

**MÉMOIRE**  
**DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE**  
**PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES**  
**COLLECTIVITÉS**

Soutenu devant le jury interrégional

Le 9 octobre 2017

Par SAVOUROUX Stéphane

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février 2012 tient lieu de :

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**DRESS SYNDROME OU SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE  
MEDICAMENTEUSE ASSOCIE AUX MACROLIDES : ANALYSE DE  
LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE ET DE LA  
LITTERATURE**

**Président :** M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie-CHU Nantes  
**Directeur de thèse :** Mme Gwenaëlle VEYRAC, Médecin Praticien Hospitalier-Pharmacologie Clinique-  
CHU Nantes  
**Membres du jury :** Mme Gwenola BURGOT, Professeur de Chimie Analytique-Pharmacie-CHU Rennes  
Mme Sylvie JACCARD, Pharmacien Praticien Hospitalier-Pharmacie à Usage  
Intérieure -CHU Nantes  
Mme Claire BERNIER, Médecin Praticien Hospitalier-Service de Dermatologie-  
CHU Nantes  
Mme Caroline JOYAU, Pharmacien Praticien Attaché-Pharmacologie Clinique-  
CHU Nantes

## **Remerciements**

### **A Monsieur le Professeur Alain PINEAU**

Pour l'honneur que vous me faites à présider ce jury et pour votre accueil toujours chaleureux, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

### **A Madame le Docteur Gwenaëlle VEYRAC**

Pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'avoir guidé lors de la réalisation de ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité, de votre patience pour les corrections même à la dernière minute et d'avoir partagé toute votre expertise sur le sujet. Je vous présente ma plus grande reconnaissance et toute ma gratitude.

### **A Madame le Professeur Gwenola BURGOT**

Pour avoir accepté de juger ce travail, c'est un honneur pour moi de vous compter parmi les membres de ce jury. Je vous en remercie chaleureusement.

### **A Madame le Docteur Claire BERNIER**

Pour avoir aidé à l'aboutissement de ce travail, accepté de le juger et avoir répondu aux questions de dernières minutes, je vous remercie sincèrement. Votre regard critique m'a permis de progresser.

### **A Madame le Docteur Caroline JOYAU**

Pour ton investissement dans ce travail jours et nuits, jusqu'à la dernière minute, ta disponibilité et ton soutien tout au long de cette année, je te remercie sincèrement.

### **A Madame le Docteur Sylvie JACCARD**

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de participer à ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

### **A Madame le Professeur Pascale JOLLIET**

Pour m'avoir accepté au sein de votre service. Cette année en pharmacovigilance m'a beaucoup apporté, les qualités professionnelles de votre équipe y ont fortement contribué.

### **A toute l'équipe du CRPV :**

Julien, pour tes remarques pertinentes, ta bonne humeur, et ton expertise en tableau. Etre poulain ça se mérite.

Anne-lise, merci pour tes conseils, ta disponibilité et pour nos échanges pédagogiques !

Caroline, il me faudrait une deuxième thèse pour te remercier de ton investissement et de ton soutien, sache que sans toi celle-ci n'aurait pas vu le jour. Merci ! Je suis désolé mais cette thèse va être imprimée un jeudi !

Ghislaine, pour ton aide, ta gentillesse et ta générosité (pas qu'en post-it). Profites bien de ta retraite, tu l'as amplement mérité.

### **A mes parents, Colette et Philippe**

Pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculqué, pour avoir toujours cru en moi et votre indéfectible soutien, même à distance, je vous ne remercierai jamais assez. (Eh oui ! mes études sont enfin finies).

**A Nicolas, mon frère et sa compagne Aurélie**, sans qui je n'aurai pas pu faire mon master, pour leur présence et leur aide. A Gabriel leur présent qui est aussi le mien et à « X » bientôt.

**A Greg**, ami infallible depuis 23 ans, toujours là dans les bons comme les mauvais moments, pour tout ce qu'on a partagé... et ça continue ! A Baptiste, Vincent et Binôme.

**A tous mes amis des bancs de la fac**, Alexis, mon binôme « humoristique » (même en amphi), Jenna, qui nous a subit (même en amphi), à Fred, Camille, et Alban, mon partenaire de révisions, qui ont rendus ces années inoubliables.

**Aux internes**, tous ceux que j'ai croisé durant ces années, Elodie (et ces chansons), Alban (bis), Nicolas, Valentin, Alexandre... liste non exhaustive ! Ainsi que les membres de la fédération française de babyfoot : Fabien et CHB.

**A Laura, ma moitié**, pour ton amour sans cesse renouvelé, ton soutien et ta compréhension permanente.

**A Anna**, notre plus beau présent.

## Tables des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>1</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>9</b>
<b>Liste des documents placés en annexe</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>I. Le DRESS Syndrome</b> .....	<b>14</b>
<b>A. Définition</b> .....	<b>14</b>
<b>B. Epidémiologie</b> .....	<b>14</b>
<b>C. Physiopathologie</b> .....	<b>14</b>
1. Médicaments imputables.....	14
2. Réactivation virale.....	15
3. Prédispositions génétiques.....	16
<b>D. Diagnostic</b> .....	<b>17</b>
1. Tableau clinique.....	17
2. Examens complémentaires.....	22
a) Examen anatomo-pathologique.....	22
b) Examen biologique.....	23
c) Tests cutanés.....	24
d) Test de transformation lymphocytaire.....	25
e) Critères diagnostiques :.....	26
<b>E. Diagnostic différentiel</b> .....	<b>28</b>
<b>F. Prise en charge et traitement</b> .....	<b>29</b>
<b>II. La famille des macrolides et apparentés</b> .....	<b>34</b>
<b>A. La classe des macrolides et des kétolides</b> .....	<b>34</b>
1. Généralités.....	34
2. Structure et classification.....	35

3. Pharmacologie .....	36
a) Pharmacodynamie des macrolides.....	36
b) Mécanismes de résistances acquises aux macrolides.....	37
c) Pharmacodynamie des kétolides.....	38
d) Pharmacocinétique.....	39
4. Spectre d'activité .....	40
5. Indications.....	40
6. Profil d'effets indésirables .....	42
7. Interactions médicamenteuses.....	44
<b>B. Les familles apparentés aux macrolides : les lincosamides et les synergistines.....</b>	<b>45</b>
1. Les lincosamides .....	45
a) Généralités.....	45
b) Pharmacologie .....	45
c) Spectre d'activité .....	47
d) Indications cliniques .....	47
e) Effets secondaires.....	48
f) Interactions médicamenteuses .....	49
2. Les synergistines .....	49
a) Structure .....	49
b) Pharmacologie .....	50
c) Spectre d'activité .....	53
d) Indications cliniques .....	53
e) Effets indésirables.....	53
f) Interactions médicamenteuses .....	54
<b>III. Le système de pharmacovigilance : .....</b>	<b>56</b>
<b>A. Histoire .....</b>	<b>56</b>
<b>B. Définition .....</b>	<b>57</b>
<b>C. Organisation du système de pharmacovigilance en France .....</b>	<b>58</b>
1. Echelon national .....	58
<b>Ses principaux rôles consistent en : .....</b>	<b>59</b>
2. Echelon régional.....	59
3. Echelon européen .....	61

