



HAL
open science

Pathologie dermatologiques sévères et iatrogénie médicamenteuse : imputabilité médico-légale et approche séquellaire

Clémence Patte

► **To cite this version:**

Clémence Patte. Pathologie dermatologiques sévères et iatrogénie médicamenteuse : imputabilité médico-légale et approche séquellaire. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01983605

HAL Id: dumas-01983605

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01983605>

Submitted on 16 Jan 2019

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 PICARDIE JULES VERNE

U.F.R de Pharmacie

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 05 Mai 2017

Par Clémence PATTE

PATHOLOGIES DERMATOLOGIQUES SEVERES ET IATROGENIE

MEDICAMENTEUSE :

IMPUTABILITE MEDICO-LEGALE ET APPROCHE SEQUELLAIRE

JURY :

Président :

Docteur Catherine Demailly

Maître de conférences, Faculté de Pharmacie d'Amiens

Membres :

Docteur Valérie Gras

Pharmacien, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Amiens

Professeur Cécile Manaouil

Médecin légiste, service de médecine légale et sociale, CHU Amiens

Docteur Antoine Thieblin

Médecin généraliste, diplômé de réparation juridique du dommage corporel, Beauvais

Thèse n° 3136

REMERCIEMENTS

Au Docteur Catherine Demailly, qui me fait l'honneur de diriger ce travail et de présider mon jury de thèse, à qui j'exprime ma profonde gratitude et ma respectueuse considération pour votre écoute, votre efficacité et votre disponibilité. Merci pour la qualité de vos enseignements tout au long de mes années de pharmacie.

Au Docteur Valérie Gras, qui m'a permis de découvrir la pharmacovigilance au cours de ma troisième année de pharmacie, qui me fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour votre intérêt envers mon travail.

Au Professeur Cécile Manaouil, je vous remercie de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'être juge de ce travail, ainsi que pour les enseignements dont vous m'avez fait profiter en première année et qui me sont utiles quotidiennement. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon estime.

Au Docteur Antoine Thieblin, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je tiens également à vous remercier pour votre gentillesse et votre accueil dont vous et votre famille faites toujours preuve.

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

A Yves, qui par sa présence et sa patience, a illuminé ces dernières années et a toujours su trouver les mots justes.

A toute ma famille et plus particulièrement,

A mes grands-parents Mamie et Papa-Jacques, pour votre amour et votre gentillesse depuis ma plus tendre enfance,

A mes marraines et à mes oncles, pour tous les moments partagés ensemble, recevez ici le témoignage de toute mon affection.

A mes cousins Henri, Hélène et Anne, qui sont toujours là pour moi. Soyez assuré de mon profond attachement.

A mes défunts tant regrettés,

Tatie, que j'aurai tant aimé avoir à mes côtés en ce jour.

Mes grands-parents maternels, partis trop tôt, qui auraient sans doute été fiers de moi.

A mes amis, merci pour ces fou-rires quotidiens et tous ces bons moments passés ensemble, ils furent très nombreux et le seront encore à l'avenir, j'en suis persuadée. Surtout restez comme vous êtes !

Et aux nombreuses autres personnes qui de près ou de loin participent à mon bonheur quotidien.

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 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 respecter le secret professionnel.

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

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	3
SERMENT DE GALIEN	5
SOMMAIRE.....	6
ABREVIATIONS.....	8
INDEX DES FIGURES.....	10
INDEX DES TABLEAUX.....	11
INTRODUCTION.....	12
PARTIE I : LA PEAU ET SES LESIONS, NOTIONS FONDAMENTALES.....	13
I. ANATOMIE.....	13
II. LES LESIONS ELEMENTAIRES DERMATOLOGIQUES	15
PARTIE II : PRINCIPALES TOXIDERMIES IMMUNO-ALLERGIQUES SEVERES	18
I. NECROLYSES EPIDERMiques	18
II. SYNDROME D’HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE	25
PARTIE III: METHODES D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES ENTRAINANT DES ERUPTIONS CUTANEEES.....	32
I. LES CRITERES D'IMPUTABILITE DE MULLER ET CORDONNIER.....	32
II. LA METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE.....	33
A. Imputabilité intrinsèque.....	34
B. Imputabilité extrinsèque	37
C. Les limites de la méthode	38
III. LES PREJUDICES INDEMNISABLES ET LEUR QUANTIFICATION	38
A. Préjudices de la victime directe.....	39
B. Préjudices de la victime indirecte (victime par ricochet)	41
PARTIE IV : APPROCHE SEQUELLAIRE.....	43
CAS PRATIQUE 1 : ERUPTION ERYTHEMATO-PAPULEUSE	43
I. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE GENERAL.....	43
II. RAPPEL DES FAITS.....	44
III. DISCUSSION MEDICO-LEGALE.....	47
A. Données médicales.....	47
B. Doléances.....	48

C. Examen clinique	48
D. Discussion de l'imputabilité	49
E. Exposition des différents chefs de préjudice	50
F. Conclusion.....	51
IV. CALCUL DE L'IMPUTABILITE AVEC LA METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES	52
A. Imputabilité intrinsèque.....	52
B. Imputabilité extrinsèque	53
CAS PRATIQUE 2 : ERUPTION MACULO-PAPULEUSE GENERALISEE.....	54
I. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE GENERAL.....	54
II. RAPPEL DES FAITS.....	55
III. DISCUSSION MEDICO-LEGALE.....	58
A. Données médicales à notre connaissance	58
B. Doléances.....	59
C. Examen clinique	59
D. Discussion de l'imputabilité	60
E. Exposition des différents chefs de préjudice	61
F. Conclusion.....	62
IV. CALCUL DE L'IMPUTABILITE AVEC LA METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES	63
A. Imputabilité intrinsèque.....	63
B. Imputabilité extrinsèque	64
CONCLUSION DES CAS PRATIQUES.....	64
CONCLUSION GENERALE	65
BIBLIOGRAPHIE	66

ABREVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AIPP	Atteinte à l'Intégrité Physique et Psychique
ALAT	ALanine Amino Transférase
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ATP	Assistance par Tierce Personne
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMV	Cytomégalovirus
CRP	Protéine C Réactive
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DFP	Déficit Fonctionnel Permanent
DFT	Déficit Fonctionnel Temporaire
DFTP	Déficit Fonctionnel Temporaire Partiel
DFTT	Déficit Fonctionnel Temporaire Total
DIHS	Drug Induced Hypersensitivity Syndrome
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DSA	Dépenses de Santé Actuelles
EBV	Epstein-Barr Virus
FD	Frais Divers
FLA	Frais de Logement Adapté
GGT	Gamma Glutamyltransférase
HAV	Virus de l'hépatite A
HBV	Virus de l'hépatite B
HCV	Virus de l'hépatite C
HHV	Human herpesvirus
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IF	Immunofluorescence
Ig A	Immunoglobuline A
IMC	Indice de Masse Corporelle
IP	Incidence Professionnelle
IR	Insuffisance Rénale
IRA	Insuffisance Rénale Aiguë
MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
NET	Nécrolyse Epidermique Toxique
NFS	Numération Formule Sanguine
ODM	Ostéodensitométrie
PA	Préjudice d'Agrément
PAL	Phosphatase Alcaline
PCR	Polymerase Chain Reaction
PE	Préjudice d'Etablissement
PEP	Préjudice Esthétique Permanent

PESVT	Préjudice exceptionnel spécifique des victimes d'acte de terrorisme
PET	Préjudice Esthétique Temporaire
PEX	Préjudices Extra-patrimoniaux Exceptionnels
PGPA	Perte de Gains Professionnels Actuels
PNE	Polynucléaires Eosinophiles
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
PS	Préjudice Sexuel
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RegiSCAR	European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions
SCARs	Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions
SCORTEN	Score Of Toxic Epidermal Necrosis
SE	Souffrances Endurées
SHM	Syndrome d'Hypersensibilité Médicamenteuse
SJS	Syndrome de Stevens-Johnson
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INDEX DES FIGURES

Figure 1 - Structure de la peau.....	12
Figure 2 - Constituants majoritaires de l'épiderme : kératinocytes et mélanocytes.....	13
Figure 3 - Macule achromique.....	14
Figure 4 - Macule rouge.....	15
Figure 5 - Squame scarlatiniforme (phase de guérison d'une toxidermie).....	15
Figure 6 - Syndrome de Stevens-Johnson (gauche) et syndrome de Lyell (droite).....	17
Figure 7 - Distinction entre SJS et NET en fonction du pourcentage de surface corporelle atteinte.....	18
Figure 8 - Signe de Nicolsky positif et décollement cutané	19
Figure 9 - Examen histologique retrouvant une nécrose totale de l'épiderme.....	20
Figure 10 - DRESS syndrome.....	24
Figure 11 - Lésions pustuleuses dans un DRESS syndrome.....	25
Figure 12 - Cinétique de prise médicamenteuse de Madame T.	44
Figure 13 - Cinétique de prise médicamenteuse de Madame P.	55

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1- Particularités cliniques des nécrolyses épidermiques	18
Tableau 2 - Principaux groupes de médicaments en cause par ordre décroissant dans différentes séries de SJS et NET.....	22
Tableau 3 - Le SCORTEN, score pronostique du SJS et de la NET.....	23
Tableau 4 - Critères diagnostiques du DRESS ou DIHS.....	27
Tableau 5 - Critères du groupe RegiScar : classement du DRESS syndrome comme certain, probable, possible ou exclu	29
Tableau 6 - Table de décision combinant les critères chronologiques (C).....	34
Tableau 7 - Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).....	35
Tableau 8 - Score d'imputabilité intrinsèque.....	36
Tableau 9 - Postes de préjudices de la victime directe selon la nomenclature Dintilhac.....	38
Tableau 10 - Echelle des souffrances endurées	39
Tableau 11 - Bilan biologique de Madame P, en date du 06 Janvier 2016.....	56

INTRODUCTION

Conformément à la loi n° 2002-303 du 04 mars 2002, toute personne ayant été victime d'une affection iatrogène, c'est-à-dire d'un effet secondaire lié à un traitement médical, peut ouvrir une procédure amiable en vue d'une indemnisation¹. Les effets indésirables provoqués par les médicaments sont fréquents²⁻³. Potentiellement graves, ils se manifestent par des réactions idiosyncrasiques imprévisibles survenant à des doses thérapeutiques usuelles ou toxiques.

Le spectre des réactions cutanées induites par les médicaments et considérées comme sévères comprend essentiellement :

- le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ;
- le syndrome de Lyell, également appelé Nécrolyse Epidermique Toxique (NET) ;
- le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM) ou DRESS syndrome (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

Ces atteintes, réunies sous le terme de toxidermies sévères, appartiennent aux *Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions* (SCARs)⁴. Bien que rares (1 cas pour 10.000 à 1.000.000 de patients traités), ces manifestations cliniques retardées sont graves et nécessitent une prise en charge rapide et une hospitalisation en urgence. Ces événements, survenant suite à l'administration d'un médicament par voie entérale, intraveineuse, sous cutanée ou intramusculaire⁵ sont suivis très scrupuleusement dans le domaine de la sécurité thérapeutique, également appelée pharmacovigilance, et notamment dans le cadre de l'évaluation du rapport bénéfice-risque du médicament.

Dans une première partie, nous rappellerons quelques notions dermatologiques fondamentales, puis nous nous intéresserons aux principales toxidermies immuno-allergiques sévères, avant d'étudier les méthodes d'évaluation de l'imputabilité des éruptions cutanées et l'approche séquentielle à travers deux cas concrets.

PARTIE I : LA PEAU ET SES LESIONS, NOTIONS FONDAMENTALES

I. ANATOMIE

La peau représente 10% de la masse du corps humain. Elle doit sa résistance aux 3 couches tissulaires qui la constituent, de sa surface vers de la profondeur: épiderme, derme et hypoderme⁶ (Figure 1).

