Les effets cutanéo-muqueux provoqués par les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Alain Fougerai

▶ **To cite this version:**

Alain Fougerai. Les effets cutanéo-muqueux provoqués par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01412241

HAL Id: dumas-01412241

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01412241

Submitted on 8 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2016

par

ALAIN FOUGERAI

Né le 10 FEVRIER 1958 au HAVRE

LES EFFETS CUTANEO-MUQUEUX PROVOQUES PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

Président du jury :

Monsieur le Professeur Thierry BESSON - Chimie Thérapeutique

Membres du jury :

Madame le Docteur Nathalie MASSY - Pratricien hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance de Rouen

Madame le Professeur Elisabeth SEGUIN - Pharmacognosie

Madame le Docteur Marie-Laure GROULT - Maître de conférences - Botanique

Monsieur le Professeur Jacques MARCHAND

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

A Monsieur Le Professeur Thierry Besson

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame Le Docteur Nathalie Massy

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma grande estime.

A Madame Le Professeur Elisabeth Séguin

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect.

A Madame Marie-Laure Groult, Maître de Conférences

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse .Je vous en remercie infiniment.

A Monsieur Le Professeur Jacques Marchand

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse.Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect.

A mes parents

Je leur dédie cette thèse.

A mon frère, à ma sœur

Pour toute l'affection dont ils m'ont toujours entouré.

A mes amis

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)*	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE** *(surnombre)*	HCN	Urologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel **MARION-LETELLIER**	UFR	Physiologie
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine **RONDANINO**	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER**	Statistiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie

Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie
Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

TABLE DES MATIERES

Introduction ….....17

Chapitre 1 : L'inflammation – Les AINS actuels ….....19

1ère Partie : La physiopathologie et l'inflammation ….....19

1 Définition ….....19

2 Les différentes phases de la réaction inflammatoire ….....19

2 ème Partie : Les AINS actuels ….....22

1 Avant-propos ….....22

2 Structure et classification ….....22

2-1 Structure ….....23

2-2 Classification ….....23

3 Développement chimique des AINS ….....23

3-1 Les dérivés salicylés ….....23

3-2 Les dérivés pyrazolés ….....24

3-3 Les dérivés indoliques ….....24

3-4 Les dérivés phénylacétiques …..... 25

3-5 Les dérivés fénamiques ….....25

3-6 Les dérivés propioniques ….....26

3-7 Les oxicams ….....28

3-8 Les coxibs ….....30

3ème Partie : Les mécanismes d'action des AINS..... 35

1- La voie de la cyclo-oxygénase 35

2- la voie des lipo-oxygénases 37

Chapitre II : La Chimie Verte ….....40

1-Définition 40

2-Synthèses de l'ibuprofène 40

2-1 La synthèse Boots ….....41

2-2 La synthèse BHC vert ….....42

Chapitre III : Peau et photobiologie …..... 43

1ère Partie : Rappel sur la structure de la peau …..... 43

1- L'épiderme..... 46

2- La jonction dermo-épidermique (JDE).....46

3- Le derme ….....47

4- L'hypoderme ….....47

5- La vascularisation cutanée ….....48

6-L'innervation cutanée ….....48

7-L'appareil pilo-sébacé 49

8-Les glandes sudorales 50

2 ème Partie : La photobiologie ….....50

1-Rappel ….....50

2-Différence entre les UVA et UVB ….....51

3-Les photoprotections naturelles 51

4-Les six phototypes ….....52

Chapitre IV : La dermatologie clinique ….....54

1ère Partie : Les lésions élémentaires ….....54

1-L'érythème ….....54

2-La dyschromie ….....54

3-La lésion squameuse 54

4-La croûte-la macule-les purpuras -la papule-la vésicule-la bulle 55

5-La pustule – le nodule 56

2ème partie : Les dermatoses 57

1-L'eczéma 57

2-L'urticaire ….....57

3-L'eczéma maculo-papuleux ….....59

4-Les vascularites ….....60

5-L'érythrodermie chez l'adulte 61

6-Les dermatoses bulleuses ….....62

6-1 Les dermatoses bulleuses auto-immunes 63

6-2 Les dermatoses bulleuses non auto-immunes ….....63

6-2-1 L'érythème pigmenté fixe ….....63

6-2-2 L'érythème polymorphe ….....64

6-2-3 Le syndrome de Stevens-Johnson ….....64

6-2-4 Le syndrome de Lyell ….....64

7-Photosensibilité cutanée médicamenteuse ….....70

7-1 Les réactions phototoxiques ….....70

7-2 Les réactions photoallergiques ….....72

CHAPITRE V : La pharmacovigilance ….....76

1- Définition ….....76

2 – Les méthodes d'imputabilités 80

2-1 L'imputabilité intrinsèque ….....80

2-2 L'imputabilité extrinsèque 87

DISCUSSION 88

CONCLUSION ….....89

BIBILIOGRAPHIE ….....90

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) occupent une place importante dans l'actualité pharmacologique, ceci pour deux raisons majeures :

- la première est la restriction d'emploi imposée aux dérivés pyrazolés (le chef de file est la phénylbutazone). Des dix spécialités commercialisées en 1982, il n'en reste qu'une seule , la butazolidine® (Adrien A. 1982).

- la deuxième est le retrait du marché d'une molécule de la famille des oxicams : l'isoxicam (Vectren®) en 1985 (Rev. Prescrire 1986).

Cet événement a été le point de départ de notre travail. Il consistera à élaborer un profil des toxidermies rencontrées lors de l'utilisation des AINS.

L'école française de dermatologie emploie habituellement le terme de **toxidermies** pour désigner l'ensemble des accidents cutanés liés à l'introduction de médicaments dans l'organisme.

Les Anglo-Saxons utilisent les termes : Drug eruptions – Cutaneous adverse drug reactions – Skin adverse effects – Drugs induced a skin adverse effect.

Ces dénominations ne préjugent d'aucun mécanisme physiopathologique, qu'il soit toxique, allergique ou idiosyncrasique . Les AINS constituent un groupe très hétérogène à cause :

- de la diversité de ces familles chimiques.

- de la variabilité de leurs propriétés pharmacocinétiques.

L'activité pharmacologique consiste à diminuer, voire supprimer, les conséquences de la réaction inflammatoire sans préjuger de l'étiologie, ni du mécanisme de celui-ci (effet symptomatique et non curatif).

Tout processus inflammatoire (rhumatologie – traumatologie – stomatologie – ORL – gynécologie – urologie) est redevable d'une prescription anti-inflammatoire.

Les urticaires et les exanthèmes maculo-papuleux (rash) sont les plus fréquents. L'aspirine aggrave de 5 à 10 % des urticaires (Bigby, 1985). La forme bulleuse est la plus grave comme l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell.

Parmi les effets cutanéo-muqueux potentiels, nous noterons un polymorphisme symptomatologique comme le décrit le tableau 1 (page 18)

ECZEMA

URTICAIRE

EXANTHEME MACULO-PAPULEUX (RASH)

VASCULARITE

ERYTHRODERMIE – D.R.E.S.S.

PURPURA

ERYTHEME PIGMENTE FIXE

ERYTHEME POLYMORPHE

SYNDROME DE STEVENS JOHNSON

SYNDROME DE LYELL

PHOTO-ALLERGIE

SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE

Tableau 1 : accidents cutanés liés à l'usage des AINS. (Grosshans 1998)

Pour des raisons multiples, la fréquence d'apparition des effets secondaires s'accroit lors de la diffusion du produit. C'est alors que peuvent survenir les accidents les plus graves : les AINS sont devenus actuellement, les premiers responsables du syndrome de Lyell (devant les sulfamides et les anticomitiaux).

Aussi, l'installation d'un système de pharmacovigilance se justifie, avec transmissions d'informations où les critères d'imputabilité des toxidermies aux AINS présumés responsables sont à préciser.

Nous rappelons les généralités :

- sur les AINS actuels, avec leur structure chimique, mécanisme d'action.

- le concept de l'inflammation.

Les toxidermies les plus graves seront développées.

La discussion portera sur l'imputabilité des accidents cutané-muqueux liés à l'utilisation des AINS , en particulier l'ibuprofène .

CHAPITRE I

L'INFLAMMATION – LES AINS ACTUELS

1ère partie : la physiopathologie et l'inflammation

1 : Définition

L'inflammation, ou réaction inflammatoire, est l'ensemble des phénomènes réactionnels se produisant dans le tissu conjonctif à la suite d'une lésion. Cette lésion peut être provoquée par un traumatisme, une agression physique ou thermique, une réaction immunologique, une infection virale bactérienne ou parasitaire. L'inflammation comporte quatre phases.

2 : Les différentes phases de la réaction inflammatoire

2-1 : Les réactions vasculo-sanguines

Faisant suite à une agression, elles comportent une congestion active, un œdème inflammatoire et une diapédèse leucocytaire.

2-1-1 la congestion active

Elle est responsable de la rougeur et de l'augmentation de la douleur locale (il y vasodilatation artérielle). Elle est déclenchée par des mécanismes humoraux : kinines, facteur de complément ou cellulaire : prostacyclines, PAF (Platelet Activating Factor) : ce médiateur néoformé est libéré par de nombreuses cellules pro-inflammatoires stimulées : les macrophages humains alvéolaires, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, les monocytes, les plaquettes).

2-1-2 : L'œdème inflammatoire

Il est responsable du gonflement cellulaire. L'œdème est une augmentation du contenu liquidien extracellulaire des tissus. Il résulte d'une perméabilité vasculaire accrue et d'une fuite liquidienne plasmatique hors des vaisseaux.

2-1-3 : la diapédèse leucocytaire

Elle correspond au passage actif des leucocytes au travers des parois vasculaires, précédant leur migration vers le foyer inflammatoire, où ils pourront exercer leur pouvoir de phagocytose

2-2 : La réaction cellulaire

A la suite des phénomènes vasculo-sanguins, l'accumulation de cellules au niveau du territoire lésé, provenant du sang circulant (polynucléaires – monocytes – lymphocytes) ou déjà présentes dans le tissu conjonctif (monocyte fibroblastes), aboutit à la formation d'un granulome inflammatoire.

2-3 : la détersion

La détersion est l'élimination des éléments étrangers exogènes ou endogènes, des structures cellulaires et tissulaires présentes dans le foyer inflammatoire. Cette détersion est soit :

- interne grâce aux macrophages : ils phagocytent les produits de la nécrose tissulaire, la fibrine, les micro-organismes.

- externe : si les produits ne sont pas résorbables, la détersion se fait, soit par ouverture à la peau ou dans un conduit naturel, soit par création d'une fistule.

- artificielle une incision chirurgicale est nécessaire pour permettre une correcte réparation tissulaire et la cicatrisation. Si la détersion est incomplète, les produits non éliminés favorisent la formation d'une réaction inflammatoire chronique.

2-4 : La cicatrisation

La cicatrisation est donc l'aboutissement de l'ensemble du processus de la réparation tissulaire. Elle se réalise grâce à la formation du bourgeon charnu ou (blastome de régénération), qui fait alors suite au granulome inflammatoire.

Ce bourgeon charnu s'organise dès la phase cellulaire : c'est un tissu conjonctif jeune, œdémateux avec des fibroblastes, macrophages, néo vascularisation capillaire et quelque fibre collagène. Certains fibroblastes acquièrent les caractéristiques des cellules musculaires lisses et évoluent en myofibroblastes. Ils assurent la coaptation ou rétraction du tissu de granulation. Progressivement, le bourgeon charnu s'enrichit en vaisseaux (pour une meilleure vascularisation), en fibres collagènes, au détriment des cellules inflammatoires. Il donne naissance au tissu conjonctif cicatriciel ; la cicatrice va se rétracter et se modeler.

Détersion, coaptation, vascularisation déterminent une bonne cicatrisation. Au mieux, nous aurons une restitution intégrale avec cicatrices minimes sans retentissement morphologique et fonctionnel. Au pire une cancérisation à 10 ou 20 ans est possible (exemple : cicatrices cutanées de radiodermites). Entre ces deux cas extrêmes, nous aurons des cicatrices avec retentissement fonctionnel ; par exemple :

- cicatrice rétractile qui déforme la surface d'un organe

- stéorose œsophagienne après ingestion de produits caustiques

- chéloïde cutané : les cicatrices sont hypertrophiées par non régulation, ni remodelage de la production des collagènes.

3 : différentes formes de la réaction inflammatoire.

Selon la prédominance de l'une des phases de la réaction inflammatoire, nous pouvons rencontrer :

- l'inflammation congestive avec une vasodilatation artério-capillaire marquée

- l'inflammation œdémateuse, hémorragique, fibreuse.

- l'inflammation suppurée. Il y a présence de pus : nécrose tissulaire riche en polynucléaire normaux ou altérés. Dans un organe plein ou dans du tissu conjonctif nous aurons soit un abcès, soit un phlegmon, soit un emphysème qui décrit une inflammation suppurée se développant et se collectant dans une cavité (ex : pleurésie purulente) .

- l'inflammation nécrosante.

- l'inflammation à prédominance cellulaire.

On parle :

- d'inflammation aiguë quand les réactions vasculaires et nécrosantes prédominent

- d'inflammation subaiguë quand les réactions cellulaires prédominent

- d'inflammation chronique quand il y a prolifération fibroblastique et de la fibrose.

L'inflammation aiguë peut évoluer en subaiguë chronique. Tout dépendra de la qualité de la détersion.

2ème partie : LES A.I.N.S. actuels

1 : **Avant-propos**

Les AINS regroupent un nombre considérable de substances très utilisées dans l'arsenal thérapeutique, répondant à une forte incidence des maladies rhumatismales. Pour la seule polyarthrite rhumatoïde, qui constitue une pathologie de référence dans l'étude des mécanismes inflammatoires, l'incidence est estimée, pour les Etats-Unis, de 3 à 6,5 millions d'adultes, soit 1 à 2 % de la population. Les autres maladies rhumatismales, à caractères chronique, comme l'arthrose, touchent 30 millions d'américains (Franchimont P. 1985).

Par référence, à leur structures chimiques, les Anti-inflammatoires (AI) sont regroupés en :

*Anti-inflammatoires stéroidiens (AIS)
***Anti-inflammatoires non stéroidiens (AINS)**
*Anti-inflammatoires non stéroidiens d'action lente (sels d'or, hydrochloroquine, D-pénicillamine).

Seule la deuxième classe retiendra notre attention. Ces considérations expliquent l'accroissement important du nombre de substances anti-inflammatoires testées et commercialisées durant ces dernières années : quelque deux cents molécules en vingt ans. Dès 1989 parmi le « top 2O » mondial, nous trouvons trois AINS : Le Voltarène® - le Naprosyne® - le Feldene®.

En France, le nombre d'AINS est d'une trentaine, nombre stable depuis quelques années. Le « turn over » est non négligeable : le retrait du marché compense l'arrivée de nouvelles molécules (exemple en 1985 : l'étodolac et le tenoxicam). Nous pouvons nous interroger sur le fait de savoir si ce renouvellement aboutit à un progrès en termes de **coefficient thérapeutique optimum**, c'est-à-dire bonne tolérance et faible toxicité. L'étoricoxib (Arcoxia® anti-arthrosique) est commercialisé depuis 2011 alors que le rofécoxib (Vioxx®) a été suspendu d'AMM depuis 2004.

La phénylbutazone (1949) est toujours utilisé . L'indométacine (1966) reste l'un des AINS de référence.

2 : **Structures et classification**

2-1 : Structure

Les éléments structuraux indispensables à l'activité anti-inflammatoire sont :

*une tête acide caractérisée par un pKa compris entre 3 et 7,5
*une fraction aromatique hydrophobe constitué par 2 ou 3 noyaux aromatiques, cette fraction assure le caractère lipophile nécessaire à la fixation protéique et à la diffusion tissulaire.

Nous noterons qu'une grande majorité d'AINS sont des composés acides tels que l'acide acétylsalicylique, bien sûr, les dérivés propioniques, les acides fénamiques, les pyrazolés, les oxicams.

2-2 : Classification

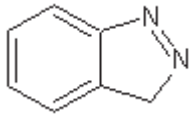
Par ordre d'apparition sur le marché, nous détaillerons huit grandes familles :

- les salicylés
- les pyrazolés
- les indoliques
- les fénamates
- les propioniques
- les phénylacétiques
- les oxicams
- les coxibs

Pour la famille des salicylés, nous noterons que l'activité analgésique et antipyrétique prédomine sur celle anti-inflammatoire (aux doses de 3 à 6 g /jour chez l'adulte).

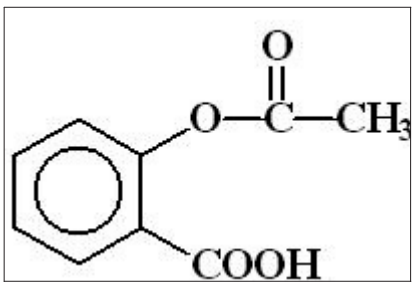
Une autre possibilité de classification fait intervenir la notion d'acidité et de non acidité.

- les dérivés énoliques : (pyrazoles – oxicams)
- les dérivés carboxyliques : toutes les autres familles
- les composés non acides : le buféxamac, la benzydamine (c'est un dérivé apparenté à la phénylbutazone à noyau benzopyrazole).

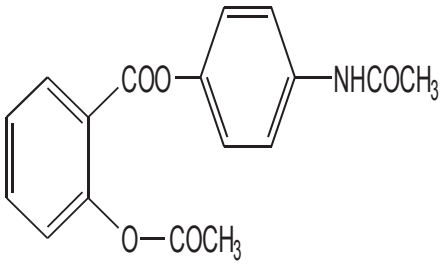


3 : **Développement chimique des AINS**

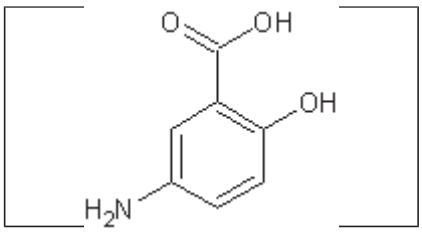
3-1 : Les dérivés salicylés



Acide acétyl-salicylique



Bénorilate : Salipran®



Acide 5-amino-salicylique (Pentasa® - Rowasa® - Fivasa®)

Notons que le bénorilate (Salipran®) libère une molécule d'aspirine et une molécule de paracétamol.

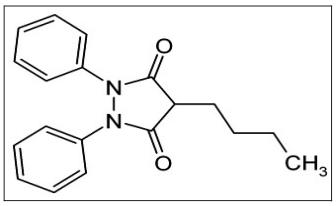
L'aspirine (« a » pour acétyl, « spir » pour spirsäuse, « ine » désinence fréquente en chimie), médicament de synthèse par excellence (1897 Félix Hoffmann, chimiste des laboratoires Friedrich Bayer® à Elberfeld) est fille de salicine (extraction en 1829 par Leroux de l'écorce de saule) (Histoire des salicylés 1993). Ceci illustre l'apport fondamental que constituent toujours les plantes pour la recherche de nouveaux composés dos d'intérêt thérapeutique .

Aux indications courantes (antipyrétique, analgésique) et aux posologies habituelles (1à 4g par jour chez l'adulte), nous ne considérerons pas, dans notre étude, l'aspirine comme un médicament anti-inflammatoire pur.

Une autre propriété importante de l'aspirine est le pouvoir antiagrégant plaquettaire révélé dans les années 1970 par H.Cauwenberge et Y. Bounameaux (Rentchnick P. 1990). Rappelons que plus de 100 000 tonnes d'aspirine sont produites par an , de quoi traiter environ 100 milliards de céphalées et autres accès fébriles (Monassier, 2005) .

3-2 : Les dérivés pyrazolés

Ils ont pratiquement disparu du marché. Seule subsiste la phénybutazone :



n butyl-4-diphényl-1,2-pyrazolidine-3,5-dione (Butazolidine®)

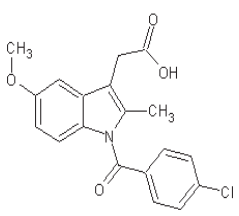
La phénylbutazone est la molécule AINS la plus ancienne après l'aspirine (1897) : sa synthèse date de 1946. Employée comme solvant de l'amidopyrine en 1948, elle est utilisée en thérapeutique seule à partir de 1952. En 1985, ses indications seront strictement limitées au traitement des pelvispondylites rhumatismales rebelles aux autres AINS.

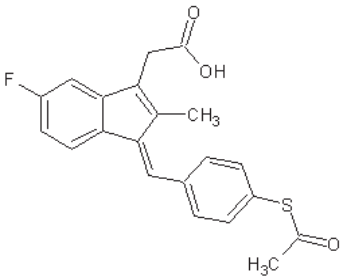
L'oxyphenbutazone (Tandéril® métabolite urinaire actif) a été retirée en 1985.