4. Les professionnels de santé .....	62
5. Les patients et associations de patients .....	63
<b>D. Traitement des cas de pharmacovigilance.....</b>	<b>63</b>
1. Imputabilité intrinsèque .....	64
2. Imputabilité extrinsèque.....	64
<b>IV. Analyse descriptive des cas de DRESS syndrome associés aux macrolides et apparentés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et dans la littérature... 66</b>	
<b>A. Introduction .....</b>	<b>66</b>
<b>B. Objectif .....</b>	<b>66</b>
<b>C. Matériels et méthodes .....</b>	<b>67</b>
1. Schéma d'étude .....	67
2. Méthodologie de recherche dans la Base Nationale de Pharmacovigilance .....	67
a) Requêtes effectuées .....	67
b) Critères d'inclusion et d'exclusion.....	69
c) Données analysées .....	70
3. Méthodologie de recherche dans la littérature .....	71
a) Requêtes effectuées .....	71
b) Critères d'inclusion et critères d'exclusion.....	71
c) Données analysées .....	72
4. Analyse des données des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance et de la littérature.....	72
<b>D. Résultats .....</b>	<b>73</b>
1. Cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance.....	73
a) Les patients.....	75
b) Les macrolides et apparentés.....	77
c) Le syndrome DRESS .....	80
2. Cas de la littérature.....	90
a) Les patients.....	92
b) Les macrolides .....	93
c) Le syndrome DRESS .....	95
<b>E. Discussion .....</b>	<b>102</b>

1. Caractéristiques de l'étude .....	102
2. Limites de l'étude.....	112
3. Apports de l'étude .....	113
<b>V. Conclusion.....</b>	<b>114</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>115</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>126</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des médicaments provoquant le plus fréquemment des syndromes DRESS .....	15
Tableau 2 : Principales molécules avec un phénotype HLA associé à la survenue d'un syndrome DRESS.....	16
Tableau 3 : Localisation des atteintes systémiques au cours d'un syndrome DRESS selon les molécules .....	18
Tableau 4 :Les différents examens biologiques à réaliser au décours d'un syndrome DRESS .....	24
Tableau 5 : Synthèse des principaux critères diagnostiques existants selon les groupes d'étude pour le syndrome DRESS .....	28
Tableau 6 : Principales étiologies d'une éosinophilie .....	29
Tableau 7 : Synthèse de la prise en charge du syndrome DRESS.....	32
Tableau 8 : Liste des différents macrolides commercialisés en France .....	36
Tableau 9 : Caractéristiques des patients étudiés dans la BNPV .....	76
Tableau 10 : Résultats concernant la durée de traitement des cas de la BNPV .....	78
Tableau 11 : Répartition des cas où le macrolide ou apparenté est seul suspecté dans la survenue de DRESS.....	79
Tableau 12 : Médicaments co-suspectés dans la survenue du DRESS.....	79
Tableau 13 : Délai d'apparition pour les cas de la BNPV .....	81
Tableau 14 : Répartition des termes codés selon le dictionnaire MedDRA.....	82
Tableau 15 : Répartition du nombre de cas par rapport au score RegiSCAR par macrolide .....	84
Tableau 16 : Répartition du nombre de réactivation par macrolide .....	86
Tableau 17 : Stratification de la répartition des atteintes systémiques sur les macrolides .....	87
Tableau18 : répartition de la valeur des PNE pour les cas de la BNPV .....	87
Tableau 19 : Répartition des traitements symptomatiques utilisés pour les cas de la BNPV .....	88
Tableau 20 : Délai de régression pour les cas de la BNPV.....	88
Tableau 21 : Résultats des tests cutanés réalisés stratifiés sur les macrolides .....	90
Tableau 22 : Caractéristiques des patients pour les cas de la littérature scientifique .....	93
Tableau 23 : Répartition du nombre d'articles analysés dans la littérature scientifique par macrolide.....	93
Tableau 24 : Répartition des indications des cas de la littérature .....	94
Tableau 25 : Durée de traitement des cas de la littérature .....	94
Tableau 26 : Médicaments co-suspects pour les cas de la littérature .....	95
Tableau 27 : Délai d'apparition de l'effet indésirable pour les articles de la littérature scientifique .....	96

Tableau 28 : Stratification du score de RegiSCAR selon les différents macrolides pour les cas de la littérature .....	97
Tableau 29 : Stratification des atteintes systémiques selon les différents macrolides pour les articles de la littérature .....	98
Tableau 30 : Répartition de la valeur des PNE pour les de la littérature .....	99
Tableau 31 : Répartition des traitements symptomatiques pour les articles de la littérature....	100
Tableau 32 : Délai de régression de l'effet indésirable pour les articles de la littérature .....	100
Tableau 33 : Répartition du nombre de cas avec des co-traitements connus pour entrainer un DRESS.....	104
Tableau 34 : Délai d'apparition stratifié sur les cas sans médicaments co-suspects connus pour induire des syndromes DRESS .....	107

## Liste des figures

Figure 1 : Exanthème maculo-papuleux chez des patients atteints de syndrome DRESS .....	17
Figure 2 : Tissu cutané lésé suite à un syndrome DRESS induit par la phénytoïne.....	23
Figure 3 : Principe de détection de radioactivité intracellulaire .....	25
Figure 4 : Score diagnostique établi par RegiSCAR .....	27
Figure 5 : Structure des différents macrolides et kétolides .....	35
Figure 6 : Sites de fixation des macrolides .....	38
Figure 7 : Structure des lincosamides .....	45
Figure 8 : Structure chimique des différentes synergistines.....	50
Figure 9: Enfants atteints de phocomélie .....	56
Figure 10 : Répartition géographique des 31 CRPV sur le territoire métropolitain français .....	60
Figure 11 : Processus décisionnel lors d'une question de pharmacovigilance au niveau européen .....	62
Figure 12 : Résultats après application de la méthodologie pour les cas de la BNPV .....	74
Figure 13 : Stratification des années de notification des cas de la BNPV selon le codage .....	75
Figure 14 : Répartition des cas pour les macrolides .....	77
Figure 15 : Répartition des cas selon l'indication du macrolide .....	78
Figure 16 : Répartition de la gravité des cas .....	81
Figure 17 : Répartition des scores RegiSCAR pour les cas de la BNPV .....	84
Figure 18 : Répartition des différents virus faisant l'objet d'une réactivation virale pour les cas de la BNPV .....	85
Figure 19 : Répartition des atteintes systémiques pour les cas de la BNPV .....	86
Figure 20 : Répartition de l'évolution du syndrome DRESS pour les cas de la BNPV .....	89
Figure 21 : Résultats après utilisation de la méthodologie pour les cas de la littérature.....	91
Figure 22 : Classification des articles de la littérature selon l'année de publication.....	92
Figure 23 : Gravité du syndrome DRESS dans les articles de la littérature scientifique .....	96
Figure 24 : Répartition des scores RegiSCAR des cas de la littérature .....	97
Figure 25 : Répartition des atteintes systémiques pour les articles de la littérature .....	98
Figure 26 : Hypothèse physiopathologique du syndrome .....	105
Figure 27 : Répartition des organes atteints pour les cas avec un score RegiSCAR $\geq 4$ .....	108

