



HAL
open science

DRESS Syndrome sous rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol : étude à partir de la base nationale de pharmacovigilance et analyse de la littérature

Marion Allouchery

► **To cite this version:**

Marion Allouchery. DRESS Syndrome sous rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol : étude à partir de la base nationale de pharmacovigilance et analyse de la littérature. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01432504

HAL Id: dumas-01432504

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01432504>

Submitted on 11 Jan 2017

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2016

N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDE SPECIALISEES DE PHARMACIE,
option PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions du décret N°90 - 810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

THÈSE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ÉTAT

DRESS syndrome sous rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol : étude à partir de la base nationale de pharmacovigilance et analyse de la littérature

Marion ALLOUCHERY

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 28 avril 2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Christophe RIBUOT

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sophie LOGEROT

Membres :

Madame le Docteur Céline VILLIER

Madame le Docteur Pauline PRALONG

Monsieur le Docteur Sylvain GOUTELLE

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen : SEVE Michel
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	Christophe	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWIE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

BEDOUC	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

PROFESSEURS CERTIFIES

FITE	Andrée
GOUBIER	Laurence

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Au **Pr Christophe RIBUOT**, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury et de juger ce travail.

Au **Dr Sophie LOGEROT**, pour m'avoir confié ce travail. Merci pour ta disponibilité, ta patience et surtout ton encadrement sans failles.

Au **Pr Sylvain GOUTELLE**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Au **Dr Céline VILLIER**. Merci de m'avoir donné goût à la pharmacovigilance et surtout pour ton soutien lors du CTPV à Paris.

Au **Dr Pauline PRALONG**, d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Un grand merci pour vos conseils avisés et votre enthousiasme pour ce sujet.

A ma Mamie Doucette et mon Papi Marcel,

Cette thèse vous est tout particulièrement dédiée, vous avez été des grands parents plus qu'extraordinaires.

De là où vous êtes, je vous espère fiers de vos petites filles chéries...

A mon Pipou,

Notre complicité est juste évidente. On a toujours pu compter l'une sur l'autre pour se remonter le moral avec des micro-fêtes, des snapchats délurés et surtout des petits goûters devant des programmes télévisuels hautement culturels...

Je suis tellement fière de toi, tu deviendras un grand médecin, j'en suis convaincue...

A mes parents,

Votre « poussin » a grandi.

A l'aube de commencer une nouvelle vie, je devais vous remercier pour votre soutien indéfectible. Avec 16 000 kms au compteur pour venir « chouchouter » votre fille à Grenoble, vous auriez pu aller jusqu'en Australie...

A mes grands-parents paternels,

Même à distance, je pense souvent à vous.

A la famille LOMBARD,

Quel plaisir de goûter à des truffes !

Merci de m'avoir accueilli chez vous si gentiment...

A Agnès, Catherine et Claude, ma petite famille de Grenoble

Merci pour votre soutien (parfois culinaire, à coup de raclettes et de cakes au citron) et votre gentillesse dans les bons et les mauvais moments.

A l'équipe de Full time : Florian, Lolo, Sandrine, Math' et les autres...

Un grand merci pour ces 3 années sportives !

Promis, je vous jure : râler, c'est vraiment mon super pouvoir !

A tous les copains de l'internat pour cette année de folie en votre compagnie

Jérôme et Jenn mes réanimateurs préférés, Marion la blonde, Chloé, Aude...

A tous mes co-internes depuis ce début d'internat qui a filé si vite...

Marine (à 3 reprises, il faut le souligner), Thomas (rassure-toi, ta dédicace arrive plus bas), Coralie, Flora, Estelle, Justine, Camille, Ariane (qui a subi avec brio mes grands moments de doute), Marie et tous les autres...

A mes assistants : Marion, Prudence, Caro, Sébastien, David, Claire...

A tous les pharmaciens, médecins, préparateurs, infirmières que j'ai pu rencontrer pendant cet internat et qui m'ont poussé à toujours aller de l'avant...

Et surtout à Thomas, ma plus jolie rencontre de l'internat, ma moitié comme on dit.

Il est vrai que tu as su te rendre indispensable.

Clermont Ferrand pendant 6 mois, c'est quand même loin et surtout long, il est temps pour moi de te rejoindre !

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Index des tableaux	8
Index des figures	8
Glossaire	9
I. Introduction	11
II. Contexte et justification de l'étude	12
1. DRESS syndrome sous antituberculeux	12
1.1. Caractéristiques principales du DRESS syndrome	12
1.2. DRESS syndrome sous rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol	13
2. Evaluation et présentation lors d'un point en CTPV	14
2.1. Rappel sur les missions nationales d'expertise des CRPV	14
2.2. Justification de l'étude et présentation en point en CTPV	16
III. Méthodes	18
1. Méthodologie de recherche bibliographique	18
2. Méthodologie de sélection des cas de la BNPV	18
IV. Résultats	20
1. Cas notifiés aux CRPV, période du 01/01/2005 au 30/07/2015	20
1.1. Algorithme de sélection des cas	20
1.2. Cas probables et certains	20
1.3. Cas douteux	37
2. Données de la littérature	41
2.1. Case-reports (n=15)	41
2.2. Série de cas (n=2)	45
V. Discussion	49
VI. Conclusions	56
VII. Bibliographie	58
VIII. Annexes	61

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU I : SCORE REGISCAR DES 67 CAS DE DRESS SYNDROME	21
TABLEAU II : ANTECEDENTS NOTABLES DES 67 CAS DE DRESS SYNDROME	22
TABLEAU III : CODAGE DES ANTITUBERCULEUX EN FONCTION DES INDICATIONS.....	23
TABLEAU IV : MEDICAMENTS CO-SUSPECTS	25
TABLEAU V : TRAITEMENT DU DRESS SYNDROME HORS ARRET DES ANTITUBERCULEUX ...	31
TABLEAU VI : NOMBRE ET ISSUE DES REINTRODUCTIONS DE RIPE	35
TABLEAU VII : RESULTATS DES TESTS	35
TABLEAU VIII : PARALLELE DES RESULTATS DES PATCH-TESTS ET DES REINTRODUCTIONS.	36
TABLEAU IX : CAS DOUTEUX.....	39
TABLEAU X : TABLEAU RECAPITULATIF DES CASE-REPORTS DE LA LITTERATURE	41
TABLEAU XI : TABLEAU RECAPITULATIF DES CAS	52

INDEX DES FIGURES

FIGURE 1 : ALGORITHME DE SELECTION DES CAS.....	20
FIGURE 2 : CLASSEMENT DES PRINCIPES ACTIFS EN SUSPECT OU EN CONCOMITANT	23
FIGURE 3 : DRESS ISSUS DE LA SERIE DE PALMERO ET AL (2012).....	47
FIGURE 4 : EVOLUTION DES NOTIFICATIONS AU COURS DU TEMPS	49
FIGURE 5 : STRUCTURE CHIMIQUE DES ANTITUBERCULEUX	50

GLOSSAIRE

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

ANA : anticorps anti-nucléaires

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BNPV : base nationale de pharmacovigilance

CCR2A : centre de compétence régional sur les toxidermies sévères de la région Rhône Alpes

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

CTPV : comité technique de pharmacovigilance

CMV : cytomégalovirus

CNPV : commission nationale de pharmacovigilance

DRESS syndrome : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome

EBV : Epstein-Barr virus

EMA : agence européenne du médicament

HHV : herpesvirus humain

IDR : intradermoréaction

LTT : test de transformation lymphocytaire

LVFX : lévofloxacine

MDH : multiple drug hypersensitivity

PAS : acide para-aminosalicylique

PSUSA : rapport périodique actualisé de pharmacovigilance

PT : preferred term

RIPE : rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol

RCP : résumé des caractéristiques du produit

VHA : virus de l'hépatite A

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

I. INTRODUCTION

Le DRESS syndrome (Drug Reaction Eosinophilia Systemic Symptoms) est une toxidermie grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Les médicaments associés au DRESS syndrome sont en nombre limité et les antituberculeux n'en font classiquement pas partie si l'on se réfère à leurs Résumés des Caractéristiques du produit (RCP) actuels.

Toutefois, depuis ces dernières années, la notification spontanée dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) des DRESS sous antituberculeux est en augmentation. Afin de confirmer ce potentiel signal de pharmacovigilance et dans une démarche constante de réévaluation de la balance bénéfique/risque des médicaments, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a demandé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble de mener un travail spécifique sur les DRESS aux antituberculeux.

Dans une première partie, nous présenterons, après un bref rappel sur les difficultés diagnostiques du DRESS syndrome rencontrées lors d'un traitement par antituberculeux, le contexte et les raisons qui ont justifié la réalisation de ce travail et sa présentation en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV).

La seconde partie sera dédiée à l'analyse et à la discussion des cas de DRESS sous antituberculeux de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et de la littérature. Nous conclurons enfin sur les mesures adoptées par le CTPV pour alerter le clinicien sur ce risque potentiel.

II. CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE

1. DRESS SYNDROME SOUS ANTITUBERCULEUX

1.1. *CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DU DRESS SYNDROME*

Le DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est décrit pour la première fois en 1996 par Bocquet et al (1). Il s'agit d'une toxidermie grave dont la mortalité est estimée à 10% (2). Le DRESS syndrome survient généralement entre 2 et 6 semaines après l'initiation du médicament. Il associe le plus souvent une fièvre élevée, une éruption cutanée (avec œdème du visage et lésions infiltrées), une polyadénopathie, une hyperéosinophilie avec parfois à la présence de lymphocytes activés et des atteintes multiviscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital (3). L'atteinte hépatique représente l'atteinte viscérale la plus fréquente et la principale cause de mortalité. La fréquence des séquelles a été évaluée récemment à 11,5 % dans une série rétrospective (4), il s'agit pour la plupart de pathologies auto-immunes ou infectieuses survenant en post DRESS syndrome.

La physiopathologie du DRESS syndrome n'est pas encore bien élucidée et plusieurs hypothèses sont avancées :

- une **réactivation virale** notamment à Herpes Virus dominés par le virus HHV-6/7 mais aussi CMV et EBV (5).
- une **prédisposition génétique**. Les associations entre HLA B*5801 et réaction cutanée sévère (dont le DRESS syndrome) à l'allopurinol (6) ou encore entre HLA B*5701 et DRESS syndrome à l'abacavir (7) sont par ailleurs bien connues.

- une **étiologie médicamenteuse** : parmi les médicaments les plus grands pourvoyeurs de DRESS, nous retrouvons notamment les antiépileptiques aromatiques (phénytoïne, carbamazépine), l'allopurinol, la minocycline, les sulfamides (8)(9).

Le diagnostic de DRESS syndrome reste parfois difficile à établir. En effet, aucun consensus ne permet de poser le diagnostic. Toutefois, il existe plusieurs systèmes de critères diagnostiques pour le DRESS syndrome : critères du Groupe de travail RegiSCAR ou score de Kardaun (10) et critères du groupe japonais (11) qui a notamment inclus dans ses critères diagnostiques la réactivation HHV-6. De plus, l'ensemble des critères du DRESS syndrome ne sont pas toujours présents initialement et peuvent apparaître au cours de l'évolution, rendant le diagnostic particulièrement difficile.

1.2. DRESS SYNDROME SOUS RIFAMPICINE, ISONIAZIDE, PYRAZINAMIDE ET ETHAMBUTOL

La quadrithérapie antituberculeuse à base de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol (RIPE) constitue le traitement de première ligne de la tuberculose maladie.

Le DRESS syndrome sous antituberculeux est rare, grave mais méconnu (12). De ce fait, le diagnostic de DRESS syndrome est souvent retardé.