N.B. pour mémoire, nous citerons, la phenylbutazone–pipérazine (Carudol® pommade) le kétabutazone (Kétazone®), le pipébuzone (Elarzone®), le bumadrone (Eumotol®), le clofézone (Perclusone®), l'azopropazone (Prolixan®)

3-3 : les dérivés indoliques

Leur chef de file est l'indométacine (Indocid®)



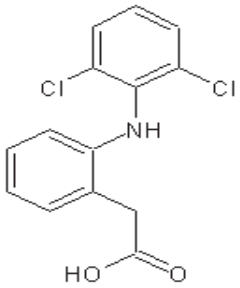


Le sulindac (Arthrocine®)

Dans les années 1950, les hypothèses basées sur l'intervention de structures indoliques dans le processus inflammatoire, vont aboutir, en 1963, à la découverte de l'indométacine qui restera longtemps l'AINS de référence..

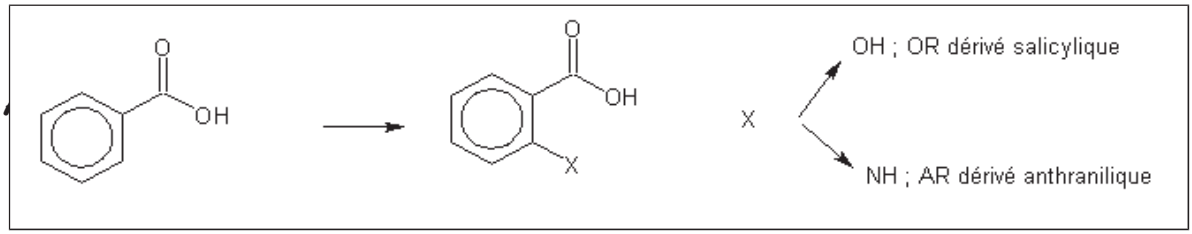
3-4 : Les dérivés phénylacétiques

Le plus couramment employé, toutes formes galéniques confondues, est le diclofénac (Voltarène®)

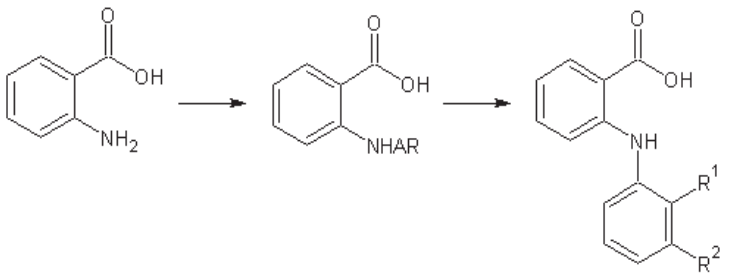


L'acéclofenac (Cartrex®) : ester glycolytique bio précurseur acide

3-5 : Les dérivés fénamiques (Les N-Aryl anthraniliques)



acide benzoïque

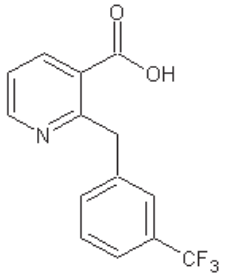


acide anthranilique (acide ortho-amino-benzoïque)	acide N-aryl anthranilique

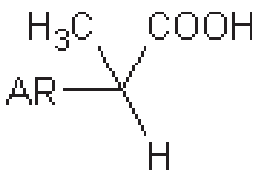
$R^1 = R^2 = CH3$ Acide méfénamique (Ponstyl®)

$R^1 = H$; $R^2 = CF3$ Acide flufénamique (Arlef®) supprimé

Si le noyau pyridine remplace le noyau benzénique, nous obtenons un dérivé isostère de l'acide flufénamique : l'acide niflumique (Nifluril®)

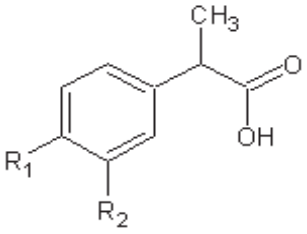


3-6 : Les dérivés propioniques



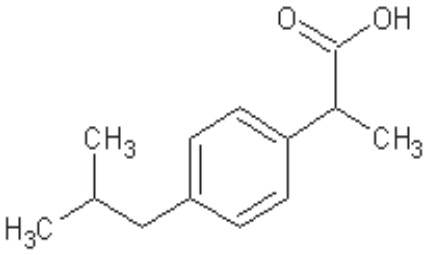
3-6-1 les dérivés Aryl-propioniques

3-6-1-1 AR = phényl

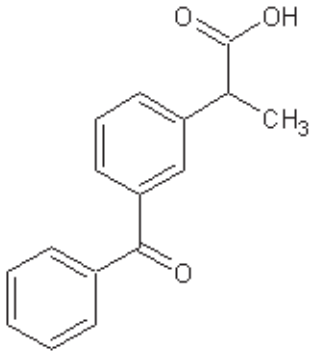


Selon la nature de R¹ et R² :

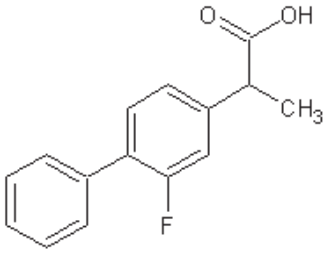
- **Ibuprofène** : Brufen®; Nurofen®; Advil®; Anadvil®; Nureflex®



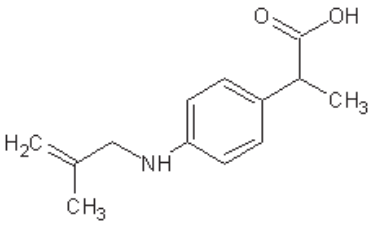
- Kétoprofene : Profénid®, Biprofénid®, Kétum®, Toprec®,Topfena®



-Flurbiprofène : Cébutid®, Antadys®

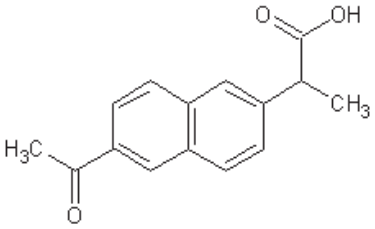


-Alminoprofène: Minalfène®



Pour mémoire, le Pirprofène (Rangasil®) a été rétiré en 1989.

3-6-1-1-2 AR = Naphtyl

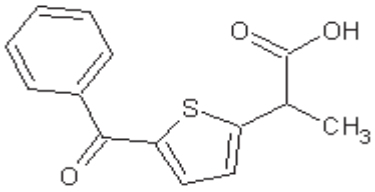


Naproxène : Naprosyne®

3-6-2 Dérivés hétéro-aryl-propioniques

*AR = thiofène

- Acide tiaprofénique : Surgam®, Flanid®



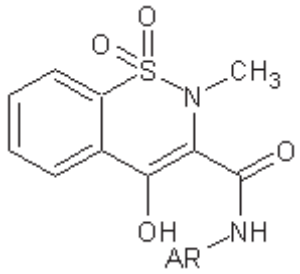
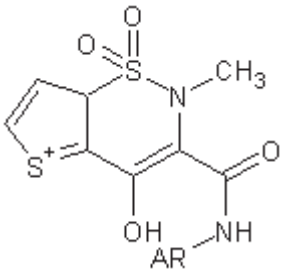
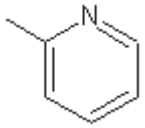
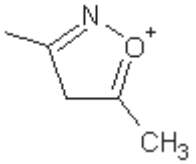
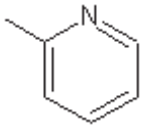
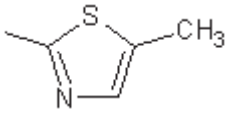
*AR = Pyrrolo-pyrrole

- Kétorolac : Toradol® a été commercialisé en France de juin à décembre 1993. Son AMM a été abrogée à cause d'hémorragies sevères. (Revue Prescrire 1994)

3-7 : Les Oxicams

Le développement de cette famille d'AINS se fait à partir de 1981 avec le piroxicam (Feldene®), suivi de l'isoxicam (Vectren®) en 1985, pour être remplacé par le ténoxicam (Tilcotil®) à partir de 1986.

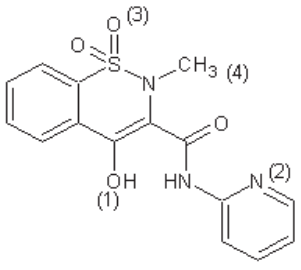
Les oxicams sont des amides hétérocycliques dérivés d'une structure bi-cyclique de type benzothiazine.

			
			
PIROXICAM	ISOXICAM	TENOXICAM	MELOXICAM
Feldène® Cycladol® Brexin®	Vectren®	Tilcotil®	Mobic®

Si nous substituons le noyau benzothiazine du piroxicam par un noyau thiènothiazine, pour rendre la molécule moins lipophile, nous obtenons le ténoxicam (Tilcotil®).

3-7-1 Originalité du piroxicam :

Le Feldène® présente une originalité de ses propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques qui est liée à la présence des quatre groupements :;



(1) Groupe énolique. Il confère à la molécule un pKa relativement bas (6,3) ce qui permet une ionisation quasi-complète et prolonge l'effet du médicament. grâce à ce radical,le piroxicam inhibe la	(2) Chaine latérale hétérocyclique : augmente l'efficacité et l'absorption ainsi que la capacité du piroxicam d'inhiber la biosynthèse des prostaglandines.

biosynthèse des prostaglandines. - C'est par cette action que l'on peut expliquer les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques du Feldene®	- De plus elle accentue l'acidité par conséquent la lipophile -Permet une hydroxylation lente qui détermine la longue demi-vie

Réduction effective et prolongée de l'inflammation et de la douleur.

Action renforcée et prolongée

(3) Radical SO_2 est lipophile : Il favorise l'absorption, facilite ainsi le passage du piroxicam à travers la paroi gastro-intestinale	(4) Radical $N\text{-}CH_3$ augmente l'efficacité du médicament en provoquant une inhibition plus prononcée de la biosynthèse des prostaglandines que celle produite par une chaine plus longue.

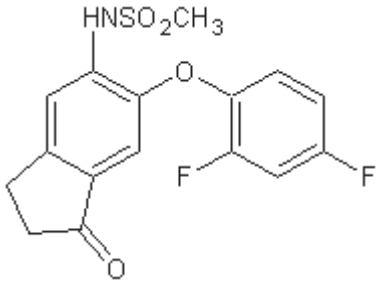
Action rapide

Action à faible dose

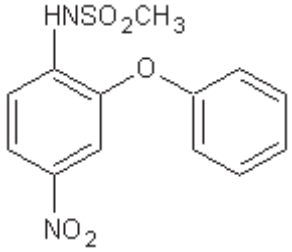
3-8 : Les Coxibs

Les premiers dérivés ont été conçus comme des molécules ne pouvant pas accéder au site actif de la Cox1, en raison de la présence d'une fonction sulfonamide plane, volumineuse et rigide.

Ce sont des inhibiteurs préférentiels de la Cox2, désignés sous le terme de SULIDES mais pas assez sélectifs :

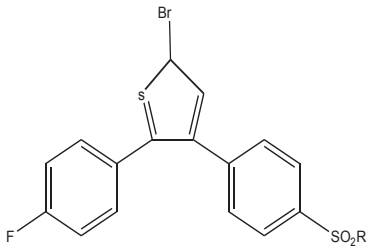


Flosulide



Nimésulide : Nexen®

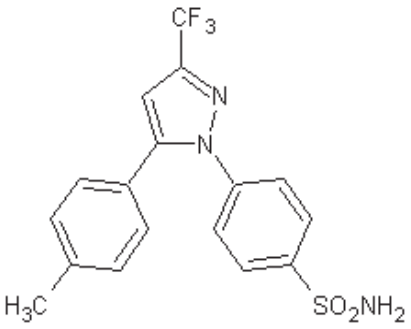
D'autres dérivés sulfonamides appelés COXIBS, beaucoup plus sélectifs, ont été développés à partir d'un prototype : le DUP 697 qui a un noyau hétéro-aromatique (thiofène) porteur de deux noyaux phényl-substitués en para.



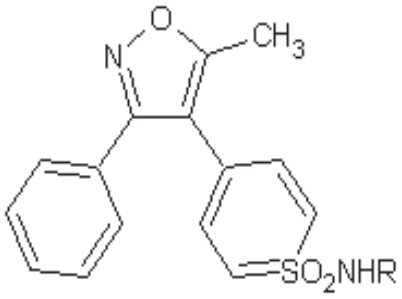
LE DUP 697

Trois molécules sont aujourd'hui utilisées :

- Le Célécoxib : Célébrex®



- 2 dérivés dérivent du noyau isoxazole



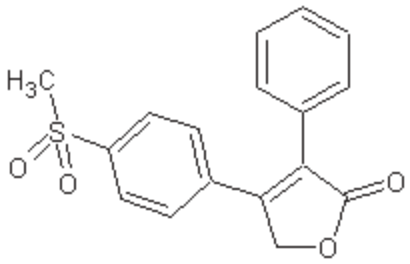
- R = COC_2H_5

Parécoxib: Dynastat® (premier coxib injectable, uniquement en milieu hospitalier)

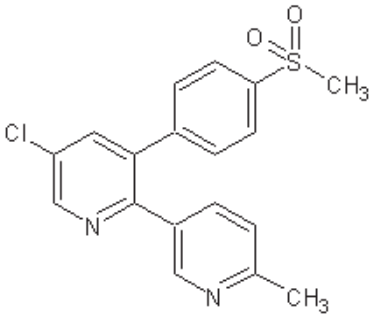
- R = H

Valdécoxib: Bextra® (métabolite actif du parécoxib) non commercialisé en France.

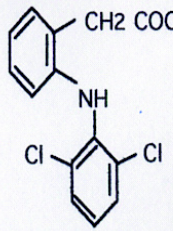
Pour mémoire, le Rofécoxib (Vioxx®) a été retiré au niveau mondial en 2004, pour des problèmes de toxicité cardio-vasculaire.



Depuis 2011 l'étoricoxib (Arcoxia®) est disponible en France.

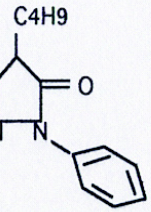


Ac. phénylacétiques



Diclofénac

azolé



ylbutazone

A :RECAPITULATIF
ES DEVELOPPEES
AINS ACTUELS
3)

Tableau 4 : CLASSIFICATION CHIMIQUE DES AINS COMMERCIALISES EN FRANCE D'APRES LE VIDAL ~~1993~~

(Pour mémoire, les DCI entre parenthèses ont été retirés du marché)

(1) Acide Salicylique et esters

. ac. acétylsalicylique
. acetylsalicylate de lysine
. (diflunisal)

(2) Pyrazolés

. (oxyphen-butazone)
. phényl-butazone
. (pipebuzone)
. (bumadizone)

(3) Acide Acétique

Ac. pyrano indol acetique

Acide acétique ; et Carboxy-hétérocyclique

. Indométacine
. sulindac
. oxamétacine

Etodolac

(4) Acide Acétique-Phény

. diclofénac
. (alclofénac)
. (fenclofénac)
. fentiazac

(5) Acide Fénamique

. ac. méfénamique
. ac. niflumique
. (ac. flufénamique)
. (ac. méclofénamique)

(6) Acide Propionique

. kétoprofène
. Ac. tiaprofénique
. naproxène
. ibuprofène
. fénoprofène
. flurbiprofène
. alminopofène
. (pirprofène)
. (fénbufène)
. (bénoxaprofène)
. (indoprofène)
. (carprofène)

(7) Les Oxicams

. piroxicam
. (isoxicam)
. ténoxicam

3ème partie

LES MECANISMES D'ACTION DES A.I.N.S.

La découverte des prostaglandines (PG) date de 1964 grâce à Bergström. Ce n'est qu'en 1971 que Sir John Vane et ses collaborateurs de « Royal College of Surgeons » de Londres démontrent que, comme l'aspirine, tous les AINS inhibent la biosynthèse des prostaglandines (Vane 1971). Au cours des années 1970, Samuelsson et son équipe découvrent la voie de la lipo-oxygénase. L'importance de ces travaux est couronnée en 1982 par l'attribution de prix Nobel de physiologie et de médecine (Massol Ph 1984). La découverte récente des AINS agissant de façon prépondérante sur les lipo-oxygénases ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment en dermatologie.

La description histologique du phénomène inflammatoire (vasodilatation, exsudation plasmatique, migration leucocytaire) permet de le scinder en une composante vasculaire précoce et une composante cellulaire plus tardive (surtout importante dans les inflammations chroniques). Les interactions dans ces mécanismes ne sont, à l'heure actuelle que partiellement connues : néanmoins les eicosanoïde (l'acide arachidonique et ses métabolites) y jouent un rôle essentiel.

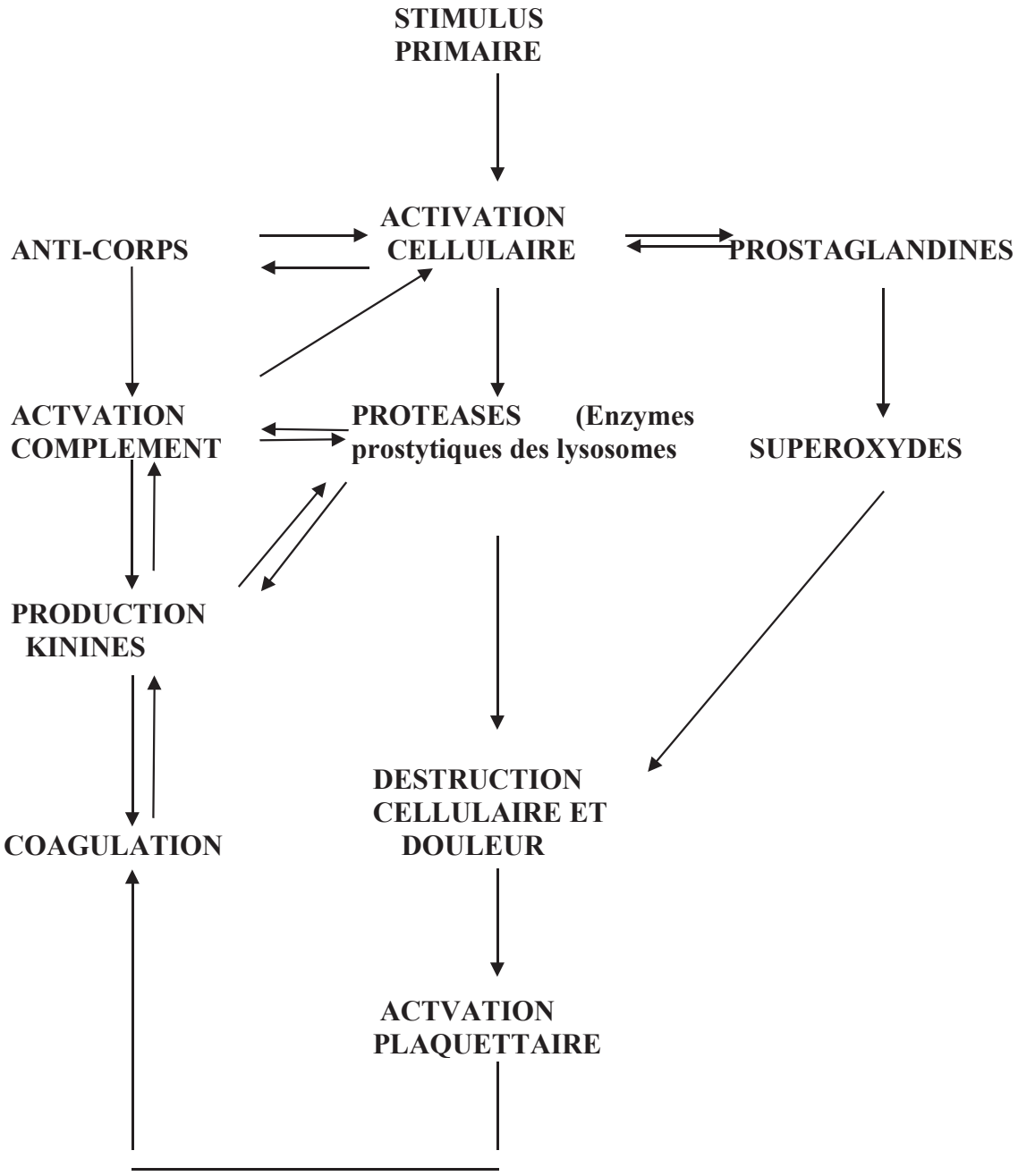
L'acide arachidonique (AA.) provient des phospholipides membranaires de cellules lésés. Il est libéré par l'hydrolyse de se formes estérifiées (phosphatidylcholine et phosphatidylinositol) grâce à l'action de premières enzymes : les phospholipases dont la principales est la phospholipase **A2.**

La dégradation de l'A.A. emprunte deux voies enzymatiques : la voie de la cyclo-oxygénase et la voie des lipo-oxygénase qui ont chacune pour effet de transformer l'A.A. polyinsaturé en produits oxygénés : les eicosanoïdes.