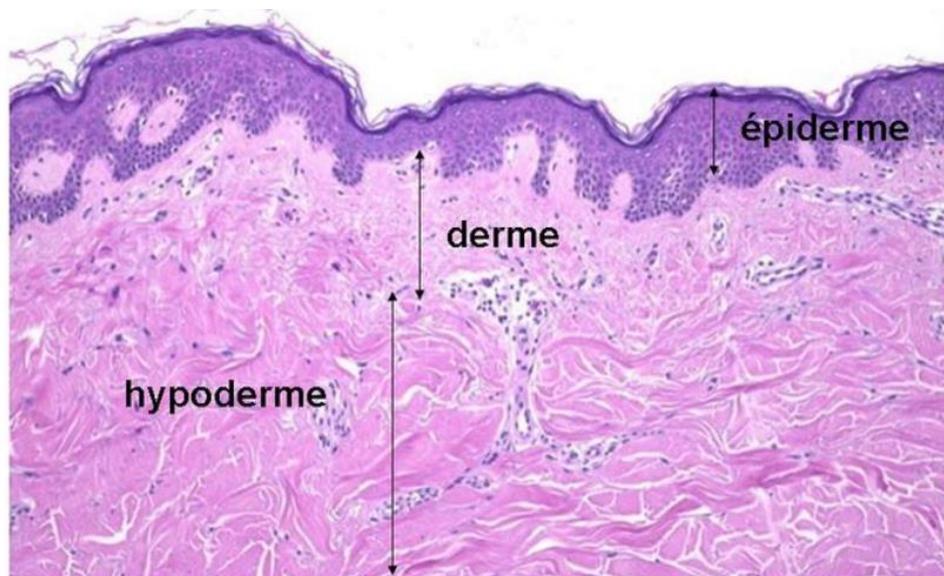
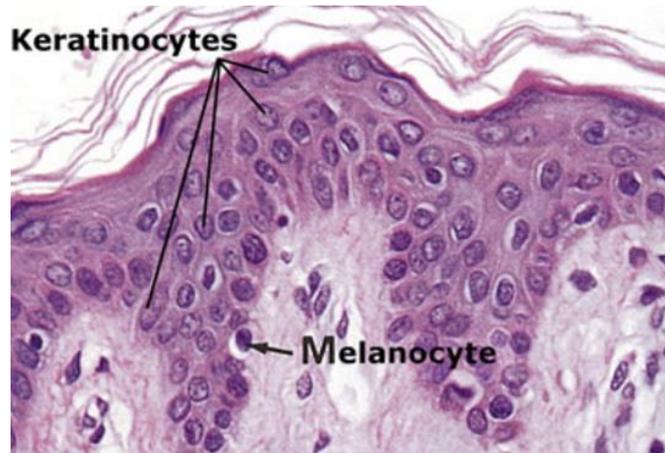


Figure 1 - Structure de la peau⁷

A. L'épiderme

Couche la plus superficielle de la peau, il joue un rôle dans son imperméabilité et sa résistance. Il est composé d'un épithélium pavimenteux, où quatre sortes de cellules coexistent :

- les **kératinocytes** (Figure 2), assurent la protection de l'épiderme ;
- les **mélanocytes** (Figure 2), cellules qui confèrent à la peau et aux phanères leur couleur, grâce à la synthèse de mélanine qu'ils procurent ;



**Figure 2 - Constituants majoritaires de l'épiderme :
kératinocytes et mélanocytes⁸**

- les **cellules de Langerhans**, qui participent aux défenses immunitaires en détectant, initiant et propageant les réponses immunes dirigées contre les antigènes présents à la surface de la peau ;
- les **cellules de Merkel**, qui permettent la perception des vibrations.

L'épiderme ne contient ni vaisseaux sanguins ni vaisseaux lymphatiques, mais comporte cependant de nombreuses terminaisons nerveuses.

B. Le derme

C'est la « charpente » de la peau. Il a la même origine embryonnaire que l'hypoderme, à savoir le mésoblaste intra-embryonnaire. Il est composé de 2 régions⁸ :

1. **La zone superficielle**, également appelée « derme papillaire », est constituée d'un tissu conjonctif lâche et renferme des fibres de collagène, des anses capillaires et des terminaisons nerveuses ;
2. **La zone profonde**, ou « derme réticulaire », est quant à elle formée d'un tissu conjonctif dense grâce aux fibres de collagène épaisses et aux fibres élastiques.

C. L'hypoderme

L'hypoderme est le réservoir énergétique de la peau. C'est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé et principalement constitué d'adipocytes.

II. LES LÉSIONS ELEMENTAIRES DERMATOLOGIQUES

La surface de la peau peut se modifier de différentes façons :

- une **kératose** correspond à un épaissement ;
- une **atrophie** épidermique ou dermo-épidermique relate quant à elle un amincissement ;
- des **érosions, fissures ou altérations** peuvent entraîner une disparition de la surface de la peau par perte de substance ;
- la peau peut également être modifiée et/ou remplacée par un élément anormalement présent tels que des **squames** ou encore des **croûtes**.

La description des lésions repose sur le caractère visible et palpable de celles-ci, ainsi que sur la présence d'une altération de la peau. La précision de ces attributs peut permettre d'appréhender les remaniements histologiques liés à la lésion en cause.

Les lésions cutanées sont ainsi le plus souvent classées en lésions primitives et secondaires⁹.

A. Les lésions primitives

1. Les macules

Les macules sont des atteintes **visibles non palpables**, constituées de tâches dyschromiques sans relief ni infiltration. Elles peuvent être décolorées : hypochromies, achromies, qui peuvent être primitives, acquises ou héréditaires (Figure 3) ou colorées : macules rouges ou pigmentées, qui évoluent rapidement (Figure 4).



Figure 3 - Macule achromique¹⁰



Figure 4 - Macule rouge¹⁰

2. Les kératoses

La kératose, lésion **visible et palpable**, est un large épaissement de la peau. La palpation donne une impression de dureté et de rugosité très particulières.

3. Les squames

Ce sont des lésions **visibles et palpables**, qui comprennent de fines lamelles de tissu cutané se désolidarisant plus ou moins facilement de la surface cutanée (Figure 5). Elles sont généralement solidaires d'autres lésions élémentaires.



Figure 5 - Squame scarlatiniforme (phase de guérison d'une toxidermie)¹⁰

4. Les lésions à contenu liquide

On distingue 3 types de lésions à contenu liquide⁹ :

- Les **vésicules**, petites lésions transparentes, peuvent être repérées sur une peau saine. Elles évoluent en quelques jours vers la rupture, la coalescence ou la pustulisation.

- Les **bulles**, proéminences de grande taille, évoluent également vers la rupture ou la pustulisation.
- Les **pustules**, fragiles et transitoires, sont liées à une affluence de Polynucléaires Neutrophiles (PNN). Elles apparaissent par mutation de vésicules ou de bulles et évoluent vers des croûtes ou des érosions.

B. Les lésions secondaires

1. Les croûtes

Atteintes visibles, elles apparaissent à un stade évolutif de lésions élémentaires primitives différentes : vésicules, bulles ou encore pustules.

2. Les cicatrices

C'est l'achèvement d'un mécanisme de réparation. Certaines d'entre elles peuvent être pathologiques (atrophiques ou hypertrophiques).

3. L'atrophie et la sclérose

L'atrophie est engendrée par la disparition de tout ou partie des constituants de la peau. La sclérose quant à elle est caractérisée par une hypertrophie et une perte de l'élasticité cutanée et s'observe lors de maladies telles que la sclérodermie.

4. Les pertes de substances

Ce sont des lésions visibles et palpables, classées selon leur profondeur :

- **L'érosion** : perte de substance superficielle bien limitée, guérissant sans séquelle cicatricielle ;
- **L'ulcération** : perte de substance qui atteint le derme voire l'hypoderme, cicatrisant avec séquelles.

PARTIE II : PRINCIPALES TOXIDERMIES IMMUNO-ALLERGIQUES SEVERES

Les toxidermies sont des effets indésirables médicamenteux à expression cutanéomuqueuse et doivent être rapidement identifiées afin d'orienter la prise en charge, cela malgré la grande variabilité des tableaux cliniques, qui pour la plupart ne sont pas spécifiques de l'atteinte médicamenteuse¹¹.

I. NECROLYSES EPIDERMiques



Figure 6 - Syndrome de Stevens-Johnson (gauche) et syndrome de Lyell (droite)¹²

A. DEFINITION

La nécrolyse épidermique regroupe le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et le syndrome de Lyell (également appelé NET) (Figure 6). Ce sont des toxidermies aiguës aspécifiques très graves entraînant une destruction brutale de la couche superficielle de la peau, et en particulier des kératinocytes par apoptose. Elles apparaissent dans un délai de 1 à 21 jours après l'administration du traitement inducteur. Histologiquement et cliniquement, il existe une corrélation entre ces deux pathologies : il s'agit de maladies extrêmement rares (de l'ordre de 1 à 3 cas par million par an) mais particulièrement graves avec une mortalité estimée par un score spécifique appelé SCORTEN : à court terme (6 semaines) de 23% et de 34% à 1 an¹². Actuellement, ces syndromes ne se distinguent que par leur degré de sévérité estimé avec la surface de l'épiderme nécrosé (SJS $\leq 10\%$; NET $\geq 30\%$) (Figure 7)¹³.

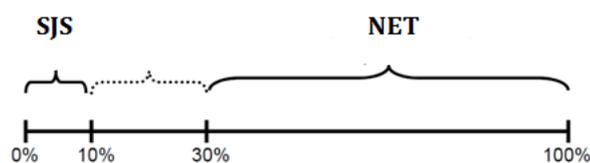


Figure 7 – Distinction entre SJS et NET en fonction du pourcentage de surface corporelle atteinte¹²

Cette maladie est souvent diagnostiquée tardivement. Les patients arrivent dans un service hospitalier spécialisé en moyenne 3 jours après les premiers symptômes¹⁵.

Tableau 1 - Particularités cliniques des nécrolyses épidermiques¹⁶

Particularités	SJS et NET
Délai d'apparition de la réaction	1 à 3 semaines
Durée de la réaction	1 à 3 semaines
Fièvre	+++
Œdème facial	-
Pustules	-
Cloques	+++
Lésions atypiques cibles	+
Atteinte des muqueuses	+++
Lymphadénopathie	-
Hépatites	++
Leucocytose	-
Eosinophilie	-
+++ : particularité apparaissant systématiquement ++ : particularité apparaissant très fréquemment + : particularité apparaissant fréquemment - : particularité absente de la pathologie	

B. CLINIQUE (Tableau 1)

La réaction débute par une altération de l'état général associant fièvre, manifestations cutané-muqueuses telles que brûlures oculaires, pharyngite ou encore éruption muqueuse.

La maladie évolue en deux phases¹⁴:

- La **phase aiguë**, brutale, met en jeu le pronostic vital en fonction de la gravité des lésions cutanées et des muqueuses. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), « aucun traitement d'efficacité prouvée n'est connu. Malgré une prise en charge symptomatique lourde, la mortalité est d'environ 25 % à ce stade, suivie d'une mortalité additionnelle de près de 10 % dans les semaines qui suivent, par décompensation de maladies chroniques préexistantes »¹⁴ ;
- La **phase chronique**, dont les mécanismes restent mal compris, est quasi constante. Elle survient chez 90 % des patients ayant échappé à la phase aiguë et se caractérise par un tableau clinique associant érosions muqueuses multifocales et bulles cutanées ou encore signe de Nicolsky positif (lambeaux d'épiderme se détachant à la moindre pression)¹⁴ (Figure 8)



Figure 8 - Signe de Nicolsky positif et décollement cutané¹⁵

Au cours du SJS, bulles et vésicules disséminées restent distinctes et de petit calibre, les zones de décollement étant limitées. En revanche dans la NET de vastes lambeaux d'épiderme sont décollés avec un aspect de « linge fripé ».

Après la phase aiguë, les séquelles sont fréquentes et multiples et altèrent significativement la qualité de vie du patient. Les séquelles cutanées comprennent des dyschromies (hypo- ou hyperpigmentation), des cicatrices dystrophiques, des dystrophies unguéales, un prurit. Les séquelles muqueuses incluent une sécheresse et plus rarement des lésions cicatricielles oculaires, œsophagiennes, bronchiques, urétrales, vaginales et anales. L'atteinte ophtalmologique est la plus invalidante des séquelles, allant d'une photophobie à une perte d'acuité visuelle compromettant la reprise d'une activité professionnelle. Un quart des patients dont l'examen ophtalmologique était normal à 8 semaines développerait des séquelles oculaires à un an, justifiant un suivi régulier et prolongé¹⁶. En parallèle, le retentissement psychologique est souvent majeur et trop souvent sous-estimé.

C. BIOLOGIE ET HISTOLOGIE

Le diagnostic est essentiellement clinique. Cependant, la plupart des nombreux examens biologiques ou d'imagerie nécessaires sont ceux associés au risque de déficience multiviscérale et sont effectués en réanimation. En effet, dans ces pathologies, une Insuffisance Rénale (IR), des troubles hydro-électriques, une atteinte hématologique, ou encore une cytolysse hépatique sont possibles.