Lors d'un traitement par antituberculeux, plusieurs difficultés sont rencontrées en cas de suspicion de DRESS syndrome :

- difficultés d'identification du médicament responsable car plusieurs molécules sont administrées simultanément. En effet, l'association de plusieurs molécules aussi bien lors du traitement de la tuberculose par la quadrithérapie

de première ligne que lors du traitement des infections ostéo-articulaires avec la rifampicine en association rend difficile l'identification de la molécule responsable.

- la prise en charge thérapeutique, notamment dans la tuberculose, qui reste compliquée, difficile et mal codifiée en dehors de l'arrêt des antituberculeux (absence de guidelines). Les prescripteurs doivent recourir à une seconde ligne moins bien tolérée et surtout moins efficace avec des durées de traitement beaucoup plus longues voire à une abstention thérapeutique pouvant compromettre la guérison.
- le risque d'une corticothérapie générale sur un terrain particulier d'immunosuppression
- une réintroduction séquentielle à doses progressives qui expose à un risque de réactivation tout comme la réalisation de tests épicutanés de type patch tests (13) dont la sensibilité diffère selon les antituberculeux responsables du DRESS syndrome (14)

2. EVALUATION ET PRESENTATION LORS D'UN POINT EN CTPV

2.1. *RAPPEL SUR LES MISSIONS NATIONALES D'EXPERTISE DES CRPV*

Le système de pharmacovigilance joue un rôle essentiel dans la promotion du bon usage du médicament. En effet, il est impliqué dans la gestion mais aussi dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse lors de l'utilisation normale du médicament mais aussi en cas de mésusage ou encore d'abus.

Il repose notamment sur la centralisation et l'évaluation de l'ensemble des informations sur le risque médicamenteux par le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) et la Commission nationale de pharmacovigilance

(CNPV) (15). Cette dernière propose si nécessaire au directeur de l'ANSM des mesures de nature à prévenir, diminuer voire supprimer le risque médicamenteux.

Ainsi, au niveau national, les CRPV sont en charge de missions d'expertise qui visent à conduire, en tant que rapporteur désigné par l'ANSM, des enquêtes et des travaux en matière de pharmacovigilance mais aussi à collaborer à des études de pharmaco-épidémiologie.

Parmi les travaux d'expertise nationale des CRPV, on retrouve :

- les enquêtes officielles de pharmacovigilance

Elles sont réalisées dans le but d'évaluer ou de réévaluer le risque d'un médicament ou produit à la suite d'une alerte. Le CRPV rapporteur rassemble, valide et analyse les données afin d'identifier de potentiels facteurs de risque et de justifier devant le CTPV, constitué des responsables des 31 CRPV et du directeur de la surveillance de l'ANSM (15), les mesures nécessaires à la diminution ou à la suppression du risque lié au médicament concerné.

- les suivis nationaux de pharmacovigilance

Ils assurent une surveillance régulière du profil de tolérance du médicament ou du produit dès sa mise sur le marché pendant les premières années voire toute sa durée de commercialisation. Leur objectif est commun à celui des enquêtes officielles, il s'agit de prévenir, réduire voire supprimer tout risque lié à un médicament ou à un produit.

2.2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE ET PRESENTATION EN POINT EN CTPV

Plusieurs éléments ont conduit à la nécessité de mener un travail sur les DRESS sous antituberculeux :

- il a été constaté ces dernières années une augmentation de la notification spontanée de cas de DRESS sous rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol au sein des CRPV de Grenoble et Lyon (ayant donné lieu à un travail collaboratif).
- une évaluation européenne, ou PSUSA (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance), a été menée récemment concernant l'isoniazide. Cette dernière conclut à la nécessité notamment de lister les DRESS au sein de la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP avec une fréquence rare. Le rapport d'évaluation mentionne également que le DRESS syndrome était déjà listé dans des produits enregistrés dans d'autres pays européens contenant de l'isoniazide.
- Lee et al (2015) rapporte un cas de DRESS avec rechallenge positif de l'isoniazide (mais négatif avec la rifampicine) (16).

Au vu de ces éléments et de l'absence de la mention DRESS au sein des RCP des spécialités antituberculeuses commercialisées en France, l'ANSM a souhaité qu'un travail sur le DRESS syndrome sous antituberculeux soit présenté en point au CTPV.

Ce travail consiste en une analyse des cas de DRESS sous rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol notifiés au sein de la BNPV entre le 1^{er} janvier 2005 et le 30 juillet 2015 accompagnée d'une analyse de la littérature.

L'harmonisation de la prise en charge de ces patients semble indispensable notamment en termes de délai de réalisation des tests épicutanés mais aussi de la possibilité de réintroduire des molécules suspectes pour une prise en charge optimale du patient.

III. METHODES

1. METHODOLOGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Une recherche bibliographique a été effectuée en collaboration avec le service de documentation de l'ANSM. L'interrogation de la plate-forme embase/Medline a ramené 106 références issues de la recherche : 'tuberculostatic agent' Rifampicine/isoniazide/pyrazinamide/ethambutol/antituberculous drugs/adverse effect AND ('DRESS syndrome' OR 'Hypereosinophilic syndrome' OR 'Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms' OR 'Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms' OR 'Hypersensitivity syndrome'.

Nous n'avons retenu que les case-reports et les séries de cas.

2. METHODOLOGIE DE SELECTION DES CAS DE LA BNPV

La requête a porté sur tous les effets indésirables **graves** notifiés au réseau des CRPV entre le 1^{er} janvier 2005 et le 30 juillet 2015 et enregistrés dans la BNPV avec la rifampicine et/ou l'isoniazide et/ou le pyrazinamide et/ou l'éthambutol codé en **suspect** ou en **concomitant** ou en **interaction**. Cette requête a été validée en concertation avec l'ANSM et les CRPV de Grenoble et de Lyon.

A noter que l'ensemble des cas au sein de la BNPV sont codés via des termes préférentiels (PT), ces derniers correspondant à un symptôme, une pathologie ou encore une anomalie biologique.

Du fait de la multiplicité des atteintes liées au DRESS et donc de l'hétérogénéité du codage de ces cas mais aussi de la très récente indexation du PT « Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques » dans la BNPV, il

nous a paru nécessaire, conjointement entre les CRPV de Grenoble et de Lyon, de recueillir l'ensemble des effets indésirables graves sous ces 4 molécules et de faire un tri manuel des PT. Les termes exclus figurent en annexe 1.

La requête a ramené un total de 2154 notifications. 2026 ont été exclues après une première phase de lecture par 2 personnes (double contrôle) du CRPV de Grenoble.

Les cas restants ont été analysés (diagnostic, date index probable, chronologie des prises médicamenteuses) par 2 pharmacovigilants puis validés par un groupe de 2 experts allergo-dermatologues et pharmacovigilants séniors. A la méthode française d'imputabilité, nous avons préféré utiliser le score de Kardaun (10) développé par le réseau RegiSCAR (cf annexe 2) qui est l'outil de référence d'aide au diagnostic du DRESS. Seuls les cas pour lesquels le score RegiSCAR était égal ou supérieur à 4 (probable ou certain) ont été retenus.

Pour les cas douteux, des compléments d'informations et/ou des comptes rendus d'hospitalisation ont été demandés aux CRPV concernés.

Enfin, les cas les plus douteux et/ou complexes ont été validés en concertation avec les dermato-allergologues du Centre de compétence régional sur les toxidermies sévères de la région Rhône Alpes (CCR2A).

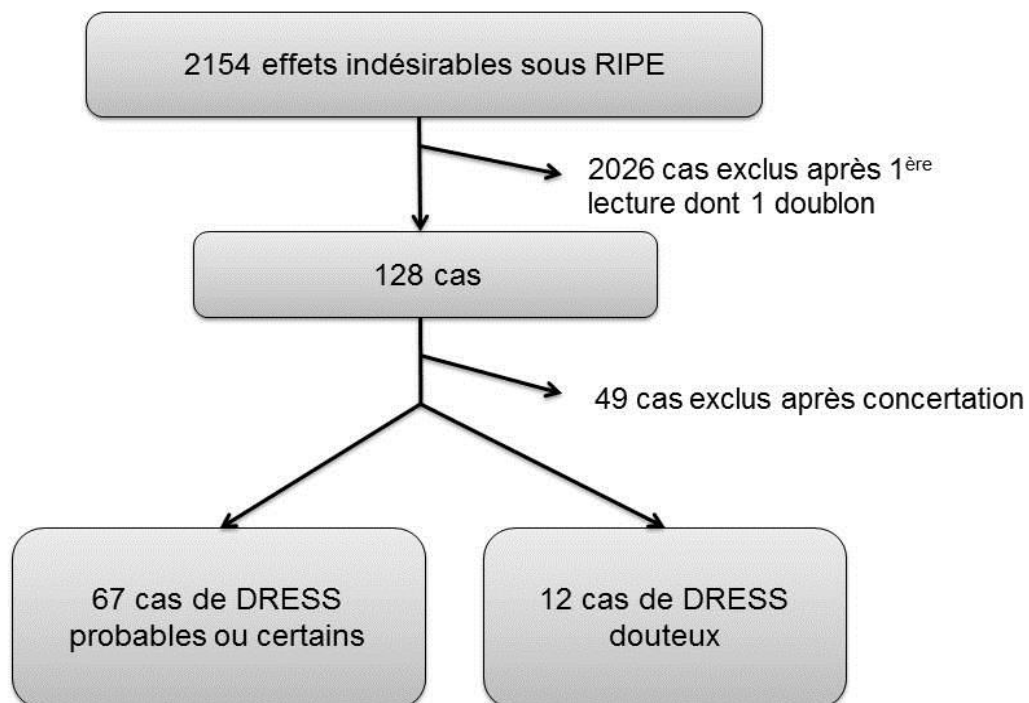
Le principal motif d'exclusion était une clinique non en faveur (absence d'atteinte organique, absence d'hyperéosinophilie). Les autres motifs étaient des patch-tests négatifs, un rechallenge négatif, ou une régression trop rapide des symptômes.

IV. RESULTATS

1. CAS NOTIFIES AUX CRPV, PERIODE DU 01/01/2005 AU 30/07/2015

1.1. ALGORITHME DE SELECTION DES CAS

Figure 1 : Algorithme de sélection des cas



1.2. CAS PROBABLES ET CERTAINS

Au total, 67 cas de DRESS sous rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol ont été retenus (dont 1 récurrence de DRESS pour laquelle nous n'avons pas le tableau de DRESS initial (PB0500401-0)).

Score RegiSCAR :

Tableau I : Score RegiSCAR des 67 cas de DRESS

Score RegiSCAR	Nombre de cas
4	43 (64,2%)
5	14 (20,9%)
6	9 (13,4%)
7	1 (1,5%)
Total général	67 (100%)

Description de la population :

40 femmes (âge moyen 58,2 ans, 16-87 ans), 27 hommes (âge moyen 56 ans, 17-77 ans), sex ratio à 1,5. A noter qu'aucun cas pédiatrique n'a été observé.

3 patients étaient originaires d'Asie, 2 d'Afrique et l'ethnie était non connue dans 62 cas.

4 patients avaient des antécédents allergiques (allergie aux bêta-lactamines pour 2 patients, allergie au Bactrim® pour 1 patient, allergie au Bactrim®, Malocide®, Sustiva®, Wellvone® pour 1 patient) Une toxidermie sous antirétroviral sans précision était mentionnée pour 1 patient.

