ainsi être utilisés dans le traitement des infections générales.



- Les sulfamides à usage ORL

Le sulfafurazole (PEDIAZOLE®) est indiqué dans le traitement des infections à *Haemophilus influenzae*, en association avec l'érythromycine. Ce sulfamide diffuse bien dans l'oreille moyenne, ce qui rend son utilisation efficace dans le traitement de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant.

- Les sulfamides urinaires

Le sulfaméthizol (RUFOL®) a une élimination urinaire rapide et à très forte concentration ; c'est pour cela qu'il est utilisé dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée à *Escherichia coli*, chez la femme.

- Les sulfamides antipaludiques

La sulfadoxine est utilisée comme antipaludéen, en association avec la pyriméthamine, inhibiteur de la dihydrofolate réductase dans FANSIDAR®. Elle est notamment indiquée dans le traitement des accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum* (en cas de contre-indications ou de résistance aux autres antipaludiques).

- Les sulfamides généraux

Le sulfaméthoxazole est associé au triméthoprimé dans BACTRIM® et BACTRIM FORTE®. Cette association est indiquée dans le traitement d'infections non compliquées des voies urinaires ou prostatiques, dans la prévention de la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* chez l'immunodéprimé ainsi que dans le traitement de la toxoplasmose.

### 1.6. Les 2,4-diaminopyridines

Actuellement, les sulfamides sont souvent utilisés en association avec les 2,4-diaminopyridines afin d'augmenter leur activité bactériostatique et de réduire le risque d'émergence de souches résistantes.

Les 2,4-diaminopyridines sont des composés antiparasitaires dont les substituants ou les dérivés du cycle diaminopyridine ont été modifiés. (Figure 8)

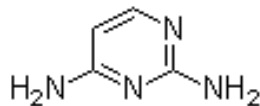


Figure 8 Structure de base des diaminopyridines

Les deux molécules connues sont le triméthoprimé et la pyriméthamine. Elles peuvent également être classifiées selon leur temps de demi-vie plasmatique :

-demi-vie moyenne : triméthoprimé (figure 9)

-demi-vie ultralongue : pyriméthamine.

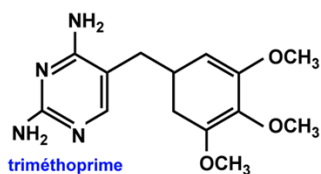


Figure 9 Structure du triméthoprim [14]

## 1.7. Mode d'action des sulfamides

Les sulfamides sont actifs sur les bactéries pour lesquelles une synthèse d'acide folique endogène est indispensable.

Contrairement aux eucaryotes qui assimilent directement l'acide folique (vitamine B9) apporté par l'alimentation, les bactéries, en raison de l'imperméabilité de leur membrane, sont incapables de prélever cet acide à partir de l'hôte ou du milieu. Une biosynthèse d'acide folique est donc indispensable chez la bactérie.

- Synthèse endogène d'acide folique

L'assemblage de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) avec la dihydroptéridine se fait par l'intermédiaire de la dihydrofolate synthétase. Il en résulte la formation de l'acide dihydrofolique, qui subit dans un deuxième temps une réduction en acide tétrahydrofolique par une deuxième enzyme : la dihydrofolate réductase. L'acide tétrahydrofolique formé devient le cofacteur nécessaire à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

- Rôle des sulfamides antibactériens (Figure 10)

Les sulfamides ont une activité essentiellement bactériostatique en agissant en tant qu'inhibiteurs compétitifs vis-à-vis de la dihydroptéroate synthétase, enzyme nécessaire à la biosynthèse de l'acide folique.

En effet, les sulfamides ont une structure de base similaire à celle de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) et constituent ainsi un faux substrat qui entre en compétition avec le PABA au niveau de la dihydrofolate synthétase. Il se forme ainsi un nouveau complexe dihydroptéridine-sulfamide sur lequel l'enzyme est inactive.

De ce fait, l'acide folique ne peut plus être synthétisé et comme cet acide est essentiel à la croissance des cellules, celles-ci voient leur division bloquée.

- Rôle des 2,4-diaminopyridines

Contrairement aux sulfamides, les 2,4-diaminopyridines inhibent spécifiquement et de manière compétitive la dihydrofolate réductase, enzyme permettant de transformer l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. La synthèse de l'ADN et la croissance cellulaire sont alors bloquées.

L'association d'un sulfamide à une diaminopyridine permet d'avoir une action bactéricide.

C'est pour cela que le triméthoprim est souvent associé au sulfaméthoxazole, d'où le nom de cotrimoxazole (BACTRIM®) et la sulfadoxine associée à la pyriméthamine (FANSIDAR®).

Les deux enzymes agissant dans deux étapes consécutives de la synthèse du tétrahydrofolate sont perturbées, ce qui permet de bloquer efficacement la biosynthèse tout en administrant des doses de médicaments dans les limites sécurisantes.

L'activité résultante est nettement plus puissante que le sulfamide employé en monothérapie et le spectre d'action est plus large.

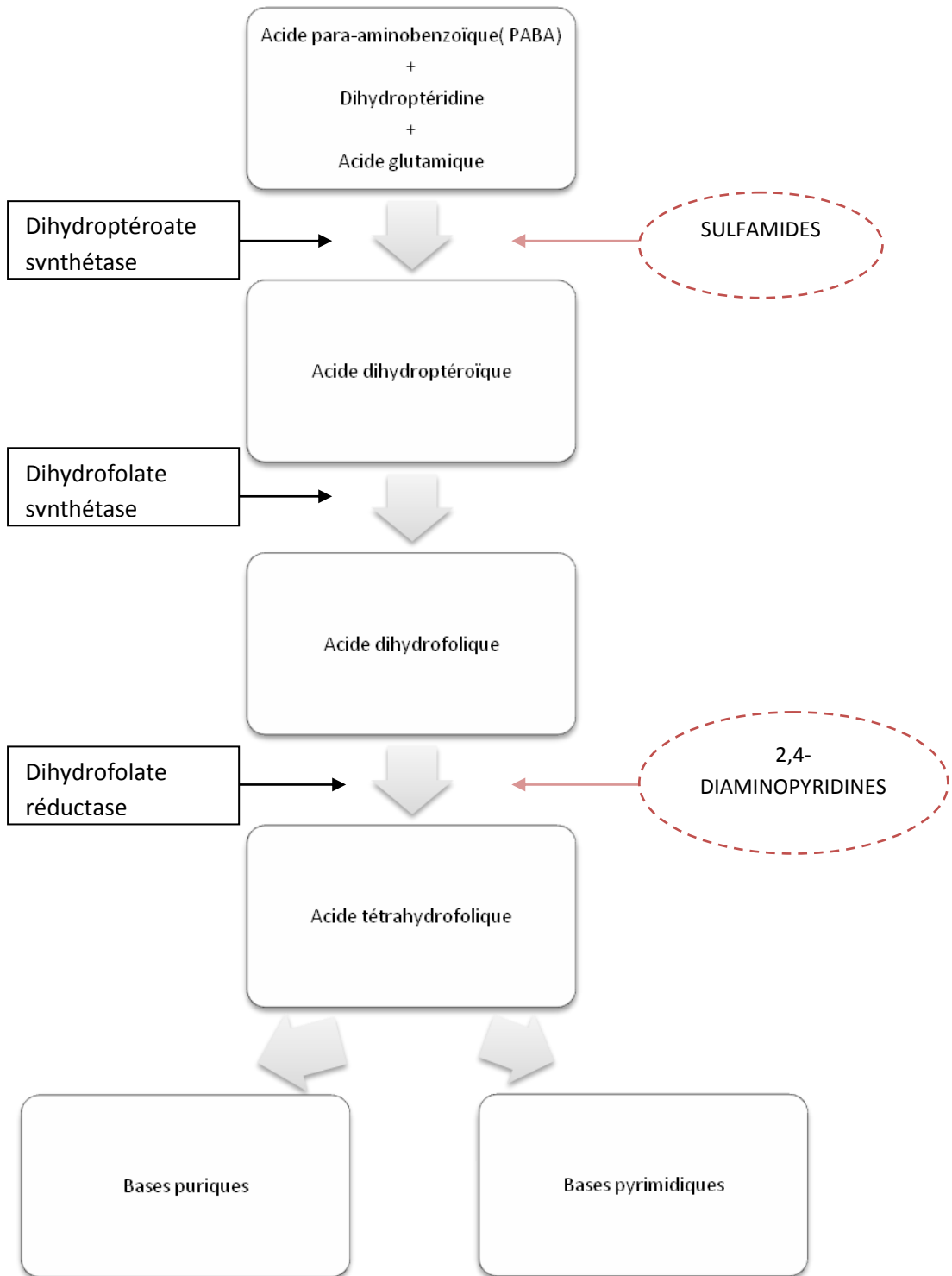


Figure 10 Mécanisme d'action des sulfamides antibactériens

## 1.8. Contre-indications

Le choix d'un traitement par sulfamides nécessite d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant de l'entreprendre.

Les sulfamides antibactériens sont contre-indiqués dans de nombreux cas :

- hypersensibilité connue aux sulfamides avec des antécédents allergiques cutanés ;
- insuffisances hépatique et rénale sévères ; en effet, les dérivés acétylés peuvent s'accumuler et cristalliser, entraînant une lithiase ;
- troubles hématologiques ; les sulfamides peuvent interférer avec le métabolisme de l'acide folique endogène ;
- déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase pouvant favoriser l'apparition d'une anémie hémolytique ;
- exposition aux rayons ultra-violet.

### \* Cas de grossesse et allaitement

Les sulfamides peuvent avoir un effet tératogène du fait de leur interférence dans le métabolisme de l'acide folique. Il existe un risque évoqué « d'anomalies de fermeture du tube neural et de cardiopathies congénitales » [42]

Les prématurés et les nouveau-nés ont un système enzymatique encore immature ; les sulfamides augmentent le risque de survenue d'un ictère nucléaire en déplaçant la bilirubine de ses sites de fixation au niveau des protéines plasmatiques.

Les sulfamides passent dans le lait maternel et peuvent générer des déficiences en acide folique chez le nouveau-né.

Par mesure de précaution, les sulfamides sont donc contre-indiqués pendant la grossesse, l'allaitement et chez le nouveau-né.

## 1.9. Effets indésirables

Les sulfamides antibactériens peuvent avoir de nombreux effets indésirables. Leur fréquence et leur gravité dépendent souvent de la dose administrée. Leur gravité est inégale et peut parfois conduire à la mort.

Il semble que les sulfamides retard soient les plus dangereux, c'est pourquoi ils ont pour la plupart été retirés du marché.

Des manifestations d'hypersensibilité ont été décrites avec les sulfamides, notamment les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. Nous allons plus particulièrement nous intéresser aux manifestations et aux conditions de survenue de ces syndromes par la suite. D'autres manifestations d'hypersensibilité ou réactions toxi-allergiques telles que rash cutané, photosensibilité, œdème de Quincke, état confusionnel, arthralgie ont également été décrites. Les sulfamides doivent donc être administrés avec beaucoup de réserve à des sujets allergiques, en particulier à ceux qui ont déjà présenté des réactions à un traitement sulfamidé antérieur.

De rares cas d'accidents hématologiques ont été observés : il s'agit notamment de leuconéutropénie, thrombopénie, agranulocytose et d'aplasie médullaire. Ces effets peuvent être la conséquence d'un processus immunoallergique.

Chez les personnes présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, des cas d'anémie hémolytique ont été décrits ; ce qui explique les contre-indications actuelles des sulfamides.

La cristallisation des sulfamides et de leurs dérivés acétylés peuvent être à l'origine d'accidents rénaux. Cet effet indésirable tend à être moins fréquent avec la nouvelle génération des sulfamides antibactériens.

Ils peuvent cependant se traduire par l'apparition d'une hématurie à la suite d'une irritation des cellules de la paroi ainsi que des colites néphrétiques.

Des troubles neurologiques peuvent apparaître lors d'un traitement par sulfamides antibactériens tels qu'une asthénie, une insomnie, des céphalées et des bourdonnements d'oreilles.

Enfin, les troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées et épigastralgies restent les effets indésirables les plus fréquemment observés.

La mise en place d'un traitement par les sulfamides antibactériens nécessite d'évaluer le rapport bénéfices/risques en raison de la fréquence et de la gravité des effets indésirables pouvant survenir avec ces molécules.



## CHAPITRE II – LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS : *Stevens-Johnson Syndrome*) est une maladie dermatologique aiguë et très grave, due à une hypersensibilité de l'organisme résultant, le plus souvent, de l'introduction d'un xénobiotique à action systémique. Bien qu'elle soit rare, il s'agit d'une des toxidermies les plus sévères.

Cette maladie est caractérisée 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.

### 2.1. Historique

La nosologie des dermatoses éruptives cutanéomuqueuses n'est actuellement pas clairement établie. Certains auteurs pensent que l'érythème multiforme, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson sont des maladies différentes, tandis que d'autres suggèrent que ces formes sont différents stades faisant partie de la même maladie. [33] Plusieurs descriptions cliniques ainsi que différentes étiologies ont pourtant été mises en évidence.

En 1860, l'érythème multiforme a été décrit par Ferdinand RITTER VON HEBRA, dermatologue autrichien, comme une « éruption cutanée aiguë limitée, caractérisée par des papules cutanées érythémateuses ». [40] Ces papules évoluent en lésions qui débutent aux extrémités et évoluent en 72 heures. Celles-ci persistent pendant une semaine puis commencent à guérir. Les facteurs déclencheurs seraient en particulier le virus *Herpes simplex* (HSV), le virus *d'Epstein-Barr* et l'*Histoplasma*. Il a également décrit que cette affection serait récidivante avec un à deux épisodes d'éruptions par an chez les individus les plus touchés.

Le syndrome de Stevens-Johnson a été découvert en 1922 par les médecins américains A.M. Stevens et F.C. Johnson, par la présence chez deux enfants souffrant d'hyperthermie, de sévères troubles oculaires et cutanés à type de « macules violacées » et parties nécrotiques à la suite d'une prise de médicament. [4] Diagnostiquée initialement comme une rougeole hémorragique par les médecins, cette éruption ne ressemblait à aucune maladie connue jusqu'alors. Elle a été distinguée de l'érythème multiforme décrit par VON HEBRA par « l'aspect des lésions cutanées, l'absence de symptômes subjectifs, le caractère prolongé et élevé de la fièvre et l'évolution croûteuse ». Une leucopénie étant présente à la fois dans l'érythème multiforme et dans le syndrome de Stevens-Johnson, les deux médecins américains suspectent alors une maladie infectieuse d'origine inconnue.

Le terme de nécrolyse épidermique toxique a été utilisé pour la première fois en 1956 par le dermatologue A. Lyell pour décrire une maladie cutanéomuqueuse caractérisée par un détachement épidermique très rapide, un érythème et une nécrose. [4]

En 1950, THOMAS a créé la confusion entre ces deux maladies en proposant les termes d'érythème multiforme mineur pour la maladie de VON HEBRA et d'érythème multiforme majeur pour le syndrome de Stevens-Johnson ; les patients atteints de ce dernier présentant en plus une atteinte muqueuse.