## Liste des documents placés en annexe

Annexe 1 : Synopsis envoyé au CRPV en date 07/02/2016 .....	126
Annexe 2 : Score RegiSCAR détaillé .....	127
Annexe 3 : Cas analysés issus de la BNPV .....	129
Annexe 4 : Cas analysés issus de la littérature.....	138
Annexe 5 : Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs puissants du CYP4503A4 ...	139

## Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

ANCA : anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles

ANEM : myocardite aiguë nécrosante avec éosinophiles

ARN : acide ribonucléique

ARNr : acide ribonucléique ribosomal

ARS : agence régionale de santé

ASC : aire sous la courbe

BNPV : base nationale de pharmacovigilance

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CAP : centre antipoison

CMI : concentration minimale inhibitrice

CMV : cytomégalovirus

CNP : centre national de pharmacovigilance

CPH : centre de pharmacovigilance hospitalier

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

CSP : code de la santé publique

DIHS : drug induced hypersensitivity syndrome

DGS : direction générale de la santé

DPhM : direction de la pharmacie et du médicament

DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EBV : Epstein-Barr virus

ECBU : examen cytobactériologique des urines

ECG : électrocardiogramme

EGD : oesophago-gastro-duodéoscopie

EMA : agence européenne du médicament

Erm : erythromycin ribosome methylase

FAN : anticorps anti-nucléaires fluorescents

J-SCAR : japanese research committee on severe cutaneous adverse reaction

GA : autre situation médicalement grave

GD : gravité « décès »

GH : gravité « hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation »  
GI : gravité « invalidité ou incapacité permanente »  
GM : gravité « mise en jeu du pronostic vital »  
HHV: human herpes virus  
HLA: human leukocyte antigen  
HLT : high level term  
IFN : interféron  
IgIV : immunoglobulines humaines par voie intraveineuse  
IL : interleukine  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
LLT : lowest level term  
MeSH : medical subject headings  
OMS : organisation mondiale de la santé  
ORL : oto-rhino-laryngologique  
PAL : phosphatases alcalines  
PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée  
PNE : polynucléaires éosinophiles  
PRAC : comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance  
PT : preferred term  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
RegiSCAR: european registry of severe cutaneous adverse reaction  
RREVA : réseau régional de vigilance et d'appui  
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline  
SJS : syndrome de Stevens-Johnson  
SMQ : standardized MedDRA queries  
SOC : system organ class  
SRVA : structure régionale de vigilance et d'appui  
TNF : tumor necrosis factor  
TPO : thyroperoxydase  
TSH : thyroestimuline  
TTL : test de transformation lymphocytaire  
UE : union européenne  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

## INTRODUCTION

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou « drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms » (DRESS) est une toxidermie grave, potentiellement mortelle, associant des signes cliniques cutanés et systémiques. Les macrolides représentent une famille d'antibiotiques ancienne dont le chef de file est l'érythromycine découverte en 1951, on leur associe souvent les lincosamides et les streptogramines formant la classe des macrolides et apparentés. Cette classe d'antibiotiques était jusqu'en 2010 la deuxième prescrite après celles des  $\beta$ -lactamines.

Malgré le recul d'utilisation des antibiotiques appartenant à la classe des macrolides et apparentés, aucune étude dans la littérature scientifique n'évoque l'association entre ces médicaments et le syndrome DRESS, seulement des case report. Cette pathologie est mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de certaines molécules de la classe : l'azithromycine, la clarithromycine, la clindamycine (lincosamide) et la pristinamycine (streptogramine).

Cette étude a donc pour objectif d'analyser et de décrire les cas de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ainsi que les cas issus de la littérature scientifique de syndromes DRESS induits par les molécules appartenant à la famille des macrolides et apparentés.

# **I. Le DRESS Syndrome**

## **A. Définition**

Dès les années 1930, ce syndrome a été décrit suite à la prescription de phénytoïne dans la population pédiatrique (1). Ce n'est que dans les années 1990 que Bocquet *et al* (2) ont proposé le terme d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie afin de distinguer cette entité des autres toxidermies médicamenteuses sans éosinophilie. Un groupe de consensus japonais a par la suite proposé le terme de *drug induced hypersensitivity syndrome* (DIHS) (3).

## **B. Epidémiologie**

L'incidence du syndrome DRESS est entre 1/1000 et 1/10000 expositions médicamenteuses (4). Néanmoins elle peut varier selon le médicament et atteindre, par exemple, pour la lamotrigine jusqu'à 1/300 patients traités (5). Il est associé à un taux de mortalité estimé à 10% (6).

## **C. Physiopathologie**

La pathogénèse du syndrome DRESS n'est pas encore bien élucidée et fait l'objet de controverses. L'hypothèse actuelle étant qu'il serait la résultante d'une association entre une réaction d'hypersensibilité retardée et une réactivation virale. Une réaction d'hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T avec sécrétions des cytokines est en partie responsable du tableau clinique (7). Dans la phase précoce du syndrome DRESS, des taux plasmatiques élevés d'interleukine 5 (IL-5) sécrétée par les Lymphocytes T ont pu être mis en évidence, pouvant expliquer l'éosinophilie observée (8).

### **1. Médicaments imputables**

Les antiépileptiques aromatiques, notamment la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital ainsi que les sulfamides sont les médicaments les plus impliqués dans le syndrome DRESS (6,7,9). L'allopurinol est aussi souvent à l'origine de ce syndrome et une

certaine dose dépendance a été observée. En analogie à d'autres toxidermies sévères, la dose de 100 mg/j d'allopurinol semble rarement être suffisante pour déclencher un syndrome DRESS par rapport à la dose de 300 mg chez les sujets avec une fonction rénale conservée(10). Plus de 50 médicaments ont été associés à ce syndrome ; la liste des médicaments les plus fréquemment incriminés est présentée dans le tableau 1 (11).