Tableau II : Antécédents notables des 67 cas de DRESS

Antécédents	Nombre de cas
VIH +	9
Maladies auto-immunes <i>Crohn non traité</i> <i>Sarcoïdose</i> <i>Psoriasis sous MTX</i> <i>Polyarthrite rhumatoïde *</i> <i>Maladie de Horton *</i> <i>Maladie de Takayasu*</i> <i>* sous corticothérapie</i>	6
Néphropathie chronique	3
Cancers (sein, utérus)	2
Verneuil	2
Alcoolisme chronique	1
VHB chronique	1
Aucun et/ou non connus	43
Total général	67

Indications :

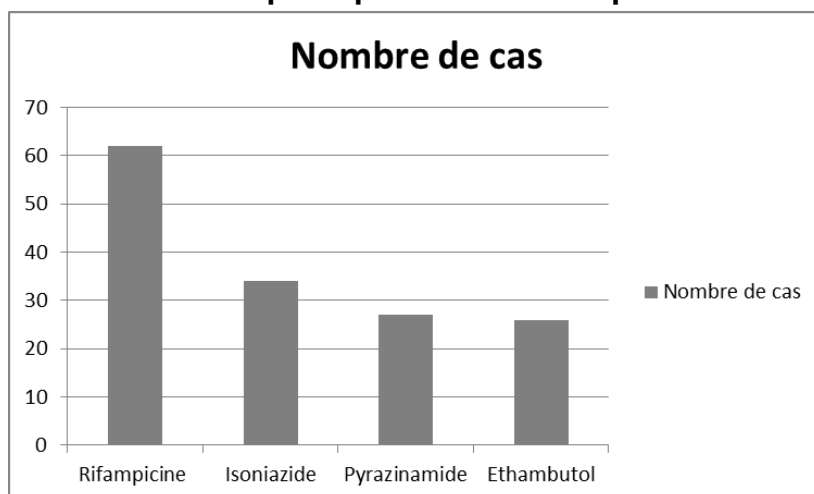
Tuberculose : 36 cas dont 15 tuberculoses pulmonaires

Infection à Staphylocoque (endocardite, ostéo-arthrite..) : 30 cas

Infection à mycobactérie atypique : 1 cas

Médicaments suspectés

Figure 2 : Classement des principes actifs en suspect ou en concomitant



La rifampicine est la plus souvent suspectée dans cette série de cas (60 cas soit 89,5%) du fait de son panel d'indications beaucoup plus large que l'isoniazide, l'éthambutol ou encore le pyrazinamide.

Il n'est pas toujours aisé de distinguer le rôle propre de chaque antituberculeux car ils sont souvent prescrits en association.

Tableau III : Codage des antituberculeux en fonction des indications

	Nombre de cas codés en Suspect			Nombre de cas codés en Concomitant		
	Tuberculose	Hors tuberculose	Total	Tuberculose	Hors tuberculose	Total
Rifampicine	30	30	60	2	0	2
Isoniazide	32	0	32	1	1 (mycobactériose atypique)	2
Pyrazinamide	25	0	25	2	0	2
Ethambutol	22	1 (mycobactériose atypique)	23	3	0	3

Posologies :

La majorité des cas surviennent aux posologies recommandées.

Les posologies de la rifampicine sont fonction de l'indication (8-12mg/kg/j dans la tuberculose, 20-30mg/kg/j dans les infections graves à germes sensibles).

Seuls 2 cas comportent des posologies de rifampicine peu plausibles (120mg/j et 300mg/j), mais il est impossible de dire à partir du narratif s'il s'agit véritablement d'une erreur.

Il en est de même pour l'isoniazide (5mg/kg/j) et l'éthambutol (20mg/kg/j), seuls deux cas comportent des posologies inadéquates (50mg/j d'isoniazide et 500mg/j d'éthambutol). Là encore, il est impossible de dire à partir du narratif s'il s'agit véritablement d'une erreur.

Les posologies de pyrazinamide (30mg/kg/j) retrouvées sont conformes aux posologies des RCP.

Il n'a pas été retrouvé de cas avec des traitements intermittents.

Co-suspects :

20 cas ont pour seuls suspects la rifampicine et/ou l'isoniazide et/ou le pyrazinamide et/ou l'éthambutol, c'est-à-dire sans autre médicament associé. Mais, dans 47 sur 67 cas, on retrouve des médicaments co-suspects dont certains notoirement pourvoyeurs de DRESS.

Tableau IV : Médicaments co-suspects

Co-suspects		Occurrence
Antibiotiques (37/67 cas)	Glycopeptides	24
	Bêta lactamines	10
	Fluoroquinolones	9
	Clindamycine	4
	Sulfamides	3
	Rifabutine	3
	Clarithromycine	2
	Acide Fusidique	2
	Pyriméthamine	1
	Streptomycine	1
Allopurinol (7/67 cas)		7
Antirétroviraux (5/67 cas)		14

L'allopurinol, un des plus grands pourvoyeurs de DRESS, apparaît co-suspect dans 7 cas. En effet, dans 2 cas, l'allopurinol n'est pas le seul co-suspect. Il est associé aux antirétroviraux dans un cas et à la vancomycine et à la téicoplanine dans un autre cas.

Dans 2 cas (RN20120891-1, PB20110789-0), son imputabilité dans la survenue du DRESS semble peu probable. En effet, l'Allopurinol est prescrit au long cours pour le cas RN20120891-1. Concernant le cas PB20110789-0, le DRESS a été attribué initialement à l'Allopurinol (Zyloric®) mais la réintroduction des antituberculeux uniquement 8 jours et 1 mois après normalisation du bilan biologique avec récurrence du DRESS à 2 reprises suggère l'imputabilité des antituberculeux.

La vancomycine apparaît co-suspect dans 21 cas (dont 1 cas où son imputabilité semble peu probable au vu d'un rechallenge positif de la rifampicine).

L'imputabilité des antibiotiques est parfois remise en cause du fait que ces médicaments sont prescrits pour des manifestations cliniques qui correspondent déjà au début du syndrome (probable biais protopathique).

Délai de survenue du DRESS après introduction des antituberculeux :

Le délai moyen de survenue est de 28,5 jours (9 – 98 jours), et le délai médian quant à lui de 63 jours. Ces délais de survenue sont compatibles avec les données de la littérature (2 semaines à 3 mois).

10 cas inclus dans cette série surviennent moins de 14 jours après l'introduction des antituberculeux (9 jours (n=1), 11 jours (n=6), 12 jours (n=2), 13 jours (n=1)), ils ont été tout de même retenus devant un tableau clinique compatible avec un DRESS (score RegiSCAR \geq 4). Parmi ces 10 patients, nous ne retrouvons pas de caractéristiques particulières expliquant ce délai raccourci (exposition antérieure non mentionnée ?). Néanmoins, 5 patients présentaient des antécédents notables (VIH+ (n=2), néphropathie chronique (n=2), cancer (n=1)).

Description des critères clinico-biologiques issus du score RegiSCAR :

Présence de fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$:

- Oui : 61 cas (91%)
- Non : 5 cas (7,5%)
- Non connue : 1 cas (1,5%)

Présence de polyadénopathies :

- Oui : 28 cas (41,8%)
- Non : 39 cas (58,2%)

Eosinophilie :

- Oui : 63 cas
 - 0,7-1,5 G/L : 20 cas (29,9%)
 - > 1,5 G/L : 43 cas (69,1%)
- Non : 3 cas (4,5%)
- Non connue : 1 cas (1,5%)

Présence de lymphocytes atypiques :

- Non connus : 53 cas (79,1%)
- Oui : 14 cas (20,9%)

Atteinte cutanée :

Il est important de noter qu'un même patient peut présenter différents types d'atteintes séquentiellement. A noter également qu'il n'y a pas d'atteinte cutanée dans 2 cas.

- Type d'éruption cutanée :
 - Lésions œdémateuses : 25 cas (37,3%)
 - Purpura : 7 cas (10,4%)
 - Lésions infiltrées : 6 cas (9%)
 - Chéilite : 6 cas (9%)
 - Lésions pustuleuses : 4 cas (6%)
- Surface corporelle atteinte :
 - > 50% : 21 cas (31,3%)
 - < 50% : 24 cas (35,8%)
 - Non connue : 20 cas (29,8%)
- Biopsie cutanée (sachant qu'elle est généralement peu contributive) : réalisée dans 30 cas, soit 44,8% des cas
 - en faveur d'un DRESS : 28 cas (41,8%)
 - non en faveur : 1 cas (1,5%)
 - résultats non connus : 1 cas (1,5%)

Atteintes organiques :

A noter que pour certains cas, plusieurs atteintes organiques étaient associées.

- Atteinte hépatique : 46 cas (68,7%, 2 transplantations hépatiques)
- Atteinte rénale : 26 cas (38,8%)
- Atteinte de la moelle osseuse : 15 cas (22,4%) (4 syndromes d'activation macrophagique, 6 thrombopénies)
- Atteinte pulmonaire : 7 cas (10,4%)
- Atteinte cérébrale : 5 cas (7,5%)
- Autres : myopéricardite, colite non spécifique retrouvées : 2 cas (3%)

Délai de régression des symptômes pour les cas non décédés :

- < 15 jours : 1 cas (1,5%) (information confirmée par le CRPV notificateur)
- 15-30 jours : 41 cas (63,1%)
- > 30 jours : 22 cas (33,8%)
- Non connu : 1 cas (1.5%)

Evaluation des autres causes :

- Hémocultures
 - Non réalisées/résultats non connus : 52 cas (77,6%)
 - Négatives : 13 cas (19,4%)
 - Positives : 2 cas (3%)
- VHA/VHB/VHC
 - Non réalisé : 39 cas (58,2%)
 - Négatif pour VHA/VHB/VHC : 14 cas (20,9%)
 - VHB/VHC négatif, statut VHA non connu : 11 cas (16,4%)
 - VHB positif, statut VHA/VHC non connu : 1 cas (1,5%)
 - VHC positif, statut VHA/VHC non connu : 1 cas (1,5%)
 - VHB négatif, statut VHA/VHC non connu : 1 cas (1,5%)
- Bilan auto-immun
 - Non réalisé : 51 cas (76%)
 - Négatif : 14 cas (20,9%)
 - Positif : 2 cas (3%; anticorps anti-nucléaires (ANA) positifs à 1/640, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) négatifs, anticorps anti-muscles lisses à 1/200 pour 1 cas ; ANCA positifs au 1/10 (anti MPO) et ANA négatifs pour 1 cas.

- Sérologies *Chlamydia/Mycoplasme*
 - Non réalisées : 56 cas (83,5%)
 - Négative pour *Chlamydia/Mycoplasme* : 7 cas (10,5%)
 - Négative pour *Chlamydia, Mycoplasme* non connue : 1 cas (1,5%)
 - Négative pour *Mycoplasme, Chlamydia* non connue : 2 cas (3%)
 - Positive pour *Mycoplasme, Chlamydia* non connue : 1 cas (1,5%)

A noter que les sérologies ou PCR HHV6-7-8 ont été réalisées dans 23 cas (34,3%) et les sérologies ou PCR CMV/EBV dans 30 cas (44,7%) alors qu'elles ne figurent pas comme critère d'évaluation aboutissant au calcul du score RegiSCAR :

- Sérologies ou PCR HHV6-7-8 :
 - Négatif pour HHV6/8 : 3 cas (4,4%)
 - Négatif pour HHV6 uniquement : 14 cas (20,9%)
 - Positif pour HHV6 : 7 cas (10,5%)
- Sérologies ou PCR CMV/EBV :
 - Négatif pour CMV et EBV : 20 cas (29,8%)
 - Positif pour EBV, négatif pour CMV : 4 cas (6%)
 - Négatif pour EBV, positif pour CMV : 3 cas (4,5%)
 - Négatif pour CMV, statut EBV non connu : 2 cas (3%)
 - Positif pour CMV et EBV : 1 cas (1,5%)

Prise en charge du DRESS syndrome :

Les antituberculeux suspects ont été suspendus dans tous les cas. Un retard de suspicion des antituberculeux a été observé dans 69% des cas (dont 29 cas entre 5 et 41 jours). On constate en effet pour ces cas un délai entre l'apparition des 1^{ers} symptômes (fièvre, éruption cutanée) et l'arrêt des antituberculeux suspects. Cela confirme que les antituberculeux ne sont pas les 1^{ers} à être suspectés lors de la survenue d'un DRESS.