Une classification a été proposée en 1993 par un groupe d'experts internationaux pour clarifier les différents syndromes cutanéomuqueux.

Cette classification repose sur l'aspect, la localisation et l'étendue des lésions cutanées. Elle a pour but de montrer que l'érythème multiforme majeur et le syndrome de Stevens-Johnson constituent deux maladies différentes.

Les auteurs [8] ont établi un atlas des lésions cutanées comprenant à la fois les explications des cas avec les photographies correspondantes. Les cocardes typiques, atypiques et les macules y sont représentées.

L'érythème multiforme majeur serait caractérisé par l'aspect en relief des cocardes cutanées typiques ou atypiques avec un décollement cutané inférieur à 10% et par sa localisation acrale. Cette définition correspond à la description de VON HEBRA.

Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique seraient caractérisés par l'aspect plat des cocardes atypiques et/ou la présence de macules purpuriques et/ou du décollement cutané. Les lésions cutanées seraient ici disséminées.

Donc l'érythème multiforme majeur et le syndrome Stevens-Johnson seraient deux pathologies distinctes avec des lésions cutanées différentes. BASTUJI [*et al.*] suggère également qu'il existe une corrélation entre l'aspect clinique et l'origine étiologique : l'érythème multiforme serait d'origine infectieuse (virus *Herpes simplex*) alors que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique seraient dans 50% des cas d'origine médicamenteuse. [40]

Actuellement, il est important de distinguer le syndrome de Stevens-Johnson de sa forme plus étendue, le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (TEN : *Toxic Epidermal Necrolysis*). Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique seraient alors des variations de la même maladie.

Les malades commençant par un syndrome de Stevens-Johnson peuvent évoluer vers une TEN. Les limites entre ces deux affections sont définies par l'étendue de l'atteinte cutanée (figure 11) :

- au-dessous de 10%, il s'agit d'un syndrome de Stevens-Johnson,
- de 10 à 30%, il s'agit d'une forme intermédiaire,
- au-dessus de 30%, il s'agit d'un syndrome de Lyell ou TEN.

Ces affections ont toutefois la même étiologie médicamenteuse.

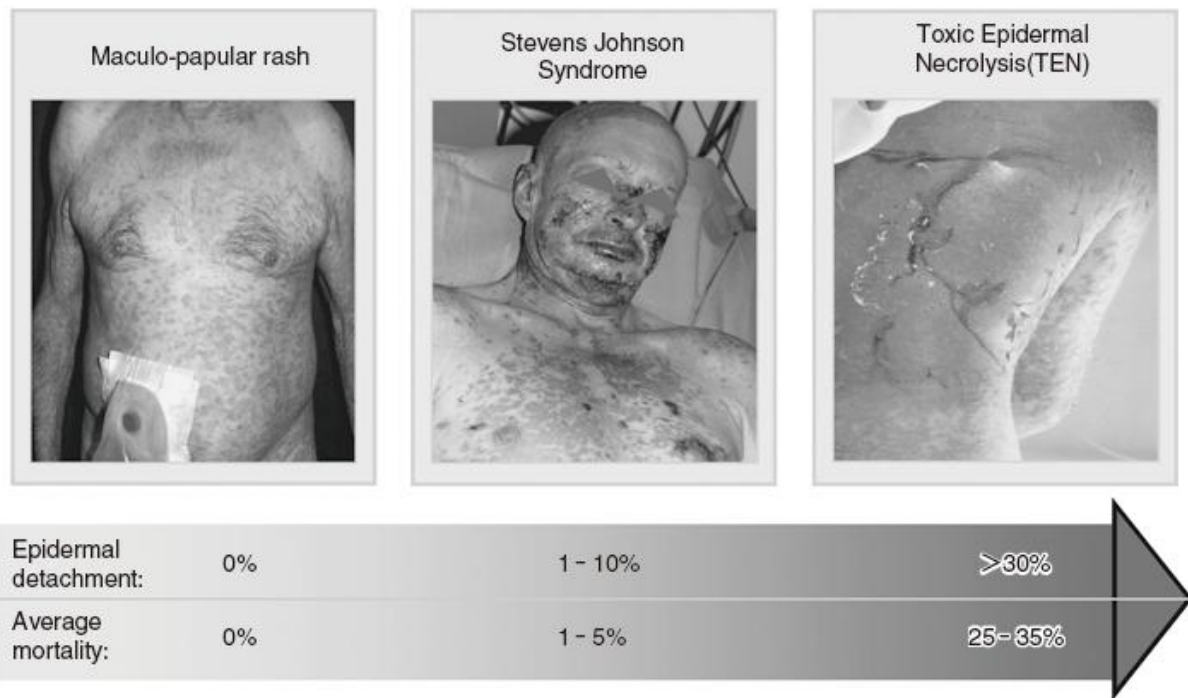


Figure 11 Spectre des réactions secondaires à la prise de médicaments en fonction du pourcentage de décollement cutané et de la mortalité [23]

## 2.2. Epidémiologie

Les études montrent que ces maladies sont rares dans la population générale avec 1 à 7,1 cas par million d'habitants par an pour SJS, et 0,4 à 1,4 cas par million par an pour TEN. [34] Ces données sont variables selon les études en fonction des critères d'inclusion retenus.

Les personnes de sexe féminin seraient plus fréquemment touchées que les hommes ; l'incidence augmenterait avec l'âge parallèlement à l'exposition aux médicaments, mais aussi parce que les adultes seraient, par leur métabolisme, plus susceptibles d'être exposés à ces réactions que les enfants. L'incidence serait la plus élevée pour les adultes jeunes : 45 % entre 20 et 59 ans concernant le cotrimoxazole. [37]

L'origine ethnique n'aurait pas d'incidence dans la survenue de ces maladies.

WANAT K. [*et al.*] a émis l'hypothèse que le syndrome de Stevens-Johnson, suite à la prise de cotrimoxazole, surviendrait plus fréquemment pendant le printemps. [60]

Au cours de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), l'incidence de nécrolyse épidermique serait 10 à 100 fois plus élevée que dans la population générale. [49] Les patients atteints de lupus systémique auraient également une susceptibilité très importante à développer ce syndrome.

Il semblerait qu'il existe une prédisposition génétique au développement de nécrolyse épidermique toxique. Il existe chez certaines familles ou pour certains groupes HLA, des défauts du métabolisme médicamenteux comme par exemple, une acétylation lente ou un déficit en enzymes de détoxification.

Ces affections étant très graves, la mortalité est élevée. Les statistiques sont de 1 à 5% de décès suite à un syndrome de Stevens-Johnson contre 25 à 50 % pour la nécrolyse épidermique toxique. [34]

### 2.3. Etiologie

De nombreuses études d'observation cas-témoins ont établi que la cause la plus fréquente de survenue de ces syndromes est une réaction médicamenteuse idiosyncrasique. D'après ETKO [*et al.*], les médicaments seraient en cause dans 72,6 % des cas, les infections dans 10,4 % des cas, et les 17 % des cas restants seraient d'étiologie inconnue ou non déterminée. [33]

Plus de 220 médicaments ont été incriminés mais seuls quelques uns sont le plus fréquemment impliqués. (Tableau 2)

WANAT K. [et al.] a admis comme résultat de son étude rétrospective sur 50 patients que le triméthoprim-sulfaméthoxazole était le médicament causal le plus fréquent dans la survenue de syndrome de Stevens-Johnson. Il était en cause dans 26 % des cas. [60]

Les résultats de l'étude menée par ROUJEAU J.C et son équipe [50] montrent également que les sulfamides sont souvent la cause de la survenue de ce syndrome ainsi que de la nécrolyse épidermique toxique, avec une prédominance pour l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole qui a été le sulfamide le plus utilisé. Malgré la structure proche des sulfamides antibactériens avec celle des diurétiques thiazidiques et des sulfamides hypoglycémiant, ces deux dernières classes ne semblent pas augmenter le risque de survenue de ces maladies.

Les médicaments à « haut risque » de syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell [4, 45]	
Antibiotiques	
⊗ Sulfamides anti-infectieux	-sulfaméthoxazole-triméthoprim -sulfadiazine -sulfasalazine -sulfafurazole -sulfadoxine
⊗ Bêta-lactamines	-pénicillines -céphalosporines

Anticomitiaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>-lamotrigine</li> <li>-carbamazépine</li> <li>-phénytoïne</li> <li>-phénobarbital</li> </ul>
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	<ul style="list-style-type: none"> <li>-piroxicam</li> <li>-ténoxicam</li> <li>-méloxicam</li> </ul>
Antiviraux	-névirapine
Hypo-uricémiant	-allopurinol

Tableau 2 Les médicaments à « haut risque » de syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell [4,45]

Le délai de survenue de ces syndromes a été établi à 1 à 3 semaines après la première prise médicamenteuse ou 48 heures dans les très rares cas de récurrence.

Il est cependant difficile d'incriminer un médicament spécifique dans la mesure où il n'existe pas de test fiable qui mette en évidence la relation entre la maladie et la molécule. Les critères d'imputabilité sont souvent cliniques, les tests *in vitro* étant sans valeur. De plus, il existe

souvent plusieurs administrations simultanées de différents médicaments. Ainsi, dans la plupart des cas, on peut parler de « suspicion ».

Les risques de survenue des SJS et TEN devront être pris en compte lors de la prescription de telles molécules, en particulier pour les patients à risque (HIV positifs).

La littérature scientifique reporte aussi d'autres étiologies, mais qui sont toutefois rares. L'exposition aux agents industriels chimiques (9-bromo-fluorène) ; aux vaccins contre la variole, la rougeole [54], la diphtérie-coqueluche-tétanos, la poliomyélite [52], est connue pour être une cause de survenue de nécrolyse épidermique toxique. Les affections virales, et plus particulièrement concernant les virus *Herpes simplex*, l'*Epstein-Barr virus* et le *Cytomegalovirus* sont des facteurs étiologiques bien étudiés.

L'infection à *Mycoplasma pneumoniae* est une étiologie connue du syndrome de Stevens-Johnson chez les enfants et adultes jeunes. Dans une étude chez des enfants, le SJS a été confirmé chez quatre patients sur quarante-quatre infectés par *M. pneumoniae*. [44]

Il existerait des terrains favorables : chez les greffés de moelle, la TEN serait plus souvent médicamenteuse que secondaire au processus immunitaire. [52]

En conclusion, le syndrome de Stevens-Johnson pourrait avoir une cause iatrogène d'origine médicamenteuse prépondérante et une cause infectieuse plus rare mais spécifique, l'infection à *Mycoplasma pneumoniae*.

#### 2.4. Mécanisme de survenue du syndrome de Stevens-Johnson

Le syndrome de Stevens-Johnson est une maladie bulleuse cutanéomuqueuse aiguë grave, provoquée le plus souvent par une « allergie » à un médicament. Il se caractérise par une destruction étendue des cellules épithéliales épidermiques parfois associée à la destruction des cellules épithéliales bronchiques, du tube digestif et d'autres organes. La régénération



d'un épiderme normal est rapide, de 15 à 21 jours, mais l'étendue des décollements met fortement en jeu le pronostic vital, notamment s'il y a atteinte diffuse des muqueuses des bronches et de la trachée.

Le mécanisme conduisant à cette mort par apoptose des cellules de l'épithélium de la peau et des muqueuses a longtemps été méconnu. Les études actuelles suggèrent toutefois l'existence d'un phénomène de cytotoxicité lymphocytaire dirigé contre les cellules épithéliales, reconnues comme étrangères après fixation du médicament inducteur de la réaction sur certaines molécules HLA de classe I. [48]

Nous nous intéresserons uniquement dans cette partie au mécanisme de survenue de nécrolyse épidermique résultant d'une « allergie » médicamenteuse.

A la fin des années 1980, il a été proposé le concept selon lequel les réactions cutanées provenaient de l'accumulation de métabolites réactifs de médicaments. [46]. Les acétyleurs lents des sulfamides auraient une augmentation du métabolisme oxydatif des sulfamides par le cytochrome P450 2C9, avec production accrue d'hydroxylamine, molécule fortement réactive. Ce dérivé serait capable de provoquer une forte toxicité ou de se comporter comme un haptène induisant une réponse immune. Les patients souffrant de réactions d'hypersensibilité auraient également une anomalie de la détoxification de ces métabolites réactifs par un déficit en glutathion et/ou un dysfonctionnement de la glutathion transférase. [46, 26]. La nécessité de combiner plusieurs anomalies expliquerait la rareté de ces épidermolyses graves.

L'hypothèse reposait sur une étude réalisée avec des patients atteints du VIH. Ceux qui souffraient de réactions au sulfaméthoxazole avaient un phénotype d'acétylation lente dans 80 à 95% des cas. [46]

Des études plus récentes n'ont pas confirmé que le phénotype « acétyleur lent » soit un facteur de risque de toxidermie. [21] En effet, cette théorie implique que le métabolite actif du médicament atteigne l'épiderme en concentration suffisante. Hors, la forte réactivité des métabolites empêche leur passage des capillaires intradermiques à l'épiderme ; comme il n'y a pas de vaisseaux dans l'épiderme, ils doivent traverser la membrane basale des capillaires du derme et la jonction dermo-épidermique. Une métabolisation « in situ » par les

kératinocytes a été démontrée par la présence consécutive du cytochrome P450 3A, de l'induction potentielle du cytochrome P450 1A de l'épiderme de l'homme, mais ceci n'est pas suffisant pour activer les lymphocytes T.

Une toxicité directe des médicaments a également été évoquée du fait de la fréquence des origines médicamenteuses de la pathologie. En effet, la cause médicamenteuse a été établie dans 50% des cas et rendue plausible dans 30% des cas. [48] Cependant, cette hypothèse a été réfutée en l'absence de relation entre la dose de médicament administrée mais aussi de la chronologie ; la réaction débute environ dix jours après la première prise de médicament. Une nouvelle exposition au médicament inducteur entraîne la survenue de réactions dans les trois jours suivant la nouvelle prise. Ceci suggère l'existence d'un phénomène de mémoire immunologique et donc d'une réponse lymphocytaire spécifique.

Il a été établi en 1996 que les cellules de l'épiderme mouraient par un mécanisme d'apoptose diffuse. Toutefois l'explication de ce mécanisme diffère selon les différents auteurs. Trois mécanismes ont été mis en cause et seraient susceptibles de conduire à la mort cellulaire programmée.

Tout d'abord, les lymphocytes cytotoxiques libéreraient au contact des cellules épithéliales des protéines, les perforines et les granzymes, qui provoqueraient des lésions membranaires. [30]. Cependant, étant donné la faible infiltration des cellules inflammatoires, cette hypothèse semble être mineure.