Une biopsie cutanée avec réalisation d'une Immunofluorescence (IF) directe sont indispensables pour observer la nécrose totale de l'épiderme (Figure 9) et confirmer le diagnostic car il existe de nombreuses pathologies dont la présentation clinique peut être voisine : brûlure, pemphigus paranéoplasique, dermatose bulleuse à immunoglobulines A (IgA) linéaire, pustulose exanthématique, érythème pigmenté fixe bulleux généralisé. Cette nécrose est associée à un infiltrat mononucléé modéré.

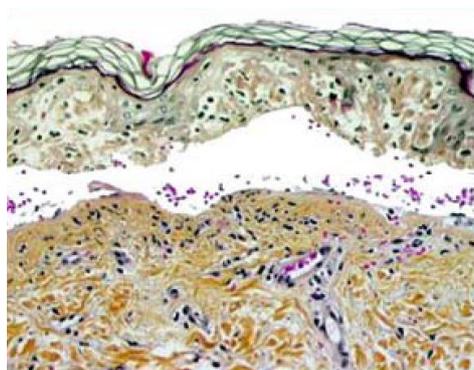


Figure 9 - Examen histologique retrouvant une nécrose totale de l'épiderme¹²

D. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Contrairement au DRESS syndrome, il n'y a pas de critères diagnostiques validés concernant les nécrolyses épidermiques. C'est la corrélation entre les arguments cliniques et biologiques qui permet d'évoquer ce type de pathologie. Les critères cliniques de diagnostic les plus couramment utilisés sont :

- éruption de macules de manière diffuse ;
- érosions muqueuses touchant au moins 2 sites ;
- signe de Nicolsky ;
- épiderme nécrosé sur toute son épaisseur en histologie, sous IF directe négative.

La présence d'au moins 3 critères cliniques rend le diagnostic de NET probable¹⁴.

E. MEDICAMENTS IMPLIQUES

La liste des médicaments concernés est très longue mais, selon des études européennes effectuées par le groupe EuroScar¹³ les médicaments à haut risque sont : « l'allopurinol, les sulfamides anti-infectieux, la névirapine, la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital, la phénytoïne et les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) dérivés de l'oxicam »^{14,17}

La physiopathologie de la maladie est mal connue, associant des mécanismes immunologiques à une toxicité directe du médicament favorisé par des anomalies du métabolisme médicamenteux d'origine génétique ou virale. Elles aboutissent au développement d'une destruction keratinocytaire par apoptose, entraînant une fragmentation de l'ADN tissulaire. Un effet prédisposant des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux aigu disséminé et de certains groupages HLA a aussi été évoqué.

Différentes études ont permis de mettre en évidence les principales familles de médicaments responsables de NET (Tableau 2)

Tableau 2 - Principaux groupes de médicaments en cause par ordre décroissant dans différentes séries de SJS et NET¹⁸

Rang	<i>Roujeau et al.</i> (France)	<i>Schof et al.</i> (Allemagne)	<i>Chan et al.</i> (Singapour)	<i>Mame et al.</i> (Sénégal)	<i>Yeung et al.</i> (Hongkong)
Année de publication	1990	1991	1995	2001	2003
1	Sulfamides	Sulfamides	Sulfamides	Antituberculeux	Allopurinol
2	AINS	AINS	Allopurinol	Sulfamides	Antiépileptiques
3	Antiépileptiques	Antigoutteux	AINS	Antiépileptiques	AINS

F. Score pronostique : LE SCORTEN

Le pronostic vital et l'évaluation de la mortalité peuvent être évalués grâce à un score spécifique validé par différentes équipes. Ainsi le SCORTEN (*Score of Toxic Epidermal Necrosis*) comprend 7 paramètres dont chacun apporte 1 point au score (Tableau 3). Ainsi, un score en dessous de 2 indique un pronostic favorable, un patient présentant un score supérieur à 1 devant être impérativement orienté vers une structure de soin.

L'utilisation systématique des scores pronostiques, en particulier le SCORTEN, permet de comparer une succession de patients soignés par des équipes différentes¹⁴ et ainsi d'harmoniser et d'améliorer la prise en charge.

Tableau 3 - Le SCORTEN, score pronostique du SJS et de la NET

Critère conduisant à l'attribution d'un point	
Age	> 40 ans
Néoplasie	Diagnostiquée
Surface de décollement cutané	> 10%
Fréquence cardiaque	> 120/min
Bicarbonates	> 20 mmol/L
Urémie	> 10 mmol/L
Glycémie	>14 mmol/L

Score total	Estimation du risque décès
0-1	3,2 %
2	12,1 %
3	35,3 %
4	58,3 %
≥ 5	> 90 %

II. SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE

A. DEFINITION

Connu sous le nom de DRESS pour *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, le Syndrome d'Hypersensibilité Médicamenteuse (SHM) est une toxidermie sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital¹⁶. Il s'agit d'un syndrome systémique pour lequel l'atteinte cutanée peut passer au second plan derrière les atteintes viscérales (Figure 10). Fatal pour 10% des patients, surtout en cas d'atteinte hépatique¹⁵, il est important pour le praticien de connaître cette pathologie trop souvent diagnostiquée tardivement.

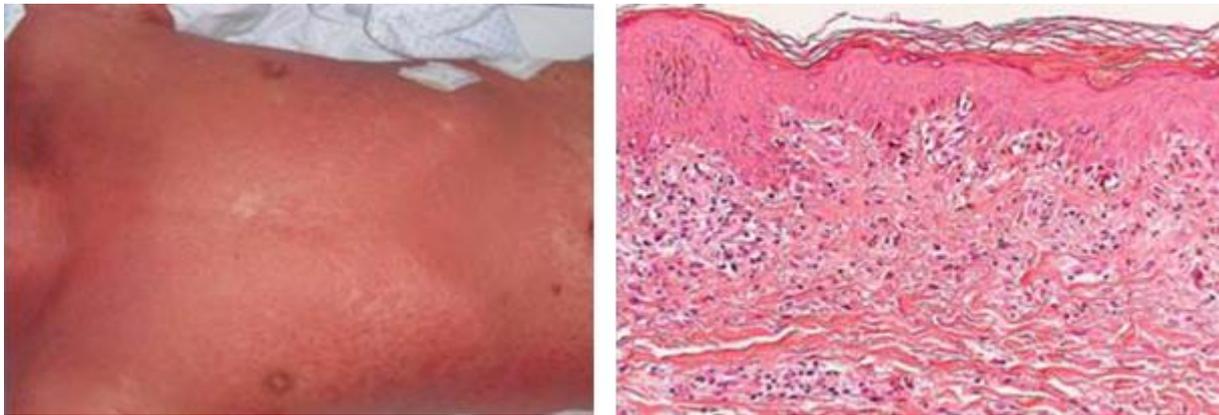


Figure 10 - DRESS syndrome¹²

B. CLINIQUE

Les symptômes apparaissent de manière brutale normalement en 3 à 6 semaines après le début de la prise médicamenteuse, parfois plusieurs semaines après l'arrêt du médicament. Ce délai peut être une cause de diagnostic retardé, voire de non reconnaissance d'une étiologie médicamenteuse.

Les **signes précurseurs** sont l'apparition de fièvre, entre 38°C et 40°C, une altération de l'état général pouvant associer malaise, pharyngite ou encore adénopathies cervicales, asthénie, anorexie, hypotension, lipothymie voire même état de choc.

L'éruption cutanée, présente dans 87% des cas, est très polymorphe (rendant le diagnostic particulièrement difficile) et peut durer plusieurs semaines. Elle débute généralement au niveau de la partie supérieure du corps et peut ensuite s'étendre et recouvrir plus de 50% de la surface corporelle. Elle est constituée d'un exanthème maculo-papuleux étendu, régulier et prurigineux souvent de couleur rouge, parfois associé à des pustules folliculaires (Figure 11). La présence d'un œdème ferme et persistant du visage souvent périorbitaire signe l'infiltration de l'éruption et peut rendre le patient méconnaissable.

Il peut également s'agir d'un rash érythémateux, maculopapuleux, scarlatiniforme ou d'une érythrodermie (érythème touchant plus de 90% de la surface cutanée pendant plus de 6 semaines) s'associant parfois à un purpura, une infiltration cutanée distale, des pustules non folliculaires et une desquamation en larges lambeaux.



Figure 11 - Lésions pustuleuses dans un DRESS syndrome¹⁹

L'atteinte des muqueuses est plus rare, constatée dans 10 à 60 % des cas. Elle concerne les muqueuses orales (glossite, pharyngite), génitales (méatite, balanite, œdème vulvaire) et oculaires (conjonctivite).

Le reste de l'examen clinique peut mettre en évidence des adénopathies de plus de 1cm sur au moins 2 sites. Une polyadénopathie superficielle bilatérale symétrique est retrouvée dans 30 à 80% des cas.

Les **atteintes viscérales** font toute la gravité du DRESS. Cependant le degré de sévérité de l'affection cutanée ne semble pas être lié à celui de l'atteinte viscérale, qui peut apparaître jusqu'à 1 mois après le début de la réaction cutanée.

- L'atteinte hépatique est la plus fréquente (80% des cas). Elle se présente sous la forme d'une cytolyse ou d'une cholestase le plus souvent anictérique. Les formes les plus graves sont marquées par une hépatite fulminante.
- L'atteinte rénale, caractéristique du DRESS, est une néphrite tubulo-interstitielle associant une élévation de la créatinine, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique et une leucocyturie aseptique. Elle peut conduire à une Insuffisance Rénale Aiguë (IRA) dans 30% des cas.
- L'atteinte respiratoire est présente dans 15% des cas. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle à éosinophiles, caractérisée par une dyspnée avec toux sèche et détresse respiratoire.
- Une atteinte cardiaque à type de péricardite ou de myocardite est moins fréquente mais devrait être recherchée systématiquement en raison de sa gravité et notamment en cas d'hyperéosinophilie majeure (souvent $>1500/\text{mm}^3$, parfois retardée).

Devant la diversité de ces atteintes, un examen biologique de type Numération Formule Sanguine (NFS) ainsi qu'un examen histologique sont nécessaires, notamment pour écarter les autres causes d'érythrodermies dues à un psoriasis, un eczéma ou encore un lymphome cutané (mycosis fongoïde et syndrome de Sezary, par exemple).

Quel que soit le degré d'atteinte, une surveillance rapprochée et prolongée d'au moins 3 mois après la disparition des dernières manifestations cliniques sera effectuée du fait de fréquents rebonds et du risque de poussées évolutives.

C. BIOLOGIE ET HISTOLOGIE

Biologiquement, l'atteinte hématologique se traduit par une lymphopénie initialement suivie d'un syndrome mononucléosique avec présence de nombreux lymphocytes hyperbasophiles et d'une hyperéosinophilie ($>1500/\text{mm}^3$). Cependant cette dernière n'est pas constante (absente dans 20 à 30% des cas).

Un syndrome nucléosique avec hyperlymphocytose atypique, constitué de lymphocytes activés basophiles peut aussi être constaté dans 50 à 60% des cas.

Histologiquement, il existe un infiltrat dermique lymphocytaire périvasculaire atteignant parfois le derme superficiel associé à d'abondantes nécroses kératinocytaires^{20,21}. Cependant l'examen d'une biopsie cutanée est peu spécifique.

D. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Des critères diagnostiques ont été établis par différents groupes de travail.

En premier lieu, un groupe d'étude japonais s'est attaché à caractériser la pathologie appelée dans ce pays *Drug Induced Hypersensitivity Syndrome* (DIHS)²², définissant les DIHS typiques ou atypiques en fonction du nombre de critères retenus (Tableau 4).

Tableau 4 – Critères diagnostiques du DRESS ou DIHS²²

5 critères présents : DIHS atypique
7 critères présents : DIHS typique
1. Exanthème maculopapuleux > 3 semaines après la prise d'un médicament à risque
2. Manifestations cliniques persistant > 2 semaines après arrêt d'un médicament à risque
3. Fièvre ($> 38^\circ\text{C}$)
4. élévation des transaminases (ALanine Amino Transferase ALAT > 100 unités/L)
5. Une des anomalies suivantes :
Hyperleucocytose ($> 11 \times 10^9/\text{L}$)
Lymphocytes atypiques ($> 5\%$)
Hyperéosinophilie ($> 1,5 \times 10^9/\text{L}$)
6. Polyadénopathies
7. Réactivation de l'Human herpesvirus (HHV-6)

Néanmoins le délai d'apparition des symptômes et l'inconstance de certains d'entre eux rendant le diagnostic difficile, le groupe RegiScar (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions*) a mené une enquête entre 2003 et 2009 afin d'étudier les causes des réactions cutanées graves, qu'elles soient d'origine bactérienne, virologique ou médicamenteuse. Ces critères permettent de valider de façon rétrospective le diagnostic de DRESS.