A noter que la prise en charge symptomatique du DRESS n'est pas mentionnée dans 25 cas (37,3%).

2 cas de DRESS ont nécessité une transplantation hépatique :

- GR201110696-1 : Patiente VIH en stade SIDA : transplantation hépatique devant un tableau de cytolysse (transaminases à 10 fois la normale) et insuffisance hépatocellulaire (taux de prothrombine à 14%, facteur V à 30%)
- ST20140222-2 : transplantation hépatique devant un tableau d'insuffisance hépatocellulaire avec encéphalopathie hépatique

Tableau V : Traitement du DRESS syndrome hors arrêt des antituberculeux

Traitement en dehors de l'arrêt des antituberculeux		Occurrence
Dermocorticoïdes		20
Corticothérapie systémique (dont 5 par voie IV)		15
Autres	Anti histaminiques H1	11
	Anti histaminiques H1 + émoullients	2
	Emoullients seuls	2
	Transplantation hépatique	2
	Immunoglobulines polyvalentes (0,4g/kg/j pendant 5j) <i>Préférées à une corticothérapie devant le risque de majoration de la mycobactériose sous-jacente</i>	1
	N acétylcystéine IV <i>limiter l'atteinte hépatique</i>	1
	Hémodialyse	1
	G-CSF	1

Evolution :

66 DRESS ont entraîné une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation :

- Guérison sans séquelles : 37 cas (55,2%)
- Guérison en cours : 12 cas (17,9%)
- Guérison avec séquelles : 3 cas (4,5%)
 - transplantation hépatique (n=2)
 - séquelles non précisées (n=1)
- Evolution inconnue : 1 cas (1,5%)
- Sujet non encore rétabli : 9 cas (14,9%)
- Décès : 5 cas (7,5%) dont 3 (4,5%) potentiellement imputables au DRESS :
 - 2 directement liés au DRESS (MP20140066-0, PS0600787-0)
 - 1 lié à l'impossibilité de mettre en place une antibiothérapie adaptée (PB20090234-0)
 - 1 sans rapport avec le DRESS (LL0600401-0),
 - 1 dont la cause est inconnue (PS20100057-0)

A noter 1 cas de décès dans un contexte de retard de diagnostic (6j).

Une récurrence précoce (hors rechallenge) a été observée dans 7 cas (10%). Elles sont liées à :

- une réactivation virale HHV (n=2, pour LY20101069-0, LY20111071-2)
- la réintroduction trop précoce par rapport au DRESS de molécules non suspectes (n=2)
 - LY20141331-0 : bilan allergologique positif uniquement pour l'isoniazide, récurrence à la réintroduction de la rifampicine et du pyrazinamide 12 jours en post DRESS

- PB20090234-0 : récurrence à l'introduction de la téicoplanine
- A une décroissance trop rapide de la corticothérapie avec un rebond de la symptomatologie du DRESS (n=2, PC20140182-0, RS20140708-2)
- Inconnue (n=1, MA20120232-1)

Rechallenge :

Dans 13 cas (19,4%) une réintroduction séquentielle d'un ou plusieurs antituberculeux a été tentée. Dans 6 cas, il y a eu réapparition des symptômes. En voici le détail :

- BR20110329-2

21 jours après la sortie d'hospitalisation, l'isoniazide est réintroduit à demi-dose en association avec la rifampicine. A J2, le patient présente une hyperthermie à 39°C. A J3, il présente un rash cutané confluant du visage avec œdème palpébral associé à une atteinte hépatique (cholestase, cytolysse et ictère). Les symptômes persistent 3 jours après l'arrêt, un traitement par dermocorticoïdes et antihistaminiques H1 est mis en place après arrêt des antituberculeux.

- GR20150056-0

Après normalisation du bilan hépatique, l'éthambutol est réintroduit. A J2, on observe une récurrence de l'hyperéosinophilie à 0,8G/L qui persiste à J3 (1,2G/L), raison pour laquelle l'éthambutol est finalement suspendu (mais l'éosinophilie peut être fluctuante après un DRESS et une éosinophilie isolée ne signifie pas DRESS).

- **LY20150519-0**

3 mois après la survenue du DRESS, la rifampicine est réintroduite. 4 jours plus tard, survient une éruption cutanée érythémateuse non prurigineuse, en plaques diffuses sans intervalle de peau saine, prédominant au niveau du torse et du dos sans fièvre. La rifampicine est arrêtée.

- **PB0500401-0**

La réintroduction de la rifampicine, de l'isoniazide et de l'éthambutol à distance du DRESS (3 mois) conduit à une récurrence de l'éruption cutanée avec hyperéosinophilie et atteinte hépatique.

- **LY20141332-1**

La réintroduction de l'éthambutol 1 mois après le DRESS devant des patch-test négatifs s'accompagne à deux reprises d'une récurrence de l'atteinte cutanée et de l'hyperéosinophilie.

- **PB20110789-0**

Une semaine après la normalisation du bilan biologique en post DRESS, le traitement antituberculeux par RIPE est réintroduit. A 6 heures de l'introduction du traitement, le patient est de nouveau fébrile avec réaggravation du prurit et perturbation du bilan hépatique (cytolyse à 10 fois la normale, majoration de la cholestase) associée à une hyperéosinophilie à 3,1G/L. Le traitement antituberculeux est arrêté.

Un traitement symptomatique par antihistaminiques associé à des dermocorticoïdes est mis en place. L'évolution est favorable avec régression des signes cliniques et biologiques.

Tableau VI : Nombre et issue des réintroductions de RIPE

Réintroduction	Positive	Négative	Non réalisée/Non connue
R	5	3	55
I	2	4	28
P	3	4	23
E	3	6	19
Total	13	17	125

R= rifampicine, I=isoniazide, P=pyrazinamide, E=éthambutol

Bilan allergologique :

Un bilan allergologique a été entrepris chez 11 patients (16,4%) au moins 6 mois après la résolution complète dans tous les cas. Il a comporté des prick tests et intradermoréactions (IDR) pour 1 patient et des patch-tests pour 10 patients.

Tableau VII : Résultats des tests

Patch-tests (ou IDR)	Positif	Négatif	Douteux	Non réalisés/Non connus
R	1	7	2	54
I	5	2	0	28
P	0	6	0	25
E	2	3	0	24
Total	8	18	2	131

R= rifampicine, I=isoniazide, P=pyrazinamide, E=éthambutol

Les patch-tests ont permis de mettre en évidence l'imputabilité de l'isoniazide (n=5), de l'éthambutol (n=2), de la rifampicine (n=1).

Aucun patch-test ne s'est accompagné d'une récurrence du tableau de DRESS.

Des tests immunobiologiques ELISPOT Interféron gamma ont été réalisés pour 2 cas (LY20101069-0, LY20111071-2).

Il est ininterprétable pour 1 cas et positif à l'éthambutol pour 1 autre cas (en corrélation avec les patch-tests positifs à l'éthambutol à 48, 72 et 96 heures)

Tableau VIII : Parallèle des résultats des patch-tests et des réintroductions

N° de cas	Patch-tests				Réintroduction			
	R	I	P	E	R	I	P	E
BR20110329-2	NR	NR	NR	NR	Positif	Positif	Négatif	Négatif
BX20070004-1	Positif	NA	NA	NA	NR	NA	NA	NA
GR20110696-1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Négatif
GR20150056-0	NR	NR	NR	NR	Négatif	Négatif	Négatif	Positif
LY0600207-0	NR	NR	NR	NR	Négatif	NR	NR	Négatif
LY0600543-0	Négatif	Positif	Négatif	NA	NR	NR	NR	NA
LY20101069-0	Négatif à 48h Positif à 72 et 96h (02/2010) Négatif à 48 et 72h (07/2010)	NA	NA	NA	NR	NA	NA	NA
LY20111071-2	Négatif	Négatif à 2 reprises	Négatif à 2 reprises	Positif à 48, 72 et 96h à 2 reprises	Négatif	Négatif	Négatif	NR
LY20140058-0	Négatif	NA	NA	NA	NR	NA	NA	NA
LY20141331-0	Négatif	Positif	Négatif	Négatif	Positif	NR	Positif	Négatif
LY20141332-1	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	NR	Négatif	NR	Positif
LY20150519-0	NR	NR	NR	NR	Positif	NR	NR	NR
MA20142555-0	Douteux	Positif à 72h	Négatif	Positif à 72h, 96h	NR	NR	Négatif	NR
NT20150617-0	NC	Positif	NC	NC	NR	NR	NR	NR
PA0600096-0	NR	NR	NR	NR	NR	Négatif	NA	NA
PB0500401-0	NR	NR	NR	NR	Positif	Positif	Positif	Positif
PB20110789-0	NC	NC	NC	NC	Positif	Négatif	Positif	Négatif
RS20150464-0	Négatif	Positif	Négatif	Négatif	NR	NR	NR	Négatif
N° de cas	Prick tests/IDR				Rechallenge			
AN20110301-3	Négatif	NA	NA	NA	NR	NA	NA	NA

R=rifampicine, I=isoniazide, P=pyrazinamide, E=éthambutol, NC = non connus, NR = non réalisé, NA = non applicable

On observe des discordances entre patch-tests et rechallenge pour 2 cas qui font poser la question de la sensibilité des patch-tests dans le DRESS ou de l'interprétation des réintroductions positives :

- LY20141331-0 : les patch-tests sont positifs pour l'isoniazide uniquement. Néanmoins, on observe un rechallenge positif de la rifampicine et du pyrazinamide, probablement réintroduits trop précocement par rapport au DRESS (en lien avec une hyperstimulation des lymphocytes T (17)).
- LY20141332-1 : les patch-tests sont tous négatifs mais le rechallenge positif avec récurrence cutanée et de l'hyperéosinophilie à 2 reprises de l'éthambutol pose question.

Concernant le cas MA20142555-0, les patch-tests sont positifs à la fois à l'isoniazide et à l'éthambutol.

Or ces deux molécules ont une structure chimique complètement différente, ceci faisant évoquer une polysensibilisation médicamenteuse (ou MDH, Multiple Drug Hypersensitivity) ou une sensibilité accrue post-DRESS.

1.3. CAS DOUTEUX

Dans 12 cas, bien que la présentation clinique fasse penser à un DRESS, les informations manquantes (malgré un complément d'information demandé aux CRPV concernés), n'ont pas permis d'atteindre un score RegiSCAR à 4. Ils figurent ci-après à titre informatif.

Les critères manquants étaient principalement :

- Fièvre : dans 4 cas douteux, la notion de fièvre n'apparaît pas. Lorsqu'elle n'est pas connue, le score de -1 a été attribué conformément aux critères du groupe RegiSCAR.

- Eosinophilie : les valeurs absolues exactes et/ou l'ascension des valeurs ne sont pas toujours renseignées. Dans un cas douteux, la valeur des éosinophiles était exprimée en pourcentage et la valeur absolue (G/L) n'a pu être calculée car celles des leucocytes n'étaient pas connues.
- Lymphocytes atypiques : souvent non connus et/ou non recherchés. La notion de lymphocytose sans plus de précision n'a pas été retenue dans le calcul du score.
- Atteinte cutanée : description trop peu informative pour attribuer un point pour 2 cas (étendue de l'atteinte doit être supérieure à 50 % et/ou exanthème évocateur de DRESS).
- Régression : le délai de régression est non spécifié dans 4 cas. Quand il n'est pas connu, le score de -1 a été attribué conformément aux critères du groupe RegiSCAR.
- Evaluation d'autres causes : les sérologies virales hépatiques sont le plus souvent réalisées. Par contre, les sérologies *Chlamydia/Mycoplasma* sont rarement réalisées. Pour exemple, aucun des cas douteux ne comporte une telle sérologie. D'autres causes infectieuses ont été recherchées (ex : CMV, EBV, HHV-6, HHV-7). Si au moins 3 causes recherchées sont revenues négatives, 1 point est attribué. Mais en pratique, il a été rarement attribué.