**Tableau 1 : Liste des médicaments provoquant le plus fréquemment des syndromes DRESS (11)**

Classe des médicaments	Molécules
<b>Antiépileptiques</b>	carbamazépine, lamotrigine, phénobarbital, phénytoïne acide valproïque et zonisamide.
<b>Antibiotiques</b>	dapsone, sulfaméthoxazole, vancomycine, minocycline, lévofloxacine
<b>Antiviraux</b>	abacavir, névirapine
<b>AINS</b>	célécoxib, ibuprofène, aspirine
<b>Antihypertenseur</b>	captopril, amlodipine
<b>Biothérapies</b>	efalizumab
<b>Autres</b>	allopurinol, sulfasalazine, imatinib, olanzapine, ésoméprazole

## 2. Réactivation virale

Une étude prospective sur 40 cas a mis en évidence que 76% des patients présentaient une réactivation des virus du groupe herpès comme le virus Epstein-Barr (EBV), l'herpès virus 6 (HHV-6), ou l'herpès virus 7 (HHV-7) (12). La réactivation de l'HHV-6 semble être spécifique du syndrome DRESS, n'étant pas détectable dans d'autres formes sévères de toxidermie (13). Cette réactivation survient rapidement au cours du syndrome DRESS, typiquement 2-3 semaines après le début des symptômes. Les lymphocytes T CD8+ dirigés contre l'EBV, producteurs de Tumor Necrosis Factor (TNF)  $\alpha$  et d'interféron (IFN)  $\gamma$ , ont été mis en évidence dans le sang et certains tissus atteints (foie, poumon et peau). Le nombre de ces lymphocytes était d'autant plus élevé chez les patients que l'atteinte systémique était sévère (12).

Les facteurs permettant la réplication de l'EBV dans les lymphocytes B des patients atteints sont non seulement le médicament responsable, mais également d'autres molécules

auxquels le patient n'avait jamais été exposé et qui n'avaient pas de similarité structurale pouvant expliquer une réaction croisée (12). Ces résultats suggèrent que certains médicaments induisent la réactivation virale et la présentation des épitopes de l'EBV chez les sujets prédisposés même en l'absence d'une sensibilisation. Mardivirin *et al* ont également mis en évidence que des concentrations thérapeutiques de carbamazépine et de valproate de sodium induisent la réplication *in vitro* de HHV-6 (14). Une autre étude a permis également de montrer que le valproate de sodium, de par son inhibition de la désacétylase des histones, induit une augmentation de la réplication du cytomegalovirus (CMV) (15).

### 3. Prédispositions génétiques

Le système *Human Leukocyte Antigen* (HLA) joue un rôle majeur dans la réponse immunitaire et donc dans les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse, immédiates comme retardées, tel que le syndrome DRESS (16). Les gènes composant ce système sont nombreux et polymorphiques. Ceci explique en partie que l'incidence du syndrome DRESS soit plus importante dans les pays asiatiques et que le fait de présenter certains allèles du système HLA augmente le risque de présenter cet effet indésirable avec certains médicaments spécifiques (tableau 2) (10). Cette corrélation a abouti au développement de tests diagnostiques et à la modification de certains Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), comme c'est le cas par exemple avec l'abacavir, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse utilisé dans la prise en charge du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Avant l'instauration du traitement par abacavir, il est nécessaire de rechercher la présence de l'allèle HLA-B\*57:01 car sa présence contre-indique son utilisation (17).

**Tableau 2 : Principales molécules avec un phénotype HLA associé à la survenue d'un syndrome DRESS (16)**

Molécule	Allèle	Population
Abacavir	HLA-B*57:01	Population mixte
Allopurinol	HLA-B*58:01	Population asiatique
Carbamazépine	HLA-A*31:01	Population mixte
Sulfasalazine	HLA-B*13:01	Population chinoise

## D. Diagnostic

### 1. Tableau clinique

Les symptômes apparaissent souvent deux à six semaines après l'introduction du médicament responsable et plus rapidement en cas de réintroduction (4,6). Les médicaments pris pendant plus de trois mois avant le début des symptômes sont rarement impliqués. Un intervalle plus court a été décrit en particulier pour les quinolones qui déclencheraient un syndrome DRESS après 48 heures de traitement (18).

Le tableau clinique initial mime une infection virale avec une fièvre élevée, une polyadénopathie, un exanthème maculo-papuleux et souvent un œdème du visage. La manifestation cutanée la plus fréquente est une éruption érythémateuse maculeuse souvent prurigineuse qui évolue fréquemment vers une érythrodermie. D'autres types d'atteintes cutanées sont également décrits comme des lésions pustuleuses, un purpura et plus rarement des lésions vésiculo-bulleuses. L'atteinte des muqueuses peut être présente et touche principalement la cavité buccale sous forme de chéilite et le pharynx (6,7,9).



**Figure 1 : Exanthème maculo-papuleux chez des patients atteints de syndrome DRESS**

Différentes atteintes systémiques sont susceptibles de survenir au cours du syndrome DRESS, pouvant entraîner une défaillance multi-viscérale. Les plus fréquentes touchent le système lymphatique, les lignées hématologiques et la fonction hépatique, suivies par les

atteintes rénales, pulmonaires et cardiaques. Dans des cas graves et atypiques, un syndrome DRESS peut entraîner des atteintes neurologiques, digestives et endocriniennes. Bien que tous les médicaments puissent potentiellement toucher n'importe quel organe, il semblerait que certains médicaments aient une prédisposition à en cibler spécifiquement (tableau 3). (6,11)

**Tableau 3 : Localisation des atteintes systémiques au cours d'un syndrome DRESS selon les molécules(6,11)**

Molécule	Localisation des atteintes
Abacavir	Pulmonaire
Allopurinol	Rénale
Ampicilline	Cardiaque
Carbamazépine	Rénale
Dapsone	Hépatique et rénale
Minocycline	Hépatique, rénale et cardiaque
Phénytoïne	Hépatique

- Atteintes du système lymphatique :

Une lymphadénopathie est présente dans 75% des cas de syndrome DRESS (19). Les adénopathies sont supracentimétriques et touchent au moins 2 territoires.

- Atteintes hématologiques :

Une hyperleucocytose est fréquemment observée avec la présence de lymphocytes atypiques sur l'hémogramme. Elle est souvent précédée d'une leucopénie et/ou d'une lymphopénie. Dans 70% des cas, une hyperéosinophilie apparaît et elle est supérieure à 2 G/L dans 30 % des cas (20). Cette éosinophilie joue probablement un rôle dans les atteintes systémiques, les protéines contenues dans les granules éosinophiles étant toxiques pour les tissus(2). Parfois une thrombopénie et une anémie modérée sont observées (21). Un syndrome d'activation macrophagique est rarement associé au syndrome DRESS ; celui-ci survient dans les 2 semaines suivant l'éruption cutanée. Il se manifeste par une fièvre, un

ictère, une hépato-splénomégalie avec hémophagocytose, une leucopénie, une thrombopénie, une augmentation de la ferritine, des triglycérides. Le myélogramme objective une augmentation du nombre de macrophages hémophagocytaires (20).