1 : la voie de la cyclo-oxygénase (enzyme microsomiale)

Elle aboutit à des dérivés cyclisés : les prostanoïdes. Les deux premiers produits de cette voie sont les endopéroxydes (PGG2 et PGH2) hautement instables et résultent d'une oxydation qui cyclisent la molécule linéaire de l'A.A. sous l'action de divers enzymes, ces endopéroxydes servent de précurseurs à des composés instables mais très actifs : le **thromboxane A2** (TBX A2), la prostacycline (PG I2) et les prostaglandines primaires (PG E2, PG F2, PG D2)

SCHEMA 1 LES MECANISMES DE L'INFLAMMATION (MATHY 1985)



2 : la voie des lipo-oxygénases (enzymes cytoplasmiques)

Elle aboutit à une série d'acide gras hydroxylés, non cyclisés. Cet axe comporte plusieurs voies métaboliques dont les 5 – 12 et 15 lipo-oxygénase : celles-ci catalysent la fixation d'oxygène pour donner des acides hydroxy – péroxy – eicosatétranoïque (HPETEs) très instables qui se transforment en :

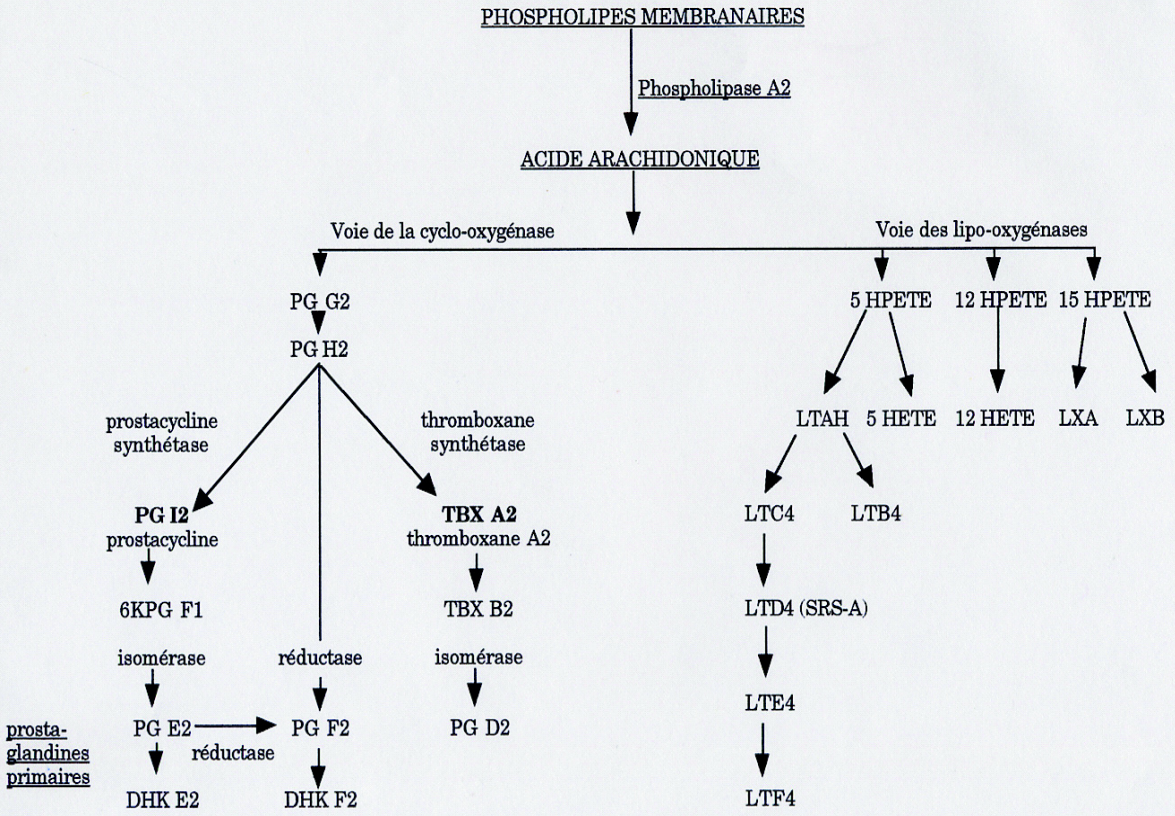
- leucotriènes (Ls) puissants chémotracteurs, vaso et brochoconstricteurs acide écosa-tétranoïque (HETEs)

- lipoxines (LXs)

Pour la grande majorité des AINS, le mécanisme d'action passe par le blocage de la cyclo-oxygénase. Toutefois cette interaction ne suffit pas à expliquer l'intégralité de l'action des AINS. Certaines substances, comme la chlorpromazine ou les antidépresseur tricycliques inhibent la PG synthétase sans pour autant posséder une'action anti-inflammatoire. Par ailleurs, les AINS montent, in vitro, d'importantes variations dans l'effet inhibiteur de la cycloxygenase peu conciliable avec leurs effets cliniques assez similaires.

Le *tableau 2 (page 38)* détaille la cascade de l'acide arachidonique et la biosynthèse des prostaglandines par dégradation de l'acide arachidonique.

Tableau 5 : CASCADE DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE - BIOSYNTHESE DES PG PAR DEGRADATION DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE



PG = Prostaglandine
DHK = Di Hydro Kétoprostaglandine
HPETE = Acide Hydro Péroxy Eicosa Tétranoïque

La définition conventionnelle des A.I.N.S. habituellement utilisée pour décrire les composés chimiques dont la formule est basée sur un cycle aromatique, conférant une propriété d'inhibition de la cyclo-oxygénase, doit être revue (Dubertret L. 1991). Actuellement nous devriont considérer qu'une molécule répond à la définition d'un A.I.N .S. si les trois conditions suivantes sont remplies :

1) Il s'agit d'une molécule non stéroïdienne ayant une action A.I., à condition que cette activité soit prépondérante.

2) L'impact pharmacologique se situe sur les voies de la dégradation de l'acide arachidonique.

3) L'action pharmacologique aboutit à une diminution de la production des eicosanoïdes.

Les voies de dégradation de l'A.A., ubiquitaire, sont présentes au niveau de la peau. Néanmoins, il semble, que dans la pathologie cutanée inflammatoire (psoriasis – eczéma), il existe une prépondérance de la voie des **lipo-oxygénases** : le **12 HTE** serait un agent pro-inflammatoire de première importance, de même que le **LTB4**. Ce concept rendrait tout à fait intéressant le développement de molécules agissant sur les lipo-oxygénases : deux ont été testés en clinique dont le bénoxaprofène. Le développement du bénoxaprofène a été stoppé du fait de son hépato toxicité et du risque de photosensibilisation. Cela explique donc la faible fréquence des indications purement dermatologiques des A.I.N.S

CHAPITRE II

LA CHIMIE VERTE

1-Définition

Lancé au début des années 1990, le concept de la chimie verte est introduit en 1998 par les chimistes américains Paul Anastas et John C. Warner, appartenant à l'EPA (United States Environment Protection Agency). Tandis que l'écologie est la chimie de l'environement naturel, s'intéressant surtout aux polluants chimiques présents dans la nature, la chimie verte, aussi appellée chimie renouvelable ou chimie écologique, cherche à réduire et à éviter la pollution à sa source (Chimie verte 2016).

La chimie verte doit répondre aux 12 principes fondateurs :

2-La synthèse de l'ibuprofène

Historiquement, la molécule d'ibuprofène a été découverte par la société Boots dans las années 1960. Cette société a breveté une synthèse qui a longtemps été la méthode de choix pour la production industrielle. En produisant annuellement des milliers de tonnes d'ibuprofène, une quantité encore plus importante, estimée à 20 000 tonnes, de sous-produits non utilisés et non recyclés est produite et qu'il a fallu détruire ou retraiter. Cela avait un coût économique et environnemental considérable . C'est dans les années 1990, la société BHC a développé un procédé vert, reposant sur les principes vertueux de la chimie verte.

CHAPITRE II

LA CHIMIE VERTE

1-Définition

Lancé au début des années 1990, le concept de la chimie verte est introduit en 1998 par les chimistes américains Paul Anastas et John C. Warner, appartenant à l'EPA (United States Environment Protection Agency). Tandis que l'écologie est la chimie de l'environement naturel, s'intéressant surtout aux polluants chimiques présents dans la nature, la chimie verte, aussi appellée chimie renouvelable ou chimie écologique, cherche à réduire et à éviter la pollution à sa source (Chimie verte 2016).

La chimie verte doit répondre aux 12 principes fondateurs :

2-La synthèse de l'ibuprofène

Historiquement, la molécule d'ibuprofène a été découverte par la société Boots dans las années 1960. Cette société a breveté une synthèse qui a longtemps été la méthode de choix pour la production industrielle. En produisant annuellement des milliers de tonnes d'ibuprofène, une quantité encore plus importante, estimée à 20 000 tonnes, de sous-produits non utilisés et non recyclés est produite et qu'il a fallu détruire ou retraiter. Cela avait un coût économique et environnemental considérable . C'est dans les années 1990, la société BHC a développé un procédé vert, reposant sur les principes vertueux de la chimie verte.

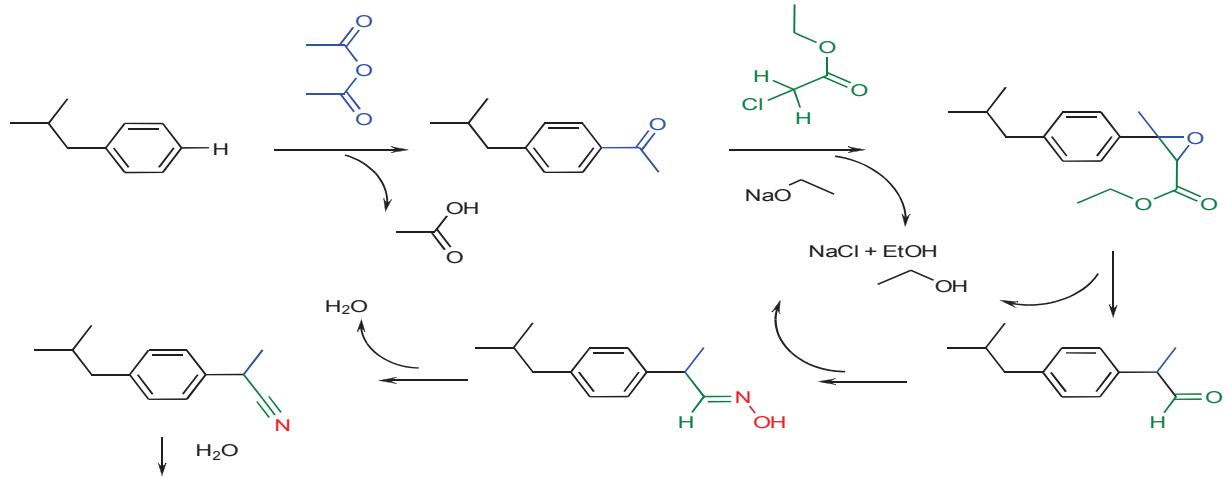
L'efficacité d'un procédé est mesurée par le rendement chimique, sans tenir compte de la quantité de sous-produits formés non exploitables . En réduisant la pollution à la source, la chimie verte propose une évolution du concept d'éfficacité qui prend en compte la réduction de la quantité de déchés. On utilise comme indicateur de l'éfficacité d'un procédé son utilisation atomique (UA)

L'utilisation atomique (UA) est définie comme le rapport de la masse molaire du produit recherché sur la somme des masses molaires de tous les produits qui apparaissent dans l'équation stœchiométrique. Si les sous-produits de la réaction ne sont pas tous identifiés, alors la conservation de la matière permet de remplacer le dénominateur par la somme des masses molaires de tous les réactifs.

$$\text{Utilisation Atomique} = \frac{M(\text{produit désiré})}{\sum_i M(\text{produit } i)} \times 100\ \% = \frac{M(\text{produit désiré})}{\sum_j M(\text{réactif } j)} \times 100\ \%$$

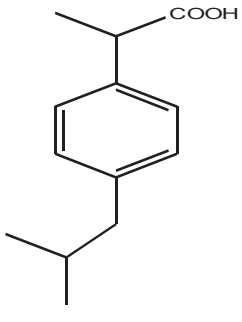
2-1 La synthèse par le procédé Boots

Elle nécéssitait 6 réactions stœchiométriques. Des atomes se rerouvaient dans la molécule cible (40%) et les autres formaient des sous-produits à recycler ou détruire (60%).



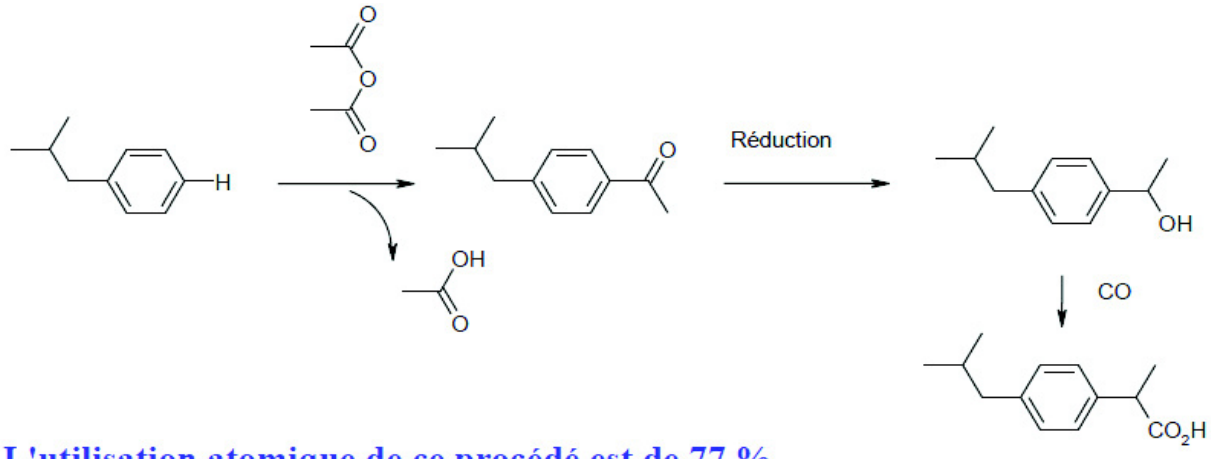
Ibuprofène

2-(4-isobutylphenyl)propanoic acid



2-2 La synthèse par le procédé BHC VERT

Elle se réalise en 3 étapes et fait appel à des réactions catalysées. L'utilisation atomique de ce procédé est de 77%. Le seul sous-produit est l' acide éthanoïque ou acide acétique (vinaigre). L'unité de production d'ibuprofène est, dans la pratique, couplée à une unité de production d'acide acétique. L'unité atomique peut donc être considérée comme égale à 100%.



L'utilisation atomique de ce procédé est de 77 %.

Ibuprofène

CHAPITRE I I I PEAU ET PHOTOBIOLOGIE

1ère partie : RAPPEL SUR LA STRUCTURE DE LA PEAU

Longtemps ignorée, sans doute à cause de son évidence, la peau est considérée aujourd'hui comme un organe à part entière, au même titre que le cœur ou le cerveau La peau qui recouvre l'ensemble du corps provient de deux feuillets embryonnaires différents :

- l'ectoderme donnera naissance à l'**épiderme** et aux annexes : follicules pileux, glandes sébacées, glandes sudorales et ongles.
- le mésoderme de nature conjonctive sera à l'origine du derme et de **l'hypoderme**.

Ces deux structures s'articulent autour de la jonction dermo-épidermique **(J.D.E)** qui est traversée par les annexes. Son apparente simplicité correspond en fait à l'association complexe d'éléments épithéliaux , mésenchymateux, glandulaires, neurovasculaires.

Ce n'est pas une enveloppe inerte et les fonctions sont multiples . Elle a un rôle de barrière avec le milieu extérieur, empêche la pénétration de micro-organismes, freine l'entrée de produits toxiques, absorbe les rayonnements et limite les pertes d'eau. La peau possède de nombreux récepteurs sensitifs et intervient dans la vie de relation.
La peau est impliquée dans la régulation thermique par la sécrétion sudorale.
La peau participe à l'immunosurveillance par de nombreuses cellules, et plus particulièrement les cellules de Langerhans (Buxton P.K. 1996).

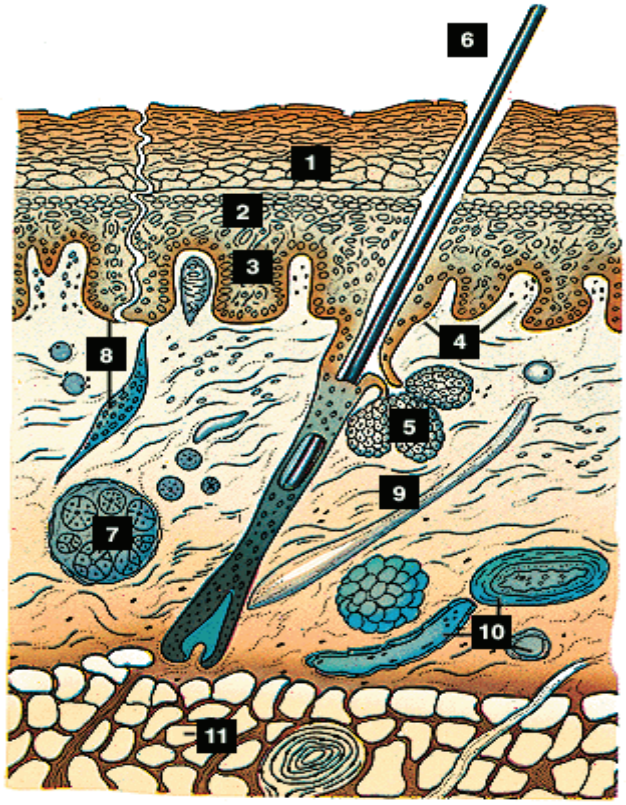


schéma 2 : section de peau avec l'épiderme, le derme et l'hypoderme

L'épiderme comporte plusieurs couches :

- la couche cornée (1)
- les couches translucide et granuleuse (2)
- la couche spineuse (3)

Dans **le derme**, existent :

- des papilles dermiques (4),
- une glande sébacée (5) annexée à un poil (6),
- une glande sudoripare (7) avec son canal excréteur (8),
- le muscle arrecteur du poil (9) et des vaisseaux sanguins (10)

L'hypoderme est constitué de nombreux panicules adipeux (11).

c

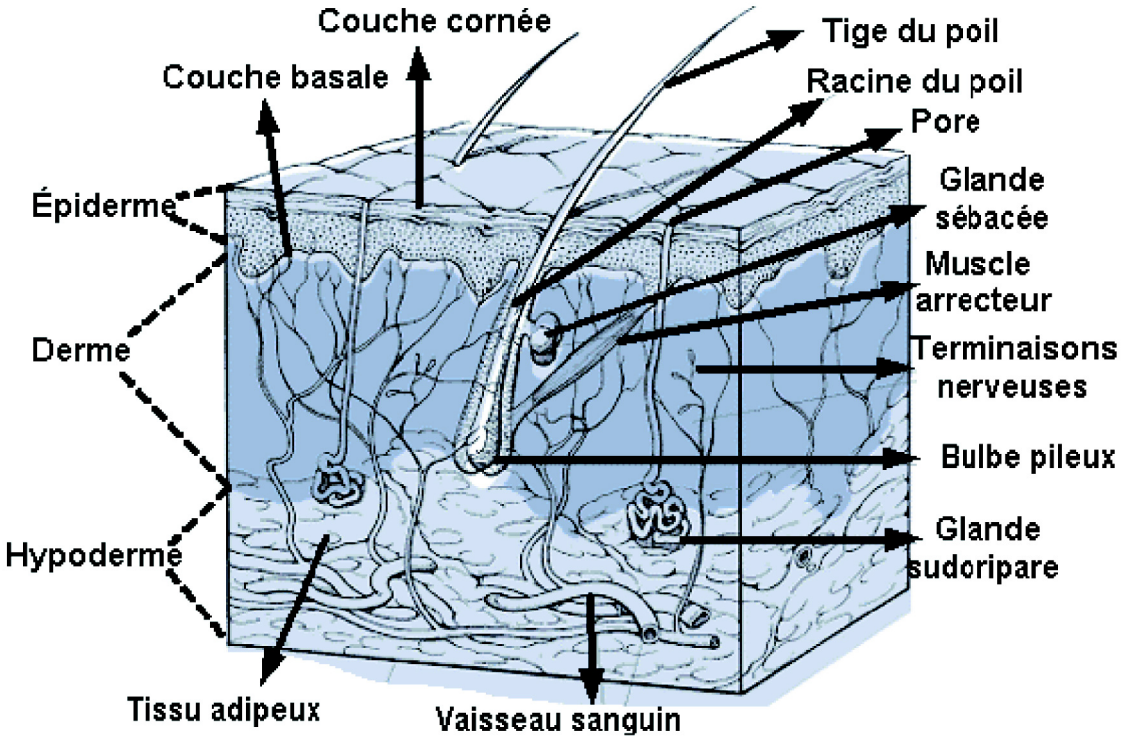


Schéma 3 : Coupe de la peau

1 : l'épiderme

L'épiderme est un épithélium malpighien stratifié dont l'épaisseur varie, selon la topographie de 0,04 à 1,5 nanomètres (Estrade M.N. 2001). Ce tissu, le plus externe de la peau, joue le rôle de barrière et est constituée de quatre types cellulaires : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans , les cellules de Merkel.