Tableau IX : Cas douteux

N° du cas	Terme codé	Indication	Suspects	Délai d'apparition	Délai de régression	Score	Commentaires
AM20120053-1	DRESS syndrome	Non connue	Rifadine® Cubicin®	9 jours (court) 10 jours	>15 jours	3	Fièvre non connue (-1) Surface corporelle atteinte > 50% (+1) Hyperéosinophilie (+2) Atteinte hépatique (+1)
CN20110249-0	DRESS syndrome	Tuberculose infirmée par la suite	Rifater® Myambutol®	20 jours 20 jours	>15 jours	3	Pas de fièvre (-1) Hyperéosinophilie (+2) Atteinte hépatique (+1) Surface corporelle atteinte > 50 % (+1) Régression >15j (0)
PC20100062-0 PC20100222-0 (doublon)	DRESS syndrome	Choc septique	Rifadine®	15 jours	Non connu	3	Fièvre Hyperéosinophilie (+2) Atteinte hépatique (+1) Eruption généralisée (+1) Délai de régression non connu (-1)
PC20110568-1	DRESS syndrome	Tuberculose colique	Rifampicine Ethambutol Isoniazide	32 jours 32 jours 32 jours	Non connu	1	Atteinte hépatique (+1) Atteinte pulmonaire (+1) Délai de régression non connu (-1) Eosinophiles à 3% (valeur absolue inconnue)
PP0700200-0	DRESS syndrome	Tuberculose chez patient HIV	Ethambutol	30 jours	Non connu	2	Fièvre à 38,2°C (-1) Œdème du visage (+1) Hyperéosinophilie (+2) Atteinte hépatique (+1) Délai de régression non connu (-1)
TO20070193-0	DRESS syndrome	BCGite post injection d'Immucyst®	Rifadine® Rimifon® Myambutol®	29 jours 29 jours 29 jours	>15 jours	2 ou 3	Hyperéosinophilie non quantifiée Atteinte hépatique (+1)

RN20090436-1	DRESS syndrome	Mycobactériose atypique	Rifampicine	28 jours	Non connu	1	Fièvre non connue (-1) Hyperéosinophilie (+2) Atteinte pulmonaire (+1) Délai de régression non connu (-1)
RN20140897-1	DRESS syndrome	Infection ostéoarticulaire	Rifampicine Pipéracilline – Tazobactam Vancomycine	17 jours 6 jours 6 jours	Non connu	1	Fièvre non connue (-1) Hyperéosinophilie (+2) Œdème du visage (+1) Délai de régression non connu (-1)
LL20130754-1	DRESS syndrome	Infection ostéoarticulaire	Rifampicine Téicoplanine	30 jours	Non connu	3	Fièvre Atteinte rénale (+1) Hyperéosinophilie (+2) Polyadénopathies (+1) Délai de survenue non connu (-1)
RN0500268-0	Eruption maculopapuleuse Cholestase Hyperéosinophilie Hypersensibilité	Infection ostéoarticulaire	Rifampicine Téicoplanine Vancomycine	12 jours 9 jours ?	Non connu	2	Fièvre non connue (-1) Hyperéosinophilie (+1) Eruption purpurique (+1) Atteinte rénale et hépatique (+2) Délai de régression non connu (-1)
RN20080022-2	Syndrome d'hypersensibilité Fièvre Eruption maculopapuleuse Lymphadénopathie Œdème du visage	Tuberculose ganglionnaire (VIH+)	Rifampicine Isoniazide Amikacine	27 jours 30 jours 30 jours	Non connu	1 à 2	Fièvre Atteinte hépatique (+1) Œdème du visage (+1) Polyadénopathies ? (+1 ?) Délai de régression non connu (-1)
PB20130475-2	Rash Confusion Gamma glutamyl-transférases augmentées Transaminases augmentées	Tuberculose pulmonaire	Rifampicine Isoniazide Pyrazinamide	21 jours 21 jours 21 jours	>15 jours	3	Fièvre Erythème maculopapuleux et purpurique (+2) Atteinte hépatique et neurologique (+2) Réintroduction négative

2. DONNEES DE LA LITTERATURE

2.1. CASE-REPORTS (N=15)

Tableau X : Tableau récapitulatif des case-reports de la littérature

Auteurs	Patient	Délai (jours)	Traitement	Prise en charge du DRESS	Tests allergologiques	Réintroduction rechallenge	Molécules incriminées	Commentaires Conclusions
Lee et al 2010 (18)	F 72ans	28	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie locale antihistaminiques	Patch tests positifs pour RIE Patch tests négatifs pour P	Test de provocation par voie orale (TPO) au pyrazinamide positif	RIPE	Discordance entre TPO et patch tests pour le pyrazinamide
Rodriguez et al 2012 (17)	H 19ans	14	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie IV haute dose	Prick tests/patch tests/IDR négatifs pour RIPE	Positive pour RIPE (sérologie HHV négative)	RIPE	Sérologie HHV6/7 positive Discordance entre tests allergologiques et réintroduction
Ogawa et al 2012 (19)	H 31ans	14	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie orale	Patch tests positifs pour I (à 3 reprises) Test de transformation lymphocytaire (LTT) positif pour I LTT positif pour oxypurinol 1 an après le DRESS	J31 : Positive pour RIPE J47 : positive pour RE et lévofloxacine (LVFX) J115 : positive pour RE et éthionamide	allopurinol I	PCR HHV-6 positive (J16) DRESS à l'allopurinol qui aurait induit une MDH aux antituberculeux
Jung et al 2012 (20)	F 26ans	28	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie systémique Immunoglobulines polyvalentes	Non réalisés	Positive pour E puis R Négative pour IP	RE	
Cheng et al 2013 (21)	H 12ans	28	RPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie IV puis relais PO	Patch tests négatifs pour REP	Non réalisé	REP	Infection ancienne HHV6 (PCR négative) Intérêt des tests de prolifération lymphocytaire dans le DRESS

Draz et al 2013 (22)	F 41ans	21	RIPE	Arrêt des antituberculeux uniquement	Non réalisés	Séquentielle Positive pour rifabutine, isoniazide, éthambutol Pas de réintroduction du pyrazinamide	RIPE	Réintroduction séquentielle positive pour RPE (sérologie, PCR HHV7 positive) Réintroduction de rifabutine plutôt que rifampicine pour réduire le risque de réaction croisée
Kim et al 2013 (23)	F 68ans	49	LVFX RIE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie systémique (méthylprednisolone à 1 mg/kg/j)	Patch tests positifs pour E Patch tests négatifs pour RI, LVFX LTT positif pour E	Non réalisé	E	Doute sur un possible Stevens Johnson Récidive J11 alors que les antituberculeux sont arrêtés Réactivation CMV/EBV
Kaswala et al 2013 (24)	H 68ans	7-10	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie systémique	Non réalisés	Non réalisé	RIPE	
Bopaka et al 2014 (25)	F 27ans	14	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie systémique antihistaminiques émollients	Patch tests positifs pour IE Patch tests douteux pour R Patch test négatif pour P	Non réalisé	IE	HHV-6 positive Atteinte pleurale réellement associée au DRESS ?
Kaloga et al 2014 (26)	F 29ans HIV + non traité	20	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie systémique antihistaminiques transfusion	Non réalisés	Positive pour RP	RP	Cas douteux car score à 2 sans hyperéosinophilie ni atteinte organique associée (hormis hématologique)
Mesrati et al 2015 (27)	F 86ans	36	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie locale	Non réalisés	Non réalisés	RIPE	
	F 45ans	10	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie locale	Non réalisés/non précisés	Positive pour E Négative pour RIP	E	

Lee et al 2015 (16)	H 71ans	28	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie systémique	Non réalisés	Positive pour I Négative pour R	I	Pas de fièvre associée
Shebe et al 2014 (13)	H 34 ans HIV + non traité	28	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie orale	Patch tests positifs pour R Patch et prick tests négatifs pour IPE	IPE : négative R : non réalisé	R cotrimoxazole	Rechute de DRESS après patch test de rifampicine
Khouaja et al 2015 (28)	H 38ans	16	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie systémique + antihistaminiques	Non réalisés	Négative Réintroduction séquentielle à doses progressives 1/R, 2/I, 3/P et 4/E	RIPE	La réintroduction séquentielle à doses croissantes de chaque antituberculeux a permis de maintenir la quadrithérapie par RIPE
Zhang et al 2015 (29)	H 43ans	60	RIPE	Arrêt des antituberculeux Corticothérapie systémique	Non réalisés	Positive pour IPE Négative pour R	IPE	Myocardite à éosinophiles Absence d'éruption cutanée associée

R= rifampicine I=isoniazide P= pyrazinamide E= éthambutol PAS= acide para aminosalicylique LVFX= lévofloxacine

L'éthambutol fait partie des molécules les plus incriminées (12 fois cité dont 1 fois comme seul médicament suspect) suivi de l'isoniazide (10 fois cité dont 2 fois comme seul médicament suspect) puis de la rifampicine (9 fois cité dont 1 fois comme seul médicament co-suspect avec le pyrazinamide et 1 fois comme co-suspect avec l'éthambutol) et enfin du pyrazinamide (9 fois cité dont 1 fois comme co-suspect avec la rifampicine).

Le délai d'apparition des premiers symptômes après l'introduction des antituberculeux est en moyenne de 25 jours (7-60 jours). Dans tous les cas, les antituberculeux ont été arrêtés. Dans 15/16 cas, une corticothérapie a été ajoutée. L'évolution a été favorable.

Pour un cas, un doute sur un possible diagnostic de Stevens-Johnson est énoncé (23).

2 patients avaient des antécédents de VIH+ (13,26).

Chez 3 patients (17,19,25), les sérologies virales HHV6 étaient positives. Pour 1 patient, seules les IgG HHV-6 étaient positives, témoignant d'une infection ancienne (21).

Dans 2 cas rapportés, les antituberculeux étaient associés à de l'allopurinol ou du cotrimoxazole (13,19).

Dans 7 cas, des tests allergologiques ont été réalisés.

Des discordances entre les tests allergologiques et les réintroductions des antituberculeux sont retrouvées chez 2 patients :

- Prick tests, IDR et patch-tests négatifs pour la quadrithérapie (RIPE) alors que la réintroduction séquentielle des antituberculeux a conduit à une récurrence (malgré une sérologie HHV négative) (17).
- Patch-tests négatifs pour le pyrazinamide alors que la réintroduction est positive (18)

Au vu des patch-tests et des tests de transformation lymphocytaire (LTT) positifs à l'isoniazide et de la réintroduction par la suite des différents antituberculeux, l'hypothèse d'une polysensibilisation médicamenteuse (ou MDH, Multiple Drug Hypersensitivity) aux antituberculeux en lien avec une hyperstimulation des lymphocytes T est évoquée.

Dans 5 case-reports, malgré l'absence de réalisation de tests allergologiques, une réintroduction séquentielle des antituberculeux a été tentée avec récurrence des symptômes du DRESS (16,20,22,26,27) et dans un cas la réintroduction s'est déroulée sans récurrence (28).