Ainsi la présence d'au moins 3 critères est nécessaire parmi les suivants (Tableau 5) : éruption, hyperthermie > 38°C, polyadénopathie, atteinte viscérale, présence de lymphocytes hyperbasophiles, hyperéosinophilie ou thrombopénie²³.

Tableau 5 - Critères du groupe RegiScar : classement du DRESS comme certain, probable, possible ou exclu²⁴

Score	-1	0	1	2	Min	Max
Fièvre ≥38,5°C	Non/U	Oui			-1	
Polyadénopathies		Non/U	Oui		0	
Eosinophilie		Non/U			0	
• Eosinophiles			0,7-1,499 x 10 ⁹ /L	≥1,5 x10 ⁹ /L		
• Eosinophiles, si leucocytes <4,0 x10 ⁹			10-19,9%	≥ 20%		
Lymphocytes atypiques		Non/U	Oui		0	
Atteinte cutanée		U				
• Etendue du rash (% surface corporelle)		Non/U	>50%		-2	
• Rash évocateur de DRESS	Non		Oui			
• Biopsie cutanée en faveur du DRESS	Non					
Atteinte viscérale					0	2
• Foie		Non/U	Oui			
• Rein		Non/U	Oui			
• Poumon		Non/U	Oui			
• Muscle/cœur		Non/U	Oui			
• Pancréas		Non/U	Oui			
• Autres organes		Non/U	Oui			
Régression ≥ 15 jours	Non/U	Oui			-1	0
Evaluation d'autres causes						
• Facteurs antinucléaires						
• Hémocultures						
• Sérologies pour HAV/HBV/HCV						
• <i>Chlamydia/Mycoplasma</i>						
• Si non positif ou ≥3 négatif			Oui		0	1
SCORE TOTAL					-4	9

Avec U = non connu, absence de DRESS si le score final est <2, DRESS possible si score compris entre 2 et 3, DRESS probable si score entre 4 et 5 et cas définitif si score >5.

E. MEDICAMENTS IMPLIQUES

Le DRESS a initialement été rapporté avec la prise d'anti-comitiaux. Les anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, valproate de sodium, lamotrigine), les sulfamides (dapsonne, sulfasalazine, sulfamides antibactériens), l'allopurinol et la minocycline sont les médicaments les plus souvent impliqués. D'après la littérature, d'autres médicaments peuvent être en cause tels que les Bêta-lactamines, les AINS ou encore les Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC)²⁵.

La physiopathologie de la maladie fait intervenir une réponse oligoclonale spécifique de lymphocytes T activés, sécrétant l'Interleukine-5. Les rechutes cutané-viscérales observées plusieurs semaines après l'arrêt du médicament inducteur seraient liées à la réactivation d'une infection par le virus HHV-6. Un médicament, la carbamazépine, pourrait entraîner des perturbations immunologiques propices à la réactivation de ce virus.

PARTIE III: METHODES D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES ENTRAINANT DES ERUPTIONS CUTANEEES

Toute personne s'estimant victime d'un préjudice concernant sa santé peut en demander réparation. Le but étant de « replacer la victime dans une situation aussi proche que possible de celle qui aurait été la sienne si le fait dommageable ne s'était pas produit »²⁶.

Dans le cadre d'une affection iatrogène occasionnant des troubles particulièrement graves, quel que soit le recours engagé par la victime, une expertise est diligentée. Menée par un professionnel de santé ayant des compétences en réparation du dommage corporel, elle constitue le point névralgique de la procédure.

I. LES CRITERES D'IMPUTABILITE DE MULLER ET CORDONNIER

Pour pouvoir aboutir à une indemnisation, le fait générateur - ici la prise d'un médicament - doit être en **lien direct, certain et exclusif** avec le dommage subi. Datés de 1925, les critères de Müller et Cordonnier introduisent la notion de présomption d'imputabilité et reprennent les idées suivantes²⁷ :

1. Vraisemblance du diagnostic et enchaînement anatomo-pathologique ;
2. Réalité et intensité du traumatisme ;
3. Absence d'antériorité et intégrité préalable de la région traumatisée ;
4. Concordance de siège : le traumatisme doit avoir atteint directement l'organe siège de la maladie ou de la lésion ;
5. Continuité évolutive ou enchaînement clinique ;
6. Délai entre l'événement initial et l'apparition des troubles ;
7. Certitude du diagnostic actuel.

Lors d'une iatrogénie médicamenteuse entraînant des atteintes à caractère cutanées, ce lien de causalité n'est pas toujours facile à établir. Il peut donc être intéressant dans ce cas d'appliquer la méthode Bégau, qui est la méthode française officielle d'imputabilité des médicaments utilisée en pharmacovigilance.

II. LA METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE

La pharmacovigilance se définit comme la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effets indésirables résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle consiste à estimer le degré de plausibilité que la prise d'un médicament soit la cause d'un événement indésirable chez un sujet donné²⁸. Le système de pharmacovigilance comprend :

- à l'échelon national, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), qui assure et coordonne le système national de pharmacovigilance ;
- à l'échelon régional, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ont pour rôle de « surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament » ;
- aussi, toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments dans un but de prévention et de réduction des risques²⁹.

Tous les CRPV français utilisent la méthode actualisée en 1985 par Bégau *et al.* pour estimer l'imputabilité d'un effet indésirable à un médicament^{28,30}. Elle sépare l'*imputabilité extrinsèque*, définie par les connaissances bibliographiques, de l'*imputabilité intrinsèque* correspondant aux données de l'observation : score chronologique et sémiologique associé à l'événement indésirable et aboutissant à 5 niveaux d'imputabilité (très vraisemblable, vraisemblable, possible, douteux et exclu). Cette méthode va permettre de déterminer un score d'imputabilité pour chaque médicament administré au patient avant l'apparition des troubles.

A. Imputabilité intrinsèque

1. *Critères chronologiques*

Les critères chronologiques se rapportent à l'administration, à l'arrêt et à la réadministration du médicament. L'association d'un certain nombre d'éléments figurant dans le Tableau 6 permet d'établir un score chronologique qui peut être vraisemblable, possible, douteux ou incompatible.

La table de décision se lit en fonction de la réadministration (R) du médicament⁹ :

- R (+) : positive, répétition de l'événement ;
- R (0) : non faite, ou non mesurable ;
- R (-) : négative.

Quatre valeurs peuvent correspondre au critère chronologique (C), correspondant à une chronologie⁹:

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

Tableau 6 - Table de décision combinant les critères chronologiques (C)⁹

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'événement						
	Très suggestif			Compatible		Incompatible	
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
Evolution suggestive : régression de l'effet à l'arrêt du médicament ou chronologie très suggestive entre 5 et 28 jours dans un syndrome de Lyell par exemple.	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
Evolution non concluante : - régression spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ; - évolution inconnue ; - recul insuffisant ; - lésions de type irréversible ; - médicament non arrêté.	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
Evolution non suggestive : - absence de régression d'un événement de type réversible ; - régression complète malgré la poursuite du médicament.	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

2. Critères sémiologiques

Les critères sémiologiques consistent à envisager l'ensemble des circonstances étiologiques capables de provoquer, en tout ou en partie, l'événement considéré. Ainsi, il est nécessaire d'étudier le mécanisme pharmacologique du médicament, d'analyser le terrain du patient ou encore de réaliser un ou plusieurs examens complémentaires afin de constituer un score sémiologique vraisemblable (S₃), possible (S₂) ou douteux (S₁) (Tableau 7).

L'existence d'un examen complémentaire spécifique fiable (L) débouche sur trois situations⁹ :

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

Tableau 7 - Table de décision combinant les critères sémiologiques (S)

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

3. Score d'imputabilité intrinsèque

L'association des critères chronologiques et sémiologiques permet de déterminer le score d'imputabilité intrinsèque (Tableau 8)³¹ :

- I4 : imputabilité très vraisemblable ;
- I3 : imputabilité vraisemblable ;
- I2 : imputabilité plausible ;
- I1 : imputabilité douteuse ;
- I0 : imputabilité incompatible.

Tableau 8 : Score d'imputabilité intrinsèque

	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

B. Imputabilité extrinsèque

La cotation bibliographique s'effectue en 4 degrés et mesure le niveau de nouveauté de l'effet indésirable par rapport à ce qui est observé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et dans la littérature⁹.

Ainsi, la connaissance des médicaments qui sont les plus fréquemment responsables de toxidermies médicamenteuses est une forte preuve lors de la démarche de recherche d'imputabilité.

Les scores de cotation bibliographique sont les suivants⁹ :

- B₃ : effet notoire (bien décrit) ;
- B₂ : effet non notoire (peu publié, données disponibles à l'échelle expérimentale) ;
- B₁ : effet non décrit dans les ouvrages de référence ;
- B₀ : effet jamais publié.

C. Les limites de la méthode

La méthode de Bégaud comporte de nombreux avantages et constitue en clinique une aide à la décision médicale mais connaît ses limites dans sa faible spécificité. En effet, la certitude n'est obtenue que dans des cas particulièrement démonstratifs comportant habituellement une voire plusieurs réintroductions⁹. C'est pourquoi d'autres approches existent, telles que :

- Le *data mining*, sans imputabilité et utilisé aux Etats-Unis.
- L'algorithme ALDEN (*Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*), dédié au SJS et à la NET, et utilisable par des cliniciens n'étant pas forcément experts en pharmacovigilance.

III. LES PREJUDICES INDEMNISABLES ET LEUR QUANTIFICATION

Si les séquelles de la victime sont considérées comme non évolutives, l'expert fixera la date de consolidation (« moment où les lésions se fixent et prennent un caractère permanent, tel qu'un traitement n'est plus nécessaire, si ce n'est pour éviter une aggravation »²⁶) et évaluera l'existence des préjudices selon une nomenclature communément admise, dite nomenclature Dintilhac³². Cette nomenclature détermine une liste exhaustive de postes de préjudices dont la victime peut demander réparation.

Ces préjudices peuvent être de quatre types (Tableau 9) :

- Patrimoniaux, ou économiques (objectifs) ;
- Extra-patrimoniaux, ou non économiques (subjectifs) ;
- Temporaires, entre le dommage et la consolidation ;
- Permanents, suite à la consolidation.

Tableau 9 - Postes de préjudices de la victime directe selon la nomenclature Dintilhac

	Temporaires	Permanents
Patrimoniaux	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Dépenses de santé actuelles (DSA) ❖ Perte de gains professionnels actuels (PGPA) ❖ Frais divers (FD) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Dépenses de santé futures (DSF) ❖ Frais de logement adapté (FLA) ❖ Frais de véhicule adapté (FVA) ❖ Perte de gains professionnels futurs (PGPF) ❖ Incidence professionnelle (IP) ❖ Assistance par tierce personne (ATP) ❖ Préjudice scolaire, universitaire ou de formation (PSUF)
Extra-patrimoniaux	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Déficit fonctionnel temporaire (DFT) ❖ Souffrances endurées (SE) ❖ Préjudice esthétique temporaire (PET) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Déficit Fonctionnel Permanent (DFP) ❖ Préjudice esthétique permanent (PEP) ❖ Préjudice d'agrément (PA) ❖ Préjudice d'établissement (PE) ❖ Préjudice sexuel (PS) ❖ Préjudices exceptionnels (PESVT)

A. Préjudices de la victime directe

1. *Préjudices patrimoniaux*

i. Temporaires

- ❖ **Dépenses de santé actuelles** (DSA) correspondant à tous les frais de santé avant consolidation : les frais hospitaliers, médicaux et pharmaceutiques en font partie ;
- ❖ **Perte de gains professionnels actuels** (PGPA) : perte de gains subie par la victime du fait de son incapacité provisoire de travail ;
- ❖ **Frais divers** (FD) : ce qui reste à charge de la victime (frais d'hébergement, de transport, de tierce personne, adaptation temporaire véhicule/logement).

ii. Permanents

- ❖ **Dépenses de santé futures** (DSF) : frais hospitaliers, médicaux et pharmaceutiques après la date de consolidation. Elles concernent à la fois les dépenses prises en charge par les tiers payeurs et les dépenses à charge de la victime²⁶ ;
- ❖ **Frais de logement adapté** (FLA) incluant l'aménagement du domicile ou encore le coût supplémentaire engendré par l'acquisition d'un lieu de vie plus approprié au handicap ;
- ❖ **Frais de véhicule adapté** (FVA) : aménagements nécessaires pour que la victime puisse conduire un véhicule ;

- ❖ **Pertes de gains professionnels futurs** (PGPF), délicats à apprécier pour l'expert, ils représentent la perte ou la diminution des revenus par rapport au handicap séquellaire ;
- ❖ **Incidence professionnelle** (IP) : incidence périphérique du dommage et séquelles réduisant les opportunités touchant à la sphère professionnelle autres que PGPF ;
- ❖ **Assistance par tierce personne** (ATP) : aide humaine définitive. Elle peut être de deux types : de suppléance (c'est-à-dire de substitution : ménage, actes de la vie courante) ou de sécurité (surveillance nocturne) ;
- ❖ **Préjudice scolaire, universitaire ou de formation** (PSUF) : perte d'année d'études, retard scolaire ou de formation, changement d'orientation professionnelle.