1-1 **:** Les kératinocytes constituent 80 % de la population cellulaire de l'épiderme, c'est de leur programme de différenciation que dépendent la structure et la fonction vitale de l'épiderme. A partir de l'assise basale germinative, les kératinocytes migrent vers la surface de la peau en se différenciant. Cette stratification aboutit à la formation de la couche cornée : c'est la toute première ligne de protection physique de l'organisme directement en contact avec l'air. Ses cellules (les cornéocytes) sont riches en protéines (kératine), lipides et pauvres en eau (<10 %). Le renouvellement d'un épiderme normal est de 1 mois

1-2 **:** **L**es mélanocytes (15%)jouent un rôle important dans la photoprotection. Ils se localisent dans les couches basales de l'épiderme et synthétisent la mélanine

1-3 **:** Les cellules de Langerhans. Ces 2 à 4 % de la population cellulaire de l'épiderme interviennent dans l'immunosurveillance au niveau de la barrière cutanée, dans les phénomènes d'hypersensibilité retardée de l'eczéma de contact et dans le rejet de greffe. Elles seraient impliquées dans les lymphomes T.(Melissopoulos A. 1998).

1-4: Les cellules de Merkel sont localisées dans la partie basse de l'épiderme. Elles sont nombreuses sur les lèvres et le doigts. Associées à une terminaison nerveuse, elles constituent le récepteur essentiel du sens du toucher (pression, vibrations) .

2: La jonction dermo-épidermique (J.D.E)

C'est une zone complexe d'interface entre l'épiderme et le derme. Son aspect est festonné et ondulé. La J.D.E a un rôle important en physiologie et en pathologie (Sarret 1994)

De haut en bas, elle comporte :

2-1 **:** L'assise basale épidermique constituée de kératinocytes basaux réunis entre eux par des desmosomes (moyens de jonction dans l'épiderme), de mélanocytes, de cellules de Langerhans.

2-2 **:** La lamina lucida où sont identifiés de nombreux antigènes :

la lamina intervient dans la diffusion des cellules tumorales : l'antigène de la pemphigoïde bulleuse et l'antigène de la pemphigoïde cicatricielle.

2-3 **:** La lamina densa ou membrane basale de 30 à 60 nanomètres d'épaisseur. L'antigène de l'épidermolyse bulleuse acquise se situe à sa partie basale.

2-4 **:** La région sous basale (derme superficiel) comporte des fibrilles d'ancrage.

3 : Le derme

Le derme a une structure conjonctive. Il assure la nutrition de l'épiderme sous-jacent, est responsable de l'élasticité, de la résistance à la pression et à l'étirement de la peau. Il contient les annexes cutanées (glandes sébacées, sudoripares, follicules pileux). Il est aussi le siège de la vascularisation et de l'innervation de la peau (Perrot H.1989). La structure du derme n'est pas homogène et on distingue deux niveaux : le derme papillaire et le derme réticulaire.

Le derme est constitué de structures fibreuses et d'une structure fondamentale :

3-1 : Les structures fibreuses :

-Les fibres de collagène représentent 90 % du tissu conjonctif dermique. Actuellement on en décrit une quinzaine de types différents , la moitié se retrouve dans le derme humain avec principalement le collagène I et III

- Les fibres élastiques représentent 4 % des protéines dermiques et comportent une matrice (l'élastine) et une trame de microfibrilles

3-2 **:** Une structure fondamentale composée de macro-molécules

- Les protéoglycannes.

- Les glycoprotéines de structure (G.P.S) :

(a) Le fibroblaste (grosse cellule de plusieurs dizaines de microns) a, comme fonction principale, de sécréter divers constituants de la matrice extracellulaire.

(b) L'histiocyte est un macrophage du tissu conjonctif (phagocyte mononucléé) d'origine médullaire. Il intervient dans la phagocytose, les phénomènes d'immunité cellulaire ou humorale, les phénomènes d'inflammation et cicatrisation. Il possède une activité microbicide et tumoricide.

(c) le mastocyte de taille moyenne (15 microns) se situe principalement autour des vaisseaux et des travées conjonctives. Il est très riche en histamine. Il intervient dans les réactions immunologiques de type I et III, les phénomènes inflammatoires non immunologiques, la vasodilatation, les altérations tissulaires, la fibrose.

Le derme a longtemps été considéré seulement comme le tissu de soutien et nourricier de l'épiderme. On sait maintenant que le derme contrôle le développement de l'épiderme au cours de l'embryogénèse et sa différenciation chez l'adulte.(Prost-Squarcioni C. 2006).

4 : L'hypoderme

L'hypoderme sépare le derme des muscles. Il joue un rôle d'isolant et de réserve énergétique. Ce tissu graisseux est caractérisé par la présence de cellules spécialisées dans le stockage des lipides (95 % sont des triglycérides) : les adipocytes . Ils assurent de façon permanente la mobilisation des graisses de réserve.

L'hypoderme intervient aussi dans l'homéothermie.

5 : La vascularisation cutanée

Très développée, elle participe à de nombreuses fonctions physiologiques :

Régulation de la pression artérielle – régulation thermique

Défense contre les agressions extérieures

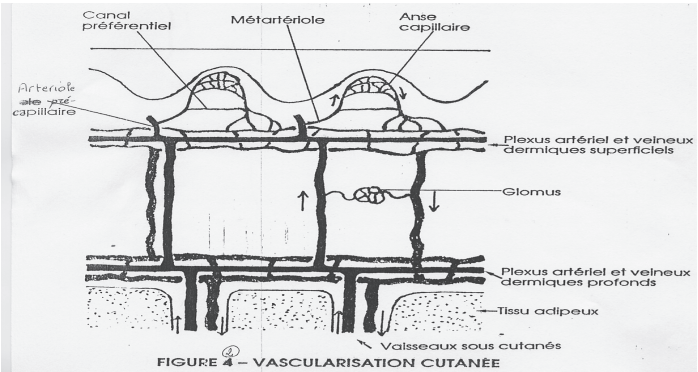


FIGURE 4 – VASCULARISATION CUTANÉE

6 : L'innervation cutanée

Très complexe, l'innervation cutanée comporte un système sensitif différencié et un système végétatif sympathique (Buxton P.K. 1996).

6-1 : Le système sensitif est représenté par de nombreux récepteurs qui captent les informations extérieures et les transmettent aux centres. On y trouve :

(a) les corpuscules de la sensibilité tactile au niveau du derme superficiel
(b) les corpuscules de la sensibilité profonde dans le derme profond
(c) les thermorécepteurs au froid et au chaud
(d) il existe des terminaisons nerveuses libres qui ne sont pas spécifiques d'une sensation.

A partir de ces récepteurs, les nerfs afférents cheminent le long des vaisseaux et gagnent la racine postérieure de la moelle (ganglion spinal).

6-2 : Le système végétatif est représenté par les fibres sympathiques. Il intervient dans la vasomotricité cutanée, la contraction des muscles arrecteurs des poils et la sécrétion sudorale.

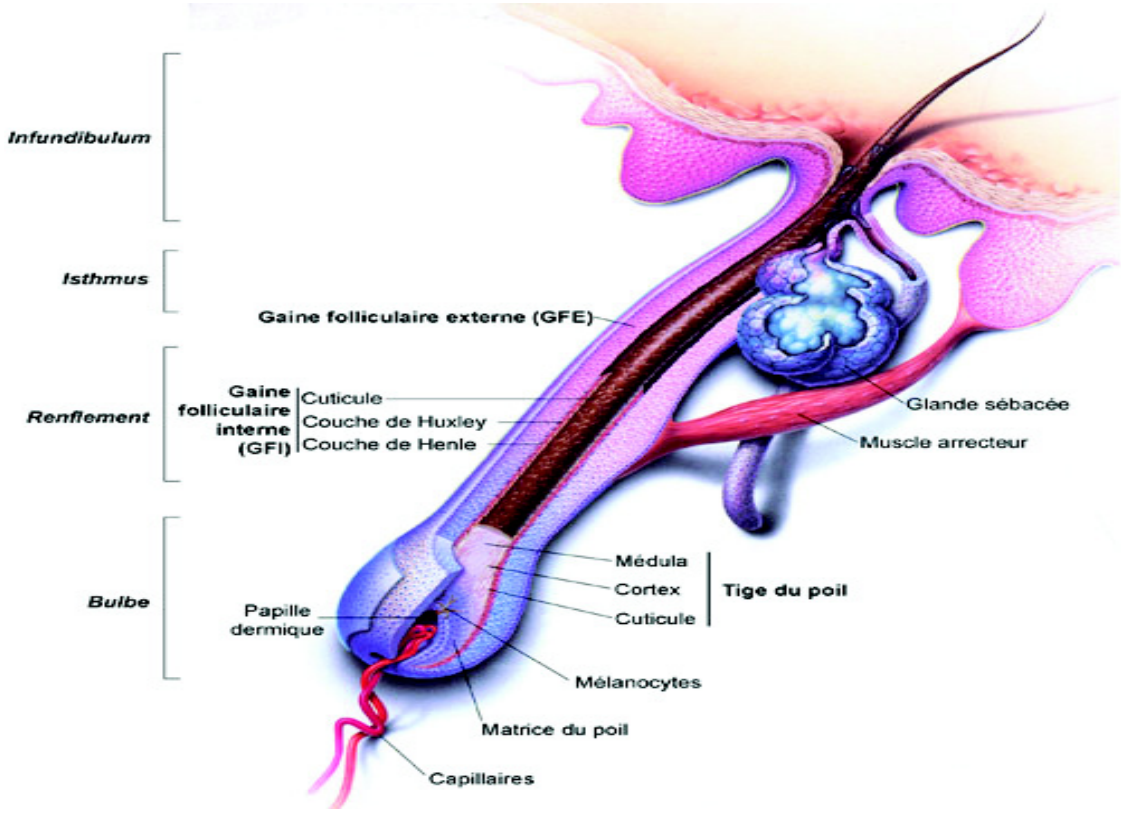


schéma 4 : l'appareil pilo-sébacé

7 : L'appareil pilo-sébacé

7-1 : Le poil provient d'une invagination épithéliale dans le derme autour de laquelle le tissu conjonctif se condense et s'enfonce pou former la papille folliculaire. Par phénomène de kératinisation, les cellules épithéliales forment une colonne de kératine qui traverse l'épiderme : On distingue de bas en haut (schéma 4).

a) la papille folliculaire avec de nombreux vaisseaux et fibres nerveuses
b) le bulbe pilaire avec des cellules germinatives (ou matricielles) très active

c) la racine

d) la tige piliaire d'un diamètre de 100 microns chez l'adulte.

Le cycle du poil est une alternance d'une phase de croissance : anagène (3 ans), une phase catagène (régression brutale) et une phase télogène (repos de 3 mois), pendant laquelle le follicule s'atrophie, est éliminé et remplacé par un nouveau bourgeon pilaire. Ce cycle dépend de facteurs génétiques, hormonaux (androgènes, oestroprogestatifs), nutritionnels (zinc, cuivre, acides aminés soufrés)

7-2 : Les glandes sébacées

Situées dans le derme moyen, les glandes sébacées sont appendues latéralement à la tige pilaire (figure 3). Ce sébum, qui forme le film hydrolipidique de surface, est constitué de triglycérides et d'acides gras principalement. Le flux de sébum est hormono-dépendant (A.C.T.H. par exemple).

8 : les glandes sudorales

Les glandes sudorales sécrètent la sueur et comportent deux structures différentes : les glandes éccrines et les glandes apocrines.

La **sueur** est la résultante d'un processus de sécrétion et de réabsorption. Elle est constituée pour 99 % d'eau, de chlorure de sodium, urée, ammoniaque, acide lactique et quelques protéines.

2ème partie : LA PHOTOBIOLOGIE

1 : Rappel

Le soleil, étoile jaune de la voie lactée, est une centrale thermonucléaire qui produit un immense rayonnement électromagnétique, de façon permanente et infinie, formé de particules corpusculaires : les **photons.** Leur énergie W, exprimée en Watts, est inversement proportionnelle à leur longueur d'onde λ exprimée en nanomètres (nm), selon la relation de PLANCK (Roelandts R. 2007)

$W = \frac{h \times c}{\lambda}$ h = constante de Planck
c = vitesse de la lumière 300 000 km / s
c / λ : ce rapport détermine la fréquence de l'onde de propagation de rayonnement solaire

Les radiations les plus énergétiques sont celles qui ont la longueur d'onde la plus courte.

La terre, située à 149 millions de kilomètres du soleil, ne reçoit qu'une partie infime de l'énergie solaire. L'ozone, située à 25 kms d'altitude et concentrée dans la stratosphère, arrête les rayons cosmiques, gamma et X. Ce bouclier écologique indispensable filtre une partie des UVB (ultraviolets B les plus courts < 280 nm). Les poussières et la pollution atténuent plus ou moins la lumière visible. Les infra-rouges (IR) sont partiellement absorbés par la vapeur d'eau et les nuages contenus dans la basse atmosphère (Jeanmougin M. 1982).

Au niveau du sol, l'énergie lumineuse est constituée de 56 % **IR** (800 – 5000 nm), de 39 % du **visible (** 400 – 800 nm définie par la sensibilité de l'œil humain), de 5 % d'**UV** (290 – 400 nm) qui sont divisés en :

-**UVB** (280 à 320 nm) arrêtés par le verre et l'épiderme. Ils représentent 2 % des ultraviolets et sont très énergétiques
-**UVA**(320 à 420 nm) traversent le verre et sont stoppés par l'épiderme.
-**UVC**(200 à 280 nm) sont théoriquement stoppés par la couche d'ozone.

L'ensoleillement à la surface de la terre est la résultante du rayonnement solaire direct, de la lumière du ciel et de la réflexion du sol. La quantité d'UV est d'autant plus grande que le trajet du rayonnement est le plus court.

La composition qualitative et quantitative (spectre et intensité) du rayonnement solaire varie en fonction de plusieurs facteurs :

a) L'heure du jour, la quantité d'UV est maximale au zénith (c'est le midi solaire). 30 % d'UV sont délivrés entre 11 h et 14 h, heures solaires en été.

b) La saison est due à l'inclinaison de l'axe de rotation de la terre. Dans notre hémisphère nord, l'énergie est maximale début juillet (0,2 mW / cm² UVB et 5 mW / cm² UVA au zénith).

c)-La latitude, là où l'absorption atmosphérique est d'autant moindre que le rayonnement est le plus vertical : donc sous les tropiques

d) L'altitude la qualité d'UV augmente de 4 % tous les 300 mètres.

e) La couverture nuageuse (pour les IR) et la pollution atmosphérique (UVA visible).

f) La réflexion de la surface **(albédo)** (ROQUIER Ch.D.1993) varie selon les types de sol : la neige à une concentration de réflectance de 50 à 80 %, le sable de 15 à 25 %, l'eau de 10 à 20 % (calme ou agitée).

g) L'exposition professionnelle et / ou de loisir. A l'abri, un individu qui travaille reçoit 10 fois moins d'UV qu'au grand air. 1 mois de soleil méditerranéen équivaut au double de la dose annuelle d'un citadin travaillant en Europe de Nord.

2 : Différences entre les UVA , les UVB et les IR

a) Les UVA sont dits **mélanogènes.** Ils sont responsables de la pigmentation directe et immédiate par photo-oxydation superficielle non enzymatique. Il y a synthèse directe de la mélanine par les mélanocytes. Au long cours, les effets des UVA sont moins bien connus que ceux des UVB : ils interviendraient dans le vieillissement du derme et la formation de cancers cutanés.

b) les UVB sont dits **érythématogènes** car responsables de l'érythème actinique ou « coup de soleil ». C'est une pigmentation indirecte (ou retardée) par photo-oxydation profonde enzymatique . L'intensité de cet érythème actinique est proportionnelle à la dose d'UVB absorbée, au temps d'exposition et inversement proportionnelle à la capacité de filtration de l'épiderme (selon la qualité et la quantité de mélanines contenues). Un abus d'UVB provoque une atrophie épidermique, une hyperplasie, une télangiectasie, une sénescence cutanée précoce : l'élastose actinique, voire une cancérisation de la peau.

c) Les **IR** provoquent une vasodilatation locale, augmenteraient la sensibilité de la peau aux UV et aggraveraient l'élastose actinique.

3 : Les photoprotections naturelles

Face à l'agression des rayonnements solaires, la peau humaine dispose de mécanismes de défense et d'adaptation qui lui permettent, pour un certain temps au moins, de réfléchir ou d'absorber les photons actiniques.

a) La pilosité (risque de kératose de la partie supérieure du crâne si calvitie précoce).

b) La sudation (l'acide urocanique est photoprotecteur).

c) L'épaississement de la couche cornée**.**

d) La pigmentation mélanique . La mélanine absorbe plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée. Plus l'épiderme est pigmenté, meilleure est la résistance au soleil. La dose minimale érythémateuse (DME) est la plus petite dose d'UV qui donne un érythème perceptible à la 24ème heure et s'exprime en Joules / cm² (= J / cm²). La DME d'un noir est de 50 à 60 fois supérieure à celle d'un sujet caucasien (Jeanmougin M.1992).

4 : Les six phototypes

L'inégalité des moyens de défense vis-à-vis de l'exposition solaire peut-être appréhendée par la notion de **phototype.** Il s'établit par un classement des sujets en fonction de l'aptitude au bronzage, l'apparition du coup de soleil (avant ou après le bronzage), la couleur de la peau et la couleur des cheveux.

Plus le phototype est bas, plus l'adaptation au soleil sera difficile. Les phototypes mats peuvent rester au soleil 150 000 heures de leur vie avant de craindre un carcinome cutané alors que les phototypes clairs se limitent à 50 000 heures (Lambert D. 2007).

Le tableau 3 ci-dessous et la photo 1 (page53) définissent les différents phototypes.

	Photosensibilité constitutionnelle				**Dose érythémale minimale**		**Photoprotection acquise**	
Phototype	**Cheveux**	**Carnation**	**Ephélides**	**Coup de soleil 1ère exposition**	**UVB mJ/cm²**	**UVA J/cm²**	**Bronzage**	**Coup de soleil**
0	Blancs	Albinos	0	Constant +++	< 15	< 20	0	Constant +++
I	Roux	Laiteuse	+++	Constant ++	15-30	20-35	0	Constant ++
II	Blonds	Claire	++	Constant +	25-35	30-45	Hâlé	Fréquent
III	Blonds à châtains	Claire à mate	+ à 0	Fréquent	30-50	40-55	Clair à moyen	Fréquent à rare
IV	Bruns	Mate	0	Rare	45-60	50-80	Foncé	Exceptionnel
V (méditerranéen)	Bruns	Brune	0	Exceptionnel	60-100	70-100	Très foncé	Absent
VI (race noire)	Noirs	Noire	0	Absent	> 100	> 100	Noir	Absent

Photo 1 ：*Les six phototypes*

Chapitre I V

DERMATOLOGIE CLINIQUE

Les toxidermies sont la cause de l'hospitalisation dans les services de dermatologie français pour environ 1,5% des patients et représentent 1% des consultations de demertologie en CHU (Lambert A. 2006). Le diagnostic étiologique et sémiologique est parfois difficile et nécessite une prise en charge spécialisée. L'exanthème maculo-papuleux (EMP) est la présentation largement majoritaire (80 %), viennent ensuite l'urticaire et les vascularites.

Les toxidermies sévères (obligeant à l'hospitalisation et pouvant aller jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital) représentent 2 % de l'ensemble des toxidermies.

1ère partie : LES LESIONS ELEMENTAIRES

Avant d'envisager les manifestations cutanées associées à l'utilisation des AINS nous avons jugé utile de faire quelques rappels de dermatologie clinique pour une meilleure compréhension.

Le diagnostic d'une dermatose commence par la reconnaissance de la lésion élémentaire en définissant sa forme, son aspect, sa couleur et en précisant ses composants par des manœuvres simples comme la palpation, la vitropression, le grattage à la curette ou la ponction au vaccinostyle.

L'analyse de cette lésion doit se faire sur un élément récent, car le grattage, la macération, la surinfection pourront en modifier le mode de groupement, la disposition, la topographie.Très souvent cet examen méthodique est suffisant pour faire le diagnostic.

1 : L'érythème

C'est une des lésions cutanées les plus fréquentes. Il s'agit d'une rougeur congestive de la peau, due à une vasodilatation des vaisseaux du derme superficiel, qui s'efface à la vitropression. Le plus souvent c'est une simple modification de la couleur de la peau sans infiltration, ni œdème : c'est la macule érythémateuse. Les érythèmes actifs diffus réalisent les exanthèmes. Ils sont rouges vifs à cause de la vasodilatation et de l'augmentation de la chaleur locale.

Ces érythèmes ont une cause infectieuse (notamment virale) plus fréquente chez l'enfant et une cause médicamenteuse plus habituelle chez l'adulte (Tourraine 1997) .