Enfin, dans 3 case-reports, alors que les tests allergologiques n'ont pas été réalisés, il n'a pas été nécessaire de réintroduire les antituberculeux (21,23,25)

Dans un cas, il a été décidé de réintroduire la rifabutine plutôt que la rifampicine pour diminuer le risque de réaction croisée (sans succès) (22)

2.2. *SERIE DE CAS (N=2)*

Palmero et al. (2012) (30) : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle menée chez 11 patients inclus (6 femmes/5 hommes, 7 patients d'Amérique du sud, sex ratio de 0,83). Parmi les critères minimaux d'inclusion, on retrouvait une fièvre

supérieure à 38°C, une atteinte cutanée, des adénopathies, une éosinophilie supérieure à 1,5G/L, une élévation des enzymes hépatiques supérieure à 5 fois la normale au décours d'un traitement antituberculeux (2 patients présentaient une tuberculose multi résistante).

L'âge moyen des patients inclus était de 30,9 +/- 6,5 ans. Le délai d'apparition moyen était de 33,5 +/- 15,1 jours. La streptomycine, l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol, la cyclosérine, la kanamycine, la moxifloxacine, l'acide para aminosalicylique sont suspectes.

Parmi les patients ayant présenté une atteinte cutanée, on retrouvait un œdème facial, un rash érythémateux ou un érythème polymorphe. 2 patients ont présenté une défaillance multiviscérale dont 1 décès.

Le bilan étiologique comportait des sérologies virales :

- Sérologies VHA/VHB/VHC : négatives chez 9 patients. Les IgG VHA (IgM négatives) étaient positives chez un patient en lien avec une infection ancienne. Un patient présentait des anticorps antiHbC positifs avec un antigène HbS négatif.
- Sérologies HSV-1 et 2 : IgG positives pour HSV-1 et 2 chez un seul patient
- Sérologies EBV/HHV6 : négatives chez tous les patients

La prise en charge reposait sur un arrêt du traitement antituberculeux chez les 11 patients. L'évolution est favorable sous corticothérapie (1 mg/kg/j) et antihistaminiques H1 (n=10).

Une réintroduction séquentielle et à doses progressives (en commençant par un ¼ de la dose initiale) était entreprise une fois la rémission des symptômes et que l'éosinophilie était inférieure à 0,25G/L. La lévofloxacine était la 1^{ère} à être

réintroduite puis l'éthambutol et la streptomycine. Lorsque ces molécules étaient bien tolérées, l'isoniazide puis la rifampicine étaient réintroduits. Si la réintroduction de ces 2 dernières molécules était impossible, la cyclosérine était ajoutée au traitement antituberculeux. Le délai avant réintroduction variait de 2 semaines à 3 mois (1 cas).

L'évolution était favorable pour 10 patients après arrêt des antituberculeux et corticothérapie systémique associée à un traitement par anti histaminique. La rifampicine est la molécule la plus incriminée dans cette étude. Les antituberculeux étaient réintroduits à doses progressivement croissantes (quart de la dose initiale jusqu'à pleine dose). Les molécules les mieux tolérées lors des réintroductions étaient la lévofloxacine, la cyclosérine, l'éthambutol et enfin la streptomycine. Aucun test cutané allergologique n'a été réalisé.

Figure 3 : DRESS issus de la série de Palmero et al (2012)

Table 2 Clinical features and treatment of 11 cases with anti-tuberculosis drug-related DRESS syndrome

Patient	Sex/age	Ethnic group	Localisation of TB*	Initial treatment†	Time to appearance of DRESS, days	Eosinophil count cells/µl	Related drugs	Total days of admission	Outcome	Treatment after DRESS
1	Female/27	Caucasian	Pulmonary, peritoneal	HRZE	30	3080	Unknown	35	Died	—
2	Female/31	Native	Pleural	HRZE	21	2134	R	70	Favourable	SLvxHECs
3	Female/32	Native	Pulmonary	HRZE	30	2880	R	80	Favourable	SLvxHE
4	Male/23	Native	Pulmonary	HRZE	40	5168	H	75	Favourable	SLvxRE
5	Female/30	Native	Pulmonary, ganglionar	HRZE	35	4200	EH	75	Favourable	SLvxRCs
6	Male/35	Native	Pulmonary, pleural	HRZE	30	3042	HRZE	85	Favourable	CsEthLvxE
7	Male/31	Caucasian	Pulmonary not cavitated	HRZE	12	4160	HRE	90	Favourable	SLvxCs
8	Male/41	Caucasian	Pulmonary, laryngeal	HRZE	60	2000	HRZ	155	Favourable	KmLvxECs
9	Male/38	Native	Miliary	HRZE	21	3100	R	90	Favourable	SLvxEH
10	Female/18	Native	Pulmonary	KmZEthCsMfx	30	4235	ZMfx	60	Favourable	KmLvxCsEth
11	Female/34	Caucasian	Pulmonary	CsEthPASMfx	60	2500	CsEthMfxLvxPAS	30	Favourable	CpmCsLzd
Average (SD), days					33.5 (15.1)			76.8 (31.3)		

* All pulmonary localisations were cavitated, except for patient 7.

† None of the patients were taking any medications other than anti-tuberculosis drugs.

DRESS = drug-related rash with eosinophilia and systemic symptoms; TB = tuberculosis; H = isoniazid; R = rifampicin; Z = pyrazinamide; E = ethambutol; S = streptomycin; Lvx = levofloxacin; Cs = cycloserine; Km = kanamycin; Eth = ethionamide; Mfx = moxifloxacin; Lzd = linezolid; SD = standard deviation.

Lyamani et al. (2015) (31) rapportent 5 cas de DRESS sous RIPE (4 femmes/1 homme, sex ratio à 4, âge moyen 50,4 ans). 2 patients avaient des antécédents de DRESS sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et cyclines respectivement. Le délai moyen d'apparition des symptômes était de 12,2 jours. Le tableau clinique comportait dans tous les cas un rash maculopapuleux généralisé prurigineux associé à une fièvre supérieure à 38,5°C et une hyperéosinophilie supérieure à 1,5G/L. 3 patients ont présenté un œdème facial et 3 une atteinte muqueuse.

Parmi les atteintes organiques, on retrouvait une atteinte hépatique cytolytique (n=2), une atteinte rénale (n=1), une atteinte pulmonaire avec syndrome interstitiel (n=1).

L'exploration du bilan étiologique a mis en évidence une sérologie VIH positive chez un patient, l'ensemble des sérologies VHB/VHC (n=5) se sont avérées négatives. La biopsie cutanée (n=3) était compatible avec une toxidermie chez 2 patients. L'arrêt des traitements antituberculeux ainsi qu'un traitement symptomatique a été recommandé dans tous les cas.

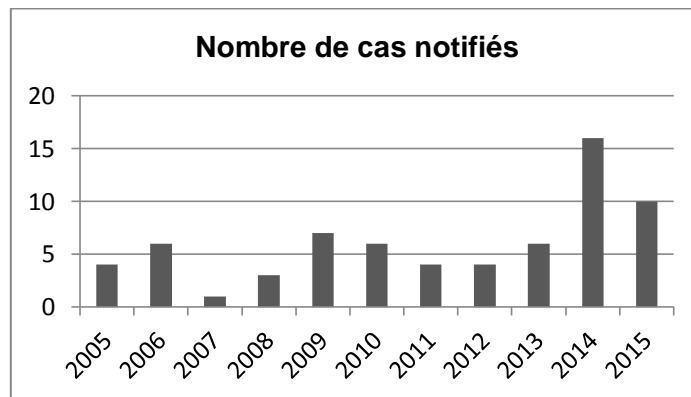
La réintroduction des antituberculeux chez deux patients selon des protocoles différents a entraîné une récurrence du DRESS dont l'évolution a été fatale pour l'un des patients.

V. DISCUSSION

Identification du DRESS

Le signal de DRESS est relativement récent par rapport à la commercialisation très ancienne de ces produits (les 1^{ères} notifications datent de 2005 et les 1^{ers} case-reports de 2010). On peut envisager que pendant très longtemps ces cas ont été considérés comme des réactions allergiques cutanées simples et que l'atteinte hépatique associée a été mise sur le compte de phénomènes purement toxiques et que ces 2 phénomènes relativement classiques ne méritaient pas une déclaration. Les DRESS étant de mieux en mieux diagnostiqués, la notification des cas a suivi. On observe une accélération depuis 2014. Il faut prendre en compte qu'en 2015 seuls les 7 premiers mois ont été analysés.

Figure 4 : Evolution des notifications au cours du temps



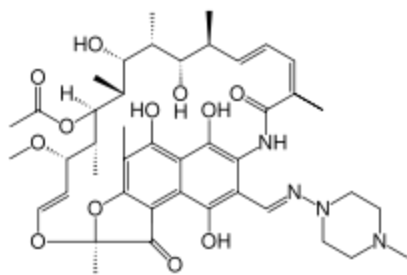
Score de DRESS

La grande majorité des cas rapportés (64%) ont un score final de 4 défini comme probable, l'existence de données manquantes ne permettant pas de finaliser le score.

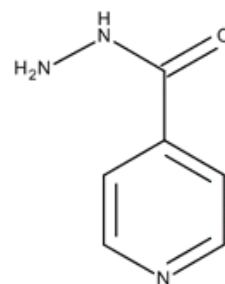
Cette donnée est donc à interpréter comme un score d'au moins 4.

Relation structure activité

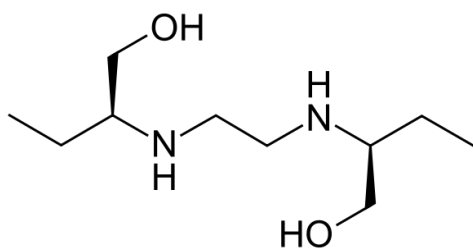
Figure 5 : Structure chimique des antituberculeux



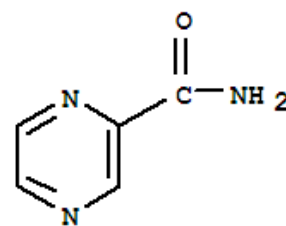
Rifampicine



Isoniazide



Ethambutol



Pyrazinamide

On retrouve un noyau aromatique de manière très évidente pour tous les principes actifs, sauf l'éthambutol. Néanmoins à ce stade, aucune véritable réaction croisée entre rifampicine, isoniazide ou pyrazinamide n'a été mise en évidence.

Antituberculeux les plus à risque

L'analyse montre que **tous** les antituberculeux sont à risque de DRESS. On note effectivement pour chacun des cas avec réintroduction positive et/ou avec des patchs tests positifs.

Néanmoins, on observe plus de cas avec la **rifampicine** du fait de son large éventail d'indications et plus de cas documentés par des tests allergologiques avec l'isoniazide (qui est toujours associé à d'autres antituberculeux).

La rifampicine, de par son effet inducteur enzymatique, favorise la production des métabolites hépatotoxiques de l'isoniazide. Par analogie, peut-elle favoriser la production intra-hépatique de métabolites réactifs sensibilisants lorsqu'elle est associée à d'autres antibiotiques ?

Dans l'indication tuberculose spécifiquement, l'**isoniazide** reste le plus souvent codé suspect (à 32 reprises), suivi de la rifampicine (à 30 reprises), du pyrazinamide (à 25 reprises) et de l'éthambutol (à 22 reprises) (cf tableau XI).

Il existe quelques rares cas avec l'éthambutol comme unique suspect et aucun cas avec le pyrazinamide comme unique suspect.

Le pyrazinamide peut induire des réactions d'histamino-libération, c'est pourquoi il convient cependant de rester prudent dans l'interprétation des tests épicutanés positifs au pyrazinamide.