- Atteintes hépatiques :

Une hépatite est souvent observée avec augmentation des transaminases hépatiques dans 70% des cas et quelquefois une augmentation des phosphatases alcalines (PAL) (22,23). Cette augmentation persiste en général plusieurs jours après l'arrêt du médicament incriminé, mais peut prendre quelques mois pour revenir totalement à la normale(6). Cette hépatite est le plus fréquemment anictérique, sans cholangite (3). Les atteintes aiguës sévères (transaminases > 10 fois la normale, insuffisance hépatique et ou coagulopathie, voire encéphalopathie) surviennent plus fréquemment chez la femme entre 20 et 40 ans et surtout avec la sulfasalazine (24). Les atteintes hépatiques peuvent devenir chroniques avec des périodes d'exacerbations des symptômes et des périodes de rémission (25). La réactivation virale d'HHV 6 est capable d'induire également des hépatites chroniques (26). Des hépatites fulminantes ont été décrites, pouvant entraîner une insuffisance hépatique aiguë, (2).Elles représentent la première cause de mortalité chez les patients présentant un syndrome DRESS. Une transplantation hépatique est le seul traitement dans cette situation.

- Atteintes rénales :

Onze pour cent des patients vont présenter une atteinte rénale (27) avec une incidence plus importante parmi les personnes âgées et les patients ayant une pathologie rénale sous-jacente (20). Les signes cliniques sont souvent absents, on retrouve à la bandelette urinaire une protéinurie et/ou une hématurie. Le bilan biologique objective l'atteinte rénale (20) : augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatique, diminution de la clairance de la créatinine. Il est possible d'observer des polynucléaires éosinophiles sur l'examen cytobactériologique des urines (ECBU) (20). Bien que l'atteinte soit souvent modérée et qu'elle se résolve à l'arrêt du médicament incriminé, des néphrites interstitielles sévères peuvent survenir et progresser vers une insuffisance rénale sévère. Ang *et al* (22) ont rapporté dans une série de patients que 4 d'entre eux ont présenté une insuffisance rénale sévère nécessitant la mise en place d'une hémodialyse temporairement (20).

- Atteintes pulmonaires :

Des complications pulmonaires ont été rapportées comme des altérations de la fonction pulmonaire, des pneumopathies interstitielles et pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë menaçant ainsi le pronostic vital. D'autres symptômes sont susceptibles d'apparaître tels que des dyspnées ou une toux sèche, sans lésion des poumons (20,23).

- Atteintes cardiaques :

Des myocardites d'issues potentiellement fatales peuvent survenir et persister plusieurs mois après l'arrêt du médicament incriminé et la normalisation des bilans biologiques (20).

Deux formes de myocardites ont été identifiées dans les syndromes DRESS :

- Une myocardite allergique. Elle est en général auto-résolutive et répond bien au traitement et est souvent associée à des changements sur l'électrocardiogramme (ECG) : décalage de l'onde T, tachycardie sinusale, anomalies de conduction. L'échocardiographie révèle, en général, une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire, et/ou une dysfonction systolique, voire une diminution de la perfusion péricardique (28).
- Une myocardite aiguë nécrosante avec éosinophiles (ANEM). Elle présente des signes cliniques communs à la première mais avec une sévérité plus importante, puisqu'elle est associée à une mortalité supérieure à 50 % et une médiane de survie de 3 à 4 jours. L'échocardiographie retrouve souvent une décompensation de la fonction systolique, un épaissement de la paroi ventriculaire, ainsi qu'un épanchement péricardique. Il est possible de poser le diagnostic avec une biopsie cardiaque, mais il s'agit d'une procédure invasive avec un risque de faux négatifs du fait de l'infiltration éosinophilique inégale (20,28).

- Atteintes neurologiques :

Des méningites et des encéphalopathies peuvent survenir, en général 2 à 4 semaines après l'apparition du syndrome DRESS et sont souvent liées à une réactivation du virus HHV-6. Le tableau clinique est représenté par des maux de tête, des crises d'épilepsie, un coma, des anomalies du langage, des myasthénies et des paralysies du nerf facial (20). L'imagerie par résonance magnétique met en évidence des lésions cérébrales bilatérales impliquant l'amygdale (29). Un cas de syndrome par sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique avec une encéphalopathie limbique a été rapporté durant un syndrome DRESS par Sakuma *et al* (30).

- Atteintes digestives :

Des gastroentérites et des déshydratations sont fréquemment décrites dans le syndrome DRESS. Des oesophago-gastro-duodénoscopies (EGD) peuvent être nécessaires pour la recherche d'anomalies occultes (20). Des ulcérations gastriques, aggravées par le CMV, allant jusqu'à l'hémorragie digestive surviennent chez certains patients. Ces ulcères sont visibles en fibroscopie et nécessitent une prise en charge chirurgicale immédiate, en cas de saignement artériel (31). Des colites, des pancréatites et des entéropathies chroniques ont également été décrites (20).

- Atteintes endocriniennes :

Ce type d'atteinte est rarement présent dans les phases aiguës du syndrome DRESS mais apparaît souvent comme séquelle à long terme (hyper ou hypothyroïdisme). La thyroïde est la glande la plus fréquemment touchée avec des thyroïdites et des syndromes euthyroïdiens. C'est pourquoi, il est important de surveiller la thyroïdostimuline (TSH) et la T4 libre durant un syndrome DRESS(20). Ang *et al* (22) ont observé également dans une série de patients, un cas d'augmentation isolée de la T4 libre et un cas de diminution isolée de la TSH. Des maladies auto-immunes, comme la maladie de Basedow ou la thyroïdite d'Hashimoto, peuvent survenir 2 à 4 mois après l'arrêt du médicament responsable ; des cas graves de thyrotoxicoses ont également été décrits. Les anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) et anti-thyroglobuline sont détectables de 3 mois à un an après la régression du syndrome DRESS.

La fonction thyroïdienne doit donc être surveillée pendant 2 ans après la résolution du syndrome (32).

Le pancréas est un organe qui peut également être atteint avec des pancréatites ainsi que des diabètes de type 1. Ce diabète est caractérisé par un déclenchement brutal sans la présence d'auto-anticorps, et survient entre 3 semaines et 10 mois après l'apparition des symptômes (33,34). Ce diabète se développe usuellement pendant la corticothérapie dans la prise en charge du syndrome DRESS. Les symptômes incluent des vomissements, des douleurs épigastriques intenses. La biologie retrouve une hyperglycémie, une hyperosmolarité, une acido-cétose. En cas de pancréatite, la biologie montre une lipasémie et une amylasémie augmentées (19).