2 : La dyschromie

C'est une anomalie de la pigmentation cutanée, caractérisée par des tâches hyper- ou hypochromiques non modifiées par la vitropression.

3 : La lésion squameuse

La squame est une pellicule grisâtre facilement détachable. Elle traduit un épaississement de la couche cornée ou hyperkératose. Si la squame est associée à un érythème, nous aurons une lésion érythémato-squameuse.

4 : La croûte

Très différente de la squame, la croûte se détache en bloc à la curette. C'est un coagulum d'un exsudat fibrineux, hémorragique ou purulent. Elle est secondaire à une vésicule, bulle, pustule ou érosion.

5 : La macule

C'est une **tache sur la peau** non palpable car sans relief ni infiltration. C'est une modification localisée de la couleur de la peau : elle sera érythémateuse ou dyschromique (il y a anomalie de la pigmentation cutanée)

6 : Les purpuras

Ils sont dus à l'extravasation d'hématies hors des vaisseaux dermiques. C'est une tache rouge sombre qui ne s'efface pas à la vitropression, et qui peut laisser une tache ocre séquellaire. Les aspects cliniques sont les pétéchies, les vibices, les ecchymoses. On oppose du point de vue pathogénique les purpuras thrombopéniques et les purpuras vasculaires (qui font intervenir des mécanismes immunoallergiques).

7 : La papule

C'est une lésion en relief, palpable de petite taille sans collection liquidienne.

8 : La vésicule

C'est une lésion translucide, de petite taille (1 à 3 mm de diamètre), contenant un liquide clair qui s'écoule quand on ouvre la vésicule avec un vaccinostyle. Elle évolue en micro-ulcérations ou en croutelles. Elle est habituellement intraépidermique (eczéma) mais parfois sous épidermique (dermatite herpétiforme)

9 : La bulle

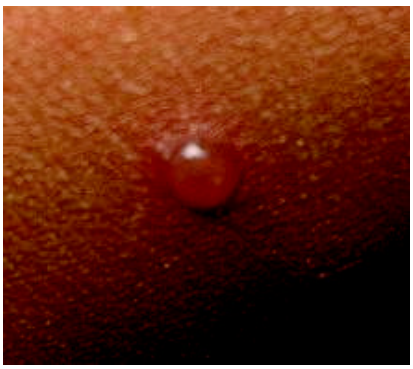


photo 2 : la bulle

C'est une collection liquidienne de grande taille (supérieure à 5 mm). Le contenu est clair ou hémorragique. Le toit de la bulle est fragile..La confluence des bulles constitue un phlyctène. Le siège exact d'un décollement est variable. Il peut être **i**ntraépidermique : c'est le cas du pemphigus. Le décollement est plus fréquemment sous-épidermique. L'examen histologique montre un clivage dans la zone de la jonction dermo-épidermique (JDE) :

- au niveau de la lamina lucida dans la pemphigoïde bulleuse.
- sous la membrane basale (donc dans le derme superficiel) dans certaines épidermolyses bulleuses. - parfois par nécrose de l'assise basale de l'épiderme comme dans l'érythème polymorphe.

10 : La pustule

C'est une collection liquidienne dont le contenu louche ou trouble (blanchâtre à jaunâtre) est constitué de polynucléaires et de débris de kératinocytes.

Les pustules sont

- folliculaires de nature bactérienne (folliculite) ou non infectieuse (acné)
- non folliculaires le plus souvent **amicrobiennes.**

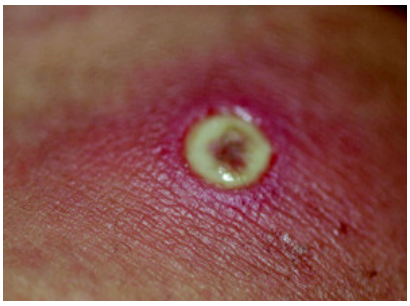


photo 3 : la pustule

11 : Le nodule

Le nodule est une lésion ferme, enchâssée dans la peau, profonde qui intéresse le derme et/ou l'hypoderme. La peau qui le recouvre, parfois surélevée, est de couleur normale ou érythémateuse.

Photo 4 : le nodule

2ème partie : LES DERMATOSES

Il ne s'agit pas d'en faire un inventaire complet. Nous décrirons les dermatoses dont l'étiologie peut être médicamenteuse et que nous rencontrerons ultérieurement associées à l'utilisation des AINS.

1 L'eczéma

C'est une dermatose constituée par un ensemble hétérogène d'affections variées. Certaines sont de cause externe (eczéma de contact allergique). D'autres sont dites endogènes (eczéma constitutionnel) et leur mécanisme est souvent incertain ou inconnu.

L'eczéma est une dermatose en nappe érythémateuse, vésiculeuse, prurigineuse, souvent récidivante. Son évolution se fait en quatre phases :

a) survenue d'un placard érythémateux prurigineux avec augmentation de la chaleur locale. L'œdème épidermique distant les espace intracellulaires, réalisant une spongiose qui aboutit :

b) à la formation de vésicules intra-épidermiques. Elles évoluent par poussées et confluent parfois en phlyctènes.

c) en s'ouvrant à la surface de la peau, les vésicules suintent un liquide clair, avant de se dessécher et de former des croûtelles.

ci) d) les croûtelles tombent et laissent un épiderme mince (pelure d'oignon) qui se desquame finement jusqu'à la guérison.

Nous remarquerons que ces quatre phases sont souvent intriquées d'où un aspect généralement polymorphe. Il ne faut pas oublier qu'une ou plusieurs phases peuvent manquer

2 L'urticaire

2-1 : Définition

C'est une papule palpable, circulaire, érythémateuse, qui comporte un œdème central blanchâtre. Le prurit est très intense. Les lésions, fugaces et migratoires, disparaissent en 6 à 24 heures. Erythème, œdème, prurit définissent la triade de Lewis. Dans un tiers des cas, l'urticaire est associé à l'œdème de Quincke qui boursoufle le visage et les téguments (lèvres, langue et parfois carrefour pharyngo-laryngé : l'œdème de la glotte est une urgence médicale).

2-2 : Physiopathologie

2-2-1 : *L'histamine* est le médiateur le plus communément responsable de la lésion urticarienne. Synthétisée à partir de l'histidine, l'histamine est stockée dans les granules des mastocytes et basophiles circulants. Par activation de leurs récepteurs H_1, l'histidine réalise une vasodilatation capillaire, une augmentation du chimiotactisme des éosinophiles et un prurit. Par activation des récepteurs H_2, l'histidine inhibe au contraire le chimiotactisme et la libération d'histamine.

La libération d'histamine fait intervenir plusieurs mécanismes :

a) L'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE (allergie de type I). La réaction est précoce et survient dans un délai de quelques minutes à deux heures.
b) L'action directe des réactogènes sur le mastocyte, sans mécanisme immunologique (réaction anaphylactoïde avec l'aspirine)
c) L'activation du complément avec libération des anaphylotoxines C_3a et C_5a qui possèdent des récepteurs sur la membrane mastocytaire.
d) Des facteurs aggravants non spécifiques comme les facteurs psychiques (émotion), l'alcool, les facteurs hormonaux (période prémenstruelle).

2-2-2 : D'autres médiateurs ont un rôle moins important que celui de l'histamine

a) *Les kinines :* ce sont des peptides vasoactifs qui proviennent de précurseurs sanguins et tissulaires, synthétisés par le foie et activés par des facteurs variés. Les plus connues des kinines sont la bradykinine, les kallicréines, la plasmine activée par le facteur Hageman.
b) *La sérotonine* est synthétisée par les plaquettes et libérée par le Platelet Activing Factor (PAF) lui-même libéré par les mastocytes.
c) *L'acétylcholine* libérée par les fibres nerveuses cholinergiques peut déterminer les lésions d'urticaire.
d) *Les métabolites de l'acide arachidonique* proviennent de la dégradation des phospholipides membranaires du mastocyte. Le blocage de la voie de la cyclo-oxygénase par certains AINS inhibe la synthèse des prostaglandines qui modèrent l'histamine. La voie de la lipo-oxygénase est alors privilégiée. Cela conduit aux leucotriènes vasodilatateurs et chimiotactiques.

2-3 : L'urticaire commune

2-3-1 : Clinique

Elle représente 80 % des urticaires et apparaît sous deux formes :

a) *L'urticaire aiguë* avec poussées brutales et rapides de papules fugaces. Elle peut s'accompagner de choc anaphylactique et d'œdème muqueux.
b) *L'urticaire chronique* est traditionnellement définie par un délai supérieur à 6 semaines au cours duquel de nouvelles lésions apparaissent de façon quotidienne. On doit différentier de l'urticaire aiguë récidivante (Mathelier P. 2007).

2-3-2 : Etiologie

L'urticaire est une affection très banale. Les médicaments ne sont pas responsables de plus de 5 à 10 % des cas, qu'il s'agisse de formes aiguës ou chroniques. Pour ces dernières, la mise en évidence d'une étiologie médicamenteuse est beaucoup plus difficile : il faut surtout rechercher les colorants (notamment mais non exclusivement le jaune tartrazine) et l'aspirine, pour lequel il y a possibilité de réactions croisée avec **tous** les AINS. Lorsqu'elle existe, l'origine médicamenteuse est généralement évidente dans les urticaires aiguës communes, avec un délai d'apparition très compatible, de quelques dizaines de minutes à quelques heures après l'introduction du médicament.

2-3-3 : Conduite à tenir

Il faut interrompre immédiatement l'administration des médicaments d'introduction récente. Le traitement par les **antihistaminiques H_1**, per os ou intramusculaire, est toujours souhaitable. Les corticoïdes oraux ou injectables, en SC ou IM, sont réservés aux formes les plus graves.

2-4 : Classification des réactions allergiques

GELL et COOMBS ont proposé une classification des réactions allergiques suivant leur mécanisme supposé (Bonnetblanc JM 1997) :

a) Allergie de type immédiat ou type I. Elle résulte de l'interaction IgE-médicaments à la surface du mastocyte, du polynucléaire éosinophile et / ou basophile. Il 'agit de l'**anaphylaxie** (angioedème – urticaire), médiée notamment par l'histamine et les leucotriènes

b) Allergie cytotoxique ou type II
Elle implique les anticorps IgG et IgM qui reconnaissent un antigène médicamenteux sur la membrane cellulaire ; le complexe ainsi formé active un système enzymatique particulier : le complément et détruit la cellule (la destruction des cellules sanguines se traduit par un purpura).

c) Allergie semi retardée à médiation humorale ou type III
Elle est consécutive à un dépôt d'immuns complexes circulants (maladie sérique)

d) Allergie retardée à médiation cellulaire ou type IV
C'est une **hypersensibilité retardée** (48 à 72 heures) à médiation cellulaire (activation et prolifération de lymphocytes T) ne faisant intervenir aucun anticorps. Elle se manifeste sous forme d'eczéma ou lors d'exanthèmes.

3 - Les exanthèmes maculo-papuleux

Parmi les réactions allergiques, les manifestations cutanées sont le plus souvent en cause, en particulier les exanthèmes qui représentent 46 % des cas ; ces exanthèmes sont classiquement rapprochés de l'hypersensibilité à médiation cellulaire (allergie de type IV). Leur survenue plus fréquente au cours du SIDA, où l'immunité cellulaire est altérée, a bouleversé ce concept.

Le délai d'apparition de ces lésions cutanées est variable. Il peut être précoce à 48 heures et l'érythème disparaît spontanément sans arrêt du médicament. Il est habituellement plus tardif, souvent 5 à 15 jours voire 21 jours, parfois après l'arrêt du médicament : dans ce cas, la réintroduction du médicament déclenche une rechute.

Les exanthèmes sont cliniquement très polymorphes : ils débutent aux coudes, aux genoux et au tronc pour s'étendre progressivement à la majeure partie du corps en trois à cinq jours. Ils réalisent des maculo-papules avec parfois une composante urticarienne. Fièvre et prurit les accompagnent parfois. L'évolution en quelques jours est le plus souvent favorable avec une fine desquamation secondaire. Certains exanthèmes régressent plus lentement et peuvent se couvrir de bulles. Les lésions muqueuses et / ou la survenue d'un décollement cutané constituent des facteurs de gravité, pouvant aboutir à un syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell.

Il n'existe pas de patch-tests rentables permettant d'affirmer la responsabilité du médicament. On utilise actuellement les critères d'imputabilité de la pharmacovigilance qui constituent une démarche probabiliste. Hormis les AINS, nous rappellerons que d'autres médicaments tels que les sulfamides, anticonvulsivants et l'allopurinol sont responsables des exanthèmes (tableau 4).

Les exanthèmes sont d'origines multifactorielles, favorisées par la prise du médicament et sa posologie, certaines circonstances immunologiques (HLA B12) et / ou infections virales concomitantes (HHV6 HIV), des anomalies du métabolisme du médicament, génétiquement déterminées.

L'apparition d'un exanthème d'origine médicamenteuse implique l'arrêt immédiat du ou des médicaments suspectés et contre-indique en théorie leur réintroduction. Exceptionnellement, des désensibilisations ou la poursuite du traitement malgré l'exanthème ont pu être tentées : le rapport bénéfice/risque doit toujours pris en compte.

Médicament	Incidence	
Pénicilline et apparentés	+++	5% et plus
Carbamazépine	+++	
Allopurinol	+++	
Sels d'or	+++	
AINS	++	de 1 à 4 %
Hydantoïnes	++	
Tétracyclines	+	
Benzodiazépines	+	< ou = 1 %

Tableau 4 : Incidence des exanthèmes suivant les différentes classes thérapeutiques (Ref Wolkenstein 1992)

4 : Les vascularites (le purpura vasculaire)

Les vascularites sont des inflammations de la paroi des vaisseaux (angéites), sans trouble circulatoire antérieur Elles s'accompagnent de lésions cutanées polymorphes avec un fréquent purpura pétéchial infiltré et palpable. La vascularite peut-être limitée à la peau ou toucher les viscères, principalement le rein – dans 25 % des cas – avec une protéinurie et une hématurie.

Ce type de purpura vasculaire allergique est dû à des complexes immuno-circulants (allergie de type III) qui se déposent sur la paroi des vaisseaux et activent le complément. La libération des anaphylotoxines et des substances chimiotactiques provoquent une vasodilatation et l'afflux de polynucléaires ; la conséquence est l'extravasation d'hématies, la nécrose de la paroi vasculaire et le dépôt de fibrine. Il est possible que l'activation du complément se fasse également par voie alterne (non immunologique) sous l'influence de toxines bactériennes. Un mécanisme d'hypersensibilité retardée par l'intermédiaire de macrophages actifs, peut être intriqué avec celui des complexes circulants. (Guiilevin L.2012)

Le diagnostic du purpura est la biopsie d'un élément récent. Rarement spécifique, elle ne permet pas de conclure à une toxidermie. L'immunofluorescence directe (IFD)L montre classiquement sur la paroi des vaisseaux des dépôts de complément C_3, d'IgM et d'IgG. Les

	Pemphigus	Pemphigoïde Bulleuse	Herpès Gestationis	Pemphigoïde Cicatricielle	Dermatite Herpétiforme	Erythème Polymorphe	Lyell Toxique	Porphyrie Cutanée tardive	Impétigo bulleux
TERRAIN	Adulte HLA DR W4 Médicaments	Adulte âgé	Grossesse HLA A1, B8 DR3	Adulte âgé	Enfant Adulte jeune HLA B8 DR W3	Sujet jeune	HLA B12, DR4	Adulte Ethylisme Médicaments	Enfant
S.CUTANES	Bulles flasques en peau saine prurit : 0 Nikolsky : ++	Bulles tendues sur base inflammatoire prurit : ++	Bulles sur base inflammatoire prurit : ++	Inconstants Bulles sur base Inflammatoire	Vésicobulles sur base inflammatoire. Prurit : ++	Papules inflammatoires, bulles aspect en cocarde	Erythème violacé Décollements extensifs Nikolsky :	Bulles sur peau exposée ; fragilité cutanée	Bulles éphémères Pustules croûtelles
S.MUQUEUX	+++	+	0	+++ (œil)	+	++	+++	0	0
S.ASSOCIES	Atteinte de l'état Général	Cancer viscéral (?)			Entéropathie au gluten	Atteinte de l'état général (S.Johnson)	Atteinte de l'état général	Hépatopathie Urines rouges	0
CYTODIAGNOSTIC	+ cellules acantholytiques	Θ éosinophiles	Θ éosinophiles	Θ éosinophiles	Θ éosinophiles	Θ	Θ	Θ	Θ neutrophiles
HISTOLOGIE	Bulle intraépidermique avec acantholyse	Bulle sous-épidermique avec éosinophiles	Bulle sous-épidermique	Bulles sous-épidermique	Bulle sous-épidermique ; nids à éosinophiles	Nécrose assise basale, bulle multiloculaire	Nécrose assise basale épidermique	Bulle sous-épidermique plancher festonné	Bulle intraépidermique avec neutrophiles
IMMUNOFLUORESCENCE DIRECTE	+ Ac antisubstance intercellulaire IgG + C3	+ linéaire sur la zone de la J.D.E. C3	+ linéaire sur la zone de la J.D.E. C3	+ linéaire à la J.D.E. IgG + C3	+ IgA granulaire au sommet des papilles dermiques	Θ	Θ	+ paroi des vaisseaux : IgM + IgG + C3 J.D.E inconstant	Θ
IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE	+ 90% des cas	+ 70% des cas	+ H.G.Factor	+ 15% des cas	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ

facteurs médicamenteux sont très fréquents (sulfamides – antibiotiques – anticonvulsivants et bien sûr **AINS**)

Le délai d'exposition variable est souvent de 7 à 21 jours. Le purpura évolue en une seule ou plusieurs poussées durant plusieurs semaines

5 L'érythrodermie chez l'adulte – Le D.R.E.S.S.

L'érythrodermie est une dermatose prurigineuse, inflammatoire, d'évolution prolongée. Une desquamation constante, plus ou moins précoce, atteint la presque totalité du tégument. Un gène cutané avec la sensation de « peau trop étroite » en résulte. Elle entraîne une vasodilatation cutanée associée à une augmentation de la perméabilité capillaire et des troubles de la thermorégulation (une température normale sur ce terrain constitue souvent un équivalent d'hypothermie). Les adénopathies sont habituelles, parfois très volumineuses.

A l'altération rapide de l'état général, se surajoutent des complications à type d'insuffisance cardiaque, d'hypovolémie ; de déperdition calorique, protidique, hydro-électrolytique ; d'infection cutanée, pulmonaire, septicémiques.

Un âge avancé et l'existence d'une cardiopathie droite sous-jacente, sont des facteurs défavorables. (Chosidow O. 1992).

5-1 : Etiologie

Les toxidermies représentent environ 5 à 10 % des érythrodermies, loin derrière les eczémas et le psoriasis. Environ 50 % des érythrodermies restent idiopathiques. Une partie évoluera en plusieurs mois vers un lymphome T. Les principaux médicaments inducteurs sont les anticomitiaux, les sulfamides, la pénicilline, les pyrazolés, les sels d'or.

Les arguments en faveur du rôle du médicament sont :

- *le délai d'apparition* : le plus compatible est de quinze à trente jours après l'introduction du médicament.
- l*es critères sémiologiques* : l'absence d'antécédent de psoriasis, l'installation rapide, le début

en phase photo-exposée (visage, mains) sont des arguments en faveur d'une cause médicamenteuse.
- *les examens complémentaires* : l'histologie cutanée est absolument indispensable.

5-2 : Traitement

L'érythrodermie est un syndrome qui nécessite d'être reconnu en urgence afin de permettre la mise en route d'un traitement symptomatique adapté.

5-3 : Le D.R.E.S.S. ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteux

Le DRESS (Drug Reaction Eosinophilia and System Symptoms) est une forme sévère de toxidermie rare (Bégon 2004). Le délai d'apparition brutal est au maximum de 6 semaines aprés l'initialisation d'un AINS type pyrazolé - oxicams (Barbaud 2007). L'atteinte muqueuse est souvent plus rare, unipolaire et, le plus souvent discrète.

La physiopathologie est encore très discutée, l'hypothèse actuelle étant que le DRESS serait la résultante d'une association entre réaction d'hypersensibilité retardée et réactication virale (Lebrun-Vignes 2015).

L'évolution est globalement favorable mais les complications hépatiques (hépatite fulminante) ou rénales (insuffisance rénale aigue dans 30 % des cas) peuvent conduire au décès dans près de 10 % des cas (Pillon 2012).

6 : Les dermatoses bulleuses

La survenue d'une éruption bulleuse sur le tégument ou les muqueuses doit toujours inquiéter le praticien, certaines dermatoses mettant en jeu le pronostic vital. La démarche médicale consiste à :

a) reconnaître la lésion élémentaire : **la bulle**. C'est ce qui est parfois difficile car la bulle est une lésion fugace et fragile. Il faudra alors envisager le diagnostic de dermatose bulleuse devant, soit des érosions post-bulleuses, soit des plaques croûteuses, soit de vastes décollements épidermiques spontanés ou provoqués.

b) porter un diagnostic étiologique et nosologique, nécessitant une biopsie cutanée pour l'étude histologique et immunologique.

c) déterminer l'attitude thérapeutique, en sachant que certaines dermatoses bulleuses nécessitent un traitement urgent en unité spécialisée.