Tableau XI : Tableau récapitulatif des cas

	Cas BNPV certains						Cas BNPV douteux	Littérature
	Codage			Patch tests		Réintroduction positive		
	Suspect	Suspect seul	Concomitant	Positifs	Douteux			
R	60	0	2	1	2	5 (1)	11 (2)	27 citations dont 4 fois comme seul suspect et 7 fois avec réintroduction et/ou patch tests positifs
I	32	0	2	5	0	2 (0)	5	27 citations dont 2 fois comme seul suspect et 6 fois avec réintroduction et/ou patch tests positifs mais 1 fois avec allopurinol
E	23	2	3	2	0	3 (2)	3 (1)	27 citations dont 2 fois comme seul suspect et 8 fois avec réintroduction ou patch tests positifs
P	25	0	2	0	0	3 (0)	2	27 citations, jamais seul et 8 fois avec réintroduction ou patch tests positifs

A ce stade, en raison de l'absence des données d'exposition, il est particulièrement difficile d'établir un classement robuste des principes actifs en fonction de leur risque. Pour mémoire, selon l'INVS en mars 2015 le nombre de cas de tuberculose-maladie déclarés était de 4934 pour l'année 2013 soit une prévalence de 7,5/100000. Selon les données du PMSI national de 2008, les infections ostéo-articulaires ont concerné 28453 patients dont 2/3 à Staphylocoque soit une prévalence de 36,4 / 100000.

Population à risque :

La population décrite dans les cas de la BNPV est identique à celle décrite dans la littérature avec une prédominance féminine (sex ratio 1.5) (30,31).

Parmi les 67 patients, 24 présentaient des antécédents notables et lourds (dont 9 VIH+ et 6 maladies auto-immunes). Après analyse, les antécédents (allergiques ou d'autres antécédents notables nécessitant la mise sous traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur) ne semblent pas prédisposer à la gravité du DRESS ou à une évolution particulièrement péjorative.

Dans la littérature, il est évoqué que les patients d'origine asiatique sont plus à risque de développer un DRESS avec certains principes actifs comme la carbamazépine ou l'allopurinol (32). Une prédisposition génétique au DRESS aux antituberculeux *via* le HLA Cw401 est évoquée par Kim et al (33) dans une étude cas-témoins comparant les fréquences des allèles HLA de 14 patients ayant présenté un DRESS aux antituberculeux à celles de 166 patients sous antituberculeux sans aucun effet indésirable et de 485 témoins issus de la population générale.

Dose-dépendance

Les posologies des 4 antituberculeux restent globalement conformes à celle des RCP. Il n'existe aucun signal suggérant un phénomène de dose-dépendance.

Présentation clinique des DRESS sous antituberculeux

Malgré les données manquantes dans les narratifs, on peut dire que les DRESS sous antituberculeux sont de présentation identique aux DRESS associés à d'autres médicaments notamment en ce qui concerne le délai de survenue, la clinique, le

délai de régression à l'arrêt et le risque de récurrence (pour lequel nous avons été particulièrement attentifs à bien distinguer les récurrences des réintroductions).

La mortalité observée en notification spontanée est de 4,5%, ce qui est légèrement supérieur à la mortalité de la plus grande série prospective est de 1,7 % (2 sur 117 cas) (34). On pourrait tenter de faire le lien avec le retard de diagnostic, mais avec 3 cas seulement, l'exercice est périlleux. A noter que le taux classique de mortalité longtemps admis à partir d'anciennes études rétrospectives était de 10%, mais qu'il a été revu à la baisse depuis à 6% dans un série de cas (35).

Prise en charge du DRESS

Elle associe, outre l'arrêt précoce des antituberculeux, essentiellement la corticothérapie (voie orale, IV et locale). Cette dernière n'a pas entraîné de majoration de l'infection sous-jacente dans les 15 cas où elle est prescrite par voie systémique. Cependant, au regard de la sévérité et de la fréquence des atteintes viscérales, l'absence de la corticothérapie pourrait également expliquer la mortalité un peu accrue.

Limites

La 1^{ère} provient du fait que les bilans étiologiques ne sont que très rarement renseignés dans les narratifs.

La 2^{ème} est constituée par la co-prescription de médicaments notoirement pourvoyeurs de DRESS (uniquement dans les notifications spontanées) :

- L'allopurinol est co-suspect dans 7 cas. Cependant, son imputabilité semble peu probable dans 2 cas (Allopurinol prescrit au long cours, rechallenge positif des antituberculeux).

- La vancomycine est co-suspecte dans 21 cas.

La 3^{ème} est la discordance entre patch-tests et rechallenge pour 2 cas, ce qui soulève la problématique de la sensibilité des tests allergologiques dans le DRESS aux antituberculeux. La sensibilité globale des tests est estimée à 60% environ (36). Rodriguez et al. (17) et Lee et al. (18) avaient également soulevé ce problème (patch-tests négatifs avec une réintroduction séquentielle positive). Il faut néanmoins se poser la question du rôle de l'immunodépression dans ces cas. En effet, la tuberculose survient souvent dans un contexte d'immunodéficience ou est responsable par elle-même d'une immunodépression ce qui rend l'interprétation des tests difficile voire impossible en ce qui concerne la négativité.

L'ELISPOT Interféron gamma semble plus spécifique et sensible (21) mais il n'a été réalisé qu'à deux reprises (LY20101069-0, LY20111071-2). Il reste difficile à réaliser en routine.

Enfin, l'interprétation de ces récurrences après réintroduction reste délicate dans ces cas. En effet, en l'absence de récurrence de DRESS patente (c'est-à-dire avec un tableau identique de survenue plus rapide et plus sévère en faveur d'un phénomène mémoire), il est délicat de parler de réintroduction positive. Dans les DRESS, il est noté dans 25% des cas une sensibilité accrue aux médicaments y compris de classe différente à la molécule initialement responsable témoignant de la persistance d'un déficit fonctionnel des Lymphocytes T régulateurs (37).

VI. CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Marion ALLOUCHERY

TITRE : DRESS SYNDROME SOUS RIFAMPICINE, ISONIAZIDE, PYRAZINAMIDE ET ETHAMBUTOL : ETUDE A PARTIR DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE ET ANALYSE DE LA LITTERATURE

CONCLUSION :

Le syndrome d'hypersensibilité sous antituberculeux (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms ou DRESS) est rare mais grave et souvent méconnu des cliniciens.

Suite à la récente évaluation européenne de l'isoniazide, à la publication en 2015 d'un case-report de DRESS avec rechallenge positif de l'isoniazide mais aussi à l'augmentation de la notification spontanée des cas de DRESS sous antituberculeux ces dernières années, l'ANSM a demandé au Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble de présenter un point sur les DRESS sous rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol (RIPE) en Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) le 16 février 2016. L'ensemble des effets indésirables graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre le 01/01/2005 et le 30/07/2015 avec la rifampicine et/ou l'isoniazide et/ou le pyrazinamide et/ou l'éthambutol codé suspect ou concomitant ou interaction sans restriction d'indication ont été analysés. Une revue de la littérature sur le DRESS sous antituberculeux a été menée en parallèle.

Parmi les 2154 notifications, 67 cas de DRESS sous RIPE avec un score Regiscar supérieur ou égal à 4 ont été retenus. Ce nombre de cas est potentiellement sous-estimé, 12 cas douteux n'ayant pu être inclus dans l'analyse du fait d'un manque d'informativité des dossiers. Parmi les 4 antituberculeux, la rifampicine est le 1^{er} suspect (n=60). Dans la tuberculose, où une association d'antituberculeux est toujours prescrite, l'isoniazide est le plus souvent suspecté (n=32). Sur les 67 cas, les 20 cas sans autre médicament notoirement pourvoyeur de DRESS, les 6 cas avec réintroduction positive et les 7 cas avec bilan allergologique positif permettent de retenir

de manière robuste le rôle de tous les antituberculeux. Par ailleurs, la présentation clinique des DRESS syndromes sous antituberculeux est identique à celle des DRESS associés à d'autres médicaments notamment en ce qui concerne le délai de survenue, la clinique, le délai de régression à l'arrêt et le risque de récurrence.

Les 4 antituberculeux sont à risque, mais les 2 principaux pourvoyeurs sont la rifampicine et l'isoniazide. Paradoxalement, le nombre plus élevé de citations de l'éthambutol dans la littérature n'est pas retrouvé dans les notifications spontanées. Cette revue montre qu'il est difficile de classer les antituberculeux selon leur risque et par conséquent d'établir de véritables recommandations de prise en charge en cas de DRESS.

Le signal semblant suffisamment robuste, le Comité Technique de Pharmacovigilance a décidé l'ajout de la mention DRESS syndrome à la section 4.8 « Effets indésirables » des Résumés des Caractéristiques du Produit des spécialités contenant de la rifampicine, de l'isoniazide, du pyrazinamide et de l'éthambutol et d'une mise en garde particulière au sein de la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » pour les spécialités contenant de l'isoniazide, du pyrazinamide et de l'éthambutol afin de signaler que des cas de DRESS ont été décrits en association avec la rifampicine. La poursuite de l'évaluation au travers d'une étude épidémiologique semble indispensable pour identifier l'antituberculeux le plus à risque.

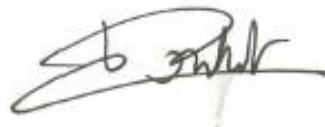
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 04/04/16

LE DOYEN


Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE



VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996 Dec;15(4):250–7.
2. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatol Basel Switz*. 2003;206(4):353–6.
3. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome: Clinical and Biologic Disease Patterns in 24 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009 May;88(3):131–40.
4. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, et al. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol*. 2015 Mar;42(3):276–82.
5. Collot S, Houhou N, Ranger-Rogez S, Descamps V, Mahé E, Crickx B. Active Human Herpesvirus 6 Infection in a Patient with Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *J Invest Dermatol*. 2003 Jul;121(1):215–6.
6. Hung S-I, Chung W-H, Liou L-B, Chu C-C, Lin M, Huang H-P, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 15;102(11):4134–9.
7. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet Lond Engl*. 2002 Mar 2;359(9308):727–32.
8. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2010 Nov;137(11):703–8.
9. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):588–97.
10. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007 Mar;156(3):609–11.
11. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol*. 2007 May;156(5):1083–4.

12. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest*. 1990 Dec;98(6):1518–9.
13. Shebe K, Ngwanya MR, Gantsho N, Lehloenya RJ. Severe recurrence of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome secondary to rifampicin patch testing in a human immunodeficiency virus-infected man: RECURRENT DRESS AFTER RIFAMPICIN PATCH TEST. *Contact Dermatitis*. 2014 Feb;70(2):125–7.
14. Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis*. 2010 Jan;62(1):47–53.
15. Afssaps. *Bonnes pratiques de pharmacovigilance*. 2011.
16. Lee J-Y, Seol Y-J, Shin D-W, Kim D-Y, Chun H-W, Kim B-Y, et al. A Case of the Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) Following Isoniazid Treatment. *Tuberc Respir Dis*. 2015;78(1):27.
17. Rodríguez R, Jover V, Orozco I, Domenech J. DRESS syndrome in a 19-year-old patient following the administration of first-line antituberculosis drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):380–1.
18. Lee SW, Yoon NB, Park SM, Lee SM, Um SJ, Lee SK, et al. Antituberculosis drug-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome confirmed by patch testing. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(7):631–2.
19. Ogawa K, Morito H, Kobayashi N, Fukumoto T, Asada H. Case of drug-induced hypersensitivity syndrome involving multiple-drug hypersensitivity: Letter to the Editor. *J Dermatol*. 2012 Nov;39(11):945–6.
20. Jung ES, Choi B, Choi HS, Kim BH, Ha M, Shin D, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Induced by Ethambutol and Rifampin. *Infect Chemother*. 2012;44(3):197.
21. Cheng J, Rawal S, Roberts A, Guttman OR. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Associated With Antituberculosis Medications: *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Dec;32(12):1388–90.
22. Draz N, Datta S, Webster DP, Cropley I. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome secondary to antituberculosis drugs and associated with human herpes virus-7 (HHV-7). *Case Rep*. 2013 Jul 31;2013(jul31 1):bcr2013010348–bcr2013010348.
23. Kim J, Sohn K, Song W, Kang H. A Case of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Induced by Ethambutol with Early Features Resembling Stevens-Johnson Syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(6):753–4.
24. Kaswala D. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome due to anti-TB medication. *J Fam Med Prim Care*. 2013;2(1):83.