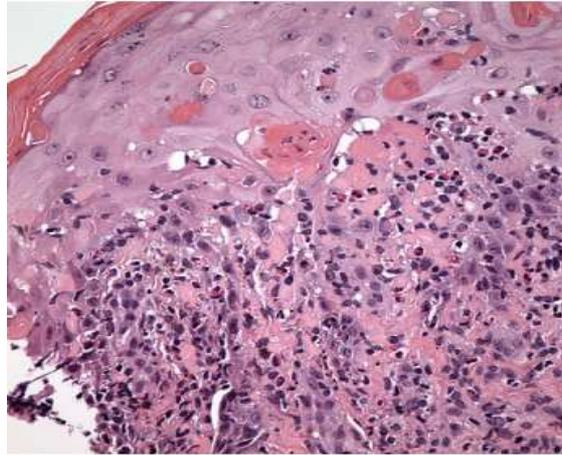
## 2. Examens complémentaires

### a) Examen anatomo-pathologique

Bien qu'elle ne soit pas spécifique, une biopsie cutanée est nécessaire. Elle permet d'orienter le diagnostic et d'éliminer certains diagnostics différentiels. Ce qui est observé dépend de la période à laquelle la biopsie est réalisée (32). Le plus fréquemment, un infiltrat lymphocytaire périvasculaire dense au niveau du derme papillaire est constaté, avec la présence d'une extravasation d'érythrocytes et de polynucléaires éosinophiles ainsi que d'un œdème dermique (6). Cet infiltrat est en général plus dense que dans les autres toxidermies médicamenteuses (35). Des lymphocytes atypiques peuvent être visibles et former un infiltrat lichénoïdes avec un épidermotropisme, mimant ainsi un mycosis fongoïde (36). Un phénotypage cutané des lymphocytes met en évidence une prédominance de Lymphocytes T CD8+ (37). Dans certains cas, des granulomes sont observés au niveau du derme superficiel (24).

L'examen histopathologique des organes atteints porte moins d'intérêt dans le syndrome DRESS, car il est peu spécifique. Un infiltrat éosinophilique est souvent observé quel que soit l'organe atteint. Une biopsie d'un ganglion lymphatique peut révéler 2 situations : une hyperplasie lymphoïde bénigne avec l'architecture du ganglion conservé (38) ou un pseudo-lymphome avec une perturbation de la structure nodulaire par un infiltrat polymorphe (2)

(polynucléaires éosinophiles, cellules plasmatisques, histiocytes avec des zones de nécroses) (figure 2).



**Figure 2 : Tissu cutané lésé suite à un syndrome DRESS induit par la phénytoïne (2)**

#### b) Examen biologique

Les examens biologiques sont une part importante du diagnostic de syndrome DRESS du fait des atteintes systémiques potentiellement sévères. Le tableau 4 reprend l'ensemble des examens biologiques à réaliser au décours de la pathologie en fonction des différentes phases. Les examens virologiques sont importants car les réactivations virales sont fréquentes ; la présence du virus HHV-6 fait d'ailleurs partie des critères diagnostiques au Japon selon les critères du Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction (J-SCAR) et semblerait être un critère pronostique (39).

**Tableau 4 :Les différents examens biologiques à réaliser au décours d'un syndrome DRESS (4,6,9)**

Phase	Examens	
Bilan initial	Hématologique	NFS, plaquettes, frottis sanguins.
	Hépatique	ASAT, ALAT, bilirubine, $\gamma$ -GT, PAL,
	Rénale	Créatininémie, clairance de la créatinine, bandelette urinaire (et selon résultat protéinurie des 24 heures, cytologie urinaire avec recherche éosinophilurie)
	Virologique et bactériologique	PCR quantitative HHV-6, HHV-7, EBV, CMV, hémocultures.
	Autres	FAN, ionogrammes sanguin et urinaire, CPK, troponinémie, LDH, ferritinémie, triglycéridémie, calcémie, procalcitoninémie, glycémie, TP, TCA, lipasémie, électrophorèse des protéines (éventuelle hypogammaglobulinémie),
Suivi (2 fois par semaine)	NFS, plaquettes, ASAT, ALAT, créatininémie, LDH, suivi des examens anormaux initialement et orientés en fonction de l'examen clinique	
Poussée évolutive	PCR quantitative HHV-6, HHV-7, EBV, CMV NFS plaquettes, ASAT, ALAT, PAL, créatininémie, LDH, ferritinémie, triglycéridémie	

### c) Tests cutanés

Le patch-test consiste en la dilution de la molécule suspectée, puis celle-ci est appliquée sous forme de patch sur la peau. La réaction locale provoquée par l'application est observée(40). Des réactions positives confirment la présence d'une réaction inflammatoire localisée basée sur l'activation de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de la molécule testée et du processus inflammatoire qui en résulte (41). Sa sensibilité et sa spécificité demeurent inconnues (absence de standard). De plus, le type de médicament testé, le solvant de dilution, la concentration du médicament et le temps d'exposition influencent l'interprétation de ce genre de test. Afin d'avoir un résultat optimal Elzagallai *et al* (41) recommandent de l'effectuer 2 à 6 mois après la résolution des symptômes. Il apparaît également comme étant plus fiable avec les anti-épileptiques comme la carbamazépine et la phénytoïne. Un résultat positif permet d'incriminer la molécule testée cependant un résultat négatif ne permet pas d'exclure la suspicion de la molécule en question.

#### d) Test de transformation lymphocytaire

Ce test peut être pertinent pour aider à déterminer le médicament en cause dans un syndrome DRESS, malheureusement, il reste du domaine de la recherche et donc très peu utilisés en routine. Il explore les voies immunologiques impliquées dans les réactions d'hypersensibilité retardée. Il s'agit d'un test *in vitro* dont le principe se base sur la sensibilisation de lymphocytes T mémoires par un antigène, induisant ainsi leur transformation en lymphoblastes et leur prolifération lors d'une nouvelle exposition à cet antigène (42). Au cours de cette transformation, les lymphocytes activent de nombreux mécanismes cellulaires dont une synthèse accrue d'acide désoxyribonucléique (ADN) et donc d'acide ribonucléique (ARN). Grâce à un marqueur radioactif, la  $^3\text{H}$ -thymidine, base nucléotidique qui s'incorpore dans l'ADN, il est possible de mesurer la réplication de cet ADN (43,44) (figure 3).