2. Préjudices extra-patrimoniaux

i. Temporaires

- ❖ **Déficit fonctionnel temporaire** (DFT) qui traduit l'incapacité fonctionnelle que subit la victime jusqu'à la consolidation. Elle prend en compte la durée de l'incapacité (périodes d'hospitalisation par exemple), le taux de cette incapacité : totale (DFTT, qui correspond à une incapacité de 100%) ou partielle (DFTP, définie en classes) ainsi que la perte de la qualité de vie de la victime engendrée par cette incapacité ;
- ❖ **Souffrances endurées** (SE) : anciennement appelées *pretium doloris*, elles correspondent aux souffrances physiques et psychiques liées à l'accident. L'expert quantifie ces souffrances selon une échelle qui va de 0 à 7 (Tableau 10).

Tableau 10 - Echelle des souffrances endurées

1/7	Très léger
2/7	Léger
3/7	Modéré
4/7	Moyen
5/7	Assez important
6/7	Important
7/7	Très important

❖ **Préjudice esthétique temporaire (PET)**, qui se définit comme « une altération temporaire de l'apparence physique aux conséquences personnelles très préjudiciables, liées à la nécessité de se présenter dans un état altéré au regard des tiers »³³. La nature, la localisation, l'étendue et la durée sont des éléments à prendre en compte dans l'évaluation de ce préjudice.

ii. Permanents

- ❖ **Déficit fonctionnel permanent (DFP)**, s'évalue en fonction du pourcentage d'Atteinte à l'Intégrité Physique et Psychique (AIPP) qui se définit comme « une réduction définitive du potentiel physique, psychosensoriel ou intellectuel résultant d'une atteinte à l'intégrité anatomo-physiologique »³³ ;
- ❖ **Préjudice esthétique permanent (PEP)** dans lequel il convient de prendre en compte les atteintes physiques et éléments de nature à altérer l'apparence physique de la victime, sans se soucier de l'atteinte physiologique, de l'âge et du sexe du patient. Il existe des classes de PEP, allant de 1 à 7 ;
- ❖ **Préjudice d'agrément (PA)** ou impossibilité de réaliser une activité spécifique sportive ou de loisir ;
- ❖ **Préjudice d'établissement (PE)** : perte d'espoir, de chance ou de toute possibilité de réaliser un projet de vie familiale « normale » ;
- ❖ **Préjudice sexuel (PS)**, qui peut être de 3 types : morphologique (séquelles touchant l'organe sexuel), lié à la relation sexuelle (altération du plaisir) ou lié à une difficulté ou une impossibilité de procréer ;
- ❖ **Préjudices exceptionnels** : par exemple le PESVT (Préjudice psychologique exceptionnel spécifique des victimes d'acte de terrorisme).

B. Préjudices de la victime indirecte (victime par ricochet)

1. En cas de décès de la victime directe

i. Préjudices patrimoniaux

- ❖ **Frais d'obsèques (FO)** : souvent évalués sur factures ou devis, si la famille n'a pas été indemnisée et n'a pas les moyens d'effectuer certaines dépenses justifiées par le décès²⁶ ;
- ❖ **Perte de revenu des proches (PR)**, liée à l'arrêt de leurs activités professionnelles notamment ;

❖ **Frais divers des proches** (FD), par exemple hébergements liés au décès, sur justificatifs.

ii. Préjudices extra-patrimoniaux

❖ **Préjudice d'accompagnement** (PAC) : préjudice moral, il comprend les changements subis par la victime indirecte dans ses conditions de vie normale ;

❖ **Préjudice d'affection** (PAF) : souffrance engendrée par le décès d'un être proche.

2. En cas de survie de la victime directe

i. Préjudices patrimoniaux

❖ **Perte de revenus** des proches (PR) : due à la présence auprès du blessé ;

❖ **Frais divers** (FD) : transport ou hébergement pour se rendre à l'hôpital par exemple.

ii. Préjudices extra-patrimoniaux

❖ **Préjudice d'affection** (PAF) : préjudice moral causé par les blessures, le handicap, les souffrances de la victime directe. Il doit être indemnisé même s'il n'a pas un caractère exceptionnel²⁶ ;

❖ **Préjudices extra-patrimoniaux exceptionnels** (PEX), comprennent les troubles graves dans les conditions d'existence, y compris les troubles sexuels du conjoint par exemple.

PARTIE IV : APPROCHE SEQUELLAIRE

Nous allons maintenant procéder à l'expertise médico-légale, à travers deux cas de pharmacovigilance issus du service de dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens, qui ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance et ont donc également été traités au CRPV.

Pour chacun de ces deux cas, nous nous placerons dans l'hypothèse où la patiente a sollicité une indemnisation au laboratoire pharmaceutique commercialisant la ou les molécules incriminées. Le laboratoire pharmaceutique, via sa compagnie d'assurances, fait diligenter un examen amiable.

CAS PRATIQUE 1 : ERUPTION ERYTHEMATO-PAPULEUSE

I. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE GENERAL

Expertise médicale : Examen de Madame T. le jeudi 27 Septembre 2012.

Lieu de l'expertise : Cabinet médical

En présence de :

- Maître Z, son conseil ;
- du Docteur M, qui l'assiste.

Selon les déclarations de l'intéressée :

Madame T.

Née le 12/06/1939

Au moment de l'accident :

- Domiciliée à PARIS ;
- Mariée, 3 enfants ;
- Retraitée ;
- Pratique de l'aquagym à raison de 2 heures par semaine.

II. RAPPEL DES FAITS

Selon les déclarations de l'intéressée et les documents qu'elle fournit :

Le 06 Août 2011, Madame T. alors âgée de 72 ans est hospitalisée pour poussée hypertensive. La patiente ne présente aucun antécédent en rapport avec la pathologie. Il n'y a pas d'allergie connue chez cette patiente. Son traitement habituel est le suivant: Kardegic 75mg par jour pour angor et Diamicron 30 mg par jour pour diabète, tous deux introduits en 2008. Le 06 Août 2011, Nebilox est introduit pour traiter la poussée hypertensive.

Le 09 Août 2011, en raison d'une hyperuricémie, Allopurinol (300 mg par jour) est débuté. Sont également introduits : Micardis, Eupressyl, Amlodipine et Imovane (indications et dosages inconnus).

Le 10 Août 2011, l'état de l'intéressée s'améliore. Celle-ci est autorisée à retourner à son domicile.

Le 22 Août 2011, soit après 13 jours de traitement, apparaît « une éruption érythémato-maculeuse du tronc, prurigineuse avec œdème ».

Le 28 Août 2011, devant la persistance des symptômes, Madame T. consulte son médecin traitant qui arrête Amlodipine.

Le 13 Septembre 2011, devant une aggravation de l'éruption, Madame T. consulte un dermatologue qui arrête Micardis.

Eupressyl et Imovane sont quant à eux arrêtés le 19 Septembre 2011. Ce même jour, devant l'absence d'amélioration de la patiente et l'aggravation de son éruption cutanée, celle-ci est de nouveau hospitalisée.

La cinétique de prise médicamenteuse est détaillée dans la Figure 12.

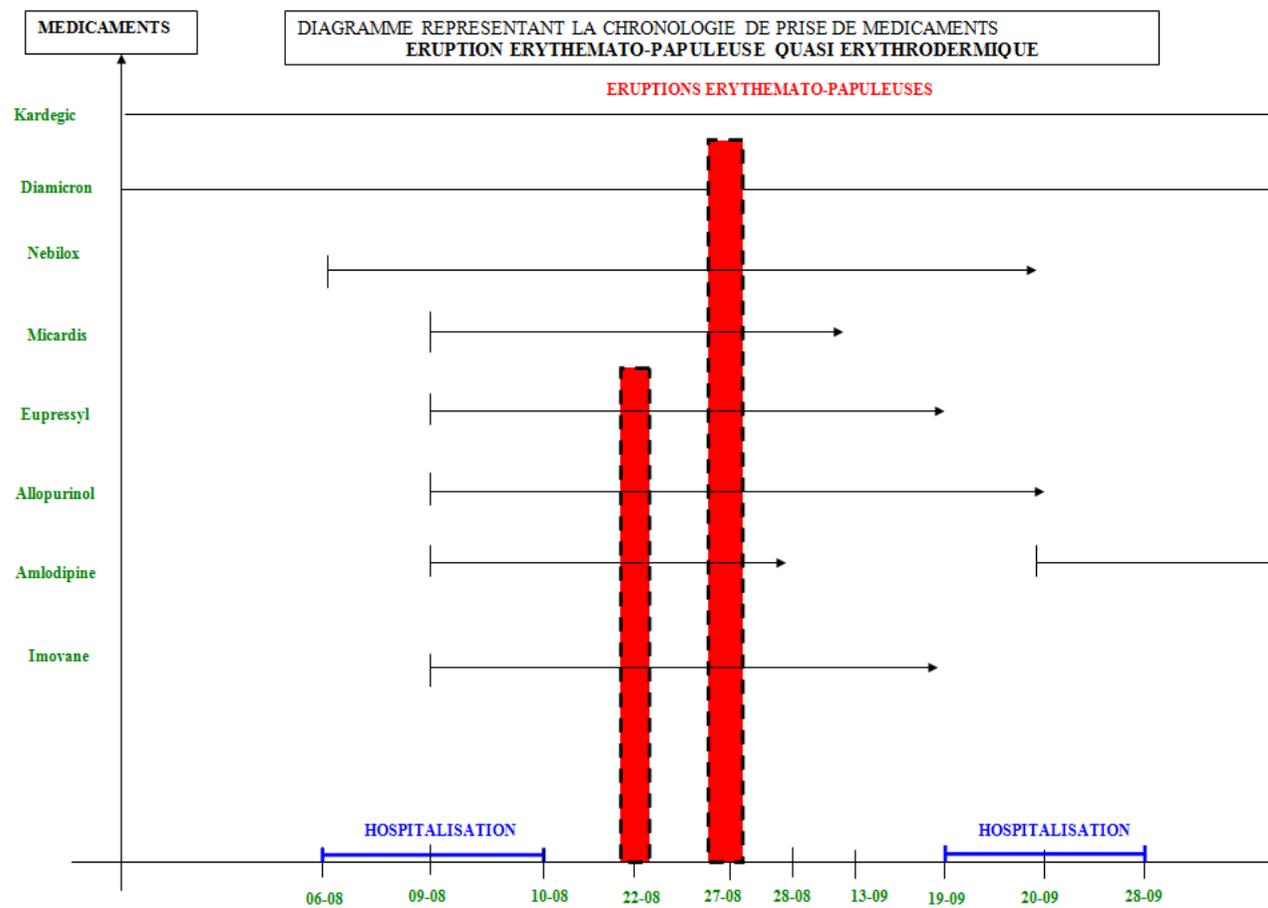


Figure 12 - Cinétique de prise médicamenteuse de Madame T.

Le 19 Septembre 2011, l'examen cutané révèle « une éruption érythémato-maculeuse quasi érythrodermique avec œdème du visage et des membres supérieurs, une adénopathie sous claviculaire gauche, un prurit important avec sensation de cuisson, un érythème intra-buccal sans lésion ulcérée. Sur le plan pulmonaire, un murmure vésiculaire bilatéral et symétrique avec sibilants bilatéraux et dyspnée expiratoire est retrouvé ».

Le 20 Septembre 2011, tous les médicaments en cours sont arrêtés, seuls sont conservés Kargegic et Diamicron, que la patiente prend de longue date. Amlodipine est réintroduit. Des soins locaux (dermocorticoïdes) et des émoullients sont appliqués. Un anti-histaminique est également prescrit pour lutter contre le prurit.

La biologie ne retrouve pas d'anomalie de la fonction rénale ni du bilan hépatique. Les examens biologiques réalisés à l'entrée mettent en évidence un syndrome inflammatoire avec une CRP à 41mg/L, une augmentation des PNE à 7500/mm³ (valeur normale : 100-500/mm³) et une évolution de cette valeur au cours de l'hospitalisation pour atteindre 10 000/mm³ le 21 Septembre 2011.