Le Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), libéré par les monocytes-macrophages, a ensuite été incriminé car il a été retrouvé en forte concentration au niveau des lésions dans l'épiderme par la technique d'immunomarquage, mais aussi dans le liquide des bulles et dans le sang des patients atteints de la pathologie. [26]. Le TNF  $\alpha$  libéré activerait le récepteur au facteur de nécrose des tumeurs (p 55) situé sur les cellules épithéliales. Cependant, la concentration de TNF  $\alpha$  dans les bulles causées par le syndrome de Stevens-Johnson est plus faible que dans

les bulles provoquées par des anticorps antimembrane basale, sans nécrose de l'épiderme, telles que dans les brûlures et dans la pemphigoïde bulleuse. [30, 41]

Le récepteur Fas a plus récemment été mis en cause. Ce récepteur de mort programmée, situé sur les kératinocytes serait activé par le Fas ligand (Fas-L) et provoquerait l'apoptose des cellules épidermiques. La protéine Fas ou CD95 est une différenciation antigénique exprimée à la surface des cellules et appartient à la superfamille des récepteurs au facteur de nécrose des tumeurs qui interviennent dans la régulation de la réponse immunitaire périphérique et dans la régulation de l'apoptose. [48]

Une étude [59] a été réalisée sur les fragments d'épiderme nécrosé des malades atteints du syndrome de Stevens-Johnson ; ces fragments induisaient *in vitro* l'apoptose de la lignée lymphocytaire T, très sensible à l'apoptose médiée par Fas. Les cellules épidermiques exprimaient anormalement Fas-L sur leur membrane et l'apoptose des cellules T était inhibée par un anticorps bloquant Fas. Les cellules épidermiques, en plus d'exprimer normalement Fas, peuvent également exprimer Fas-L après une situation de « stress » ou après stimulation par l'interféron gamma.

Cette étude a aussi montré que des kératinocytes en culture qui exprimaient naturellement Fas, entraient en apoptose sous l'effet de Fas-L recombinant.[59]

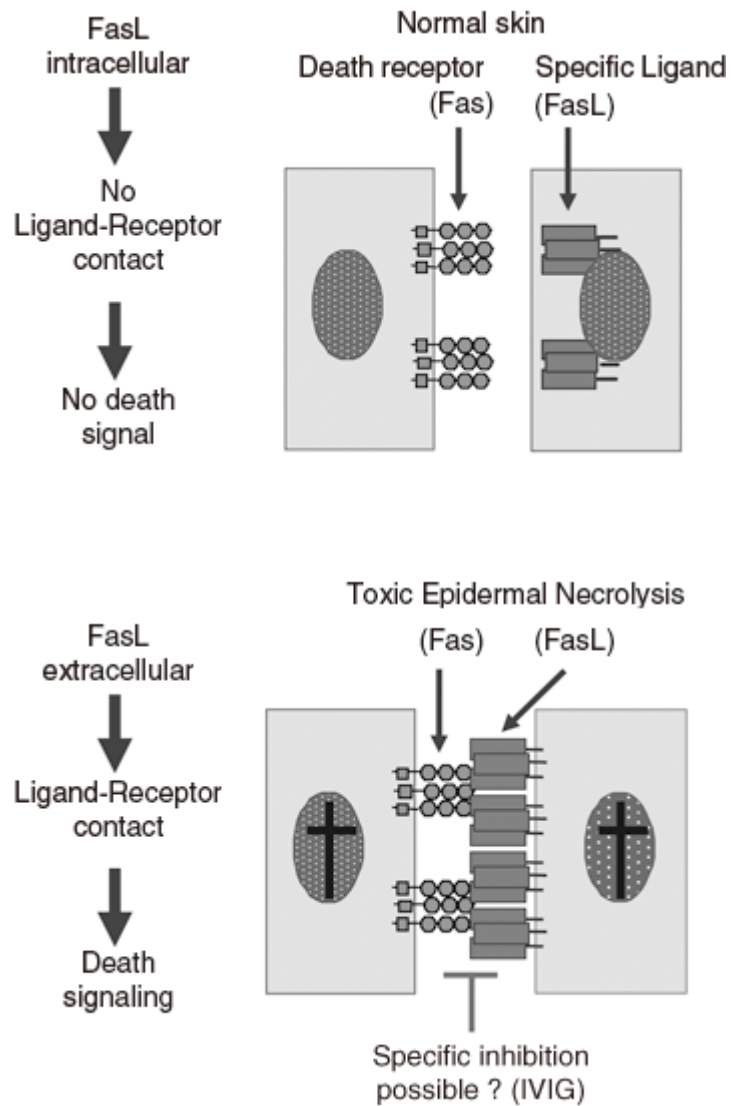


Figure 12 Mécanisme possible de l'apoptose des kératinocytes médiée par Fas et Fas-L d'après [23]

En effet, la figure 12 [23] montre que les kératinocytes d'un épiderme normal expriment Fas-L en faible concentration et de manière intracellulaire. Au contraire, une forte concentration de Fas-L est retrouvée à la surface des cellules chez les malades atteints du syndrome de Stevens-Johnson. Ainsi, des interactions intercellulaires entre les kératinocytes adjacents exprimant simultanément Fas et Fas-L sont possibles, induisant une apoptose diffuse des kératinocytes. Ceci explique la destruction étendue de zones d'épiderme. Il a été évoqué l'expression de « suicide collectif ». [48]

D'après ABE R. [*et al.*], Fas-L serait en fait difficilement détectable à la surface des kératinocytes ; il a, avec son équipe [1], démontré qu'il existait une protéine Fas ligand soluble (sFas-L), vraisemblablement produite par les lymphocytes T et les cellules « Natural Killer », qui serait responsable de l'apoptose en masse des kératinocytes dans le syndrome de Stevens-Johnson.

L'étude menée par VIAR [*et al.*] [59], a mis en évidence des concentrations anormalement élevées de Fas-L soluble dans le sérum des malades.

ABE R. [*et al.*] a de plus démontré *in vitro* que c'est l'introduction du médicament qui provoquerait la libération de sFas-L. Le dosage de la concentration du Fas ligand soluble pourrait donc être un indicateur pour le diagnostic précoce du syndrome de Stevens-Johnson.

Le syndrome de Stevens-Johnson est une maladie rare qui semble avoir des stigmates de maladie auto-immune. Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études ont suggéré l'existence d'associations entre les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell et le phénotype du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Des recherches sur le système HLA des sujets atteints ont donc été effectuées pour mettre en évidence une possible susceptibilité individuelle.

Parmi les sujets atteints de cette pathologie, plusieurs types HLA ont été retrouvés ; ceux-ci variant en fonction de l'étiologie et des complications dont ont été atteints les patients lors de ce syndrome. Il existerait donc des susceptibilités individuelles HLA en fonction de l'étiologie : HLA-B\*5801 prédisposerait les individus qui prendraient de l'allopurinol tandis que HLA-B\*1502 prédisposerait les individus prenant de la carbamazépine. [48, 18]

Il existerait de même des susceptibilités HLA en fonction des complications : des complications oculaires pourraient survenir chez les patients porteurs des antigènes HLA-Bw44, HLA-B12 et HLA-DQB1\*0601.

Il a été établi pour le sulfaméthoxazole que la réponse immunitaire était initiée par une liaison non covalente entre ce médicament et les molécules du CMH. Il semble que cette liaison puisse se faire avec plusieurs molécules de classe I [46]. Il est donc probable que le génotype

du CMH gouverne la possibilité de développer une réponse immunitaire à un médicament ; et l'intensité de cette réponse serait modulée par les gènes qui contrôlent la production des cytokines.

Des réactions immunopathologiques seraient donc la cause de survenue des lésions cutanées du syndrome de Stevens-Johnson. Il existerait en effet des prédispositions immunogénétiques situées au niveau du système majeur d'histocompatibilité qui pourraient contribuer à ce type d'éruptions bulleuses muco-cutanées.

## 2.5. Critères diagnostiques

Le diagnostic est essentiellement clinique, confirmé par l'examen anatomopathologique d'une biopsie cutanée.

### 2.5.1. Clinique

#### 2.5.1.1. Etat général

La maladie débute par une phase de prodromes durant de 48 à 72 heures, constituée d'une forte fièvre, maux de gorge, toux, vomissements, diarrhées, myalgies, léthargie et sensation de malaise. Ces aspects très précoces simulent une infection des voies respiratoires supérieures.

Des troubles hydroélectriques sont souvent constatés du fait des déperditions cutanées.

La toxicité systémique est révélée par une phase aiguë de fièvre persistante entraînant une hypoalbuminémie, leucopénie ainsi qu'une anémie d'origine centrale et/ou périphérique.

Une atteinte hépatique peut être diagnostiquée par une élévation des transaminases.

La succession rapide de nouveaux symptômes a une valeur d'alerte majeure.

### 2.5.1.2. Signes muqueux

L'atteinte des muqueuses est fréquente (90 % des cas) et précède les lésions cutanées de 1 à 3 jours dans un tiers des cas.

Elle touche l'oropharynx, les yeux et les organes génitaux. Il s'agit de lésions vésiculobulleuses qui apparaissent rapidement comme des érosions douloureuses.

Sur la langue, les lèvres et la face interne des joues, les érosions se couvrent de croûtes qui aggravent la douleur et entraînent une hypersialorrhée ainsi que des difficultés d'alimentation. Les lèvres sont ulcérées, suintantes, squameuses puis croûteuses et ensuite desquamées. (Figure 13)



Figure 13 Atteinte des lèvres (Service de dermatologie du CHRU de Limoges - 2009)

Les lésions oculaires sont présentes chez deux tiers des patients. Il s'agit en général d'une conjonctivite bilatérale sévère. Ces érosions conjonctivo-palpébrales voire cornéennes sont responsables d'une photophobie et imposent le recours immédiat à un ophtalmologiste. (Figure 14)

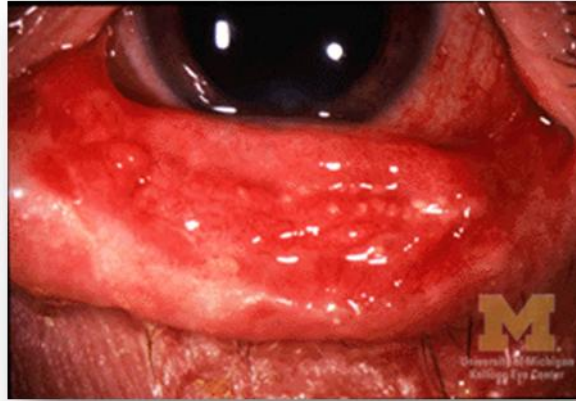


Figure 14 Conjonctivite lors du Syndrome de Stevens-Johnson [57]

Les lésions génitales surviennent chez les trois-quarts des patients et sont parfois accompagnées de lésions anales. Les vésicules, bulles et érosions constituent des ulcérations de la vulve, du vagin, du scrotum, du gland et du pénis.

Des brûlures mictionnelles peuvent aussi apparaître.

### 2.5.1.3. Signes cutanés

Les signes cutanés résultent en un érythème diffus constitué de macules arrondies rouge sombre, associées ou non à des bulles nécrotiques et débutant au visage et à la partie supérieure du tronc. Les lésions sont dites en cocarde. Les bulles sont particulièrement fréquentes aux paumes de mains et plantes des pieds. (Figure 15)





**Figure 15 Syndrome de Stevens-Johnson : atteinte des paumes des mains [57]**

L'éruption s'étend ensuite rapidement à l'ensemble du corps, avec une prédominance sur le tronc et la partie proximale des membres. L'intégralité de l'épiderme peut être atteinte à l'exception du cuir chevelu. Rarement, on observe une chute des ongles et des naevi éruptifs.

Au cours du syndrome de Stevens-Johnson, les bulles et vésicules disséminées restent distinctes et de petite taille. Les zones de décollement sont limitées (inférieures à 10 % de la surface cutanée).

Dans le syndrome de Lyell, la séparation des lambeaux d'épiderme du derme peut devenir très extensive, faisant place à un derme rouge suintant. La totalité du tégument peut être atteinte en 24 heures. (Figure 16)



Figure 16 Syndrome de Lyell : atteinte du tronc et du bras (Service de dermatologie du CHRU de Limoges - 2009)

A la phase d'état, la nécrolyse réalise un décollement épidermique laissant un « aspect de linge mouillé » plaqué sur la peau. Dans la TEN, ces lésions exposent le signe de Nikolsky qui est une séparation épidermique provoquée par une pression à la surface de la peau. (Figure 17)



Figure 17 Signe de Nikolsky [13]

L'évaluation de la surface cutanée décollée est un élément important du pronostic et de la surveillance de l'évolution.

#### 2.5.1.4. Atteintes viscérales

Ces atteintes aggravent fortement le pronostic.

Un atteinte pulmonaire est possible, secondaire à l'extension du processus de nécrolyse à l'appareil trachéobronchique. Ceci peut se traduire par un œdème pulmonaire et une surinfection.

Une atteinte rénale est possible avec des lésions rénales à type de glomérulonéphrite, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale.

L'atteinte hépatique se traduit par une cytolyse, mais est toutefois moins redoutable.

Le tube digestif et le pancréas peuvent également être touchés.

Enfin, la déshydratation est aggravée par un processus de diurèse osmotique du fait des désordres de la régulation glycémique, présents dans plus de la moitié des cas.

#### 2.5.2. Histologie

Même si elle ne fait que confirmer le diagnostic clinique, la biopsie est indispensable pour prouver un diagnostic qui peut avoir un impact légal ou réglementaire majeur.

L'histologie d'une biopsie congelée en urgence montre une nécrose de la totalité de l'épiderme, se détachant d'un derme peu altéré avec peu d'inflammation.

La biopsie de la peau péri-lésionnelle montre une accumulation de lymphocytes à la jonction dermo-épidermique.

Au niveau de l'épiderme, on retrouve un œdème intercellulaire et une nécrose des kératinocytes.

L'immunofluorescence directe est négative, ce qui contribue au diagnostic différentiel en éliminant les maladies bulleuses auto-immunes.

### 2.5.3. Diagnostic différentiel

Les critères de diagnostic différentiel du syndrome de Stevens-Johnson repose sur l'aspect clinique des lésions cutanées, la biologie, l'histologie et sur l'immunofluorescence.

Le syndrome de Stevens-Johnson doit être distingué de l'Erythème Polymorphe. L'érythème polymorphe est une maladie peu fréquente prédominant chez l'enfant et l'adulte jeune.

Dans 50 à 60 % des cas, il survient « en réaction » à un herpès labial récurrent ou à certaines maladies infectieuses comme les pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae*.

Concernant sa clinique, les lésions cutanées sont en « cocarde », c'est-à-dire, constituées d'au moins trois zones concentriques à bordures bien définies, chacune pouvant prendre un aspect différent : bulleux, papuleux, vésiculeux, purpurique. Ces aspects reflètent les stades successifs de la maladie. Ces lésions ont une distribution acrale, c'est-à-dire au niveau du visage, coudes, mains, genoux et pieds.