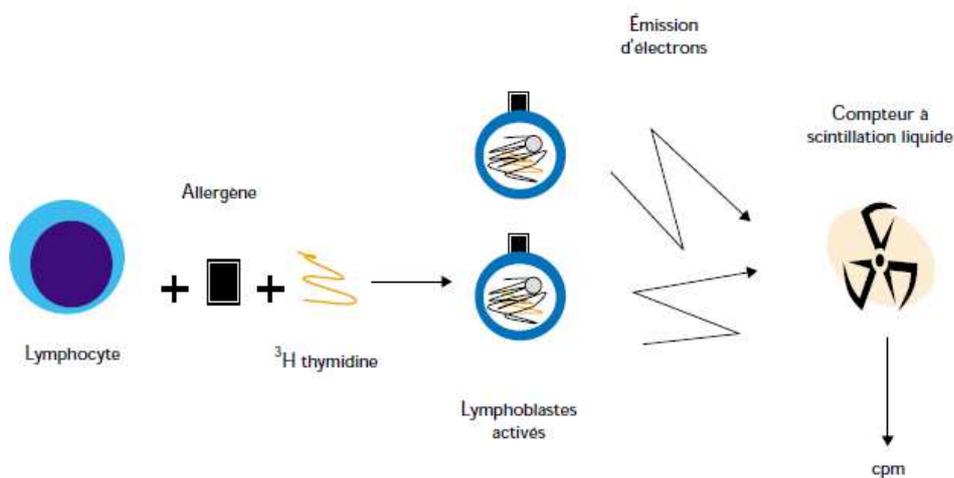


Figure 3 : Principe de détection de radioactivité intracellulaire (45)

Ce test s'effectuant *in vitro* après prélèvement (sang, liquide broncho-alvéolaire, culture cellulaire), a l'avantage d'être moins dangereux pour le patient que d'autres tests allergologiques comme les tests cutanés. Il permet également de déterminer simultanément la réponse lymphocytaire à plusieurs médicaments. Cette technique possède une sensibilité de 60 à 70% et une spécificité d'au moins 85%, ce qui lui confère une meilleure valeur diagnostique que les tests cutanés pour déterminer les médicaments incriminés dans les réactions d'hypersensibilités retardées (46).

Les inconvénients vont être que les résultats vont dépendre du moment où a été réalisé ce test en regard de la chronologie de la réaction cutanée. Par exemple Kano *et al* (42) ont démontré que le test de transformation lymphocytaire (TTL) donnait de nombreux faux négatifs lors de la phase aigüe du syndrome DRESS, c'est-à-dire 2 à 3 semaines après la survenue du syndrome. C'est pourquoi il est recommandé d'effectuer ce test 5 à 8 semaines après l'apparition des symptômes afin d'obtenir la meilleure sensibilité possible (47). Une des autres limites de ce test va être sa difficulté de réalisation, de par son coût, la nécessité d'utiliser des équipements complexes, et d'avoir du personnel hautement qualifiés en pharmacologie et immunologie pour interpréter les résultats du test. De plus, du fait d'une sensibilité limitée, un TTL négatif ne permet pas d'exclure une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse (47).

e) Critères diagnostiques :

Du fait de l'absence de tests spécifiques fiables pour le diagnostic du syndrome DRESS, il est important pour les cliniciens d'exclure les autres pathologies éventuelles (infections, néoplasies, maladies auto-immune). L'équipe de Bocquet *et al* (2) ont été les premiers à proposer en 1996 un score diagnostique composé de différents critères cliniques et biologiques : une éruption cutanée, des perturbations biologiques (éosinophilie > 1,5 G/L et la présence de lymphocytes atypiques), ainsi que des manifestations systémiques. La présence d'au moins 3 critères était requise pour affirmer le diagnostic de syndrome DRESS (tableau 5).

Par la suite le groupe d'étude de l'European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction (RegiSCAR) a affiné les critères diagnostiques établis par Bocquet *et al*, incluant au total 7 critères. Les 3 premiers critères nécessaires pour poser le diagnostic sont une éruption cutanée, la suspicion d'une origine médicamenteuse et une hospitalisation. Le patient doit également présenter 3 des 4 critères systémiques suivants : une fièvre >38,5°C, une lymphadénopathie impliquant au moins 2 sites, un organe atteint (foie, rein, poumons, cœur, pancréas ou autre) et des perturbations du bilan biologique comme une éosinophilie, une thrombopénie ou la présence de lymphocytes activés (figure 4) (33).

Score	-1	0	1	2	MAX	MIN
Fever $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	No / U	Yes			-1	0
Enlarged lymph nodes		No / U	Yes		0	1
Eosinophilia: Eosinophils	No / U		0.7-1.499 x $10^9\text{L}^{-1}$	$\geq 1.5$ x $10^9\text{L}^{-1}$	0	2
Eosinophils, IF leucocytes $< 4.0 \times 10^9\text{L}^{-1}$			10%-19,9%	$\geq 20\%$		
Atypical lymphocytes		No / U	Yes		0	1
Skin Involvement:					-2	2
Skin rash extent (% body surface area)		No / U	>50%			
Skin rash suggesting DRESS	No	U	Yes			
Biopsy suggesting DRESS	No	No / U				
Organ involvement*:					0	2
Liver		No / U	Yes			
Kidney		No / U	Yes			
Muscle / heart		No / U	Yes			
Pancreas		No / U	Yes			
Other organs		No / U	Yes			
Resolution $\geq 15$ days	No / U	Yes			-1	0
Evaluation of other potential causes:						
Antinuclear antibody (FAN)						
Blood culture						
Serology HAV / HBV / HCV						
Chlamydia / Mycoplasma						
*If none positive and $\geq 3$ of above negative			Yes		0	1
Total score					-4	9

Figure 4 : Score diagnostique établi par RegiSCAR (33)

Plus le score obtenu sera haut, plus la suspicion de syndrome DRESS sera importante :

- Score  $< 2$  : DRESS incertain
- Score = 2-3 : DRESS possible
- Score = 4-5 : DRESS probable
- Score  $> 5$  : DRESS certain
- 

Plus récemment d'autres groupes d'études ont proposé d'autres critères diagnostiques. Ainsi le J-SCAR (39) inclut dans ses critères diagnostiques la réactivation du virus HHV-6 comme facteur favorisant la survenue du syndrome DRESS. Sept critères sont inscrits dans le tableau 5 ; leur présence en totalité confirme le diagnostic de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse typique, et atypique si seulement 5 de ces 7 critères sont réunis (39).