Des examens complémentaires sont réalisés en vue notamment d'éliminer une étiologie virale : HHV-6, HHV-7, Epstein Barr Virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), parvovirus B19, Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), *Mycoplasma pneumoniae*. Ces examens se révèlent négatifs.

Le 21 Septembre 2011, apparaît un œdème des mains et du visage avec une adénopathie cervicale gauche associé à une fièvre et une crise pharyngée sans lésions ulcérées.

Le 22 Septembre 2011, la patiente présente une aggravation de son éruption et de ses troubles respiratoires (spasticité bronchique). Des aérosols sont introduits. Le diagnostic de DRESS syndrome est retenu.

Le 26 Septembre 2011, on observe une disparition de l'œdème et une nette amélioration sur le plan cutané avec desquamation. La dyspnée n'est plus retrouvée, ce qui entraîne également une nette amélioration sur le plan respiratoire.

La guérison eut lieu en 34 jours, après arrêt des médicaments suspects.

Le 28 Septembre 2011, Madame T. a donc pu regagner son domicile. Son ordonnance de sortie comprenait de la corticothérapie au long cours.

III. DISCUSSION MEDICO-LEGALE

La patiente a été convoquée, interrogée et examinée. Son dossier médical et tous les documents relatifs aux traitements suspects et à ses suites ont été consultés.

L'histoire médicale de Madame T. comporte une période où ont été introduits Imovane, Amlodipine, Eupressyl, Micardis et Allopurinol, tous débutés le 09 Août 2011 et arrêtés entre le 28 Août 2011 et le 20 Septembre 2011.

A. Données médicales

1. Liste des documents communiqués

- Compte-rendu de la pharmacovigilance ;
- Résultats de biologie entre le 06 Août 2011 et le 10 Août 2011 ;
- Résultats de biologie entre le 19 Septembre 2011 et le 28 Septembre 2011;
- Ordonnances de prescription de Kardegic et Diamicron ;
- Ordonnance de prescription de Micardis, Eupressyl, Allopurinol, Amlodipine et Imovane ;
- Compte-rendu d'hospitalisation du 06 Août 2011 au 10 Août 2011 ;
- Compte-rendu d'hospitalisation du 19 Septembre 2011 au 28 Septembre 2011 en service de dermatologie ;
- Compte-rendu du Staff de Pharmacovigilance ;
- Compte-rendu de consultation de suivi d'hospitalisation ;
- Bilan des biopsies cutanées.

2. Etude des antécédents

Au plan familial : Madame T. est âgée de 72 ans, est autonome et vit seule à domicile, avec l'aide ponctuelle de ses enfants et petits enfants.

Au plan professionnel : Madame T. a exercé la profession d'institutrice pendant 35ans.

Au plan des loisirs : Madame T. pratique l'aquagym 2 heures par semaine.

3. Analyse du dossier biologique

Lors de l'expertise, Madame T. nous présente ses résultats de biologie qui indiquent que, lorsqu'il y a arrêt de la corticothérapie, une augmentation des transaminases ainsi qu'une récurrence de rash surviennent.

Il y a eu une élimination d'autres étiologies : VIH, VHC, Parvovirus, CMV, HHV-6, HHV-7 grâce à des techniques de biologie moléculaire.

4. Analyse du dossier dermatologique

Grâce au dossier d'hospitalisation transmis, l'élément suivant est retenu : pas d'autre introduction médicamenteuse entre le 09 Août 2011 et le 19 Septembre 2011.

5. Etat antérieur pouvant interférer

Aucun état antérieur susceptible d'interférer avec les faits n'est relevé.

B. Doléances

Sur le plan physique : Madame T. déclare présenter des récurrences de rash, tous les 2 mois, localisés surtout sur les jambes et les bras. Ces rashes sont accompagnés d'une augmentation des transaminases. Elle décrit des plaques non uniformes survenant sans cause ni horaire déclenchant ce qui perturbe sa vie quotidienne.

Sur le plan psychique, Madame T. exprime souffrir de troubles du sommeil : elle a des difficultés pour s'endormir et elle est réveillée en cours de nuit. Elle souffre également d'une hypersensibilité tactile, surtout localisée au niveau du dos, ce qui l'empêche de bien se couvrir en hiver. Chaque jour elle lutte pour surmonter les problèmes du quotidien.

C. Examen clinique

La patiente, âgée de 88 ans, présente un état général satisfaisant. La coopération est normale. Il n'existe pas d'anxiété psychologique lors de l'examen.

L'examen clinique général n'appelle aucun commentaire. Madame T. fait 1,49m pour 65kg (Indice de Masse Corporelle IMC à 29,2 kg/m²).

- Examen cardio-vasculaire : sans essoufflement. Pouls régulier ;
- Palpation abdominale sans douleurs.

L'examen dermatologique montre :

- Un examen cutanéomuqueux parfait ;
- Absence de prurit et de lésions de grattage.

D. **Discussion de l'imputabilité**

Le 06 et le 09 Août 2011, Madame T. s'est vu prescrire NebiloX, Micardis, Eupressyl, Allopurinol, Amlodipine et Imovane. A J13 elle a présenté une éruption érythémato-maculeuse du tronc, prurigineuse, avec œdème.

L'examen clinique du 27 Septembre 2012, soit 1 an après l'arrêt des 5 médicaments suspects, met en évidence :

- Au plan fonctionnel, des récurrences de rash ;
- L'examen clinique objectif montre un retentissement puisque Madame T. présente un rash au niveau du tronc. Selon les déclarations de Madame T, celui-ci semble apparaître régulièrement, tous les 2 mois environ, dès qu'elle arrête ou diminue les doses de corticothérapie.

1. Critères chronologiques

Il existe un argument chronologique certain : On a la certitude que les traitements ont été pris par l'intéressée entre le 09 Août 2011 et le 20 Septembre 2011. Soit une prescription attestée pendant 19 à 41 jours.

2. Critères sémiologiques

La description histologique d'une atteinte dermatologique possiblement liée à une origine médicamenteuse comprend classiquement une nécrose associée à un infiltrat mononucléé modéré et absence de dépôt d'anticorps.

La description de la biopsie faite il y a 6 mois par le spécialiste de référence montre que : « L'épiderme renferme des lésions kératinocytaires. Le derme superficiel présente quelques remaniements œdémateux ainsi qu'un infiltrat inflammatoire dispersé et à disposition périvasculaire, constitué de petits lymphocytes avec quelques PNE ».

Il existe donc un lien direct et certain entre la prise médicamenteuse et la pathologie.

3. Score RegiScar

Ici aussi, l'ensemble de ces éléments semble conduire raisonnablement au diagnostic de DRESS syndrome et l'interprétation du score obtenu par la table RegiScar est celle d'un DRESS syndrome **probable** (score compris entre 4 et 5).

E. Exposition des différents chefs de préjudice

Date de l'expertise : 27 Septembre 2012, date de consolidation de la patiente.

1. Préjudices patrimoniaux

i. Temporaires (avant consolidation)

Dépenses de santé actuelles (DSA) en lien avec le DRESS : corticothérapie permanente et consultations régulières chez un dermatologue ;

Au titre des Frais divers (FD) : Période d'hospitalisation du 19 Septembre 2011 au 28 Septembre 2011;

Perte de gains professionnels actuels (PGPA) : Néant.

ii. Permanents (après consolidation)

Dépenses de santé futures (DSF) : Corticothérapie au long cours et hospitalisations à prévoir tous les 2 ans pour bilans ainsi qu'ostéodensitométrie (ODM) tous les ans pour prévenir une éventuelle ostéoporose cortico-induite ;

Frais de logement adapté (FLA) : Néant ;

Assistance par tierce personne (ATP) : Néant ;

Incidence professionnelle (IP) : Néant.

2. Préjudices extrapatrimoniaux

i. Temporaires

- Déficit fonctionnel temporaire (DFT) partiel de classe IV, tenant compte de l'atteinte fonctionnelle de la patiente en rapport avec la pathologie ;
- Déficit fonctionnel temporaire (DFT) total à compter du 19 Septembre 2011 jusqu'au 28 Septembre 2011, prenant en compte la période d'hospitalisation ;
- Souffrances endurées (SE) : **4/7**, dû notamment au retentissement psychologique du DRESS ;
- Préjudice esthétique temporaire (PET) : **3/7** dû à l'éruption quasi érythrodermique ;

ii. Permanents

Déficit fonctionnel permanent (DFP) : 5%, impossibilité pour Madame T. de s'exposer au soleil ;

Préjudice d'agrément (PA) : Madame T. ne peut plus pratiquer la natation en raison de l'interdiction de s'exposer au soleil ;

Préjudice esthétique permanent (PEP) : **1/7** ;

Préjudice d'établissement (PE) : Néant ;

Préjudice sexuel (PS) : Sans objet ;

Frais futurs : Hospitalisations à prévoir tous les 2 ans pour bilan, ODM tous les ans pour prévenir une éventuelle ostéoporose cortico-induite.

F. Conclusion

L'examen de Madame T, en date du 27 septembre 2012, a permis de consolider la patiente. Il existe un lien direct et certain entre la prise médicamenteuse et la pathologie survenue le 22 Août 2011.

IV. CALCUL DE L'IMPUTABILITE AVEC LA METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES

A. Imputabilité intrinsèque

Pour rappel, l'imputabilité intrinsèque repose sur la combinaison de sept critères appartenant à deux classes: les critères chronologiques et les critères sémiologiques.

1. Critères chronologiques

Le délai d'apparition du DRESS syndrome par rapport à la prise médicamenteuse est ici de 16 jours. Dans le DRESS syndrome, le délai d'apparition des symptômes entre la prise du médicament responsable et le début de l'éruption peut être court ou long (de quelques jours à 6 semaines). Ici, la notion de prise antérieure d'Allopurinol, d'Eupressyl, de Micardis, Nebilox et Imovane n'est pas retrouvée. Ainsi, prenant en compte le fait que ces traitements ont été débutés dans un délai tout à fait compatible avec la survenue d'une éruption cutanée de type DRESS, le délai d'apparition de l'éruption sera considéré comme «plausible», selon les recommandations de l'actualisation de la méthode française d'imputabilité. Le score attribué est donc, pour chaque molécule, **C2**.

Le 22 Août 2011, la patiente a vu se développer des rougeurs cutanées du visage associées à un œdème du tronc et des membres la conduisant à stopper Allopurinol à J42, Eupressyl et Imovane à J41, Micardis à J35 et Nebilox à J45. Suite à ces arrêts, l'instauration d'un traitement par anti-histaminique a mené à une régression des symptômes. La patiente a été hospitalisée, ce qui a conduit à sa guérison sous 34 jours. Nous sommes ainsi dans le cadre d'une évolution suggestive de l'effet considéré, c'est-à-dire d'une régression du DRESS suite à l'arrêt des médicaments suspects associé à un traitement symptomatique.

2. Critères sémiologiques

Suite à la recherche d'une autre étiologie et à l'analyse des facteurs favorisants du patient, le critère sémiologique choisi ici est **S2** pour chacun des médicaments suspects.

Ainsi, le recouplement de ces données nous permet d'obtenir un score d'imputabilité intrinsèque I2 (imputabilité plausible).

B. Imputabilité extrinsèque

La recherche « allopurinol » et « DRESS syndrome » a permis de toute évidence de montrer que cette affection est bien documentée dans le RCP et les ouvrages de référence. Le score d'imputabilité extrinsèque choisi pour l'allopurinol est donc **B3**. Moins bien documentés, Eupressyl, Micardis, Nebilox et Imovane sont étiquetés **B1**.

CAS PRATIQUE 2 : ERUPTION MACULO-PAPULEUSE GENERALISEE

I. RENSEIGNEMENTS D'ORDRE GENERAL

Expertise médicale : Examen de Madame P. le mercredi 16 Novembre 2016, après l'avoir informée par un courrier envoyé le 09 Juin 2016 de la date de l'examen médical auquel doit se présenter la patiente, et qu'elle doit préalablement confirmer.

Lieu de l'expertise : Cabinet médical

En présence de :

- l'époux de Madame P ;
- Maître K, son conseil ;
- du Docteur L, qui l'assiste.

Selon les déclarations de l'intéressée :

Madame P.

Née le 23/01/1935

Au moment de l'accident :

- Domiciliée à AMIENS ;
- Mariée, sans enfant ;
- Retraitée ;
- Pratique la marche nordique deux fois par semaine pendant une heure.