Des atteintes muqueuses (lésions érosives fréquentes) et viscérales (atteinte pulmonaire) sont présentes dans l'érythème polymorphe majeur. [51, 9]

Les toxidermies médicamenteuses banales se caractérisent par l'absence de cocardes. Elles peuvent toutefois évoluer vers un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrose épidermique toxique.

#### 2.5.4. Critères d'imputabilité médicamenteuse

Les toxidermies sont les plus fréquents des effets indésirables des médicaments. Les syndromes de Lyell et Stevens-Johnson font partie des toxidermies graves, dont il est important de connaître la cause pour éviter les récurrences.

De ce fait, lorsqu'un événement pathologique semble être lié à une prise de médicament, il est souhaitable d'établir pour chacun des médicaments pris par le patient, un score d'imputabilité. Cette méthode a été établie par DANGOUMAU, EVREUX et JOUGLARD [*et al.*] en 1978, et réactualisée en 1985. [10]

Elle envisage une imputabilité intrinsèque déterminée par des critères chronologiques et sémiologiques et une imputabilité extrinsèque fondée uniquement sur des données bibliographiques. La mise en relation de ces imputabilités donne un score final, le score d'imputabilité, qui reflète la responsabilité médicamenteuse de chaque molécule.

Cette démarche d'imputabilité est suivie dans les centres de pharmacovigilance.

##### 2.5.4.1. L'imputabilité intrinsèque

Cette imputabilité doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le patient avant la survenue de l'événement.

L'interrogatoire médicamenteux doit être précis et rigoureux, en effet, il y a souvent une omission des analgésiques ou hypnotiques pris occasionnellement ; de même les excipients tels que les édulcorants de synthèse sont parfois oubliés par les patients.

#### 2.5.4.1.1. Le critère chronologique et évolutif

Il concerne :

- le 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.
- le devenir des troubles après l'arrêt de la thérapeutique suspecte, qui peut être : suggestif, non concluant ou non suggestif.

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

Lors de la réadministration accidentelle du médicament, deux possibilités sont à envisager : soit l'élément récidive (+) soit il ne récidive pas (-).

Il faut noter que la réintroduction volontaire de la molécule suspecte est évitée.

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 : elle peut être vraisemblable (C3), plausible (C2), douteuse (C1) ou incompatible (C0). (Tableau 3)

Etablissement du score chronologique [10]							
Délai entre la prise du médicament et la survenue de l'effet toxique	Très suggestif			Compatible			Incompatible
	+	0	-	+	0	-	
Réintroduction							
Evolution après arrêt de la thérapeutique suspecte							
-suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
-non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
-non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0
C0 : incompatible, C1 : douteux, C2 : plausible, C3 : vraisemblable							

Tableau 3 Etablissement du score chronologique [10]

#### 2.5.4.1.2. Le critère séméiologique

Il résulte d'une démarche de diagnostic différentiel : il concerne la séméiologie proprement dite, les facteurs favorisants éventuels, une autre explication non médicamenteuse et les examens complémentaires spécifiques.

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

Certaines infections virales sont les facteurs favorisants les mieux documentés : l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine est un facteur de risque de toxidermies dont les syndromes de Lyell et Stevens-Johnson.

L'évaluation des causes non médicamenteuses conduit à envisager le rôle possible du terrain du patient, de son alimentation, de son environnement et de sa maladie. Par exemple, on peut estimer l'influence de la consommation d'un aliment classé comme allergisant alors qu'est administré un médicament lui-même allergisant.

Un ou plusieurs examens complémentaires spécifiques et fiables du rôle causal du médicament peuvent renforcer la cotation sémiologique. Il peut s'agir d'investigations endoscopiques ou histologiques et sont déclarés positifs (+) ou négatifs (-). [38]

La combinaison des critères sémiologiques permet d'établir un score sémiologique : vraisemblable (S3), plausible (S2) ou douteux (S1). (Tableau 4)

Calcul du score sémiologique [10]						
Sémiologie évocatrice	Oui			Non		
Examen complémentaire spécifique	+	0	-	+	0	-
Pas d'autres causes identifiées	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Autres causes identifiées ou non cherchées	S3	S2	S1	S3	S1	S1
S1 : douteux, S2 : plausible, S3 : vraisemblable						

Tableau 4 Calcul du score sémiologique [10]



Le croisement des scores chronologiques et sémiologiques permet d'obtenir le score d'imputabilité intrinsèque : I4 : très vraisemblable, I3 : vraisemblable, I2 : plausible, I1 : douteux ou I0 : exclu. (Tableau 5)

<b>Calcul de l'imputabilité intrinsèque</b>			
<b>par combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) [38]</b>			
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I2	I2	I3
C3	I3	I3	I4
I0 : exclu, I1 : douteux, I2 : plausible, I3 : vraisemblable, I4 : très vraisemblable			

Tableau 5 Calcul de l'imputabilité intrinsèque [38]

#### 2.5.4.2. Imputabilité extrinsèque

Elle est du ressort des praticiens de Pharmacovigilance. 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.

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.

Il existe quatre degrés pour qualifier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique du médicament au moment de sa constatation :

-B3 : effet notoire du médicament, bien décrit dans la dernière édition d'au moins un des ouvrages de base détenus par les centres de pharmacovigilance ; il s'agit en général du VIDAL®.

-B2 : effet non notoire du médicament publié seulement une ou deux fois avec une séméiologie différente ou seulement rapporté avec un médicament très voisin.

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

-B0 : effet paraissant nouveau et jamais publié, après une recherche bibliographique exhaustive.

Le score d'imputabilité intrinsèque associé à celui de l'imputabilité extrinsèque, permet de déterminer le degré de responsabilité du médicament dans l'apparition de l'effet indésirable.

#### 2.4.4.3. Explication du mécanisme

Il apparaît important de tenter, par la suite, d'expliquer le mécanisme par lequel a pu se produire l'événement constaté. Non seulement ceci permettra d'aboutir à une connaissance

meilleure du médicament, mais aussi conduira à une utilisation thérapeutique plus judicieuse et à une plus grande sécurité d'emploi. [20]

## 2.6. Complications et évolution du Syndrome de Stevens-Johnson

Le syndrome de Stevens-Johnson peut évoluer favorablement, s'étendre, présenter des complications viscérales ou se transformer en syndrome de Lyell, nécrolyse épidermique toxique.

Les complications cutanées sont semblables à celles observées au cours de brûlures étendues ; les pertes liquidiennes sont importantes, conduisant à des désordres électrolytiques importants avec une hypovolémie sévère et risque d'insuffisance rénale organique et de défaillance cardiaque. Des troubles de la régulation thermique et une augmentation des dépenses énergétiques sont observés. Des anomalies de la réponse immunitaire sont également présentes. [9]

La régénération de l'épiderme est rapide (15 à 21 jours) en dehors des zones de surinfection. Cependant, des séquelles cutanées sont assez fréquentes : troubles de la pigmentation et dystrophies unguéales.

Les complications oculaires sont plus graves d'un point de vue fonctionnel. Une consultation ophtalmologique et des soins rigoureux sont nécessaires pour traiter ces lésions. Si elles ne sont pas traitées rapidement, il peut en résulter un entropion, symblépharon et synéchie conjonctivale.

Le syndrome de l'œil sec séquellaire et les conjonctivites à répétition aggravent la gêne fonctionnelle.

A terme, les lésions oculaires non traitées peuvent entraîner une cécité. [34]

Même si ces complications tardives sont plus fréquentes chez les patients ayant des troubles oculaires, elles concernent aussi ceux qui n'avaient initialement aucun symptôme oculaire.

Dans 30 % des cas, l'évolution est défavorable, du fait d'une septicémie due aux germes prédominants sur la peau, de complications pulmonaires ayant entraîné un syndrome de dépression respiratoire ou un sepsis ; ou d'une aggravation des troubles viscéraux préexistants.

Des manifestations psychologiques évocatrices d'un syndrome de stress post-traumatique sont fréquentes, mais ne sont pas évaluées de façon systématique. Une phobie des médicaments est même parfois retrouvée.

Ces multiples séquelles peuvent retentir lourdement sur la qualité de vie des patients.

## 2.7. Pronostic

Les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell sont des maladies très graves, avec un pronostic vital mis en jeu lors de la phase aiguë. Les séquelles invalidantes sont fréquentes.

La mortalité est de 5 à 10 % en cas de syndrome de Stevens-Johnson, et pouvant aller jusqu'à 30 % dans le cas de syndrome de Lyell. Celle des formes intermédiaires est indiquée comme allant de 10 à 15 %. [47]

BASTUJI-GARIN [et al.] [7] ont validé un score prédictif de gravité de la maladie pour la nécrolyse épidermique toxique : le SCORTEN. Ce dernier permet de prédire le risque de mortalité chez des patients atteints de nécrolyse épidermique toxique.

Le SCORTEN analyse sept facteurs de risques dont chacun apporte un point s'il est positif, et zéro si l'item est négatif. La somme représente le score final.

Un score inférieur à 2 indique un pronostic favorable. Au-dessus de 4, il y a un risque vital majeur. (Tableau 6)

<b>SCORTEN (BASTUJI-GARIN) [47]</b>		
Paramètres	Score	
	Oui	Non
Age > 40 ans	1	0
Surface totale du corps décollée > 10 %	1	0
Urée (sérum) > 28 mg/dL	1	0
Glycémie > 252 mg/dL	1	0
Bicarbonates < 20 mEq/L	1	0
Pouls > 120 battements/min	1	0
Cancer, hémopathie	1	0
SCORTEN (somme des scores)		Taux de mortalité
0-1		3,2 %
2		12,2 %
3		35,3 %
4		58,3 %
≥ 5		90 %

Tableau 6 Le SCORTEN [47]

## 2.8. Traitement

La prise en charge médicale des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell doit être rapide et multidisciplinaire. Elle nécessite un diagnostic précoce avec une mise en évidence de la molécule suspectée et son arrêt immédiat du traitement habituel. La morbidité et la mortalité augmentent si le médicament potentiel inculpé est retiré du traitement tardivement. [30].

Ensuite, un traitement spécifique doit être instauré : remplissage vasculaire par solution d'électrolytes, régulation de l'équilibre acido-basique et métabolique, contrôles de la glycémie et des protéines sériques ainsi que la mise en place de traitements topiques.

De plus, un soutien apporté au patient tout au long de son hospitalisation, dans un service de grands brûlés, est un atout majeur pour sa guérison.

### 2.8.1. Mesures générales

La première étape est de retirer immédiatement le médicament suspect.

Du fait du décollement étendu de l'épiderme, causant ainsi une perte d'eau, d'électrolytes et de protéines, les mesures à prendre sont les mêmes que celles concernant les grands brûlés. De ce fait, le transfert dans un service approprié (service des grands brûlés) est nécessaire pour les patients atteints du syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique. Les possibilités d'isolement, les manipulations stériles, l'expérience du personnel pour la gestion des brûlures et les dispositifs adaptés tels que les lits à air fluidisé seront favorables à la prise en charge des malades.

Tous les patients ne nécessitent pas un transfert dans ces unités de soins, mais il est nécessaire de mettre en place au minimum un traitement préventif des complications cutanéomuqueuses. Les résultats d'études rétrospectives [28] montrent que l'admission précoce d'un

patient dans une unité des grands brûlés réduit le risque d'infections d'où le risque de mortalité due aux infections, ainsi que la durée d'hospitalisation.

Cependant, les patients brûlés et ceux atteints de SJS ou de TEN ne sont pas identiques. Les brûlures se produisent en quelques secondes et ne s'étendent pas par la suite, tandis que la progression des SJS et TEN peut se faire en plusieurs jours après l'admission dans le service. La nécrose cutanée est plus variable et souvent plus profonde dans les brûlures que dans les TEN.

Ces différences impliquent donc une gestion différente des traitements par rapport aux grands brûlés : les lésions ne concernent que l'épiderme et épargnent les follicules pileux, de ce fait, la régénération de l'épiderme est rapide pour les patients atteints de SJS et TEN. Le traitement topique sera donc différent.

L'atteinte des vaisseaux sanguins est moindre, donc les œdèmes sous-cutanés sont rares dans les TEN. Les besoins de remplissage représentent deux-tiers à trois-quarts des besoins des brûlés pour une même surface cutanée atteinte.

### 2.8.2. Traitement systémique

La prise en charge pulmonaire comprend aérosolthérapie, aspiration bronchique et thérapie physique. Si la trachée et les bronches sont touchées, des mesures d'intubation et de ventilation mécanique sont presque toujours nécessaires.

L'atteinte des muqueuses oro-pharyngée et gastro-intestinale, la douleur intense peuvent induire des difficultés d'alimentation. Ainsi, une nutrition entérale mise en place rapidement et en continu diminue le risque d'apparition d'un ulcère de stress, d'infections et permet d'éviter d'utiliser les voies veineuses.

Des examens biologiques doivent être régulièrement réalisés pour corriger les constantes si nécessaire. Une hypophosphorémie est fréquente ce qui peut altérer les processus régulateurs de la glycémie et contribuer à une dysfonction musculaire. [47]

Des échantillons bactériologiques des lésions de la peau sont prélevés le premier jour et toutes les 48 heures. Un traitement par antibiotiques sera instauré pour lutter contre la surinfection si :

- le nombre de bactéries augmente avec sélection d'une certaine souche,
- une chute brutale de température survient,
- une détérioration des conditions du patient est remarquable.

La température de l'environnement du patient est augmentée à 30-32 °C. Cette mesure permet de réduire la perte calorique de la peau, d'où diminuer le stress et les frissons.

La perte de chaleur peut également être limitée en augmentant la température des bains antiseptiques de 35 à 38 °C et en utilisant des lampes infrarouges et des lits à air fluidisé.

Un traitement médicamenteux est également nécessaire.

Une anticoagulation efficace avec de l'héparine est recommandée pendant la durée totale de l'hospitalisation pour réduire les phénomènes thromboemboliques eux-mêmes cause de mortalité. Bien qu'elle augmente le risque de saignement de la peau, elle est instaurée à de faibles doses.

Les antiacides permettent de réduire la survenue de saignements gastriques.

Les tranquillisants sont importants ; les benzodiazépines anxiolytiques et les analgésiques morphiniques peuvent être utilisés si l'état respiratoire du patient le permet.

L'insuline est administrée lorsque l'hyperglycémie est évidente et peut conduire à une glycosurie ou une hyperosmolarité.



### 2.8.3. Traitement topique

Le traitement topique constitue un facteur essentiel dans la prise en charge de ces syndromes en ayant une répercussion sur la morbidité et la mortalité.

Il n'existe pas de consensus concernant cette prise en charge, ainsi le traitement pourra être plus ou moins agressif avec possibilité de recours à la chirurgie.