La bulle est un phénomène rare. Les éruptions, où les bulles sont associées à d'autres lésions cutanées, représentent 5 à 10 % des toxidermies.

Les dermatoses bulleuses représentent un groupe d'affections très hétérogènes. Les affections acquises se différencient des maladies bulleuses héréditaires (ou épidermolyses bulleuses congénitales non présentées dans ce paragraphe).

Nous différencierons :

- *les affections bulleuses auto-immunes acquises* : ce sont principalement le pemphigus, la pemphigoîde bulleuse et la dermite herpétiforme. Nous ne développerons que le pemphigus.

- *les affections bulleuses non auto-immunes* : l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens – Johnson, le syndrome de Lyell, et l'érythème pigmenté fixe.

6-1 : Les dermatoses bulleuses auto-immunes acquises : le pemphigus

Le ou plutôt les pemphigus correspondent à un groupe de dermatoses bulleuses acquises acantholytiques. L'**acantholyse** est une perte de la cohésion des kératinocytes entre eux et la rupture des desmosomes (Faure 1993). La bulle intra-épidermique est liée à l'action d'auto-anticorps de type IgG dirigés contre la substance intercellulaire du corps muqueux de Malpighi. La raison pour laquelle l'auto-anticorps se forme est inconnue. Leur rôle pathogène, dans la genèse de l'acantholyse a été démontré par de multiples arguments cliniques et expérimentaux, ils représentent un des modèles privilégiés des phénomènes rares d'auto-immunité. En matière de génétique, le progrès majeur a été la détermination en 1988 de la séquence nucléotidique d'un allèle de la région HLA DQ qui prédispose à la susceptibilité au pemphigus.

Le pemphigus est une affection **rare** : 0,6 pour 100 000 individus. Il touche essentiellement l'adulte entre 20 et 50 ans, sans prévalence de sexe ni de race. Les pemphigus chez l'enfant sont rares. (CallotV, Bagot M. 1994)

Une prédisposition génétique = HLAB7, DR4, DQW7, le groupe B7 augmente le risque en le multipliant par cinq ; DR4 est un marqueur assez spécifique de cette dermatose ; DQW7 – sous groupe principal de DQW3 qui est associé à DR4 – a été détecté chez de tels patients avec une fréquence importante (Joly P. 1993).

Le médicament (piroxicam et certains dérivés pyrazolés) ou ses métabolites doit présenter des groupements thiols dans leur formule. Ces groupements thiols provoquent l'acantholyse selon un mécanisme biochimique qui interfère sur les ponts di-sulfure de la jonction inter-kératinocytaire.

6-2 – Les affections bulleuses non auto-immunes acquises

6-2-1 : L'érythème pigmenté fixe (EPF)

L'érythème pigmenté fixe (EPF) est une toxidermie rare dans les pays occidentaux.Le terme anglais couramment utilisé est « Fixed Drug Eruption » (FDE). C'est la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse (Pillon 2015) Une prédisposition génétique pourrait expliquer une plus grande fréquence en Asie et en Afrique.

. Le délai de survenue est court, allant de 1 jour à 2 semaines. L'EPF est composé de lésions papuleuses en plaques ovalaires bien délimitées, érythémateuses ou rouges violacées, avec de grands intervalles de peau saine, parfois bulleuses en leur centre (Vaillant 1994). A l'arrêt du médicament, l'EPF cicatrice ou disparaît rapidemment en laissant une hyperpigmentation séquellaire. La réintroduction de la molécule incriminée entraînera une récidive rapide (quelques heures) de l'éruption aux mêmes endroits, mais les lésions peuvent être plus nombreuses et davantage bulleuses.

Dans de rares cas où les lésions sont étendues et bulleuses, le diagnostic différentiel avec un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell doit se poser avec la même vigilance . Toutefois l'état général est conservé et la fièvre absente (Lipowicz S. 2010)

La physiopathologie est celle d'une hypersensibilité retardée impliquant les lymphocytes T(LT) CD8 mémoires qui persistent dans l'épiderme de la peau atteinte.

Dans nos pays occidentaux, les principaux médicaments responsables d'EPF sont le paracétamol et les oxicams (Valeyrie-Allanore L. 2015).

6-2-2 : L'érythème polymorphe

La distinction entre l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell n'a qu'un intérêt sémiologique. En effet ils ont en commun le décollement et la nécrose épidermique, l'induction par les même médicaments et un mécanisme physiopathologique mal défini. Sur le plan thérapeutique ce n'est pas la nature des lésions cutanées qui compte mais l'étendue des zones décollées, la gravité des atteintes muqueuses (Lubet C.1991) . L'érythème polymorphe peut être considéré comme une forme " **mineure**" du syndrome de Stevens-Johnson. L'évolution est le plus souvent favorable. La guérison spontanée se fait en 2 ou 3 semaines dans les formes de gravité moyenne, en quatre à six semaines dans les formes graves. L'évolution fatale est actuellement exceptionnelle. Les séquelles fonctionnelles oculaires graves (3 à 20 %) sont encore à redouter.

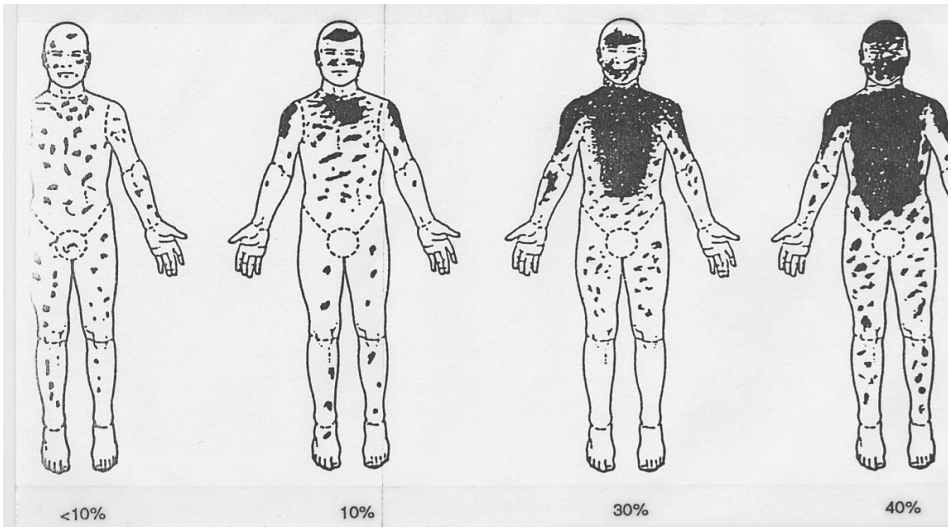
6-2-3 : Le syndrome de Stevens-Johnson

Il est également appelé syndrome d'ectodermose pluri-orificielle érosive ou érythème polymorphe majeur.

Il y a atteinte érosive d'au moins deux muqueuses, accompagnée de lésions cutanées plus ou moins évocatrices de l'érythème polymorphe. Dans 20 % des cas, des séquelles oculaires sont toujours à redouter tel le syndrome sec. Dans les formes les plus graves avec atteinte cutanée importante, le SJS peut aboutir au **syndrome de Lyell** défini par des décollements épidermiques en nappe touchant au total plus de 10% de la surface cutanée. Il est à craindre, dans ce cas là, des pertes hydro-électriques, et le risque d'infection pouvant mettre en jeu le pronostic vital, de la même manière que pour les brûlures superficielles étendues..

6-2-4 : Le syndrome de Lyell

Le syndrome de Lyell ou nécrose épidermique toxique (NET) est la plus dramatique de toutes les toxidermies bulleuses. Il fut décrit pour la première fois sous la dénomination « d'érythrodermie bulleuse avec nécrolyse » (Debré et al 1939), puis par l'anglais **Allan Lyell** sous celle de Toxic Epidermal Necrolysis :TEN (Lyell 1956).



Exemples schématiques de la répartition des lésions dans les syndromes de Stevens-Johnson. et de Lyell. (Bastuji-Garin S. 1993)

SJS

< 10 % : de la surface corporelle atteinte par des lésions non confluentes clairsemées.

10 % : les zones de confluences se limitent à la poitrine, le haut du dos, les bras et le foie.

TEN

20 % : les lésions recouvrent de grandes zones de peau au niveau du tronc, avant-bras et bras avec de petites lésions éparses.

40 % : la presque totalité du tronc est atteinte avec toujours des petites lésions disséminées.

6-2-3-1 : Clinique

Le syndrome de Lyell est une urgence dermatologique. Il se caractérise par une nécrose aiguë de l'épiderme sur toute la hauteur du corps muqueux, se traduisant cliniquement par un érythème et un décollement avec signe de Nikolsky, prenant un aspect de « linge mouillé » et / ou d'érythème polymorphe bulleux. L'épiderme entier se décolle et fait place à un derme rouge suintant. L'ensemble du tégument (à l'exception du cuir chevelu) peut être atteint avec 100 % de décollement de l'épiderme. L'atteinte du corps se fait rapidement en 24 à 72 heures.

A ces lésions s'associent toujours des atteintes muqueuses. Les manifestations viscérales sont fréquentes, avec des atteintes spécifiques, notamment hématologiques, respiratoires, hépatique. Les pertes liquidiennes sont dues à la destruction de la fonction barrière de la peau : elles avoisinent 3 à 4 litres par jour en moyenne chez les adultes ayant une nécrose de 30 à 50 % de la surface cutanée .En l'absence de remplissage adapté, une hypovolémie sévère s'installe avec ses risques d'insuffisance rénale et de défaillance cardiaque. Les pertes protéiques atteignent 100 à 200 grammes par jour et l'augmentation de la consommation énergétique est considérable (Revue Prescrire 1991).

Le pronostic reste sévère. En 1954 la mortalité était de 40 % (Lyell 1956) . De nos jours, la mortalité à court terme (6 semaines) est de 23 % et de 34 % à 1 an (Sekula 2013). Les séquelles cutanées sont rares. Plus fréquentes sont celles au niveau de l'œil et des muqueuses. 40 % des patients survivants présentent des séquelles oculaires au premier rang desquelles, le syndrome sec (Mouafik S-B 2015).

6- 2-3-2 : Etiologie médicamenteuse

Lors de la conférence de consensus d'octobre 1985 à l'hopital Henri-Mondor de Créteil, il a été reconnu qu'à l'exception de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVH), les réactions aux médicaments sont les seules causes réellement documentées du syndrome de Lyell (Chosidow O. 1992).

Les AINS : La phénylbutazone (Butazolidine®) a été responsable d'un des quatre cas originaux décrits par Lyell. Les dérivés sont largement cités dans la plupart des séries publiées et constituaient une des causes les plus importantes du syndrome de Lyell. Actuellement les **oxicams** (avec le piroxicam et tenoxicam) seraient devenus les premiers pourvoyeurs du TEN chez l'adulte. Avant leurs retraits du marché, le bénoxaprofène et l'**isoxicam** (Vectren®) ont été retenus comme responsables d'un nombre important du syndrome de Lyell. Si tous les AINS, quelle que soit leur classe pharmacologique, ont été impliqués dans quelques cas du syndrome de Lyell, le risque paraît cependant très différent pour chacun d'entre eux . Certains AINS à longue demi-vie comme les pyrazolones, oxicams, sulindac, présentent un risque plus élevé. En France, le risque lié à l'isoxicam était environ 10 fois plus important que le risque lié au piroxicam et ce, malgré des indications identiques, des structures chimiques proches et une demi-vie comparable et longue (Rédaction Prescrire 1991).

Les médicaments suspects sont ceux qui sont introduits récemment. Dans le cas d'un médicament qui n'a jamais été administré auparavant, on considère qu'un délai inférieur à 24 heures n'est pas compatible avec sa responsabilité dans l'induction du syndrome de Lyell. Le délai le plus caractéristique est de 1 à 3 semaines avant l'accident cutané.

.6-2-3-3 : Traitement

Le traitement, essentiellement **symptomatique**, doit être conduit en unité de soins intensifs ou dans un centre spécialisé dans la prise en charge des grands brûlés. Il consiste en une réhydratation, des apports nutritionnels hyperprotidiques, un traitement anti-infectieux, un réchauffement par élévation de la température extérieure à 30-32 °C et d'autres mesures comme l'héparinothérapie, la kinésithérapie respiratoire, et les anxiolytiques (si l'état respitoire le permet).

Le bénéfice d'une corticothérapie générale en phase précoce n'a pas été démontré. En phase tardive, l' effet délétère a été prouvé, car la corticothérapie est un facteur important de

mortalité en augmentant le risque infectieux, le catabolisme protidique et en retardant la cicatrisation (Chosidow O. 1994).

Un traitement anti-histaminique sera proposé d'emblée. Une corticothérapie sera mise en place si des signes de gravité de type : dysphonie-dysphagie-dyspnée apparaissent.

Le pronostic vital est corrélé à un score, le SCORTEN (tableau 5), dans lequel chaque item cote 1 point et qui a démontré une plus grande valeur prédictive à J+3 (Guégan S. 2006). En pratique, tout patient ayant une SCORTEN > 1 doit être systématiquement orienté vers une structure spécialisée.

Pour le syndrome de Lyell chez l'adulte, la mortalité française est de 60 à 70 cas par an grâce à la première étude nationale dirigée par les professeurs O. Chosidow et J.C. Roujeau du service de Dermatologie de l'Hôpital Henri – Mondor à Créteil et qui a portée sur la période 1981-1985. L'incidence du Lyell chez l'adulte est de 1,2 cas par million et par an.

ITEM	0 point	1 point
Age	< 40 ans	> 40 ans
Néoplasie	Non	Oui
Fréquence cardiaque	< 120 / min	> 120 / min
Urée plasmatique	< 10 mmol / L	> 10 mmol / L
Surface cutanée décollée	< 10 %	> 10 %
Bicarbonates	< 20 mmol / L	> 20 mmol / L
Glycémie	< 14 mmol / L	> 14 mmol / L

NOMBRE DE FACTEURS DE RISQUE	TAUX DE MORTALITE (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
= ou > 5	> 90

Tableau 5 : le SCORTEN, score pronostique du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell (Roujeau J.C. 2007)

TABLEAU 20 - CLASSIFICATION DES AINS (INHIBITEURS DE LA CYCLO-OXYGENASE) ET PARAMETRES

CLASSES	MOLECULES	META-BOLITE ACTIF	T. MAX. (h)	DEMI-VIE (h)	FIXATION PROTEIQUE (p.cent)
Salicylates	Aspirine		2	Faible dose : 2-3 Forte dose : 15-30	80-90
	Diflunisal				
Indoliques	Etodolac	0		7	95
	Indométacine	0	0,5-2	6	>90
	Oxamétacine	0	2	18	97
	Sulindac	+	2	16	95
	Tolmétine*	0	0,3-1	1-3	>99
Propioniques	Acide tiaprofénique	0	1	1,5-2,5	98
Dérivés Aryl Carboxyliques	Alminoprofène	0	0,5-1,5	3	98
	Fenbufène	+	1-2	10	>98
	Fénoprofène*	0	1-2	2-3	>99
	Flurbiprofène	0	1-2	3-5	99
	Ibuprofène	0	0,5-1,5	2-2,5	99
	Kétoprofène	0	1-2	1,5	98,7
	Naproxène	0	1-2	12-15	99
	Pirprofène	0	1-2	6-7	>99,5
Acétates	Diclofénac	0	1-2	1-2	99
	Fentiazac	0	1-1,5	2,5-4,5	90
Fénamates	Acide méfénamique	0	2	3,4	90
	Méclofénamate	+		3	99,8
Dérivés pyarzolés	Bumadizone	+	1,7	40-100	99
	Kébuzone*			40-100	99
	Oxyphenbutazone*	0		27-64	99
	Phénylbutazone`	+	2-4	50-100	99
	Pipébuzone*			40-100	99
Dérivés de l'oxicam	Isoxicam*	0			>99
	Piroxicam	0	1-2	45	99,2
	Ténoxicam			72	
Dérivés de l'acide nicotinique	Acide niflumique		2	2,5-3	>90

T. max. correspond au temps où est obtenue la concentration plasmatique maximale de la molécule (C max.) après administration orale.
* Signifie que la molécule n'est pas commercialisée en France.

Tableau 6 : Classification des AINS en fonction de la demi-vie plasmatique

6-2-3-4 : Pathogénie

La pathogénie, encore assez obscure, est vraisemblablement plurifactorielle (Paquet P.1993) avec :

-*un mécanisme immunologique* est possible car le syndrome de Lyell est observé au cours de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVH) et une lymphopénie portant sur les T Helper est fréquente : il pourrait donc faire intervenir les lymphocytes T cytotoxiques impliqués dans le GVH.

- *un terrain prédisposant* comme l'atteste l'augmentation des groupes tissulaires HLA B12, DR4 et de certains phénotypes HLA associés à un médicament donné (A2 pour les oxicams ; B12 pour les AINS) (Roujeau J.C. 1987)

- *une affection virale*.

Le tableau 7 définit les différences entre l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell de l'adulte.

Syndrome	Age	Aspect	Etiologie	Evolution	Traitement
Erythème Polymorphe	Tout âge Adultes jeunes	« cocarde » à centre parfois bulleux faces d'extension des membres	Multiples ++ : Virus ++ (herpès) Médicaments ±	Simple Risque de récidive	Corticoïdes (discutés)
Syndrome de Stevens-Johnson	Tout âge Adultes jeunes ++	Peau : érythème polymorphe bulleux érosions muqueuses pluri-officielles	Virus (herpès) médicaments	Mortalité < 5 % Risque de récidive	Symptomatique
Syndrome de Lyell	Tout âge	Peau = syndrome de Stevens + épidermolyse étendue	Médicaments	Mortalité 30 %	Symptomatique

Photo 5 : Syndrome de Stevens Johnson

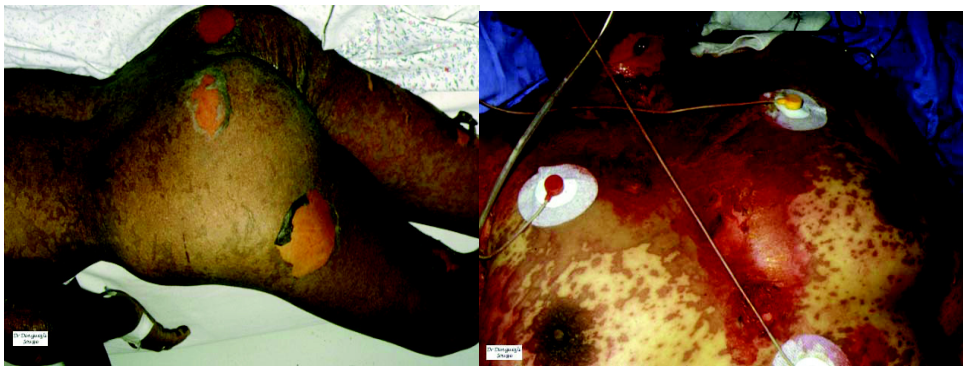


Photo 6 : Syndrome de Lyell

7 : Photosensibilité cutanée médicamenteuse

La photosensibilité cutanée se définit comme l'ensemble de phénomènes pathologiques liés à l'interaction d'une substance photoréactive (un « chromophore ») présente dans la peau avec des radiations lumineuses (le spectre d'action est souvent dans l'**UVA** 320 à 400 nanomètres).

D'origine exogène ou endogène, ce chromophore est arrivé sur la peau par voie systémique (médicament) ou après application locale (médicaments – végétaux – cosmétiques). Les accidents qui en résultent peuvent être séparés schématiquement en deux mécanismes physiopathologiques différents : les réactions photo-toxiques et les réactions photo-allergiques.

7-1 : Les réactions photo-toxiques

Le terme de phototoxicité fut introduit par Epstein en 1939. Une réaction phototoxique peut survenir chez n'importe quel individu, sans prédisposition particulière, dès la première exposition, à la double condition que la peau contienne une quantité suffisante de chromophores et qu'elle subisse une irradiation lumineuse.

7-1-1 : Clinique

L'expression clinique des accidents phototoxiques est habituellement aiguë : « super coup de soleil » strictement limitée aux zones découvertes irradiées et imprégnées par la substance photosensibilisante. Cet érythème, plus ou moins œdémateux, parfois bulleux est pathologique car sa sévérité est disproportionnée par rapport à l'intensité et à la qualité de l'exposition. Ces lésions «évoluent vers la desquamation laissant parfois une pigmentation durable. Plus rarement, la réaction phototoxique se traduit d'emblée par une hyperpigmentation, une photo-onycholyse ou un aspect de pseudo-porphyrie.

7-1-2 : Histologie

Les lésions sont essentiellement épidermiques : présence transitoire de kératinocytes nécrosés avec un discret œdème dermique.