II. RAPPEL DES FAITS

Selon les déclarations de l'intéressée et les documents qu'elle fournit :

Le 30 Décembre 2015, Madame P. est adressée aux urgences par son médecin traitant pour dyspnée et fièvre. Son traitement habituel comprend les molécules ci-après, toutes introduites à une date inconnue mais prises au long cours : Axeler, Diffu-K 600mg, Eliquis, Furosemide 40mg, Amiodarone 200mg, Lyrica 50mg, Zopiclone 7,5mg, Pantoprazole 40mg, Onytec 80 mg, Doliprane, Eductyl et Solupred 20mg.

Aux urgences, il est décelé une pneumopathie communautaire lobaire supérieure gauche. Augmentin est introduit le 30 Décembre 2015. Madame P. n'a pas été hospitalisée et a été autorisée à regagner son domicile, conduite en voiture par son époux avec une ordonnance prescrivant l'antibiotique. Le 04 Janvier 2016, soit 6 jours après le début du traitement, Madame P. remarque lors de sa toilette l'apparition d'une éruption cutanée au niveau du siège, qu'elle a dans un premier temps attribuée au fait qu'elle avait mangé des fruits de mer la veille. Selon les déclarations de l'intéressée, aucune autre introduction médicamenteuse n'a eu lieu entre le 30 Décembre 2015 et le 04 Janvier 2016. Le 06 Janvier 2016, devant la persistance et la généralisation de l'atteinte cutanée, Madame P. consulte de nouveau son médecin traitant. Elle est alors hospitalisée au sein du service de dermatologie du CHU d'Amiens.

Pour plus de clarté, la cinétique de prise médicamenteuse a été représentée dans la Figure 13 ci-dessous.

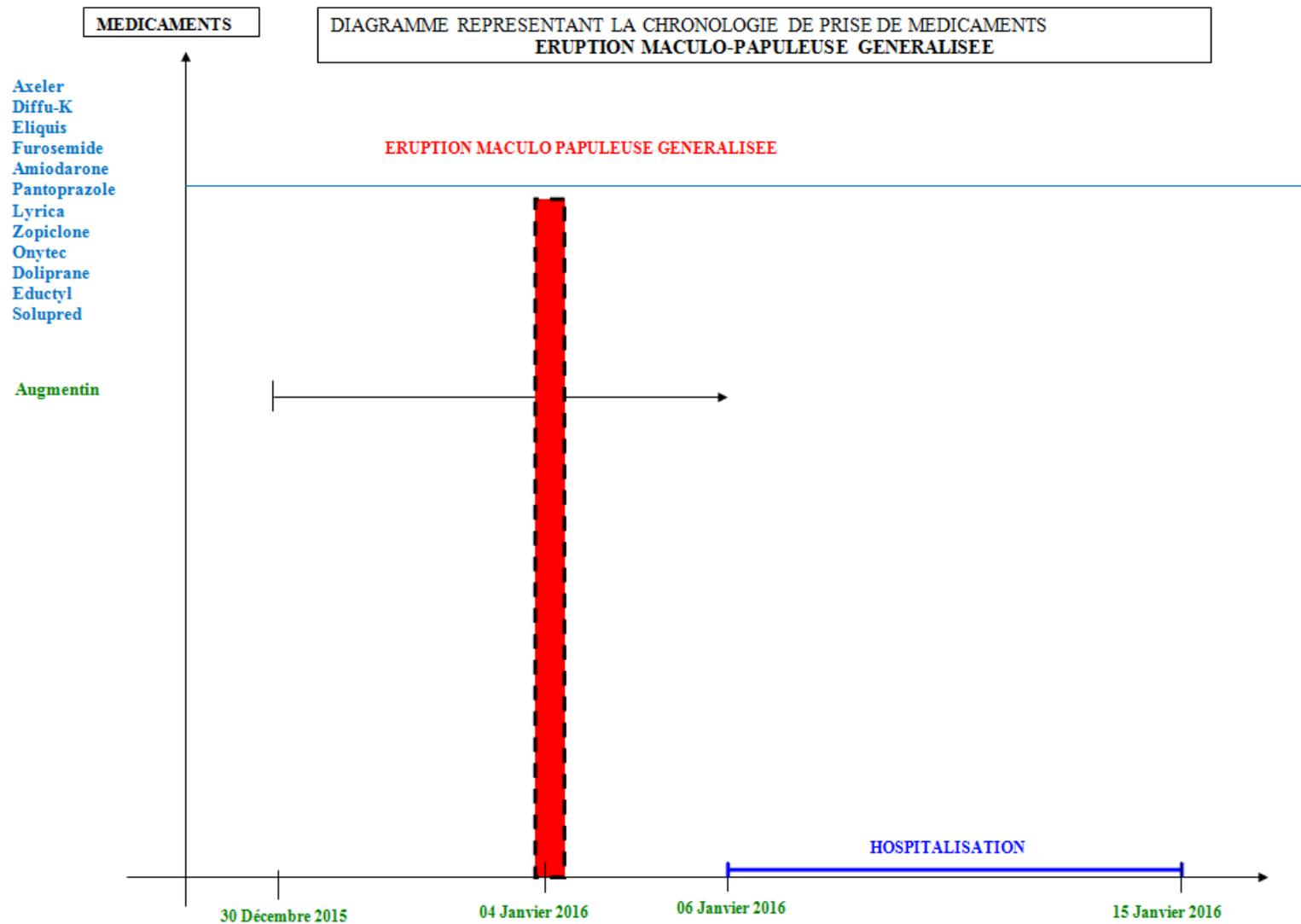


Figure 13 - Cinétique de prise médicamenteuse de Madame P.

Le 06 Janvier 2016, le compte-rendu d'hospitalisation indique que l'examen clinique retrouve « une éruption maculo-papuleuse diffuse confluyente en plaques du tronc et des membres, parfois pseudo-cocardiforme, avec atteinte et prurit du cuir chevelu et décollement cutané des plis inguinaux (< 10% de surface cutanée). Une adénopathie inguinale droite palpable et une conjonctivite bilatérale sans autre signe neurologique associé » sont également identifiées. Augmentin est arrêté.

Un bilan biologique met en évidence une clairance diminuée, un discret syndrome inflammatoire, une anémie normocytaire arégénérative, une cholestase et une nette augmentation des Gamma Glutamyltransférase (GGT) (Tableau 11).

Tableau 11 - Bilan biologique de Madame P, en date du 06 Janvier 2016

	Valeur retrouvée	Valeurs normales
<i>Créatininémie</i>	88 µmol/L	45-105 µmol/L
<i>Clairance</i> (évaluée avec la formule Modification of the Diet in Renal Disease MDRD)	58 ml/min	90-140ml/min
<i>Protéine C réactive (CRP)</i>	25 mg/l	< 5mg/L
<i>Leucocytes</i>	7500 /mm ³	4,0 - 10,0/mm ³
<i>Hémoglobine</i>	8,6 g/dl	12-16g/dl
<i>Réticulocytes</i>	92 380/mm ³	25 000 à 75 000/mm ³
<i>Phosphatases alcalines (PAL)</i>	134 UI/l	4-100 UI/l
<i>GGT</i>	259 UI/l	< 8 UI/L

Le 07 Janvier 2016, des biopsies cutanées inguinales et sous-mammaires ont été réalisées, ce qui a été pour Madame P. source de souffrance. Ces biopsies révèlent « un aspect histologique peu caractéristique, éventuellement compatible avec une toxidermie. Absence de décollement cutané sur les biopsies étudiées ».

L'état de la patiente s'améliora nettement sous 8 jours, après arrêt de l'Augmentin.

La patiente est alors autorisée à retourner à son domicile.

III. DISCUSSION MEDICO-LEGALE

Madame P. a été convoquée, interrogée et examinée. Son dossier médical et tous les documents relatifs au traitement par Augmentin et à ses suites ont été consultés.

L'histoire médicale de Madame P. comporte une période durant laquelle a été introduit Augmentin (30 Décembre 2015) puis ce traitement a été interrompu (06 Janvier 2016).

A. Données médicales à notre connaissance

1. Liste des documents communiqués

Le représentant légal de la victime a communiqué tous les documents médicaux relatifs à l'accident, en particulier :

- Ordonnances de prescription de Axeler, Diffu-K 600mg, Eliquis, Furosemide 40mg, Amiodarone 200mg, Lyrica 50mg, Zopiclone 7,5mg, Pantoprazole 40mg, Onytec 80 mg, Doliprane, Eductyl et Solupred 20mg en date du 21 Juillet 2015 ;
- Ordonnance de prescription d'Augmentin en date du 30 Décembre 2015 ;
- Certificat de la pharmacie attestant de la délivrance d'Augmentin le 30 Décembre 2015 à 16H30 après la sortie des urgences ;
- Compte-rendu de radiographie pulmonaire du 30 Décembre 2015 ;
- Compte-rendu d'hospitalisation du 06 Janvier 2016 au 15 Janvier 2016 en service de Dermatologie ;
- Compte-rendu de pharmacovigilance ;
- Attestation de contre-indication à vie de l'Augmentin ;
- Compte-rendu de consultation dermatologique et des biopsies.

2. Etude des antécédents

Selon les déclarations de Madame P. aucun antécédent médical, chirurgical ou traumatique en liaison avec cet accident n'est à signaler.

Au plan familial : Madame P. est âgée de 81 ans, vit à domicile avec son époux, sans aide.

Au plan professionnel : Madame P. a exercé la profession de commerçante pendant 40 ans.

Au plan des loisirs : Madame P. a une activité physique de marche nordique deux fois par semaine pendant une heure.

3. Analyse du dossier biologique

Lors de l'expertise, Madame P. a ramené son dossier biologique qui montre que les examens de laboratoires ont permis d'exclure d'autres diagnostics. Aucune des pathologies suivantes n'a été retrouvée : épidermolyse staphylococcique, dermatose bulleuse auto-immune, brûlure, qui sont des diagnostics différentiels.

4. Analyse du dossier dermatologique

Grâce au dossier d'hospitalisation qui nous a été transmis, les éléments suivants sont retenus :

- Pas de notion de prise antérieure d'Augmentin ;
- Pas d'autre introduction médicamenteuse entre le 30 Décembre 2015 et le 06 Janvier 2016.

5. Etat antérieur pouvant interférer

Aucun état antérieur susceptible d'interférer avec les faits, notamment aucune pathologie dermatologique.

B. Doléances

Pas de doléances de la patiente

C. Examen clinique

Lors de l'expertise, nous sommes en présence d'une femme âgée de 81 ans, dont l'état général est satisfaisant pesant 52 kg pour 160cm (Indice de Masse Corporelle IMC : 20,31 kg/m²). La coopération est normale. Il n'existe pas d'anxiété psychologique lors de l'examen.

L'examen clinique général n'appelle aucun commentaire, tant au plan cardiologique que pulmonaire : auscultation cardio-pulmonaire libre. Température : 37°C.

L'examen dermatologique montre :

- Anomalies cutanées sous mammaire droite : deux cicatrices pigmentaires mesurant respectivement 2 cm et 2,5 cm ;

- Aucune anomalie muqueuse.

D. **Discussion de l'imputabilité**

Madame P. était âgée de 80 ans au moment des faits, sans antécédent dermatologique particulier. Le 30 Décembre 2015, Madame P. s'est vue prescrire de l'Augmentin. A J6 elle a présenté une éruption maculo-papuleuse confluente en plaques prédominant sur le siège, avec aspect pseudo-cocardiforme de certaines lésions associée à une toux sèche bilatérale et des crépitant bilatéraux prédominant à droite. Le diagnostic de NET est retenu.

1. Critères chronologiques

On a la certitude par l'ordonnance du médecin et le certificat de la pharmacie que le traitement a été pris entre le 30 Décembre 2015 et le 06 Janvier 2016, soit une prescription attestée d'Augmentin pendant 8 jours entre 2015 et 2016.

2. Critères sémiologiques

La description histologique d'une atteinte dermatologique possiblement liée à une origine médicamenteuse comprend classiquement : nécrose associée à un infiltrat mononucléé modéré et absence de dépôt d'anticorps.

La description de la biopsie faite il y a un mois par le spécialiste de référence montre :

« Une nécrose épidermique associée à un infiltrat inflammatoire dermique à prédominance périvasculaire majoritairement lymphocytaire avec présence de polynucléaires éosinophiles »

E. Exposition des différents chefs de préjudice

L'expertise a eu lieu le 16 Novembre 2016, soit 11 mois après l'arrêt de l'Augmentin. La patiente est consolidée.