Il semble que les endroits du corps qui présentent un signe de Nikolsky positif (épiderme détaché par la moindre pression), guérissent plus rapidement là où l'épiderme est laissé « sur place » plutôt que s'il est détaché. Ainsi, le dermatologue J.C. ROUJEAU [47] préfère laisser en place l'épiderme « détachable » et utiliser des pansements pour le protéger.

Les pansements sont des gazes au nitrate d'argent, polyvidone iodée, hydrogels ou hydrofilms. AQUACEL Argent®, pansement composé de nanocristaux d'argent a montré son efficacité dans le soin des plaies des malades atteints de NET ; il permet de réduire la fréquence des changements de pansement et donc diminuer la douleur.

Les antiseptiques topiques tels que le nitrate d'argent et la chlorhexidine, sont utilisés pour nettoyer et panser les patients. Les crèmes contenant des sulfamides (crème au sulfadiazine d'argent) doivent être évitées à cause du risque majeur d'hypersensibilité aux sulfamides. [34]

La prévention des séquelles oculaires nécessite un examen régulier (parfois journalier) par un ophtalmologiste. Des gouttes oculaires, du sérum physiologique et même des antibiotiques sont instillés toutes les deux heures.

Des lentilles de contact sclérales peuvent être portées par le patient pour réduire la photophobie et l'inconfort oculaire. Ces lentilles améliorent l'acuité visuelle et guérissent les défauts cornéens chez la moitié des malades.

Les croûtes nasales et orales sont retirées et des antiseptiques sont vaporisés dans la bouche plusieurs fois par jour.

#### 2.8.4. Traitement spécifique

##### 2.8.4.1. Corticoïdes

Les corticoïdes ont été le traitement de référence pendant plusieurs années, mais actuellement leur utilisation dans le SJS et TEN est très controversée du fait du manque d'études systématiques sur leur efficacité.

Certains auteurs comme RIJAL A. [43] reportent de bons résultats tandis que d'autres notent une dégradation de l'état des patients (saignement gastro-intestinal, signes de sepsis masqués...); un troisième groupe ne reconnaît aucune amélioration en terme de baisse de mortalité. [30]

Actuellement, cette stratégie de traitement n'est pas recommandée à cause du risque accru d'infections. Le temps de cicatrisation est, quant à lui, augmenté.

De plus, le rôle prophylactique des corticoïdes est démenti par le fait que la nécrolyse épidermique toxique peut également survenir chez des patients qui prennent ces médicaments pour d'autres raisons.

#### 2.8.4.2. Immunoglobulines intraveineuses

Les différentes études réalisées pour montrer l'efficacité de ce traitement contre la nécrolyse épidermique toxique sont encore controversées. [55]

Les immunoglobulines intraveineuses sont préparées à partir du plasma de mille donneurs sains et contiennent un large panel d'anticorps. Leur demi-vie est de trois semaines chez des sujets immunocompétents. [35]

Le mécanisme d'action a été décrit : les préparations contenant des immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) renferment des anticorps anti-Fas capables de bloquer la liaison du Fas-Ligand (Fas-L) au récepteur Fas situé sur les kératinocytes. De plus, elles inhibent la mort cellulaire médiée par le Fas-L recombinant *in vitro*. [24]

Les résultats de cette étude tendent à montrer que les Ig IV utilisées à fortes doses (0,75 g /kg/ jour pendant quatre jours consécutifs), pour traiter les patients atteints de TEN, bloquent rapidement la progression du détachement de l'épiderme et la maladie chez la totalité des patients. [24]

L'utilisation des Ig IV dans le traitement du syndrome de Stevens-Johnson a également été étudiée. Cependant, les conclusions sont plus difficiles car le taux de mortalité dans cette maladie est habituellement bas (5 %). Il a été toutefois retenu que des doses fortes d'Ig IV semblent efficaces pour bloquer la progression de SJS et pour réduire le temps de cicatrisation de la peau.

Outre l'efficacité controversée des immunoglobulines intraveineuses, leurs facteurs limitant sont leur coût et leur disponibilité.

### 2.8.4.3. Agents immunomodulateurs

L'utilisation des immunomodulateurs pourrait être bénéfique, cependant les études ne sont pas encore assez nombreuses dans ce domaine.

#### 2.8.4.3.1. Plasmaphérèse

Le processus de plasmaphérèse consiste à remplacer le plasma du patient par du nouveau plasma ou de l'albumine.

Cette technique est considérée dans la littérature comme ayant des bénéfices dans le traitement des syndromes de Stevens-Johnson avec une amélioration des signes cliniques et avec un haut pourcentage de survie.

Cependant, il est difficile de savoir si ces résultats sont dus à l'arrêt du médicament suspect ou aux médiateurs inflammatoires du patient.

Il existe des patients non-répondeurs à ce traitement. De ce fait, l'efficacité de cette technique reste encore à prouver.

#### 2.8.4.3.2. Cyclophosphamide et ciclosporine

Le cyclophosphamide est un agent alkylant de la classe des moutardes azotées ; agent antinéoplasique et immunomodulateur. Sa forme active est l'aldophosphamide. Il induit l'apoptose non spécifique des immunocytes.

La ciclosporine est un immunosuppresseur puissant qui a une action spécifique sur les lymphocytes T. Il a été montré qu'en combinaison avec le G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor), la ciclosporine avait un résultat favorable chez les patients atteints de TEN avec pancytopenie : ré-épidermisation plus rapide et taux de mortalité diminué. [34]

Malgré des résultats positifs dans certaines études, leur utilité n'est pas bien définie et de ce fait, les immunosuppresseurs ne sont pas considérés comme des traitements de première intention.

#### 2.8.4.3.3. Anti Tumor Necrosis Factor-alpha (anti TNF- $\alpha$ )

L'hypothèse d'une implication du TNF- $\alpha$  dans l'immunopathologie du TEN a conduit à l'étude de traitements composés d'agents anti TNF- $\alpha$ , ces derniers étant déjà utilisés dans certaines pathologies dermatologiques.

Le thalidomide possède une action immunosuppressive et anti-angiogénique. Il diminue la libération des TNF- $\alpha$  depuis les monocytes et module l'action d'autres cytokines. Il a été utilisé dans une étude en double aveugle qui a montré un taux plus élevé de mortalité dans le groupe traité par thalidomide que dans le groupe ayant reçu le placebo. [30] De ce fait, l'étude a été arrêtée. Basé sur cet essai unique, le thalidomide semble avoir un effet néfaste sur les patients atteints de TEN.

L'infliximab, anticorps monoclonal chimérique du TNF- $\alpha$ , a été administré en bolus chez une patiente de 56 ans atteinte de TEN. Les résultats ont été positifs. [30]

En conclusion, le traitement de référence est un traitement symptomatique et intensif ; l'efficacité de tout autre traitement devant être prouvée par des études multicentriques prospectives, qui sont difficiles à réaliser d'un point de vue éthique. Toutefois, l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses semble être une bonne perspective.

## 2.9. Prévention des récives

Les patients guéris des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell ne doivent pas être exposés de nouveau à la molécule incriminée ou aux autres médicaments dérivant de cette même substance.

Des réactions croisées ont été rapportées entre les sulfamides antibactériens ou entre les différents agents anti-convulsivants, anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que les oxicams.

Des médicaments de la même classe pharmacologique pourront être utilisés uniquement s'ils sont structurellement différents de la molécule suspecte. Il semblerait qu'il n'y ait pas de lien de toxicité entre les sulfamides antibactériens et les sulfamides hypoglycémiantes et diurétiques. Cependant, si une réaction a été déclenchée avec un sulfamide, il est conseillé de ne pas utiliser les autres sulfamides.

De plus, comme des facteurs génétiques ont été suspectés dans les toxidermies médicamenteuses, le médicament suspect ne devra pas être pris par la famille du patient.

Au terme du diagnostic d'imputabilité, et en cas de réaction grave, l'utilisation ultérieure du médicament suspect sera contre-indiqué par un document écrit remis au patient ou sera indiqué sur le carnet de santé.

Il n'existe cependant pas de statistiques concernant les risques de prise additionnelle du médicament suspect ou sur les possibilités de désensibilisation des patients atteints de SJS ou de TEN.

## CHAPITRE III - COMPARAISON DES CAS CLINIQUES AVEC LES ELEMENTS DE LA LITTERATURE

Bien que le syndrome de Stevens-Johnson soit une maladie rare, quelques cas de réactions au BACTRIM® (sulfaméthoxazole, triméthoprime) ont été répertoriés dans la base nationale de données de Pharmacovigilance de l'AFSSaPS, dans la base en ligne des effets indésirables des médicaments au Canada ainsi que la base de Pharmacovigilance des Pays-Bas.

### 3.1. Données des bases internationales de Pharmacovigilance

Un cas de syndrome de Stevens-Johnson lié à la prise de sulfaméthoxazole-triméthoprime a été répertorié dans la base de données Canadienne pour l'année 2010 [26]. La patiente, âgée de 10 ans, a été hospitalisée pour l'apparition de bulles cutanées avec mise en jeu du pronostic vital. L'évolution a été favorable.

Six cas de syndromes de Stevens-Johnson ont été répertoriés entre 1999 et 2009 sur la base Néerlandaise de Pharmacovigilance [31]. Les patients étaient âgés de 2 à 70 ans. Cinq d'entre eux étaient polymédiqués. L'évolution a été favorable pour cinq patients ; le plus jeune, âgé de 2 ans n'était pas guéri lors de la déclaration.

### 3.2. Données de la base nationale de Pharmacovigilance de l'AFSSaPS

J'ai ciblé mes recherches sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 28 mars 2011 ; avec comme médicament suspecté comme étant inducteur de la maladie, le BACTRIM® (sulfaméthoxazole, triméthoprime), qui est un des médicaments de la classe des sulfamides

antibactériens le plus utilisé. Toutes les formes du BACTRIM® ont été prises en compte : comprimés, solution pour perfusion intraveineuse ainsi que la suspension buvable pédiatrique.

Un grand nombre d'observations a été répertorié sous l'intitulé plus imprécis de « réactions cutanées bulleuses ». Vingt-huit cas ont été signalés et enregistrés dans la base durant cette période sous le terme exact de syndrome de Stevens-Johnson. Après autorisation des différents centres régionaux de pharmacovigilance pour l'utilisation des données, j'ai plus particulièrement étudié onze observations. (Tableau 7)

Parmi ces dernières, les patients impliqués sont sept femmes et quatre hommes, de 22 à 89 ans avec une moyenne d'âge de 64,7 ans.

Sept des patients ont des antécédents médicaux et chirurgicaux importants à type de carcinome, pathologie bronchopulmonaire, cardiopathie arythmique...et/ou un terrain favorisant l'immunodépression ; un des cas est atteint du VIH.

Le délai de survenue de l'effet a été en moyenne de 13,27 jours.

Les onze cas ont été rapportés comme « graves » : huit ont entraîné une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation et trois ont mis en jeu le pronostic vital. La plupart des malades a guéri sans séquelle, deux sont décédés dont un chez qui le décès a été imputé à cette réaction.

Ces onze cas sont représentatifs des données épidémiologiques répertoriées dans les différents ouvrages.

Le délai de survenue du syndrome de Stevens-Johnson après la première prise médicamenteuse est estimé de 7 à 21 jours, ce qui correspond à la moyenne des onze cas présents (13,27 jours).

Les femmes seraient statistiquement plus touchées que les hommes, avec une incidence augmentant avec l'âge. [37]. Les personnes atteintes du VIH auraient une susceptibilité plus importante à développer ce syndrome [49] ; dans ces observations-ci, sur onze patients, un est atteint par le VIH.

Ce syndrome est une toxidermie grave qui est susceptible d'entraîner la mort.



Sexe du patient	Age	Antécédents et Terrain	Délai entre l'apparition des symptômes et la 1 <sup>ère</sup> prise médicamenteuse de BACTRIM®	Symptômes	Traitement suspect	Evolution	Date de survenue
F	89 ans	-dépression -maladie d'Alzheimer -hypertension artérielle	27 jours	-éruption cutanée papuleuse étendue -lésions oculaires -lésions de l'œsophage, vagin, bronches -décollement cutané	-BACTRIM® (I1)(B3) -CIFLOX® (I1)	-décès par complication des lésions	29/02/2008
F	82 ans		9 jours	-érythème des paumes des mains et des plantes des pieds -lésions de l'œsophage -décollement cutané -fièvre	-BACTRIM® (I1)(B3) -FLECAINE® (I1) -STABLON® (I1) - LOVENOX®(I1)	-sujet non encore rétabli (date de dernière information : 08/2009)	05/07/2009
M	79 ans	-insuffisance rénale chronique -fibrillation auriculaire -tumeur de la thyroïde	3 jours	-toxidermie cutanée : dos + jambe gauche	-BACTRIM® (I1)	-décès par altération de l'état général	31/01/2008
M	78 ans	-inflammation rénale chronique -éthylisme chronique -dénutrition sévère	3 jours	-lésions vésiculaires sur fond érythémateux : ventre, tronc, dos -choc fébrile	-BACTRIM (I2)	-guérison sans séquelle	19/02/2005

Sexe du patient	Age	Antécédents et Terrain	Délai entre l'apparition des symptômes et la 1 <sup>ère</sup> prise médicamenteuse de BACTRIM®	Symptômes	Traitement suspect	Evolution	Date de survenue
M	76 ans	-diabète de type II -hypertension artérielle -cancer de la prostate métastatique	15 jours	-lésions bulleuses sur les pieds + membres inférieurs	-BACTRIM®(I1) -LOVENOX® (I1)	-guérison sans séquelle	04/11/2009
F	76 ans	-hypertension artérielle -hyper-cholestérolémie	7 jours	-fièvre -éruption érythémateuse de tronc, dos, membres inférieurs et supérieurs -décollement cutané dos, épaules, cou -lésions croûteuses des lèvres -ulcérations langue et joues -conjonctivite bilatérale -lésions génitales	-BACTRIM® (I2) -INIPOMP® (I2) -SEROPLEX® (I2) -OROKEN® (I2)	-évolution favorable	11/07/2007
F	49 ans	-VIH -cancer du sein	7 jours	-atteinte cutanée des mains, bras, muqueuses	-BACTRIM® (I1) -HERCEPTIN® (I1) -TAXOTERE® (I1)	-guérison sans séquelle	12/12/2008

Sexe du patient	Age	Antécédents et Terrain	Délai entre l'apparition des symptômes et la 1 <sup>ère</sup> prise médicamenteuse de BACTRIM®	Symptômes	Traitement suspect	Evolution	Date de survenue
F	37 ans	-allergie à la pénicilline	7 jours	-lésions maculopapuleuses prurigineuses avec atteinte buccale, oculaire, génitale -extension au niveau des bras, jambes, thorax, visage	-BACTRIM® (I2)	-évolution favorable	24/08/2007
M	35 ans	-hypersensibilité médicamenteuse au BACTRIM®	1 jour (réintroduction du BACTRIM®)	-éruption avec zones de décollement cutané (5 à 10 % de la surface corporelle) -atteinte muqueuses buccale et génitale	-BACTRIM® (I3)	-guérison sans séquelle	23/09/2008
F	22 ans			-fièvre et sinusite -conjonctivite + œdème péri-oculaire -atteinte érosive des muqueuses conjonctivales et buccales	-BACTRIM® (I2)	-guérison sans séquelle	06/05/2009

Tableau 7 Classification des cas cliniques en fonction de l'âge des patients, d'après les informations des CRPV d'Amiens, Bordeaux, Lyon, Paris Saint-Antoine, Paris Saint-Vincent-de-Paul, Rennes, Rouen, Toulouse, Tours.