25. Bopaka RG, El Khattabi W, Afif H, Aichane A, Bouayad Z. Le « DRESS » syndrome aux antituberculeux. *Rev Pneumol Clin.* 2014 Jun;70(3):185–8.
26. Kaloga M, Diabaté A, Kourouma HS, Sangaré A, Ecra EJ, Kouassi BA, et al. Un cas de DRESS syndrome lié aux antituberculeux. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2014 Dec;141(12):S506.
27. Mesrati H, Chaari I, Amouri M, Chaabane H, Masmoudi A, Turki H, et al. DRESS aux antituberculeux : à propos de 2 cas. *Rev Médecine Interne.* 2015 Jun;36:A88.
28. Khouaja I, Guermazi E, Béjar D, Kwas H, Ghedira H. DRESS syndrome aux antituberculeux. *Rev Fr Allergol.* 2015 Apr;55(3):245.
29. Zhang S-N, He Q-X, Yang N-B, Ni S-L, Lu M-Q. Isoniazid-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Presenting as Acute Eosinophilic Myocarditis. *Intern Med.* 2015;54(10):1227–30.
30. Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, González Montaner P, de Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome [Case study]. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 Jan 1;17(1):76–8.
31. Lyamani G. Dress syndrome under antituberculosis drugs. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 2015 Apr;29(52):52.
32. Descamps V. [Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)]. *Rev Prat.* 2012 Dec;62(10):1347–52.
33. Kim S-H, Lee S-K, Kim S-H, Park H-W, Chang Y-S, Lee KW, et al. Antituberculosis drug-induced hypersensitivity syndrome and its association with human leukocyte antigen. *Tuberculosis.* 2013 Mar;93(2):270–4.
34. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013 Nov;169(5):1071–80.
35. Skowron F, Bensaid B, Balme B, Depaepe L, Kanitakis J, Nosbaum A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinicopathological study of 45 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Nov;29(11):2199–205.
36. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions: Drug patch tests for SCAR. *Br J Dermatol.* 2013 Mar;168(3):555–62.
37. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective Regulatory T Cells In Patients with Severe Drug Eruptions: Timing of the Dysfunction Is Associated with the Pathological Phenotype and Outcome. *J Immunol.* 2009 Jun 15;182(12):8071–9.

VIII. ANNEXES

Annexe 1 : Ensemble des termes PT exclus pour cette étude

Termes PT exclus
Actes médicaux et chirurgicaux
Avortement provoqué
Greffe d'organe
Transplantation hépatique
Affections congénitales, familiales et génétiques
Anomalie congénitale du système nerveux central
Atrésie oesophagienne
Cataracte congénitale
Communication interventriculaire
Cryptorchisme
Daltonisme
Fente palatine
Hypospadias
Malformation de la communication interauriculaire
Malformation du crâne
Malformation du tractus urinaire
Malformation rénale
Micrognathie
Microtie
Polydactylie
Porphyrie
Syndrome de Fanconi
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Acné
Alopécie
Dermatose aiguë fébrile neutrophilique
Ecchymose
Eruption de lupus érythémateux disséminé
Hyperhidrose
Kératodermie palmoplantaire
Kératose lichénoïde
Maladie par dépôts linéaires d'IgA
Masse cutanée
Pemphigoïde
Pemphigus
Rash néonatal
Réaction de photosensibilité
Syndrome de l'homme rouge
Affections de l'oreille et du labyrinthe
Acouphènes
Hypo-acousie

Hypoacousie neurosensorielle
Ototoxicité
Surdité
Surdité bilatérale
Surdité neurosensorielle
Surdité unilatérale
Vertige

Affections des organes de reproduction et du sein

Aménorrhée
Balanoposthite
Dysérection
Galactorrhée
Gynécomastie
Trouble ovarien

Affections du rein et des voies urinaires

Syndrome de Goodpasture

Affections du système immunitaire

Choc anaphylactique
Hypersensibilité de type I
Rejet de greffe

Affections du système nerveux

Accident cérébrovasculaire
Atteinte du nerf facial
Défaut du champ visuel
Démence frontotemporale
Dyskinésie
Dystonie
Encéphalopathie
Encéphalopathie hépatique
Encéphalopathie métabolique
Hémorragie cérébrale
Hémorragie intracrânienne
Hémorragie sous-arachnoïde
Méralgie paresthésique
Mononévrite
Neuropathie axonale
Neuropathie motrice périphérique
Neuropathie périphérique
Neuropathie périphérique sensitive
Neuropathie sensori-moteur périphérique
Neuropathie toxique
Névrite
Névrite optique
Paralysie du nerf moteur oculaire commun (IIIème)
Paralysie du nerf moteur oculaire externe (VIème)
Paralysie du septième nerf crânien

Parkinsonisme
Polyneuropathie
Spasme facial
Syndrome de douleurs régionales complexes
Syndrome sérotoninergique
Thrombose veineuse cérébrale
Trouble extrapyramidal

Affections endocriniennes

Hyperthyroïdie
Hypothyroïdie
Insuffisance surrénalienne
Insuffisance surrénalienne aiguë
Sécrétion d'hormone antidiurétique inappropriée
Trouble thyroïdien

Affections gastro-intestinales

Ascite
Changement d'habitude de transit
Dyschromie dentaire
Reflux gastro-œsophagien

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

Avortement
Avortement manqué
Avortement spontané
Grossesse
Grossesse non désirée
Grossesse non programmée
Grossesse sur implant contraceptif
Hydramnios
Nouveau-né prématuré
Restriction de croissance fœtale

Affections hématologiques et du système lymphatique

Hématome spontané
Méthémoglobinémie
Neutropénie néonatale
Pseudolymphome
Thrombopénie induite par héparine

Affections hépatobiliaires

Hépatomégalie néonatale

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Arthrite

Arthrite goutteuse
Arthropathie
Douleur d'un tendon
Epanchement articulaire
Fracture ostéoporotique
Infarctus musculaire

Lupus érythémateux systémique
Monoarthrite
Ostéoporose
Péri-arthrite
Polyarthrite
Polyarthrite rhumatoïde
Retard de croissance
Syndrome de la coiffe des rotateurs
Tendinite
Trouble tendineux

Affections oculaires

Achromatopsie acquise
Atrophie optique
Augmentation de la sécrétion lacrymale
Baisse de l'acuité visuelle
Cécité
Chromatopsie
Détachement de la rétine
Défauts visuels
Dépôts cornéens
Diplopie
Douleur oculaire
Glaucome
Halo coloré
Hypopigmentation de l'iris
Ictère oculaire
Iridocyclite
Maculopathie
Mydriase
Neuropathie optique
Neuropathie optique toxique
Occlusion de la veine rétinienne
Œdème papillaire
Ophtalmoplégie
Photophobie
Uvéite
Vision trouble

Affections psychiatriques

Suicide
Syndrome de sevrage
Tentative de suicide
Trouble de la libido

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Embolie pulmonaire

Affections vasculaires

Bouffée congestive

Bouffée de chaleur
Choc
Choc hémorragique
Collapsus circulatoire
Hématome
Hémorragie
Hémorragie du nouveau-né
Hypotension orthostatique
Ischémie périphérique
Phlébite
Thrombose
Thrombose veineuse d'un membre
Thrombose veineuse profonde

Infections et infestations

Actinomyose pulmonaire
Arthrite bactérienne
Candidose œsophagienne
Colite à Clostridium difficile
Colite pseudomembraneuse
Cystite
Hépatite infectieuse
Hépatite virale B
Hypopion
Infection
Infection à Candida
Infection bactérienne
Infection cutanée fongique
Médiastinite
Mycose orale
Pharyngite
Sialoadénite
Syndrome de choc toxique
Syndrome mononucléosique
Tuberculose à Mycobacterium bovis
Tuberculose pulmonaire

Investigations

Audiogramme anormal
Capacité de diffusion pour le monoxyde de carbone diminuée
Concentration d'antibiotique supérieure aux concentrations thérapeutiques
Concentration médicamenteuse augmentée
Concentration médicamenteuse diminuée
Concentration médicamenteuse inférieure aux concentrations thérapeutiques
Epreuve à la brome-sulfone-phtaléine anormale
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme
Onde T d'amplitude diminuée à l'électrocardiogramme

Poids abaissé
Poids augmenté
Souffle cardiaque
Test de thrombopénie induit par l'héparine
Tests de vision des couleurs anormaux
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures
Administration d'une dose incorrecte
Brûlure thermique
Chute
Compression médullaire par fracture
Contusion
Erreur de dispensation médicamenteuse
Erreur de patient ayant reçu un médicament
Erreur de prescription médicamenteuse
Fracture rachidienne
Hématome sous-dural
Lésion du nerf cubital
Plaie
Pneumopathie chimique
Rupture d'un tendon
Sous-dosage
Surdose
Troubles du métabolisme et de la nutrition
Appétit diminué
Carence en vitamine K
Diabète
Diabète sucré de type 1
Goutte
Mort cellulaire
Tétanie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Absence de réponse thérapeutique
Effet médicamenteux diminué
Inefficacité médicamenteuse
Inflammation au point d'injection
Interaction médicamenteuse
Intolérance médicamenteuse
Mort
Mort subite
Réaction au site d'application
Réaction au site de l'injection
Réaction au site d'une vaccination
Réponse thérapeutique augmentée
Réponse thérapeutique diminuée
Réponse thérapeutique inattendue

Sensation de froid
Sensation d'état anormal
Soif
Syndrome de sevrage médicamenteux
Tolérance au médicament diminuée
Troubles de la démarche
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)
Adénocarcinome du côlon
Hémangiome du foie
Leucémie à tricholeucocytes
Leucémie aiguë
Leucémie myéloïde aiguë
Lymphome B
Maladie de Hodgkin
Maladie de Hodgkin à cellularité mixte stade non précisé
Mélanome malin
Syndrome myélodysplasique

Annexe 2 : Critères diagnostiques du groupe RegiSCAR (8)

Score	-1	0	1	2	Minimum	Maximum
Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Non/U	Oui			-1	0
Polyadénopathies		Non/U	Oui		0	1
Éosinophilie		Non/U			0	2
Éosinophiles			$0,7-1,499 \times 10^9/\text{L}$	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$		
Éosinophiles, si leucocytes $< 4,0 \times 10^9/\text{L}$			10-19,9 %	$\geq 20\%$		
Lymphocytes atypiques		Non/U	Oui		0	1
Atteinte cutanée					-2	2
Étendue du exanthème (% surface corporelle)		Non/U	> 50 %			
Exanthème évocateur de DRESS	Non	U	Oui			
Biopsie cutanée en faveur du DRESS	Non	Oui/U				
Atteinte viscérale ^a					0	2
Foie		Non/U	Oui			
Rein		Non/U	Oui			
Poumon		Non/U	Oui			
Muscle/cœur		Non/U	Oui			
Pancréas		Non/U	Oui			
Autre organe		Non/U	Oui			
Régression ≥ 15 jours	Non/U	Oui			-1	0
Évaluation d'autres causes						
Facteurs antinucléaires						
Hémocultures						
Sérologies pour HAV/HBV/HCV						
Chlamydia/mycoplasma						
Si non positif ou ≥ 3 négatif			Oui		0	1
Score total					-4	9

U : non connu ; HAV : virus hépatite A ; HBV : virus hépatite B ; HCV : virus hépatite C.
^a Après exclusion de tout autre diagnostic : 1, un organe ; 2, deux organes ou plus. Score final < 2 : diagnostic exclu ; score final 2 à 3 : diagnostic possible ; score final 4 à 5 : diagnostic probable ; score final > 5 : diagnostic certain.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».