7-1-3 : Mécanisme d'action

Avant 1980, la phototoxicité aux AINS était un effet indésirable peu commun et peu étudié. Dès l'apparition du bénoxaprofène (non commercialisé en France) et jusqu'à sa suppression en 1982, ce phénomène fit l'objet de nombreuses publications.

a) Une molécule D (donneur) dans un état électroniquement excité D^+ peut transférer son énergie à une molécule A (accepteur). Au cours de ce processus, D^+ est désactivée et l'état excité A^+ est produit. L'excitation de A par transfert d'énergie est appelée photosensibilisation : D est le photosensibilisateur.

UV

(D) (D^+)

(D^+) + (A) (D) + (A^+)

Les molécules doivent passer à un état excité pour donner lieu à un effet photochimique.

b) C'est finalement pour le bénoxaprofène que le mécanisme a été le mieux établi. Il existe, en pratique, deux grands mécanismes de la phototoxicité.

L'un fait intervenir l'oxygène, formant différents dérivés comme l'oxygène singulet (O_2), l'anion superoxyde (O_2^-) ou le radical hydroxyl (-OH) ; ce sont ces dérivés oxygénés qui vont être toxiques pour la cible biologique. L'autre mécanisme est indépendant de l'oxygène : la molécule phototoxique lèse directement, ou par l'intermédiaire de photodérivés, la cible biologique sans intervention de l'oxygène.

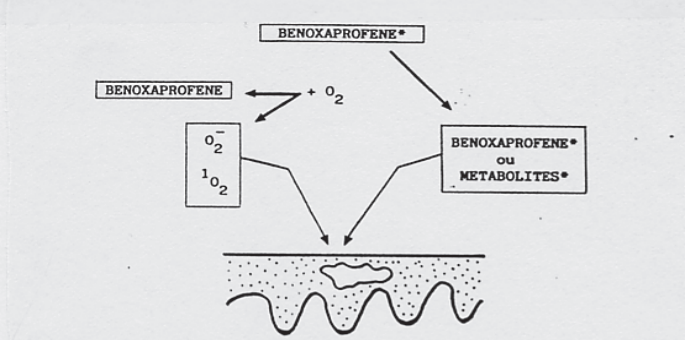


FIG. 4. — *Le benoxaprofène activé * par la lumière devient phototoxique sur la peau, directement ou par un de ses métabolites et par transfert d'énergie aux anions superoxydes O_2^- ou à l'oxygène singulet $^1O_2$.*

Il s'avère expérimentalement que le bénoxaprofène agit par ces deux mécanismes à la fois. Pour mieux comprendre les éléments en cause dans la phototoxicité liée à l'oxygène on a utilisé des agents neutralisants (figure 6 ci-dessous). Ainsi la superoxyde-dismutase, qui inhibe les anions superoxydes, n'empêche pas la réaction phototoxique, écartant ainsi le rôle de ces anions.

En revanche, l'azide sodique, qui neutralise les oxygènes singulets, inhibe la réaction phototoxique, mais uniquement à des concentrations très élevées. L'hypothèse séduisante, mais non vérifiée, est que la phototoxicité se développe en deux séquences : une première, indépendante de l'oxygène, où le bénoxaprofène est décarboxylé, formant un produit lipophile qui va s'intégrer à la membrane cellulaire et ainsi la léser (figure 8a ci-dessous). Dans la seconde séquence, ce photoproduit lipophile va réagir avec l'oxygène pour former des oxygènes singulets au niveau de la membrane lésée. C'est cette localisation « protégée », intramembranaire, qui expliquerait la nécessité de grandes concentrations d'azide sodique pour leur neutralisation (figure 8b ci-dessous).

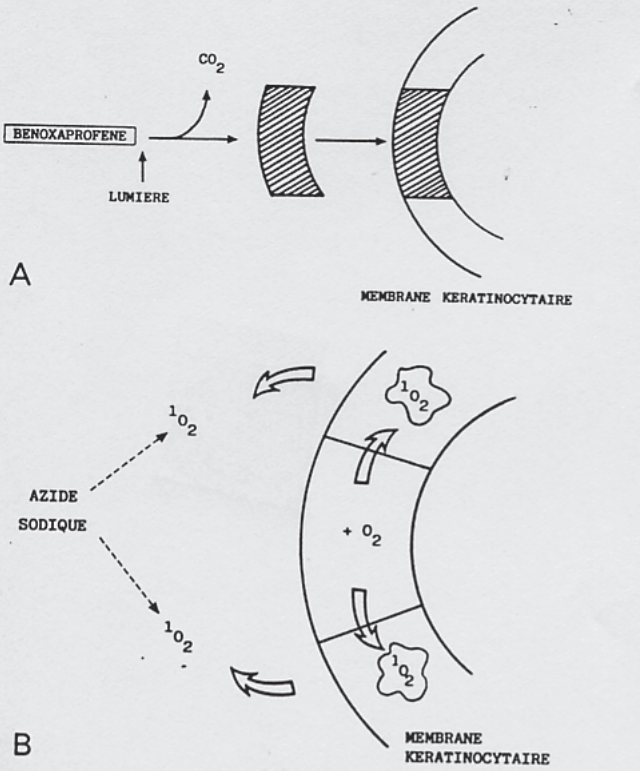


FIG. 5. — A) *Le benoxaprofène s'incorpore d'abord dans la membrane cellulaire des kératinocytes après décarboxylation sous l'action de la lumière.*
B) *Le photoproduit lipophile réagit ensuite avec l'O_2* pour former des oxygène singulets $^1O_2$ *lésant la membrane cytoplasmique ; l'azide sodique inhibe partiellement cette réaction phototoxique* in vitro.

Figures 8a et 8b

Au total, il apparaît que les accidents de photosensibilité ne correspondent pas à un mécanisme univoque pour l'ensemble des AINS. La phototoxicité semble cependant plus souvent en cause, isolée ou associée à la photo-allergie.

7-2 : <u>Les réactions photo-allergiques</u>

Elles sont beaucoup plus rares, impliquant une réaction immuno-allergique du patient à un allergène formé dans la peau après une irradiation lumineuse.

7-2-1 : Clinique

Le déclenchement de la réaction est indépendante de la dose du médicament et celle du rayonnement reçu. L'expression des réactions photo-allergiques est polymorphe à type d'eczéma aigu avec des lésions vésiculeuses rapidement suintantes, très prurigineuses. La localisation initiale se fait au niveau des zones découvertes ; secondairement il y a atteinte des zones couvertes (ref). On peut observer une éruption licheroïde.

7-2-2 : Histologie

Le fait majeur est la présence d'infiltrats lympho-histiocytaires périvasculaires dermiques. Une spongiose (œdème dissociant les cellules épidermiques) et une exocytose (infiltrat épidermique par les lymphocytes) peuvent être présents (ref).

7-2-3 : Mécanisme d'action

La photo-allergie est attribuée à une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire (du type IV selon la classification de Gell et Coombs) . Elle se déroule en deux étapes : il y a sensibilisation du patient puis réaction allergique à la suite d'une seconde introduction du médicament (« photo-allergène »).

a) sensibilisation du patient

Le médicament ou ses (photo)-métabolites se trouvent modifiés par la lumière et se comporte comme un haptène (= allergène incomplet). En se combinant aux protéines tissulaires, il devient un allergène qui va informer les cellules immunocompétentes : les lymphocytes thymo-dépendants. Le patient est sensibilisé.

b) La réaction allergique

A un nouveau contact avec le médicament, il se transforme en haptène après irradiation puis en allergène qui est pris en charge par les cellules de Langherans et présenté aux lymphocytes T . Ces lymphocytes sont alors activés et sécrètent des lymphokines responsables de la lésion érythémateuse cutanée. Il peut y avoir une sécrétion d'anticorps de la classe des IgE . Un délai minimal de cinq jours est nécessaire entre le début et la prise du médicament et la réaction allergique pour considérer qu'un médicament peut-être responsable d'une réaction photo-allergique. Certaines réactions photo-allergiques médicamenteuses peuvent laisser une photosensibilité « rémanente » ou persistante. Aussi, lors d'expositions solaires ultérieures, malgré l'arrêt du traitement, le patient présentera à nouveau des manifestations sévères de photosensibilité. Au fur et à mesure, le seuil de déclenchement est de plus en plus faible, jusqu'à le rendre intolérant à la lumière du jour. L'évolution vers un pseudolymphore actinique est possible.

La photo-allergie survient avec des médicaments absorbés par voie systémique (tableau 9 page 74) ou appliqués localement (tableau 10 page 75).

Photosensibilisants par voie interne
Médicaments anti-infectieux
- Cyclines : tétracyclines (ABIOSAN®) doxycycline (VIBRAMYCINE®), métacycline (LYSOCLINE®), etc. - Sulfonamides : sulfadiazine (ADIAZINE®), sulfaguanidine, etc. - Griséofulvine (GRISEFULINE®) - Quinolones : acide nalidixique (NEGRAM®), acide oxolinique, etc. - Oxacines : péfloxacine (PEFLACINE®), etc.
Médicaments utilisés en cardiologie
- Amiodarone (CORDARONE®) - Quinidine et hydroquinidie (LONGACOR®, SERECOR®). - Diurétiques thiazidiques : hydrochlorothiazide (ESIDREX®), etc. - Diurétiques de l'anse : furosémide (LASILIX®), bumétanide (BURINEX®). - Inhibiteurs calciques : nifédipine (ADALATE®), diltiazem (TILDIEM®)
Médicaments utilisés en endocrinologie-nutrition
- Sulfonylamides hypoglycémiants : tobutamide (DOLIPOL®), chlorpropamide (DIABINESE®), etc. - Fibrates hypocholestérolémiants : fénofibrate (LIPANTHYL®), etc. - Antithyroïdien : carbimazol (NEO-MERCAZOLE®) - Edulcorants de synthèse (cyclamates et saccharine)
Médicaments utilisés en neuropsychiatrie
- Phénothiazines : chlorpromazine (LARGACTIL®), prométhazine (PHENERGAN®), etc. - Antiparkinsoniens : amantadine (MANTADIX®), carbamaéepine (TEGRETOL®). - Anxiolytiques : chlordiazépoxyde (LIBRIUM®) - Antidépresseurs tricycliques : imipramine (TOFRANIL®), amitriptyline (LAROXYL®), etc. - Antihistaminiques (phénothiazines) : diphenhydramine (NAUTAMINE®). - Hématoporphyrine.
Médicaments anti-inflammatoires et utilisés en rhumatologie
- AINS : piroxicam (FELDENE®), naproxène (APRANAX®, phénylbutazone (BUTAZOLIDINE®), kétoprofène (PROFENID®), acide tiaprofénique (SURGAM®), etc. - D-pénicillamine (TROLOVOL®). - Thiopronine (ACADIONE®) - Pyritinol
Médicaments antimitotiques
Méthotrexate (METHOTREXATE®),

Photosensibilisants par voie externe
Végétaux
- Furocoumarines (bergamote, citron vert, céleri, panais, persil,figue…). - Lactones sesquiterpéniques (frullania, lichens, composites, artichaut, chicorée…).
Cosmétiques
- Parfums : furocoumarines (bergamote), musc ambrette, huile de lavande, de vanille, de santal. - Filtres solaires : benzophénones, acide para-aminobenzoïque et dérivés, cinnamates, dibenzoylméthane… - Colorants : éosine, fluorescéine, rose Bengale. - Antiseptiques : salicylanilides halogénés… -Baume du Pérou. -Benzocaïne. -Formaldéhyde. -Résines époxy - Produits capillaires (paraphénylène diamine, zinc pyrithione, quinine)
Antiseptiques
- Salicylanilides halogénés (tétrachlorosalicylanilide, tribromosalicylanilide, trichlorocarbanilide, hexachlorophène, bithionol, fentilor, buclosamide). - Chlorhexidine (SEPTEAL®)
Médicaments topiques
- Antiacnéiques : peroxyde de benzoyle (CUTACNYL®), trétinoïne. cyclines (TERRAMYCINE®). - Phénothiazines : prométhazine (PHENERGAN®), chlorproéthazine, (NEURIPLEGE®), etc. - AINS : kétoprofène (KETUM®), piroxicam (GELDENE®), acide tiaprofénique (SURGAM®), benzydamine (OPALGYNE®). -Goudrons (CARBO-DOME®). -Hydrocortisone (LOCOÏD®). -Fluorouracile (EFUDIX®). - Psoralènes (MELADININE®).
Contacts professionnels
- Furocoumarines, lactones sesquiterpéniques (jardiniers, travaileurs des bois, pâtissiers…). - Goudrons (ouvriers des travaux publics…). - Nickel, chrome, cobalt (cimentier…). - Résines époxy (industrie…). - Blankopores ou blanchisseurs optiques (industrie textile), - Quindoxines (alimentation du bétail…). - Insecticides, vermifuges qui contiennent des phénothiazines. - Bryozoaires (pêcheurs…).

Tableau 10 : photosensibilisants par voie externe

CHAPITRE V

LA PHARMACOVIGILANCE

Créé en 1978, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) et d'informations sur le médicament de Rouen est un des 27 CRPV français . Il est implanté dans le CHU – Charles Nicolle au niveau du service de Pharmacogie. Il fonctionne en réseau avec l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Il est chargé, entre autres missions, sur la région Normandie du **recueil et de l'évaluation des effets indésirables (EI)** et **de l'identification du risque d'EI**, résultant de l'utilisation des médicaments ou produits à usage humain (hors produits sanguins labiles), après leur mise sur le marché. Il doit également informer et former les professionnels de santé sur le médicament, son utilisation, ses risques et son bon usage.

1.Coordonnées - L'organigramme

CHU de Rouen

Service de pharmacologie
76 031 Rouen Cedex
Téléphone : 02 32 88 90 79
Télécopie : 02 32 88 90 49
Courriel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Responsable du Centre	**Dr Nathalie Massy**
Medecins	**Pr Christian Thuillez** **Dr Gaelle Gaillon-Decreau** **Dr Nathalie Massy** **Dr Valerie Sobocinski**
Pharmaciens	**Dr Marine Aroux** **Dr Charlene Boulay**
Secretaires	**Md Nadège Giraudeau** **Md Marguerita Guilbert**

2. Missions

- **La surveillance** du risque d'effet indésirable (EI) résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain,
- **l'évaluation de la sécurité** du médicament tout au long de sa vie, seuls les EI fréquents étant connus au moment de la mise sur le marché,
- **l'enregistrement** de toute information relative à une prise de médicament(s) lors de la grossesse ou de l'allaitement et assurer un suivi des grossesses exposées,
- **le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation** des EI potentiels ou avérés, graves ou inattendus, dans un but de prévention,

- la **réalisation d'études** et la **participation à des travaux de recherche** sur l'utilisation, la sécurité d'emploi des médicaments et sur les coûts des effets indésirables (pharmaco-épidémiologie, pharmaco-économie),

- **l'information des professionnels de santé** sur le médicament, son utilisation, ses risques et son bon usage,

- la conduite, en tant que rapporteur désigné par l'ANSM, les enquêtes et études demandées par celle-ci,

- la participation au **Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux**.

3. Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?

Information, surveillance et prévention du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments

- informer les professionnels sur le médicament
- recueillir et évaluer les notifications d'effets indésirables médicamenteux
    - surveiller les médicaments après leur mise sur le marché
    - identifier et évaluer les effets indésirables ou toxiques (EI)
    - identifier les facteurs de risque
    - alerter les autorités nationales (ANSM et AgenceRégionale de Santé)

Prise rapide des mesures nécessaires pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments (dans la population générale)

Mission de santé publique : outil de la lutte contre la iatrogénèse médicamenteuse

Incidence des hospitalisations pour EI médicamenteux en France : 3,19 % = 130 000 hospitalisations chaque année

4. Quand contacter le Centre Régional de Pharmacovigilance ?

De façon préventive :

Risque d'allergie croisée, d'interactions, lié au terrain (ex : femme traitée désirant une grossesse : quels traitements préférer ?)

De façon rétrospective :

Face à une suspicion d'effet indésirable médicamenteux :

- quel(s) médicament(s) suspecter, lequel arrêter en premier ?
- quelle substitution possible ?
- réintroduction ? Sous quelles conditions ?

Femme enceinte traitée : quels risques ? quels bilans, conduite à tenir ?

5 .Quels sont les produits concernés ?

Ceux auxquels on pense… les spécialités pharmaceutiques, sur prescription…

Ceux qu'on oublie…

- Médicaments Dérivés du Sang (MDS)
- médicaments immunologiques (allergène, vaccin, toxine, sérum)
- radio-pharmaceutiques
- médicaments homéopathiques, phytothérapies
- insecticides et acaricides à usage humain
- produits contraceptifs
- préparations hospitalières
- préparations officinales
- préparations magistrales
- préparations de thérapie génique
- préparations de thérapie cellulaire xénogénique
- produits diététiques contenant des substances chimiques
- médicaments en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

pharmacovigilance : déclarer un effet indésirable

Dans le cadre des décrets n° 95-278 du 13 mars 1995, n° 95-566 du 6 mai 1995 et n° 2004-99 du 29 janvier 2004

- par courriel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

par courrier sur papier libre ou au moyen d'une fiche de déclaration CERFA® (disponible également sur demande auprès du Centre de pharmacovigilance)

Tout **membre d'une profession de santé** ayant fait la même constatation peut également en informer le Centre Régional de Pharmacovigilance."
(Art R. 5144-19 du Code de la Santé Publique)

"Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un **Médicament Dérivé du Sang (MDS)** doivent en faire la déclaration immédiate..."au Centre Régional de Pharmacovigilance, s'il a été dispensé au CHU au correspondant local du centre de pharmacovigilance, s'il a été dispensé dans un autre établissement de santé (CHG, clinique...).
(Art R. 5144-35 du Code de la Santé Publique)

SEMIOLOGIE	**EVOCATRICE DU ROLE D'UN MEDICAMENT QUEL QU'IL SOIT**	**AUTRES EXPLICATIONS NON MEDICAMENTEUSES**
MANIFESTATION CUTANEE		
Urticaire		Alimentaire, infectieuse, physique
Eruption maculo-papuleuse	Intensité du prurit Polymorphisme des lésions	Infection surtout chez l'enfant (co-facteur)
Erythrodermie	Absence d'ATCD* de psoriasis Installation rapide, zone découverte	Eczéma, psoriasis Lymphome cutané
Purpura vasculaire (Vascularite)		Infection néoplasique, dysimminité Purpura rhumatoïde, V.systémique
Photosensibilité : photoallergie phot otoxicité		Lucite polymorphe, estivale bénigne Lupus, porphyrie, Mal. Congénitale
Erythème polymorphe	Atteinte du tronc Cocardes atypiques, rares	Infection
Syndrome de Stevens-Jonhson Syndrome de Lyell	Diffusion des lésions Histologie	Herpès, mycoplasme, CMV Lyell staphylococcique
Erythème pigmenté fixe (EPF)	Exclusivement médicamenteuse	
Pustule exanthématique aiguë Généralisée (PEAG)	Absence d'ATCD* de psoriasis	Psoriasis pustuleux Intoxication au mercure
Syndrome d'hpersensibilité (DRESS)		Infection à mycoplasme HHV6, cofacteur ?
Erythème noueux	Pas de fièvre ni arthralgie	Infections
Eruption lichenoïde	Papules et lésions atypiques Pas aux sites de prédilection	Lichen plan
Eruption psoriasiforme Pemphigus – Pemphigoïde		Psoriasis Pemphigus - pemphigoîde

* ATCD : antécédents

Tableau 9 : Atteintes Cutanées . Critères sémiologiques

LES METHODES D'IMPUTABILITE

A- Introduction

L' imputabilité est l'analyse au cas par cas du lien de causalite entre la prise d'un médicament etla survenue d'un effet indésirable.

Pour espérer obtenir une évaluation au mieux objective (alors qu'elle reste très subjective) de la responsabilité du médicament dans la survenue d'un effet secondaire, les centres de pharmacovigilance s'orientent vers la recherche d'algorithme d'imputation. Ce sont de grilles d'analyses standardisées à travers lesquelles, les CRPV se proposent d'évaluer l'imputation du médicament.

B- La Méthode d'Imputabilité Officielle en France

Elle fut développée dès 1976 -une des toutes premières au monde- et publiée en 1978 par J. Dangoumau, J.C. Evreux et J. Jouglard. Elle est réactualisée en 1985 par B. Begaud, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier, rendue officielle par décret et publiée au Bulletin Officiel n°84/50 du 24 janvier 1985. De ce fait, les laboratoires fabricants doivent l'utiliser pour notifier les observations qu'ils transmettent à la Commission Nationale de Pharmacovigilance. Tous les partenaires du système national parlent le même langage par le biais de l'officialisation de la méthode.

Cette méthode possède trois caractéristiques originales

- pour une observation donnée, l'imputabilité se fait médicament par médicament. C'est-à-dire que quand plusieurs médicaments sont pris simultanément, l'imputabilité est établie séparément pour chacun d'entre eux, comme si il était seul ; ceci dans un but évident de sensibilité (un score vraisemblable pour un médicament ne diminue pas la responsabilité éventuelle d'un autre).