Nous allons nous intéresser à une observation de 2007 provenant du centre de Pharmacovigilance de Lyon.

### 3.2.1. Description du cas clinique

La patiente, âgée de 89 ans, 65 kg, a été admise au centre hospitalier de Lyon le 4 février 2007 pour suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson au décours d'un traitement par BACTRIM®.

La patiente était atteinte de la maladie d'Alzheimer et ses antécédents personnels étaient :

- un accident ischémique transitoire ;
- une luxation congénitale de la hanche ;
- des épisodes dépressifs ;
- un carcinome du sein gauche ;
- une hystérectomie en novembre 2006.

Son traitement comportait :

- DEPAMIDE® (valpromide) depuis le 16/01/07 ;
- PLAVIX® (clopidogrel) au long cours (antérieur au 11/01/07) ;
- ARIMIDEX® au long cours (antérieur au 08/12/06) ;
- ARICEPT® (donépézil) au long cours (antérieur au 11/01/07) ;
- DEROXAT® (paroxétine) au long cours (antérieur au 11/01/07) ;

-TARDYFERON® (sulfate ferreux) au long cours (antérieur au 11/01/07) ;

-DOLIPRANE® (paracétamol) à la demande.

### Histoire de la maladie

Le 30 janvier 2007, un traitement par BACTRIM® est initié pour enrayer un encombrement bronchique pour lequel un *Staphylococcus aureus* multisensible a été retrouvé.

Le 4 février, soit cinq jours après le début du traitement par BACTRIM®, la patiente présente une éruption cutanée. La patiente est alors mise sous AERIUS®.

Le 6 février, la malade est hospitalisée consécutivement à l'apparition d'une hyperthermie à 39,8°C associée à une dyspnée ainsi qu'à une extension des lésions cutanées. Le traitement par BACTRIM® est alors arrêté et la patiente est mise sous SOLUMEDROL® 60 mg en intraveineuse et PRIMPERAN®.

Les lésions cutanées prennent ensuite la forme de cocardes et s'étendent à l'ensemble du corps avec des lésions bulleuses qui apparaissent le 8 février. L'hyperthermie persiste malgré l'administration d'antipyrétiques.

Le 9 février, les lésions sont étendues à l'ensemble du corps à l'exception du bas des jambes, avec un décollement cutané inférieur à 30 % de la surface corporelle. Il y a également une atteinte des lèvres, de la bouche et des brûlures oculaires.

L'encombrement bronchique est toujours présent sans signe de détresse respiratoire. La radiographie pulmonaire ne met pas en évidence de foyer infectieux.

Les traitements par DEPAMIDE®, ARICEPT®, DEROXAT® et TARDYFERON® sont alors arrêtés.

En ce qui concerne les résultats biologiques, le bilan hépatique est normal.

Les sérologies qui ont été faites sont toutes apparues comme négatives : hépatites, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* et VIH.

L'examen histologique montre une nécrolyse épidermique presque totale associée à un derme papillaire œdémateux modérément inflammatoire.

L'évolution cutanée pour cette patiente a été rapidement favorable ; il y a eu une épidermisation des érosions. Il n'y a pas eu de surinfection locale.

Le 20 février, l'ARICEPT® a pu être réintroduit, de même que le DEROXAT® le 23 février, sans problème particulier.

La guérison a été sans séquelle.

#### Evaluation de l'imputabilité médicamenteuse (Tableau 8)

L'imputabilité médicamenteuse a été évaluée pour chacun des médicaments pris par la patiente :

Médicament	Chronologie	Sémiologie	Bibliographie	Imputabilité	OMS
BACTRIM®	2	2	3	2	Suspect
DEPAMIDE®	2	2	3	2	Suspect
TARDYFERON®	2	2	1	2	Suspect

Tableau 8 Evaluation de l'imputabilité médicamenteuse du cas clinique du centre hospitalier de Lyon

Le PLAVIX®, l'ARIMIDEX® et le DOLIPRANE® ont été admis comme concomitants et non responsables.

L'imputabilité extrinsèque, qui repose sur la bibliographie, est cotée B1 pour le TARDYFERON®, c'est-à-dire que cet effet indésirable (syndrome de Stevens-Johnson) n'est pas publié dans les traités usuels pour ce médicament. (cf chapitre II : 2.4.4.)

En revanche, concernant le BACTRIM® et le DEPAMIDE®, l'effet est connu et bien décrit dans le Vidal® et autres traités ; c'est pourquoi le critère bibliographique de ces deux spécialités est de 3.

L'imputabilité intrinsèque, un peu plus difficile à déterminer, repose sur les critères chronologique et sémiologique.

Le critère sémiologique, résultant de la démarche de diagnostic différentiel et de l'évaluation de différents facteurs pouvant influencer cette cotation (résultats biologiques, histologiques...), a été évalué à 2 pour chacun des trois médicaments ; soit un résultat « plausible ».

Le score chronologique prend en compte le délai entre la prise du médicament et la survenue des symptômes ainsi que l'évolution après l'arrêt de la thérapeutique estimée suspecte.

Le TARDYFERON® était pris par la patiente au long cours ; son introduction était antérieure au 11 janvier 2007. La date exacte de la première prise n'étant pas précisément indiquée, le délai de survenue est donc difficile à déterminer. L'évolution a été favorable après l'arrêt de la thérapeutique.

Le délai de survenue du syndrome a été de 2 semaines après la première prise de DEPAMIDE®. L'évolution clinique de la patiente a également été favorable après son arrêt.

La patiente a été mise sous BACTRIM® le 30 janvier 2007 ; 6 jours après, les signes du syndrome de Stevens-Johnson étaient installés. Les lésions cutanées n'ont toutefois pas régressé après l'arrêt du BACTRIM®.

Ces deux derniers délais de survenue sont caractéristiques de cette pathologie ; la chronologie a été évaluée comme plausible.

L'imputabilité intrinsèque a été calculée et évaluée comme « plausible », soit I2. Les trois médicaments sont considérés comme « suspects ». (Tableau 9)

Il est effectivement difficile d'incriminer spécifiquement le BACTRIM® dans la mesure où il existe une administration simultanée de TARDYFERON® et de DEPAMIDE®. C'est pourquoi on parle de « suspicion ».

<b>Calcul de l'imputabilité intrinsèque du BACTRIM®</b>			
<b>par combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) [38]</b>			
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I2	I2	I3
C3	I3	I3	I4
I0 : exclu, I1 : douteux, I2 : plausible, I3 : vraisemblable, I4 : très vraisemblable			

Tableau 9 Calcul de l'imputabilité intrinsèque du cas clinique du centre hospitalier de Lyon

### 3.2.2. Comparaison du cas clinique et des éléments de la littérature

- Tableau clinique

En accord avec la littérature, la patiente présentait une association de symptômes tels qu'une hyperthermie, des nausées et une dyspnée précédant l'extension des lésions cutanées.

Les muqueuses sont également atteintes notamment les lèvres et la bouche. Une atteinte oculaire est présente comme chez les deux tiers des patients. L'apparition de ces signes muqueux se fait conjointement à celle des signes cutanés.



Les lésions cutanées sont en cocarde, caractéristique de cette pathologie. L'éruption s'étend rapidement à l'ensemble du corps, comme chez la plupart des malades atteints du syndrome de Stevens-Johnson. Le bas des jambes n'est, quant à lui, pas touché.

Des lésions bulleuses apparaissent quatre jours après le début de l'éruption ; les zones de décollement sont inférieures à 30 % de la surface corporelle, ce qui exclut un syndrome de Lyell.

Il n'y a pas eu d'atteinte viscérale, ce qui est un facteur de bon pronostic. L'atteinte pulmonaire n'a pas été confirmée par la radiographie. Il n'y a pas eu non plus d'atteinte hépatique.

L'examen histologique est en accord avec la littérature ; une nécrose presque totale de l'épiderme a été décrite. En revanche, le derme chez cette patiente était œdémateux et modérément inflammatoire alors qu'il est en général peu altéré.

- Prise en charge

La prise en charge de la patiente a été rapide :

-un anti-histaminique anti-H<sub>1</sub> (AERIUS®, desloratadine) a été utilisé dès l'apparition des signes cutanés ;

-elle a été hospitalisée dès l'apparition de l'hyperthermie qui a été traitée par des antipyrétiques ;

-le BACTRIM®, thérapeutique suspecte, a été arrêtée ;

-un traitement intraveineux par corticoïde a été instauré (SOLUMEDROL® 60 mg, méthylprednisolone) même si leur utilisation est actuellement controversée.

-les nausées et vomissements ont été traités par PRIMPERAN®, métoclopramide.

La patiente n'a pas eu de complication, son pronostic vital n'a pas été mis en jeu.

## CHAPITRE IV- DECLARATION A LA PHARMACOVIGILANCE

L'article R. 5144-19 du décret n° 95-278 du 13 mars 1995 précise le rôle des professionnels de santé :

*« 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 prescrit, 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 [...] qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au Centre Régional de Pharmacovigilance [...]. » [16]*

La déclaration aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) est une obligation pour les prescripteurs mais aussi pour les pharmaciens ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu survenu après la prise d'un ou plusieurs médicaments. Les différentes déclarations, après étude dans les CRPV, sont transmises à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS).

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. (Figures 18 et 19). La déclaration peut également se faire par internet sur le site de l'AFSSaPS. (Figure 20)

Ces déclarations contribuent à approfondir la connaissance des médicaments et permettent une meilleure utilisation de ceux-ci dans l'intérêt des patients, grâce à l'évaluation du rapport bénéfices/risques.

**Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges**  
Fiche de signalement d'effet indésirable médicamenteux

**Nom et adresse du Praticien**

**Date :**

**Malade NOM :** ..... **Prénom :** ..... **Profession :** .....

**Adresse :** ..... **Code postal :** .....

**Date de naissance ou âge** ..... **Sexe :** ..... **Poids :** ..... } **ou Morphologie :** .....  
**Taille :** ..... }

**Antécédents :** .....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Terrain :** .....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Grossesse :** non  oui  **Manifestation antérieure similaire liée à la même thérapeutique**

Médicament(s) suspect(s)	Voie	Dates	Posologie	Indication
		Début.....		
		Fin.....		
		Début.....		
		Fin.....		
		Début.....		
		Fin.....		
		Début.....		
		Fin.....		
		Début.....		
		Fin.....		
		Début.....		
		Fin.....		

**Autres médicaments de responsabilité moindre :** .....

Figure 18 Fiche de déclaration d'effet indésirable médicamenteux

### **Détails sur l'effet indésirable**

*(Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, de même que les antécédents ou la récurrence de troubles analogues coïncidant ou non avec la prise d'un ou plusieurs de ces médicaments)*

### **Etiologies non médicamenteuses éliminées**

*(Indiquer éventuellement l'avis de spécialistes ou les résultats d'examens complémentaires)*

Fiche à retourner au Centre Régional de Pharmacovigilance  
Hôpital Dupuytren  
87042 LIMOGES Cedex

Téléphone : 05-55-05-67-43  
Télécopie : 05-55-05-62-98

Figure 19 Verso de la fiche de déclaration d'effet indésirable médicamenteux

## DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1



PHARMACOVIGILANCE

*Art. L. 805-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique*

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
Centre de Pharmacovigilance :

<p><b>Patient traité</b></p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>Date de naissance <input type="text"/></p> <p>ou</p> <p>Age <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/></p> <p>Taille <input type="text"/></p>	<p>S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse.</p> <p><input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3</p>	<p>Cachet du Praticien déclarant</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>du Médecin désigné par le patient</p>
<p>Antécédents / Facteurs favorisants :</p>			

**Produits**

1	Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
2						
3						
4						
5						
6						

<p>Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>	<p>Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>
<p>Départion de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>	<p>Réapparition de la réaction après réintroduction ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>
<p>En cas d'administration de : <b>médicament dérivé du sang</b> <span style="float: right;">▶ indiquer son N° <input type="text"/></span></p>	
<p>Nom du prescripteur</p>	<p>Numéro de lot du produit</p>
<p>Service hospitalier dans lequel le produit a été administré</p>	<p>Pharmacie qui a délivré le produit</p>
<p>En cas d'administration de : <b>produits sanguins labiles</b> <span style="float: right;">▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot</span></p>	

<p><b>Effet</b></p> <p>Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date de survenue <input type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : utiliser le cadre AU VERSO</p>	<p><b>Gravité</b></p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p>	<p><b>Evolution</b></p> <p><input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
---	--	--

Figure 20 Déclaration d'effet indésirable par internet sur le site de l'AFSSaPS [3]

## CHAPITRE V - AUTRES REACTIONS CUTANEEES GRAVES AUX MEDICAMENTS

La iatrogénie médicamenteuse est par sa fréquence et sa sévérité potentielle un problème de santé publique. (Tableau 10)

Environ 5% des patients qui reçoivent un traitement médicamenteux présentent une réaction à un médicament. [61]

Environ 10% des patients hospitalisés souffriraient d'un effet indésirable médicamenteux. [9]. Parmi ces effets, les réactions cutanées sont les plus fréquentes. En effet, les médicaments utilisés par voie interne (entérale, intra-veineuse, intramusculaire ou sous-cutanée) et par voie locale cutanée et/ou muqueuse peuvent être responsables de nombreux types de réactions cutanées chez l'adulte et chez l'enfant.

Certaines de ces réactions sont sévères et associées à une morbidité et une mortalité significative. Il a été estimé qu'un patient sur mille présentait une réaction cutanée potentiellement fatale, secondaire à une prise médicamenteuse. [61]

De nombreux médicaments d'usage courant peuvent induire des toxidermies graves. Certains critères cliniques et biologiques peuvent présumer de la gravité de la réaction cutanée.

Nous allons nous intéresser dans cette partie uniquement aux réactions cutanées graves aux médicaments.

Parmi ces réactions cutanées sévères, outre les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, on retrouve également le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS Syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), la Pustulose Aiguë Exanthématique Généralisée (P.E.A.G.) ainsi que l'œdème de Quincke et le choc anaphylactique.

### 5.1. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (figure 21)

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse également appelé DRESS Syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est une réaction due à un médicament qui est grave et potentiellement fatale.

La physiopathologie de ce syndrome est encore mal connue et semble être multifactorielle. Plusieurs hypothèses ont été avancées.