1. Préjudices patrimoniaux

i. Temporaires (avant consolidation)

-Dépenses de santé actuelles (DSA) en lien avec la NET : soins médicaux consécutifs à la prise d'Augmentin incluant les consultations dermatologiques, pommades anti-cicatrices ;

-Au titre des Frais divers (FD), période d'hospitalisation du 06 Janvier 2016 au 15 Janvier 2016 ;

-Perte de gains professionnels actuels (PGPA) : Néant.

ii. Permanents (après consolidation)

- Dépenses de santé futures (DSF) : Suivi dermatologique 1 fois par an ;

- Frais de logement adapté (FLA) : Néant ;

- Assistance par tierce personne (ATP) : Néant ;

- Incidence professionnelle (IP) : Néant.

2. Préjudices extrapatrimoniaux

i. Temporaires

- Déficit fonctionnel temporaire (DFT) partiel de classe IV à compter du 30 Décembre Janvier 2015 jusqu'au 06 janvier 2016 ;

- Déficit fonctionnel temporaire (DFT) total à compter du 06 Janvier 2015 jusqu'au 15 janvier 2016 (hospitalisation de la patiente) ;

- Souffrances Endurées (SE) : **3,5/7**, durant l'hospitalisation de 9 jours, Madame P. a souffert du regard de sa voisine de chambre, qui « n'arrêtait pas de la dévisager » du fait de son éruption, selon ses dires ;

- Préjudice esthétique temporaire (PET) : **1/7** dû à l'éruption maculo-papulaire généralisée ayant duré quelques jours.

ii. Permanents

- Déficit fonctionnel permanent (DFP) : Néant, il n'y a plus aucune séquelle fonctionnelle;

- Préjudice d'agrément (PA) : Néant ;

- Préjudice esthétique permanent (PEP) : **1/7**, cicatrices au niveau du tronc ;

- Préjudice d'établissement (PE) : Néant ;

- Préjudice sexuel (PS) : sans objet ;

-Frais futurs : consultation une fois par an avec un dermatologue.

F. **Conclusion**

L'examen de Madame P. en date du 16 Novembre 2016 a permis de consolider la patiente. Il existe un lien direct et certain entre la prise médicamenteuse et la pathologie survenue le 30 Décembre 2015.

IV. CALCUL DE L'IMPUTABILITE AVEC LA METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES

Chez cette patiente, on retrouve une atteinte cutanée définie par une éruption maculopapuleuse diffuse. Le diagnostic de NET ayant été retenu, il est intéressant de constituer son score de validation.

A. Imputabilité intrinsèque

1. *Critères chronologiques*

Concernant les critères chronologiques, 2 critères sont à analyser : le délai d'apparition des symptômes (ici de 5 jours) et leur évolution. Ici la notion de prise antérieure d'Augmentin n'est pas retrouvée. On peut considérer ici qu' Augmentin a été débuté dans un délai tout à fait compatible avec la survenue d'une éruption de type NET puisque le délai d'apparition des symptômes est généralement compris entre 1 et 21 jours suite à la prise médicamenteuse, le délai d'apparition sera considéré comme compatible, selon les recommandations de l'actualisation de la méthode française d'imputabilité.

Après 5 jours de traitement, la patiente a vu se développer une éruption cutanée généralisée associée à un décollement superficiel des grands plis et du haut du dos inférieur à 10%, ce qui conduisit à l'arrêt de l'Augmentin à J6. La patiente a été hospitalisée, ce qui a entraîné sa guérison sous 8 jours. Nous sommes dans le cadre d'une évolution suggestive de l'effet, c'est-à-dire d'une régression de la NET suite à l'arrêt de l'Augmentin. **Le score chronologique attribué a donc été C2.**

2. Critères sémiologiques

La sémiologie est ici peu évocatrice (douteuse) du rôle de l'Augmentin, et il ne semble par non plus exister de facteur favorisant bien validé du groupe NET et Augmentin au sein des cas de littérature (recherche effectuée le 12 avril 2016).

Il existe un large éventail de réactions cutanées pouvant entraîner l'apparition d'une éruption maculo-papuleuse diffuse. Néanmoins, un prélèvement cutané superficiel a permis d'éliminer le diagnostic d'épidermolyse staphylococcique et les biopsies cutanées réalisées ont permis d'exclure d'autres pathologies du même type.

Ainsi, **le score final d'imputabilité sémiologique se retrouve être S1.**

Ainsi, le recoupement de ces données nous permet d'obtenir un score d'imputabilité intrinsèque I1 (imputabilité douteuse).

B. Imputabilité extrinsèque

La recherche « Augmentin » and « Toxic epidermal necrolysis » effectuée le 12 avril 2016 dans le RCP du médicament permet de mettre en lumière de nombreux articles concernant la prise d'Augmentin et la NET. Ainsi le **score B3** a été choisi puisque cet effet est largement publié dans des ouvrages de référence.

CONCLUSION DES CAS PRATIQUES

Ces deux cas cliniques sont la preuve du rôle central de l'expertise, qui permettra par exemple au juge de déterminer les parts de responsabilités entre les différents acteurs intervenant au cours d'une prescription médicamenteuse.

CONCLUSION GENERALE

La fréquence des toxidermies médicamenteuses ne cesse de croître. Elles représentent une part importante de la iatrogénie médicamenteuse et sont aujourd'hui un problème fréquent pour les médecins. La variabilité des manifestations cliniques, la complexité des mécanismes physiopathologiques, la limitation et le manque de standardisation des procédures rendent le diagnostic et la prise en charge difficiles. Une évaluation approfondie des médicaments administrés au cours d'un épisode de toxidermie doit être systématiquement réalisée afin de limiter la survenue de récurrences, qui peuvent avoir des conséquences dramatiques pour le patient.

La réparation des dommages évolue et la tendance actuelle est de constituer des actions de groupe, en faveur d'une judiciarisation renforcée. Dans ce cadre, l'expertise médico-légale permet de traduire en données juridiques des informations relatives à un dommage corporel. Le pharmacien, avec ses connaissances sur les médicaments et son expérience, devrait avoir une place étendue dans l'évaluation des dommages corporels relatifs à des affections iatrogènes, à l'heure où la socialisation des risques dans le domaine de la santé est accrue³⁴.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Office National des Accidents médicaux (ONIAM). <http://www.oniam.fr/indemnisation-accidents-medicaux/oniam>, consulté le 03 Septembre 2016
- 2 Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:765-70
- 3 Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256:3358-63
- 4 Baune B, Kessler V, Patris S, Descamps V, Casalino E, Quenon JL, et al. Iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital : enquête un jour donné. *Presse Med*2003;32:683-8.
- 5 Prise en charge globale des toxidermies, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume, Issue, 2007; Pages 391-401 disponible sur http://allergo.lyon.inserm.fr/MEDICAMENTS/7-18_Prise_globale_toxidermies.pdf ; Consulté le 20 Décembre 2015
- 6 Thermes La Roche Posay. Structure de la peau. <http://www.thermeslarocheposay.fr/dermatoservice/la-structure-de-la-peau/>, consulté le 20 Décembre 2015
- 7 Serge Nataf. Le tissu conjonctif. <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-conjonctif--cours-n-2->, consulté le 22 Décembre 2015
- 8 Institut NeuroMyogène. Kératinocytes et Mélanocytes. <http://cgphimc.univ-lyon1.fr/spip.php?rubrique34>, consulté le 22 Décembre 2015.
- 9 Gauthier M. La pustulose exanthématique aiguë généralisée en pharmacovigilance, Th D Pharm, Toulouse; 2014.
- 10 Comprendre la peau. Sémiologie dermatologique. Lésions élémentaires dermatologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 132, Issue 11, Part 2, Novembre 2005, Pages 75-88.
- 11 Roujeau et al. Severe cutaneous Adverse Reactions to Drugs (SCARs) : Definitions, Diagnostic Criteria, Genetic Predisposition. *Dermatol Sinica*. 2009.
- 12 Nosbaum A. Les 7 principales toxidermies sévères et démarche diagnostique. http://allergo.lyon.inserm.fr/SAM_2011/AN_Allergie_medicaments.pdf, consulté le 21 Décembre 2015.
- 13 Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1197-204.

- 14 HAS. Protocole national de diagnostic et de soins, nécrolyse épidermique toxique (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald_31_lap_sjs_lyell_web.pdf, consulté le 15 Janvier 2016;
- 15 Leclair M.A., Maynard B., Saint-pierre C. Acute generalized exanthematous pustulosis with severe organ dysfunction. *Canadian Medical Association Journal*. Vol. 181, p.6-7.
- 16 Bounoua M, Valeyrie-Allanore L, Sekula P, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Évaluation prospective des séquelles de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique dans une cohorte européenne de 339 malades. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(7):S12.
- 17 Toxidermies, Cutaneous adverse drug reactions, *la revue de médecine interne* 36(2015) 256-270, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866314006596>, consulté le 16 Avril 2016.
- 18 Pitché P, Padonou, Kombate, Mouzou, Tchangai-walla. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Lomé (Togo). Evolutional and etiological profiles of 40 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:531-4.
- 19 Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Cutaneous Adverse Drug Reaction. *La revue de médecine interne*. 2015; 36:256–270
- 20 Roujeau J., Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272–85
- 21 Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann. Dermatol. Venereol*. 2010;137:703-8.
- 22 Shiohara T, Inaoka M., Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) : a reaction induced by a complex interplay among the herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergology International*. 2006;55:1-8.
- 23 Kardaun S.H., Sidoroff A., Valeyrie-Allanore L., Halevy S., Davidovici B.B., Mockenhaupt M., Roujeau J.C. (2007). Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *British Journal of Dermatology*. 156. 575-612
- 24 Descamps V., Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Revue du rhumatisme*.2014;81: 16-22.
- 25 Cacoub P, Musette P, Descamps V. The DRESS syndrome, a literature review, *The American Journal of Medicine*. 2011; 7:124.

- 26 Formulaire indemnisation des dommages corporels. http://www.avocat-perigueux-laboetie.fr/sites/avocat-perigueux-laboetie.fr/IMG/pdf/referentiel_ca_indemnisation.pdf, consulté le 11 Octobre 2016.
- 27 Bernard M. Imputabilité et état antérieur. <https://medecinelegale.wordpress.com/2010/11/01/imputabilite-et-etat-anterieur/>, consulté le 29 Avril 2016.
- 28 Bégau B. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie. 3^{ème} ed. Bordeaux : Arme-Pharmacovigilance Editions; 1998.
- 29 ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0), consulté le 10 Janvier 2016.
- 30 Bégau B., Evreux J, Jouglard J. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie*. 1985;40: 111-118.
- 31 Le Jeune C., Perrot S. Pharmacovigilance iatrogénie/imputabilité Service de Médecine interne et de thérapeutique. Faculté Paris Descartes. <http://d4descartes2012.free.fr/Module%2011/files/2011-M11-Pharmacovigilance.pdf>, consulté le 10 Novembre 2016.
- 32 Couratier-Bouis. La réparation du préjudice corporel. <http://www.legavox.fr/blog/maitre-couratier-bouis/reparation-prejudice-corporel-944.htm#.V9O2rZiLQ2w>, consulté le 09 Septembre 2016.
- 33 La nomenclature Dintilhac et la mission de droit commun 2009. http://www.aredoc.com/system/files/Mission%202014_int%C3%A9grale.pdf, consulté le 13 Novembre 2016
- 34 Béguin A. Brisard JC. Effets secondaires, le scandale Français. First Edition; 2016

PATTE Clémence

**Pathologies dermatologiques sévères et iatrogénie médicamenteuse : imputabilité
médico-légale et approche séquellaire**

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2017

Mots clés : toxidermie, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, pharmacovigilance, imputabilité, expertise médico-légale

RESUME : Les toxidermies, effets indésirables médicamenteux à expression cutanéomuqueuse, surviennent suite à l'administration d'un médicament par voie entérale, intraveineuse, sous cutanée ou intramusculaire. Le degré d'imputabilité d'un médicament dans la survenue de ces atteintes cutanées n'est pas facile à établir, car dans la majorité des cas plusieurs médicaments ont été administrés avant l'apparition de l'éruption, d'où l'intérêt des méthodes d'imputabilité. A l'heure où la socialisation des risques dans le domaine de la santé est accrue, le pharmacien, avec ses connaissances sur les médicaments et son expérience, devrait avoir une place étendue dans l'évaluation des dommages corporels relatifs à des affections iatrogènes.

JURY

Président :

Docteur Catherine Demailly

Membres :

Docteur Valérie Gras

Professeur Cécile Manaouil

Docteur Antoine Thieblin