- Il n'est pas tenu compte de la bibliographie mais des seuls éléments tirés du cas observé : le fait qu'une réaction n'ait jamais été rapportée avec un médicament ne diminue aucunement son imputabilité ; par contre, si la réaction est bien documentée dans la littérature, cela peut majorer l'imputabilité.

- pour chaque médicament, les résultats s'expriment plus volontiers sous forme de deux scores (chronologiques et sémiologiques) que sous la forme d'un score global (=imputabilité intrinsèque) exemple : Médicament 1 = C3S2, médicament 2 = C1S2, Médicament 3 = C1S2 …

La méthode française (réactualisée en 1985) distingue une imputabilité **intrinsèque**, ne prenant en compte que les informations disponibles dans le cas clinique évalué, et une imputabilité **extrinsèque** basée sur les connaissances bibliographiques des médicaments.

1) Imputabilité intrinsèque

Elle utilise des groupes de critères : Chronologiques – Sémiologiques

1-1) Les critères chronologiques = C

1-1-1 Il y en a trois

* le délai (« challenge ») entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendue ou toxique présumé. Il sera qualifié de :

- très suggestif (choc anaphylactique)
- compatible
- incompatible

*L'évolution de la réaction à l'arrêt du traitement (« déchallenge ») peut être qualifié

- suggestive
- non concluante
- non suggestive (plaidant contre le rôle du médicament)

*Les conséquences de la réadministration (« rechallenge ») du médicament. Cette réadministratin dénuée de risque, et peut être qualifiée de

- positive (R+)
- négative (R-)
- non disponible ou non interprétable (R0)

Le tableau 11 page 82 récapitule les critères chronologiques

IE

	Délai d'apparition Première administration (pas d'antécédent identique)			Délai d'apparition Réadministration		
Délai entre la première prise du médicament et le début de l'éruption	Très suggestif	Compatible	Incompatible (après arrêt)	Très suggestif	Compatible	Incompatible (après arrêt)
Urticaire aiguë mobile fixe	< ou = pic 6-12j			Quelques minutes		
Eruption maculo-papuleuse	5-15j		<1j (> 15j)	<3j		(>15j)
Erythrodermie	15-30j					
Purpura vasculaire (vascularite-vasculite)	7-21j		Immédiat (> 21j)	<3j		(21j)
Photosensibilité photoallergie phototoxicité		tous	<5j (> 21j)	3 à 72h		<3h
Erythême polymorphe	7-21j		Immédiat (> 21j)	<3j		
Syndrômes deLyell - Stevens-Johnson	7-21j		Immédiat (< 21j)	<3l		(>21j)
Erythème pigmenté fixe				<24h		> 72h
Pustulose exanthématique aiguë généralisée		<21j		<48h		>21j
Syndrome d'hypersensibilité	2-6 sem		<1j (21j)			
Erythème noueux	5-15j		Immédiat (> 21j)			
Eruption lichenoïde	30-90j		<5j (> 45j)	<30j		(> 30j)
Psoriasis Pemphigus	Plusieurs mois					

1-1-2 La combinaison de cas trois critères chronologiques aboutit à un score chronologique avec quatre possibilités

*C3 chronologie vraisemblable
*C2 chronologie plausible
*C1 chronologie douteuse
*C0 chronologie incompatible

Le tableau définit la table de décision des critères chronologiques

1-2 : Les critères sémiologiques = S

Les critères sémiologues concernent la séméiologie proprement dite, les facteurs favorisant éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques fiables

1-2-1 Sémiologie proprement dite

Deux possibilités :
*Evocatrice (clinique ou paraclinique) du rôle du médicament
*Autres éventualités sémiologiques

1-2-2 Facteur favorisant

Un facteur très favorisant et bien validé (qu'il s'agisse d'une maladie ou d'un état pathologique sous-jacent, ou d'une interaction médicamenteuse très significative) peut augmenter l'imputabilité du médicament dont l'activité ou la toxicité est fortement majorée (c'est le seul cas où un médicament associé peut influencer l'imputabilité)

1 2-3 Autres explications (non médicamenteuse), deux choix

*absente : après bilan approprié
*possible : non recherché ou présente

1-2-4 Examens complémentaires spécifiques fiables, en faveur du rôle causal du médicament dans la survenue de cet événement, trois possibilités :
*L(+) = positif
*L(-) = négatif (ceci implique que le test soit sensible)
*L(0) = non disponible : test non effectué ou n'existant pas pour ce couple de médicament- effet indésirable considéré (ou encore test négatif mais insuffisamment sensible)

1-2-5 score sémiologique

La combinaison de ces quarts critères sémiologiques constitue une imputabilité intermédiaire dite sémiologique avec trois résultats possibles :

*S3 : sémiologie vraisemblable
*S2 : sémiologie plausible
*S1 : sémiologie douteuse

Le tableau 12page 84 définit la table de décision des critères sémiologiques.

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)	Autres éventualités sémiologiques			
Autre explication non médicamenteuse	Examens complémentaires spécifiques fiables (L)				
	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
Absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau 12 : critères sémiologiques

1-3Score d'imputabilité intrinsèque

Les résultats des deux tables de décision précédentes servent d'entrée à une troisième table finale qui donne l'imputabilité intrinsèque avec cinq scores possibles de I0 à I4 ; ainsi le rôle du médicament apparaît comme exclu, douteux, plausible, vraisemblable, très vraisemblable.

Le tableau 13 page 86 définit la table de décision de l'imputabilité intrinsèque.

Il est préférable d'exprimer les résultats sous formes de deux scores primaires (chronologique – sémiologique) que sous la forme globale (imputabilité intrinsèque)

Critères sémiologiques / Critères chronologiques	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

TAB 13 : TABLE DE DECISION DE L'IMPUTABILITE INTRINSEQUE

2) L'imputabilité extrinsèque : cotation de la bibliographie

L'analyse des donnés bibliographiques aboutit à une cotation à quatre degrés allant de B0 à B3, qualifiant de façon croissante le degré de connaissance antérieure de l'effet évalué.

2-1 B3 : effet notoire de ce médicament à la lecture de :

- dictionnaire des spécialités pharmaceutiques française, dernière édition (Vidal)
- Martindale, the extra pharmacapia, dernière édition (Pharm Press)
- Meyler's side effects of Drugs (Dukes M.N.G.)
- Side effects of drugs (Dukes M.N.G.)
- Risques et maladies liés aux médicaments

2-2 B2 effet non notoire publié seulement une ou deux fois ou indirectement prévisibles

2-3 B1 effet non décrit conformément aux définitions de B3et B2

2-4 B0 Effet paraissant tout à fait nouveau, mais non publié et justifiant une publication

DISCUSSION

Pour protéger les patients, une évaluation correcte des médicaments avant leur mise sur le marché, et une pharmacovigilance efficace une fois les médicaments commercialisés, sont indispensables.

Une nouvelle réglementation réorganisant la pharmacovigilance au niveau européen a été adoptée fin 2010, puis modifiée en 2012 suite au désastre du Médiator® en France. De nombreuses améliorations ont été mises en place comme : davantage de transparence sur les données de pharmacovigilance ; renforcement de l'autorité du Comité européen de pharmacovigilance (PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Commitee) .

Pour faire remonter les signaux de pharmacovigilance vers les instances décisionnaires européennes (EMA : European Medecines Agency), les autorités sanitaires régionales et nationales ont un rôle capital à jouer.

Pour une pharmacovigilance forte, faire appel à la mobilisation des soignants, des patientset de leur entourage est indispensable. Les notifications **spontanées** restent le fondement de la pharmacovigilance.

Une régression majeure persiste : la place prépondérante laissée aux firmes dans le recueil et l'interprétation des effets indésirables, malgré leur conflit d'intérêts. Une étude américaine entre 2013 et 2014 par le truchement de l'agence étatnusienne du médicament (FDA : Food and Drug Agency) a établi que sur 847 000 effets indésirables authentifiés, environ 29 000 provenaient directement des patients et des soignants, la plus grande partie (96 %) provenant des firmes. Quant aux notifications des effets indésirables graves, 85 % des notifications complètes proviennent des patients, versus 49 % du côté des firmes.

Cette étude montre qu'il ne faut attendre des firmes pharmaceutiques des données de qualité en matières d'effets indésirables graves. Il est peu acceptable que les pouvoirs publics comptent sur les firmes pour développer la pharmacovigilance et d'envisager d'alléger les exigences pour les essais cliniques avant la mise sur le marché.

Nous ne pouvons passer en revue de façon exaustive l'ensemble des toxidermies de tous les AINS. Grâce au CRPV de Rouen et au Docteur Valérie Massy, une statistique sur les toxidermies à l'ibuprofène (**ibu***) pour les années 2014-2015 a été publiée

Année	Nbr EI totaux	Nbr EI cutanés	Nbr EI **Ibu***	Nbr **Ibu*** cutanés
2014	1753	428	16	2
2015	1804	549	19	8

En 2015 le nombre d'effets secondaires (EI) pour l'ibuprofène (ibu*) représente 1 % des EI totaux et 1,5 % des EI cutanés . Ces chiffres se retrouvent dans la littérature.

CONCLUSION

Les accidents cutanés aus AINS (toxidermies) sont à la fois polymorphes et plus fréquents que ne laissent penser les essais thérapeutiques de ces drogues. La plupart sont heureusement bénignes. Cependant les AINS sont les premiers pourvoyeurs des toxidermies bulleuses les plus graves (syndrome de Lyell).

La pratique de prescription de routine d'un anti-inflammatoire dans une pathologie bénigne nous semble devoir être remis en cause, aussi bien dans un cabinet médical que lors d'un conseil en pharmacie de ville.

Ces accidents cutanés conduisent dans certains cas à un réexamen du rapport bénéfices-risques du médicament (Feldène®) et même un arrêt de commercialisation (Vioxx®). Il serait souhaitable de renforcer la **circulation de l'information** entre tous acteurs que sont les patients, les dermatologues ayant observé les effets indésirables, les CRPV et les firmes pharmaceutiques.

BIBLIOGRAPHIE

ADRIEN A.(Juin 1982). La Phénylbutazone. *Fiches de transparence* – DPHN.

ADRIEN A, ROUJEAU JC, GUILLAUME JC et al. (1985). Erythème polymorphe grave au cours de traitement par l'isoxicam. *La Presse Médicale*, 14(15) , 841-842.

AMBLARD P, BEANIC J.C.(1985). Agents photosensibilisants de contact et systémiques. *La Gazette Médicale*, 92(25) , 43-50.

BARBAUD A. (2002). Tests cutanés dans l'investigation des toxidermies : de la physiopathologie aux résultats des investigations. *Thérapie*, 57(3) , 258-262.

BARBAUD A. (2007). Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol Véneréol*, 134, 391-401.

BASTIEN M, MILPIED-HOMSI B.(1997). Photosensibilisation de contact au Kétoprofène : 5 observations. *Ann Dermatol.Vénéréol*, 124 , 523-526.

BASTUJI-GARINS S., RZANY B., STERN R.S. et al. (1993). Clinical classification of cases of TEN, SJS, érythema multiforme. *ARCH DERMATOL,* 129, 92-96.

BAUDOT S., MILPIED B., LAROUSSE C. (1998). Kétoprofène gel et effets secondaires cutanés : bilan d'une enquête sur 337 notifications. *Thérapie*, 53 , 137-144.

BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J. et al. (1985). Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*, 40 , 111-118.

BEGON E., ROUJEAU J.C. (2004). Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptons). *Ann Dermatol Vénéréol*, 131, 293-297.

BEGON E, ROUJEAU J.C, (2007). Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS. *Ann Dermatol Vénéréol.* 131, 293-297.

BENICHOU M. (1989). *Guide pratique de la pharmacovigilance*. Ed. Pradel (France).

BIGBY M. (1985).
Cutaneous reactions to NSAID'S
J Am Acad Dermatol, 12, 86-76.

BONNETBLANC J.M. (1997). Réactions cutanées aux médicaments chez l'enfant. *Ann Dermatol Vénéréol*, 124(4), 339-345.

BREATHNACH S-M., HINTER H. (1993). *Réactions cutanées médicamenteuses*. Ed. Arnette 395 P.

BRUINSA W. (1991). *Guide des éruptions médicamenteuses 2ème édition*. Ed. Arnette 120 P.

BUXTON P.K. (1996). *ABC de dermatologie*. Ed. Maloine 180 P.

CAPRON F. (2003). L'inflammation sous microscope. *Rev Prat* , 53 : 478-81.

CASTELNEAU J.P. (1996). Intérêt de la photothérapie en dermatologie. *Le Concours Médical*, 118 (24) : 1667-1670.

CHIMIE VERTE (2016) . https://fr.wikipedia.org/wiki/Chimie_verte consulté le 24/02/2016.

CHOSIDOW O, ROUJEAU J.C, REVUZ J. (1992). Syndrome de Lyell (nécrose épidermique toxique). *Le Concours Médical,* 114(08), 674-678.

CHOSIDOW O. (1994). Actualités sur les syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson. *Objectif peau*, 6, 69-72.

COLLET E., TOURAUD J.P., JUSTRADO E., et al 2002.Aspects anatomo-cliniques des atteintes médicamenteuses .*Thérapie,* 57(3), 254-256.
DAMGOUMAU J, EVREUX JC, JOUGLARD J. (1978). Method for determination of undesirable effects of drugs. *Thérapie*, 33(3), 373-381.

DEBRE R, LAMY M, LAMOTTE M. (1939). Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse. *Bull Soc Ped PARIS* , 37, 231-238.

DE LACHARRIERE O., TRILLER B., QUEILLE C.(1991). *Les AINS et la peau.*
DUBERTRET LOUIS . *Thérapeutique Dermatologique*. Médecine sciences – Ed. Flammarion.

ESTRADE M.N. (2001). *Conseils en cosmétologie*. Collection pro-officina Ed. Groupe Liaisons Santé 291 P.

GERSON M. (1986). Pharmacovigilance : panorama de 3 ans et nos commentaires. *Revue Prescrire*, 6(60), 25-28.

GROSSHANS E. (1998). P*ROGRES EN DERMATO-ALLERGOLOGIE*. TOME IV NANCY.
ED. JOHN LIBBEY EUROTEXT 250 P. WR 160 GRO.

GUEGAN S, BASTUJI-GARIN S, ROUJEAU JC, REVUZ J (2006). PERFORMANCE OF THE SCORTEN DURING THE FIRST FIVE DAYS OF HOSPITALIZATION TO PREDICT THE PROGNOSIS OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS. *J INVEST DERMATOL*, 126, 272-276.

JEANMOUGIN M. (1982)..
Notions fondamentales de photobiologie. *Prat Med*, 28, 9-12.

JAUSSAUD Ph. (1984). Mécanismes d'action des AINS. *La Presse Médicale,* 13(26), 2215.

JEANMOUGIN M. (1992).
Soleil et peau. *Rev. Prat*, 41(11) , 1333-1336.

JEANMOUGIN M., PETIT A., MANCIET J.R. et al. (1996). Eczéma photo-allergique de contact au kétoprofène. *Ann Dermatol Vénéréol.,* 123, 251-255.

JOLY P, LAURET Ph. (1993). Le pemphigus. *Presse Médicale*, 22(24), 1126-1127.

LAMBERT D. (2007). Phototypes et carnation. *Ann Dermatol Vénéréol* , 137(5), 4S12-4S13.

LEBRUN-VIGNES B, VALEYRIE- ALLANORE L. (2015).Toxidermies. La Revue de médecine interne, 36, 256-270.

LIPOWICZ S, SEKULA P, INGEN-HOUSZ-ORO S et al. (2013). Prognosis of fixed drug erption comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol. 168, 726-732.

LUBET C, GASSIA V, BONAFE J.L. (1991). L'érythème polymorphe. *Rev. Prat.*, 41(22), 2227-2233.

LYELL A. (1956). Toxic épidermal nécrolysis éruption resembling scalding of skin. *Br J Dermatol,* 68 : 355-361.

MASSOL PH. (1984). Mécanismes d'action des AINS. *La Presse Médicale*, 13(26), 2215-2216.

MATHY L., FRANCHIMONT P. (1985). Schéma général des mécanismes de l'inflammations. *Med et Hyg*, 43, 2448-2456.

MATHELIER-FUSADE P. (2007 sept). Une expérience appliquée à l'urticaire chronique. *Ann Dermatol Vénéréol,* 134, 1S15-1S18.

MELISSOPOULOS A., LEVACHER C. (1998). *La peau : structure et physiologie*. Ed. Med. Internationales 146 P.

MEUNIER L.(2002). Actualités sur les photodermatoses. *Thérapie,* 57 (3) : 257.

MOUAFIK S-B, et al. (2015). Manifestations ophtalmiques au décours des syndromes de Lyell et Stevens-Johnson. *Ann Dermatol vénéréol* , 142, 393-398.

NICOLAS J.F., THIVOLET J., GOUJON C. (2001). *Les urticaires : de la clinique à la thérapie*. ED. JOHN LIBBEY EUROTEXT 205 P.

NOSBAUM A.(2014). Physiopathologie de l'urticaire. *Ann Dermatol Vénéréol,* 141 : S559-S564.

JEAN-PASTOR M.J. (2002). Critères d'imputabilité des atteintes cutanées médicamenteuses. *Thérapie*, 57(3), 265-268.

PERROT HENRI (1989). *Dermatologie et Vénéréologie*. Ellipse.Editions Marketing (Paris) -272 P.

PILLON Fr (2012). Le DRESS syndrome. Actualités pharmaceutiques. 517, 35-36.

PILLON FR. (2015). Les toxidermies, quand le médicament est en cause. *Actualités pharmaceutiques*, 543, 45-47.

PROST-SQUARCIONI C., FRAITAG S., HELLER M., BOEHM N. (2008). Histologie fonctionelle du derme. *Ann Dermatol Vénéréol,* 135 (1C2), 5-20.

REDACTION PRESCRIRE (1986). Vectren® : un AINS mal dans sa peau. *La Revue Prescrire,* 6 (60) , 25-28.

REDACTION PRESCRIRE (1991). Le plus grave des accidents cutanés médicamenteux : le syndrome de Lyell. *La revue Prescrire*, 11(111), 483-487.

REDACTION PRESCRIRE (1994 févr.). Retrait du Tora-dol® pour hémorragies sévères. *La Revue Prescrire*, 14 (137), 95.

REDACTION PRESCRIRE (1999 déc.). Dermatoses dues aux AINS topiques. *La Revue Prescrire* , 19(201) , 836-837.

REDACTION PRESCRIRE (2015). L'Idarac®. *La Revue Prescrire*, 35(384), 752.

ROELANDTS R. (2007 mai). Rayonnement solaire. *Ann Dermatol Vénéréol*, 134(cahier 2), 4S7-4S8.

ROQUIER-CHARLES D. (1993). Peau et soleil. *Act Pharmaceut*, 310, 27-30.

ROUJEAU J.C. (2007). Le SCORTEN. *Rev Prat*, 57, 1165-1170.

SARRET Y, NICOLAS J.F, VERRANDO P. (1994). La jonction dermo-épidermique : état actuel des connaissances. *Ann Dermatol Vénéréol*, 121(4), 419-428.

SEKULA P, DUNANT A, MOCKENHAUPT M, et al. (2013). Comprehensive survival analysis of a cohorte of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 133, 1197-1204.

TOURAINE R, REVUZ J (1997). *Dermatologie clinique et Vénéréologie* 4èmè édition 400P.

VAILLANT L., ESTEVE E. (1994). Les nouvelles toxidermies. *Nouv Dermatol*, 13(8), 620-624.

VALEYRIE-ALLANORE L, LEBRUN-VIGNES B, BENSAID B. et al. (2015). Erythème pigmenté fixe : épidémiologie, physiopathologie, clinique, diagnostic différentiel et modalités de prise en charge . *Ann Dermatol Vénéréol,* 142(11), 701-706.

VANE J. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin like drugs. *Nature*, 231 : 232-235.

VANE J., WARNER T.D. (2000). Nomenclature for Cox-2 inhibitors. *The Lancet*, 356(9259), 1373-1374.

VIGAN M., GIRARDIN P., DESPREZ P., et al. (2002). Photo allergie au kétoprofène . Photosensibilisations au tétrachlorosalicynanide et au Fenticlor®. *Ann. Dermatol.Vénéréol*, 129, 523-526.

WOLKENSTEIN P., CHOSIDOW O., REVUZ J. (1992). Les exanthèmes médicamenteux. *Le Concours Médical*, 114(10), 827-832.

YANG CC, LEE JY, CHEN WC. (2004). Acute generalized examthematous pustulosis caused by celecoxib. *J. Formos. Med. Assoc*, 103(7), 555-557.

YESUDIAN P.D., PENNY M.., AZURDIA R.M.. et al. (2004). Ibuprofen-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *International J Dermatology,* 43, 208-210.

ZIEMER M., WIESEND C.L. (2007). Cutaneous adverse reactions to valdecoxib distinct from Stevens-Johnson and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*, 143(6), 711-716.

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.