Des phénomènes immunologiques pourraient être à l'origine de ce syndrome car il existe en effet un délai de deux à quatre semaines entre l'exposition initiale au médicament et l'apparition des premiers symptômes. Lors d'une réintroduction, les symptômes réapparaissent en quelques heures ; il n'existe alors plus de délai.

Il existerait une prédisposition génétique chez certaines personnes chez qui il y aurait une anomalie des systèmes de détoxification des métabolites réactifs des médicaments. Cette prédisposition individuelle à ce syndrome impliquerait plusieurs systèmes enzymatiques. Il a été démontré que chez les sujets de type acétyleur lent, les lymphocytes seraient plus sensibles à l'hydroxylamine, ce dernier étant le métabolite toxique des sulfamides. [61]

Plusieurs médicaments peuvent être responsables de la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité ; les principaux médicaments incriminés sont les sulfamides antibactériens et les anticonvulsivants aromatiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), mais aussi l'aténolol, le captopril, le diltiazem et la minocycline. Un syndrome d'hypersensibilité au ZYLORIC® (allopurinol) a été diagnostiqué au service de Dermatologie au C.H.R.U. de Limoges en 2009.

Des réactions virales ont également été décrites en association au DRESS Syndrome pour le groupe Herpès virus : HHV6, HHV7, HHV8, Epstein-Barr virus et Herpes simplex virus types 1 et 2. Ce syndrome peut survenir en association à une réactivation virale suite à

une prise médicamenteuse « déclencheuse ». Un cas a été rapporté suite à la prise de phénylbutazone. [2]

Cette pathologie associe à la fois des signes cutanéomuqueux et des signes systémiques. Elle se manifeste par une réaction cutanée sévère associée à une hyperthermie et à une atteinte multiviscérale (adénopathie, hépatite, néphrite, pneumopathie interstitielle...) ainsi qu'à des anomalies hématologiques (hyperéosinophilie élevée...). Chaque symptôme est variable d'un individu à un autre dans son apparition et dans son expression, mais l'atteinte viscérale sévère reste la principale cause de mortalité. Celle-ci est estimée à environ 10%. [29]



Figure 21 DRESS syndrome avec atteinte buccale (Service de dermatologie du CHRU de Limoges - 2009)

## 5.2. La Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (P.E.A.G.) (figure 22)

La Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (P.E.A.G) est une réaction cutanée qui est dans 90% des cas d'origine médicamenteuse. [11] Les autres causes sont les infections aiguës à entérovirus.

Le délai d'apparition de l'éruption est court ; elle survient généralement 24 à 72 heures après la prise du médicament causal. Dans de rares cas, ce délai peut être prolongé jusqu'à trois semaines.



De nombreux médicaments systémiques sont responsables de cette P.E.A.G. Les médicaments les plus souvent en cause sont les antibiotiques avec les sulfamides antibactériens, les macrolides (principalement la pristinamycine), les bêta-lactamines (surtout l'amoxicilline) et les fluoroquinolones.

Exceptionnellement, des topiques peuvent être incriminés : le mercure provenant de préparations antiparasitaires ou d'antiseptiques, a été cité comme pouvant induire cette pathologie. D'autres topiques tels que la bétaméthasone et le benzoate de benzyle ont été rapportés au centre de pharmacovigilance. Plus récemment, BELTRAN C. et son équipe ont décrit un cas de P.E.A.G. survenu après application du baume ALGIPAN® (méphénésine). [11]

Cliniquement, il s'agit d'une éruption constituée de grandes nappes érythémateuses parsemées de pustules non folliculaires stériles débutant au niveau de la face ou des plis puis s'étendant à l'ensemble du corps en quelques heures. Ces lésions sont associées à une fièvre supérieure à 38,5°C. Une atteinte muqueuse est possible, notamment une atteinte buccale.

Biologiquement on observe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et parfois une éosinophilie.



**Figure 22** Cas d'une P.E.A.G (Hôpital Henri Mondor, 2009)

La pustulose exanthématique aiguë généralisée est d'évolution aiguë mais régresse généralement après le retrait du médicament en cause et avec l'aide d'un traitement symptomatique. [5]

### 5.3. Anaphylaxie et œdème de Quincke (figure 23)

L'anaphylaxie est une réaction immunologique aiguë de type I (classification de Gell et Coombs) pouvant menacer le pronostic vital. Deux mécanismes de survenue sont possibles :

- Un mécanisme d'hypersensibilité immédiate médiée par les immunoglobulines (Ig) E spécifiques anti-médicaments : réaction anaphylactique

Il existe un risque élevé de récurrence à la même molécule ou à des produits de formules chimiques très proches ; donc en l'absence d'investigations complémentaires, la réintroduction des médicaments suspects est contre-indiquée. Une réintroduction de la même molécule induirait une libération plus importante d'histamine qui pourrait déclencher un choc anaphylactique potentiellement fatal.

La recherche de ces Ig E est possible pour certains médicaments tels que les antibiotiques (en particulier bêta-lactamines et sulfamides), les insulines, les vaccins et les curares, par des tests cutanés *prick tests* et intradermoréactions, réalisés dans des centres spécialisés.

Des étiologies non médicamenteuses peuvent également déclencher ce type de réaction, notamment les allergies alimentaires (arachide, noix, poissons, œufs), les piqûres d'hyménoptères (guêpes, abeilles) ainsi que le latex.

- Une activation pharmacologique des médiateurs de l'inflammation : réaction anaphylactoïde

Il existe un risque de récurrence avec l'ensemble des produits de même effet pharmacologique, même s'ils ont des formules chimiques différentes.

L'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de certains sujets peut récidiver quelque soit la classe d'AINS utilisés.

Certaines personnes développent des œdèmes de Quincke dans les mois suivant la mise en route d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. La réintroduction de ces deux classes d'antihypertenseurs est alors contre-indiquée. [13]

Les produits de contraste iodés hyperosmolaires peuvent également entraîner ce type de réaction.

L'anaphylaxie est une réaction systémique inflammatoire aiguë dont les signes cliniques apparaissent dans les minutes suivant le contact avec le médicament. Les signes et leur intensité varient selon les patients.

Cliniquement, on observe des signes cutanéomuqueux (urticaire, prurit, flush...) en association avec des signes cardiovasculaires (pouvant aller jusqu'au collapsus), respiratoires et gastro-intestinaux.



Figure 23 Manifestations cliniques de l'œdème de Quincke (CHU de Rouen) [17]

Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes imposent un traitement en urgence.

Aspect clinique	Part des causes médicamenteuses	Délai caractéristique	Risque vital	Médicaments inducteurs
<b>FORMES BENIGNES</b>				
Éruption érythémateuse (maculo-papuleuse)	Enfant : 10–20 %	4–15 jours	0	β-lactamines, sulfamides, antituberculeux, anticomitiaux
	Adulte : 50–70 %			
Urticaire	<10 %	<2h	0	Pénicillines, produits de contraste iodé, IEC, AINS
Photosensibilité	Majoritaire (?)	Tous délais pour médicament quelques heures à jours après exposition solaire	<1 %	Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine

<b>FORMES GRAVES</b>				
<b>Anaphylaxie</b>	30 %	Minutes, heures	5 %	Curarisants, pénicilline
<b>Éruptions pustuleuses (P.E.A.G.)</b>	70–90 %	<4 jours	2–5 %	Aminopénicillines, pristinamycine, diltiazem
<b>« Syndrome d’hypersensibilité »</b>	70–90 %	2–6 semaines	5–10 %	Anticomitiaux, sulfamides, IEC, minocycline, allopurinol
<b>Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell-NET</b>	70–90 %	7–21 jours	20– 25 %	Sulfamides AB, anticomitiaux, AINS, allopurinol, névirapine

Tableau 10 Principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital et principaux médicaments inducteurs [13]

## CONCLUSION

La diversification des médicaments systémiques utilisés actuellement aboutit à l'apparition et à l'augmentation de fréquence de toxidermies médicamenteuses, qui étaient moins répandues quelques années auparavant. Ces toxidermies constituent actuellement un problème de santé publique ; avec mise en jeu du pronostic vital du patient pour les réactions cutanées les plus graves.

Bien que moins employés en thérapeutique de nos jours, les sulfamides antibactériens sont de grands pourvoyeurs de réactions indésirables et notamment de lésions cutanéomuqueuses graves tels qu'un syndrome de Stevens-Johnson. C'est pourquoi la mise en place d'un traitement par cette classe de médicaments nécessite d'évaluer le rapport bénéfice/risque en fonction de chaque patient.

Même si le syndrome de Stevens-Johnson est une réaction rare, elle peut être potentiellement fatale, autant pour un individu immunodéprimé que pour une personne en bonne santé. Elle se caractérise par la destruction de la couche superficielle de l'épiderme et des muqueuses, induisant l'apparition de lésions bulleuses et nécrotiques sur l'épithélium. Des mécanismes immunopathologiques seraient en cause dans la survenue de ces lésions.

Le diagnostic, essentiellement clinique, est primordial et la recherche étiologique est indispensable à la mise en place du traitement. La recherche du médicament suspect, par la démarche d'évaluation de l'imputabilité médicamenteuse constitue une part importante du diagnostic.

La prise en charge doit être réalisée le plus rapidement possible avec éviction du médicament suspect en premier lieu et administration d'un traitement spécifique.

Trop rares pour être détectées lors des essais précédant l'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament, ces toxidermies graves doivent être notifiées par les professionnels de santé aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance pour permettre d'améliorer les connaissances sur le médicament et afin d'en assurer le suivi.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ABE R., SHIMIZU T., SHIBAKI A. [et al.]. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas Ligand*. American Journal of Clinical Pathology, 2003, vol.162. P. 1515-1520.
2. ACHARKI M., PONSSODA P., VEYRAC M. [et al.]. *Ictère fébrile révélant un DRESS syndrome avec réaction virale à Herpes simplex 1 et 2*. Endoscopica, 2004, vol. 34, n°3.
3. AFSSaPS. *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé* [en ligne]. Saint-Denis : AFSSaPS, 1999. Disponible sur : <<http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Declaration-des-effets-indesirables/>> (consulté le 28.08.10)
4. ASSAAD.D. *Toxic epidermal necrolysis in Stevens-Johnson syndrome*. CMA Journal, 1978, vol. 118. P. 154-156.
5. ASSISTANCE PUBLIQUE, HOPITAUX DE PARIS. *Dermatoses bulleuses toxiques et auto-immunes* [en ligne]. Créteil : Hôpital Henri Mondor, 2009. Disponible sur : <<http://dermatosebulleuse.fr/>>. (consulté le 13.02.11)
6. BARBAUD A. *Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompétent* [en ligne]. Nancy : Elsevier, 2004. Disponible sur : <<http://www.sciencedirect.com/>> (consulté le 24.03.10)
7. BASTUJI-GARIN S., FOUCHARD N., ROUJEAU J.C. [et al.]. *SCORTEN : a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis* [en ligne]. Créteil : PubMed, 2000. Disponible sur : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10951229>> (consulté le 16.09.10)
8. BASTUJI-GARIN S., RZANI B., STERN R.S. [et al.]. *Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme*. Archives of Dermatology, 1993, vol. 129, n°1. P 92-96.
9. BEDANE C., AMBLARD P., BAZEX J. [et al.]. *Dermatologie*. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 2003. 373 p.

10. BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J., LAGIER G. *Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments*. *Thérapie*, 1985, vol. 40. P. 111-118.
11. BELTRAN C., VERGIER B., BEYLOT C. [et al.]. *Pustulose exanthématique aiguë généralisée induite par l'application d'ALGIPAN®*. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2009, vol. 136. P. 702-709.
12. BENHAM D. *Sulfathiazole* [en ligne]. *Pharmaceutical Analysis*. Disponible sur : <[http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/usp28nf23s0\\_m79470.htm](http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/usp28nf23s0_m79470.htm)> (consulté le 8.01.11)
13. BONNETBLANC J.M. Iatrogénie. *Diagnostic et prévention. Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses*. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2008, vol. 135, n°11. P. 163-169.
14. BOTTO J.M. *Biologie et recherche* [en ligne]. Paris : 123bio.net, 2008. Disponible sur : <<http://www.123bio.net/>>. (Consulté le 09.01.11)
15. CHOURASIA M.K., JAIN S.K. *Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems*. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2003, vol.6. P33-66.
16. CHU DE ROUEN. *CISMeF : catalogue et Index des sites médicaux francophones* [en ligne]. Rouen : CHU de Rouen, 1995. Disponible sur : <<http://www3.chu-rouen.fr/>> (consulté le 22.09.10)
17. CHU DE ROUEN. *Toxidermies ou réactions médicamenteuses graves* [en ligne]. Rouen : CHU de Rouen, 2009. Disponible sur : <[http://www3.chu-rouen.fr/Internet/professionnelSante/infos\\_medicales/toxidermie/](http://www3.chu-rouen.fr/Internet/professionnelSante/infos_medicales/toxidermie/)>. (Consulté le 22.02.11)
18. CHUNG W.H., HUNG S.I., HONG H.S. [et al.]. *A marker for Stevens-Johnson syndrome*. *Nature*, 2004 vol. 428. P. 86.
19. DERMIS. *Dermatology information system : Stevens-Johnson syndrome* [en ligne]. University of Erlangen, 2009. Disponible sur : <<http://hardinmd.lib.uiowa.edu/dermpictures.html>>. (Consulté le 14.02.11)



20. DHANANI A., KREFT-JAIS C. *Pharmacovigilance : n'hésitez pas !*. La Revue du Praticien, 2004, tome 18, N°666-667. P. 1189-1193.
21. ELIASZEWICZ M., FLAHAULT A., ROUJEAU J.C. [et al.]. *Prospective evaluation of risks factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with Aids*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2002, vol. 47. P.40-46.
22. FAURE S. *Les sulfamides antibactériens*. Actualités Pharmaceutiques, 2009, numéro 481. P. 45-48.
23. FRENCH L. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome : our current understanding*. Allergology International, 2006, vol. 55, n°1. P. 9-16.
24. FRENCH L., TRENT J., KERDEL F. *Use of intraveinuous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome : our current understanding*. International Immunopharmacology, 2006, vol.6. P 543-549.
25. HASHEM Hanaa. *Concepts in drug metabolism* [en ligne]. Cairo University : Department of pharmaceutical chemistry, 2008. Disponible sur : <<http://emetabolism.blogspot.com/2008>>. (Consulté le 04.01.11)
26. HEALTH CANADA. *Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database* [en ligne]. Ottawa : Health Canada, 2010. Disponible sur : <<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/databasdon/index-eng.php>>. (consulté le 29.03.11)
27. HUANG S. [et al.] *AQUACEL Ag ® in the treatment of toxic epidermal necrolysis*. Burns, 2008, vol. 34. P. 33-40.
28. KOO A.K.M., FOO C.L. *Toxic epidermal necrolysis in a burns centre: A 6-year review*. Burns, 1996, vol. 22. P. 275-278.
29. LACHGAR T., TOUIL Y. *Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome au phenobarbital*. Allergie et Immunologie, 2001, vol. 33, n°4. P. 173-175.
30. LAGUNA C., MARTIN B., TORRIJOS A. [et al.]. *Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica : experiencia clínica y revisión de la literatura especializada*. Actas Dermosifiliograficas, 2006, vol. 97. P. 177-185.

31. LAREB. *Netherlands Pharmacovigilance Centre* [en ligne]. Hertogenbosch : Netherlands Pharmacovigilance Centre, 1991. Disponible sur : <<http://www.lareb.nl>>. (consulté le 29.03.11)
32. LAVOISIER. *Information hospitalière* [en ligne]. Paris : Lavoisier, 2004. Disponible sur : <<http://www.informationhospitaliere.com>>. (Consulté le 09.01.11)
33. LETKO E., PAPALIODIS D.N., DAOUD Y.J. [et al.]. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : a review of the literature*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2005, vol. 94, n°4. P. 419-436.
34. LISSIA M., MULAS P., BULLA A. [et al.]. *Toxic epidermal necrolysis* [en ligne]. Italie : Elsevier, 2009. Disponible sur : <[www.elsevier.com/locate/burns](http://www.elsevier.com/locate/burns)> (consulté le 3.06.10)
35. METRY D.W., JUNG P., LEVY M.L. *Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : seven cases and review of literature*. *Pediatrics*, 2003, vol. 112. P. 1430-1436.
36. MOULIN M., COQUEREL A. *Pharmacologie*. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 2002. 845 p.
37. MYERS M., JICK H. *Hospitalization for serious blood and skin disorders following co-trimoxazole*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1997, vol. 43. P. 649-651.
38. NOUAILLE Y., MERLE L., LAROCHE M.L. [et al.]. *La pharmacovigilance*. *Actualités Pharmaceutiques*, 2002, N° 414. P. 28-40.
39. PATRICK Graham L. *Chimie Pharmaceutique*. Deuxième édition. Bruxelles : De Boeck, 2003. 629 p.
40. REVIS D. *Erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome)* [en ligne]. USA : University of Florida College of Medicine, 2009. Disponible sur : <<http://emedicine.medscape.com>>. (consulté le 16.01.11)
41. RHODES L., HASHIM I., FRIEDMANN P. [et al.]. *Blister fluid cytokines in cutaneous inflammatory bullous disorders*. *Acta Dermato-Venereologica*, 1999, vol. 79, n°4. P. 288-290.

42. RICHARD D., AUGER G. *Sulfamides antibactériens et diaminopyrimidines*. In *Infectiologie*. Rueil-Malmaison : Le Moniteur (internat), 2007. P. 846-853.
43. RIJAL A., AGRAWAL S. *Outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis treated with corticosteroids*. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2009, vol. 75. P. 613-614.
44. ROBERT E., KALB M.D., MARC E. [et al.]. *Stevens-Johnson syndrome due to Mycoplasma pneumoniae in an adult*. *The American Journal of Medicine*, 1985, vol. 79. P. 541-544.
45. ROUJEAU J.C. *La revue du praticien : syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson* [en ligne]. Créteil : Orphanet, 2007. Disponible sur : <[www.orpha.net/patho/Pro/fr](http://www.orpha.net/patho/Pro/fr)> (consulté le 14.07.10)
46. ROUJEAU J.C. *Pharmacogénétique des réactions médicamenteuses cutanées graves*. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2003, vol.43. P. 211-215.
47. ROUJEAU J.C. *Treatment of severe drug reactions : Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis* [en ligne]. Créteil : *Dermatology Online Journal*, 2002. Disponible sur : <<http://dermatology.cdlib.org/>> (consulté le 20.09.10)
48. ROUJEAU J.C., GELARD K., BENSUSSAN A. *Nécrolyse épidermique, mécanisme de l'apoptose des kératinocytes*. *Médecine. Sciences*, 2006, vol. 22. P. 188-191.
49. ROUJEAU J.C., KELLY J.P., NALDI L. [et al.]. *Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis*. *New England Journal of Medicine*, 1995, vol. 333. P.1600.
50. ROUJEAU J.C., KELLY J.P., NALDI L.[et al.]. *Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis*. *New England Journal of Medicine*, 1995, vol. 333. P. 1600-1607.
51. SAURAT J-H., GROSSHANS E., LAUGIER P. [et al.]. *Réactions cutanées aux médicaments*. In *Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles*. Paris : Masson, 2004. P. 385-392.

52. SAURAT J-H., GROSSHANS E., LAUGIER P. [et al.]. *Réactions cutanées aux médicaments. In Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* Paris : Masson, 2004. P. 320-321.
53. SCHWARTZ M. *The Institut Pasteur : 120 years of research in microbiology.* Research in Microbiology, 2008, vol. 159. P. 9.
54. SHOSS R.G. [et al.]. *Toxic epidermal necrolysis following measles vaccination.* Archives of Dermatology, 1974, vol. 110. P. 766.
55. TEO L., TAY Y., LIU T. [et al.]. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options.* Singapore Medecine Journal, 2009, vol. 50. P. 29-33.
56. UNIVERSIDAD JUVERIANA. *Clase de: "Fluoroquinolonas, Sulfonamidas, Trimetoprim y Antisépticos Urinarios* [en ligne]. Colombia : Departamento de Ciencias Fisiológicas, 1997. Disponible sur : <<http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/>>. (consulté le 2.10.10)
57. UNIVERSITY OF MICHIGAN. *The eyes have it* [en ligne]. University of Michigan, 2009. Disponible sur : < <http://www.kellogg.umich.edu/theeyeshaveit/index.html>>. (Consulté le 14.02.11)
58. US PHARMACOPEIA. *Sulfadiazine* [en ligne]. US Pharmacopeia, 2008. Disponible sur : < <http://www.pharmacopeia.cn>> (consulté le 08.01.11)
59. VIARD I., WEHRLI P., BULLANI R. [et al.]. *Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin.* Science, 1998, vol. 282. P. 490-493.
60. WANAT K., ANADKAT M. [et al.]. *Seasonal variation of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with trimethoprim-sulfamethoxazole.* Journal of The American Academy of Dermatology, 2009, vol. 60, n°4. P. 589-594.
61. WOLKENSTEIN P., REVUZ J. *Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and prevention.* Drug Safety, 1995, vol. 13, n°1. P. 56-68.

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 Métabolisme du PRONTOSIL® (page 15)
- Figure 2 Structure de l'acide para-aminobenzoïque (page 16)
- Figure 3 Structure générale des sulfamides (page 16)
- Figure 4 Structure du sulfathiazole (page 18)
- Figure 5 Structure de la sulfadiazine (page 18)
- Figure 6 Hydrolyse de la sulfasalazine en acide 5-amino-salicylique et en sulfapyridine (page 22)
- Figure 7 Structure de la sulfadiazine (page 22)
- Figure 8 Structure de base des diaminopyridines (page 24)
- Figure 9 Structure du triméthoprim (page 25)
- Figure 10 Mécanisme d'action des sulfamides antibactériens (page 27)
- Figure 11 Spectre des réactions secondaires à la prise de médicaments en fonction du pourcentage de décollement cutané et de la mortalité (page 34)
- Figure 12 Mécanisme possible de l'apoptose des kératinocytes médiée par Fas et Fas-L (page 42)
- Figure 13 Atteinte des lèvres (Service de dermatologie du CHRU de Limoges - 2009) (page 45)
- Figure 14 Conjonctivite lors du Syndrome de Stevens-Johnson (page 46)
- Figure 15 Syndrome de Stevens-Johnson : atteinte des paumes des mains (page 47)
- Figure 16 Syndrome de Lyell : atteinte du tronc et du bras (Service de dermatologie du CHRU de Limoges - 2009) (page 48)
- Figure 17 Signe de Nikolsky (page 48)
- Figure 18 Fiche de déclaration d'effet indésirable médicamenteux (page 81)
- Figure 19 Verso de la fiche de déclaration d'effet indésirable médicamenteux (page 82)
- Figure 20 Déclaration d'effet indésirable par internet sur le site de l'AFSSaPS (page 83)
- Figure 21 DRESS syndrome avec atteinte buccale (Service de dermatologie du CHRU de Limoges - 2009) (page 86)
- Figure 22 Cas d'une P.E.A.G (Hôpital Henri Mondor, 2009) (page 87)
- Figure 23 Manifestations cliniques de l'œdème de Quincke (CHU de Rouen) (page 90)

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 Classification des sulfamides en fonction de leur demi-vie plasmatique (*page 17*)
- Tableau 2 Les médicaments à « haut risque » de syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (*pages 36 à 37*)
- Tableau 3 Etablissement du score chronologique (*page 53*)
- Tableau 4 Calcul du score sémiologique (*page 54*)
- Tableau 5 Calcul de l'imputabilité intrinsèque (*page 55*)
- Tableau 6 Le SCORTEN (*page 59*)
- Tableau 7 Classification des cas cliniques en fonction de l'âge des patients, d'après les informations des CRPV d'Amiens, Bordeaux, Lyon, Paris Saint-Antoine, Paris Saint-Vincent-de-Paul, Rennes, Rouen, Toulouse, Tours (*pages 71 à 73*)
- Tableau 8 Evaluation de l'imputabilité médicamenteuse du cas clinique du centre hospitalier Lyon (*page 76*)
- Tableau 9 Calcul de l'imputabilité intrinsèque du cas clinique du centre hospitalier de Lyon (*page 78*)
- Tableau 10 Principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital et principaux médicaments inducteurs (*pages 90 à 91*)

## TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE *pages 7 à 10*

LISTE DES ABREVIATIONS *page 11*

INTRODUCTION *pages 12 à 13*

CHAPITRE I- LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS *pages 14 à 30*

1.1. Historique *pages 14 à 16*

1.2. Relations structure-activité *pages 16 à 18*

1.3. Pharmacocinétique *pages 18 à 19*

1.4. Spectre d'activité *pages 19 à 20*

1.5. Indications thérapeutiques *pages 20 à 24*

1.5.1. Sulfamides à usage local *pages 21 à 22*

1.5.2. Sulfamides à usage systémique *pages 22 à 24*

1.6. Les 2,4-diaminopyridines *pages 24 à 25*

1.7. Mode d'action *pages 25 à 27*

1.8. Contre-indications *page 28*

1.9. Effets indésirables *pages 29 à 30*

## CHAPITRE II- LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON *pages 31 à 68*

2.1. Historique *pages 31 à 34*

2.2. Epidémiologie *pages 34 à 35*

2.3. Etiologie *pages 35 à 38*

2.4. Mécanisme de survenue *pages 38 à 44*

2.5. Critères diagnostiques *pages 44 à 57*

2.5.1. Clinique *pages 44 à 49*

2.5.1.1. Etat général *pages 44 à 45*

2.5.1.2. Signes muqueux *pages 45 à 46*

2.5.1.3. Signes cutanés *pages 46 à 48*

2.5.1.4. Atteintes viscérales *page 49*

2.5.2. Histologie *pages 49 à 50*

2.5.3. Diagnostic différentiel *page 50*

2.5.4. Critères d'imputabilité médicamenteuse *pages 51 à 57*

2.5.4.1. L'imputabilité intrinsèque *pages 51 à 55*

2.5.4.1.1. Le critère chronologique et évolutif *pages 52 à 53*

2.5.4.1.2. Le critère séméiologique *pages 53 à 55*

2.5.4.2. Imputabilité extrinsèque *pages 55 à 56*

2.5.4.3. Explication du mécanisme *pages 56 à 57*

2.6. Complications et évolution *pages 57 à 58*

2.7. Pronostic *pages 58 à 59*



2.8. Traitement *pages 60 à 67*

2.8.1. Mesures générales *pages 60 à 61*

2.8.2. Traitement systémique *pages 61 à 62*

2.8.3. Traitement topique *pages 63 à 64*

2.8.4. Traitement spécifique *pages 64 à 67*

2.8.4.1. Corticoïdes *page 64*

2.8.4.2. Immunoglobulines intraveineuses *page 65*

2.8.4.3. Agents immunomodulateurs *pages 66 à 67*

2.8.4.3.1. Plasmaphérèse *page 66*

2.8.4.3.2. Cyclophosphamide et ciclosporine *pages 66 à 67*

2.8.4.3.3. Anti Tumor Necrosis Factor-alpha *page 67*

2.9. Prévention des récives *page 68*

CHAPITRE III - COMPARAISON DES CAS CLINIQUES AVEC LES ELEMENTS DE LA LITTERATURE *pages 69 à 79*

3.1. Données des bases internationales de Pharmacovigilance *page 69*

3.2. Données de la base nationale de Pharmacovigilance de l'AFSSaPS *pages 69 à 79*

3.2.1. Description du cas clinique *pages 74 à 78*

3.2.2. Comparaison du cas clinique et des éléments de la littérature *pages 78 à*

CHAPITRE IV- DECLARATION A LA PHARMACOVIGILANCE *pages 80 à 83*

CHAPITRE V - AUTRES REACTIONS CUTANEEES GRAVES AUX MEDICAMENTS

*pages 84 à 91*

5.1. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse *pages 85 à 86*

5.2. La pustulose exanthématique aiguë généralisée *pages 86 à 88*

5.3. Anaphylaxie et œdème de Quincke *pages 88 à 91*

CONCLUSION *page 92*

BIBLIOGRAPHIE *pages 93 à 98*

LISTE DES FIGURES *page 99*

LISTE DES TABLEAUX *page 100*

TABLE DES MATIERES *pages 101 à 104*

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



## TITRE :

Hypersensibilité aux sulfamides antibactériens dans le syndrome de Stevens-Johnson

## RESUME :

Bien qu'il soit rare, le syndrome de Stevens-Johnson est une toxidermie médicamenteuse grave et potentiellement fatale. Les antibiotiques sont souvent en cause dans la survenue de cette réaction et plus particulièrement les sulfamides antibactériens.

Il survient en moyenne entre sept et vingt-et-un jours après la première prise du médicament considéré comme « suspect » et se manifeste par des lésions cutané-muqueuses sévères avec parfois une ou plusieurs atteintes viscérales mettant en jeu le pronostic vital.

Des mécanismes immunopathologiques seraient à l'origine de ce syndrome. La prise en charge des malades doit être rapide avec transfert dans un service de soins spécialisé. Le traitement sera instauré en fonction de chaque patient.

La recherche du médicament « suspect » à travers l'évaluation de l'imputabilité médicamenteuse ainsi que la déclaration aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont indispensables pour évaluer le rapport bénéfices/risques de chaque thérapeutique et ainsi approfondir la connaissance du médicament.

## MOTS-CLEFS :

- Toxidermie médicamenteuse - Syndrome de Stevens-Johnson - Décollement épidermique
- Sulfamides antibactériens - Pharmacovigilance