**Tableau 5 : Synthèse des principaux critères diagnostiques existants selon les groupes d'étude pour le syndrome DRESS (47)**

Bocquet et al	RegiSCAR	J-SCAR
Eruption cutanée	Eruption cutanée aiguë	Rash maculopapuleux apparu au moins 3 semaines après l'introduction du médicament suspecté
	Réaction imputable à un médicament Fièvre > 38,5°C Hospitalisation	Prolongation des symptômes après l'arrêt du médicament incriminé Fièvre > 38°C
Ganglions lymphatiques > 2cm de diamètre	Gonflement des ganglions lymphatiques impliquant plus de 2 sites	Lymphadénopathie
Anomalies hématologiques : - Polynucléaires éosinophiles > 1,5 G/L - Présence de lymphocytes atypiques	Anomalies du bilan biologiques : - Lymphopénie ou hyperlymphocytose (lymphocytes atypiques) - Eosinophilie - Thrombopénie	Perturbation des leucocytes : - Hyperleucocytose (> 11G/L) - Présence de lymphocytes atypiques > 5% Eosinophilie (> 1,5 G/L)
Atteinte systémique : Augmentation des transaminases hépatiques > à 2 fois la normale Néphrite interstitielle Pneumonie interstitielle	Atteinte d'au moins un organe	Atteinte hépatique (augmentation des transaminases > 100 UI/L) ou d'un autre organe.
		Réactivation du virus HHV-6

## E. Diagnostic différentiel

En présence d'une éosinophilie, d'autres causes doivent également être recherchées (figure 5) (54).

Le diagnostic différentiel du syndrome DRESS est très varié. Il peut mimer une infection virale aiguë comme la primo-infection du VIH, CMV, EBV, HHV-6 et des hépatites A et B(2,33,38). Des éruptions cutanées associées à une éosinophilie et une atteinte systémique évoquent des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires

neutrophiles (ANCA) comme la maladie de Wegener et le syndrome de Churg-Strauss (48,49). Le lupus érythémateux avec atteinte cutanée ou une maladie de Stills ont également à considérer(32,50). En présence d'adénopathies, le diagnostic d'un lymphome peut être évoqué et une biopsie est souvent nécessaire.

Les autres toxidermies sévères telle qu'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou le syndrome de Lyell, ou une érythrodermie ont souvent un intervalle plus court entre l'introduction du traitement et l'apparition des symptômes. D'autre part, l'éosinophilie, les lymphocytes atypiques et l'atteinte hépatique sont plus souvent présents chez les patients atteints de syndrome DRESS(51–53). En présence d'une éosinophilie, d'autres causes pouvant en être à l'origine doivent également être recherchées (figure 5) (54).

Degrés d'éosinophilie sanguine	Causes principales	Causes rares
Léger (éosinophiles 0,6-1,5 G/l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhinite allergique</li> <li>• Asthme</li> <li>• Dermatite atopique</li> <li>• Hypersensibilité médicamenteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladies inflammatoires systémiques</li> <li>• Néoplasies</li> <li>• Pneumopathies professionnelles</li> <li>• Helminthes</li> </ul>
Modéré (éosinophiles 1,5-5 G/l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthme</li> <li>• Hypersensibilité médicamenteuse</li> <li>• Helminthes</li> <li>• Syndrome pulmonaire éosinophilique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladies inflammatoires systémiques</li> <li>• Syndrome hyperéosinophilique idiopathique</li> <li>• Néoplasies</li> </ul>
Sévère (éosinophiles >5 G/l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome hyperéosinophilique idiopathique</li> <li>• Helminthes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité médicamenteuse</li> <li>• Néoplasies</li> </ul>

**Tableau 6 : Principales étiologies d'une éosinophilie (54)**

## **F. Prise en charge et traitement**

La prise en charge du syndrome DRESS commence par l'identification et l'éviction du ou des médicaments potentiellement responsable(s) le plus tôt possible, car un retard de prise en charge est associé à un taux de survie plus faible (38).

La recherche doit s'orienter vers les médicaments dont l'introduction remonte généralement entre 2-3 semaines et 3 mois avant l'apparition des symptômes, cependant en cas de réintroduction du médicament le délai peut-être plus court. Les premiers signes cliniques qui se manifestent étant en général une fièvre accompagnée d'une pharyngite, il y a un risque que les médicaments introduits dans cette période comme par exemple l'amoxicilline (ou d'autres  $\beta$ -lactamines) soient incriminés à tort.

En effet, dans ce genre de cas, il est important avant d'imputer un syndrome DRESS aux  $\beta$ -lactamines, qui serait d'apparition plus courte par réintroduction de l'antibiotique, de rechercher parmi les autres médicaments pris dans les dernières semaines d'autant plus s'il y en a qui sont connus pour provoquer des syndromes DRESS (tableau 1). Le syndrome DRESS, de par la gravité de ses atteintes systémiques, peut entraîner une défaillance multi-viscérale et mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Dans certains cas, aucun traitement n'est nécessaire mais pour la majorité un traitement symptomatique va être mis en place afin de stabiliser l'état du patient, notamment des antipyrétiques et des corticoïdes par voie topique (dermocorticoïdes) pour traiter les signes cutanés mais également par voie systémique. Cette corticothérapie systémique est un traitement recommandé et largement utilisé dans tous cas de syndrome DRESS bien qu'à ce jour aucun essai clinique contrôlé n'ait été réalisé. Elle permet une bonne amélioration des symptômes clinico-biologiques dans les jours qui suivent l'initiation du traitement. La posologie usuelle recommandée est de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone *per os*.

Afin d'éviter d'éventuelles rechutes, il est important de poursuivre ce traitement pendant 3 à 6 mois et de surveiller les paramètres biologiques. Une corticothérapie par voie intraveineuse est envisageable, lorsque les atteintes viscérales sont importantes ou lorsque la corticothérapie par voie orale ne permet pas d'améliorer les signes cliniques ; c'est la méthylprednisolone qui est utilisée dans ce contexte le plus fréquemment, à une posologie de 30 mg/kg/j pendant environ 3 jours. Cependant il est à noter qu'un traitement par corticoïdes est susceptible d'entraîner une réactivation virale, notamment d'HHV-6 et du CMV, et peut être associé à un syndrome DRESS dit « corticoïdes dépendant ».

L'utilisation des immunoglobulines humaines par voie intraveineuse (IgIV) est controversée. En théorie, elles pourraient être efficaces dans le traitement des syndromes DRESS car elles

restaurent les concentrations en immunoglobulines dans le plasma, permettent de lutter contre les réactivations virales et possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Dans certains cas, elles ont permis une résolution des symptômes après 2 jours d'administration, mais une série rétrospective récente sur 6 patients a montré que dans 5 cas sur 6 l'administration d'IgIV a été délétère pour le patient sans améliorer les symptômes du syndrome DRESS.

En 2010, la Société Française de Dermatologie a émis un consensus concernant la prise en charge des syndromes DRESS. Un algorithme décisionnel de traitement se basant sur la sévérité des atteints viscérales a été proposé (55) :

- Arrêt du ou des médicaments imputables
- Absence de signes de gravité : dermocorticoïdes (fort ou très fort), émoullients, anti-histaminiques de type 1
- Présence de signes de gravité (transaminases > 5 fois la normale, insuffisance rénale organique, pneumopathie, hémophagocytose, atteinte cardiaque, etc..) : corticothérapie générale à 1 mg/kg par jour en équivalent prednisone, à évaluer dans le contexte de chaque patient en lien avec les différents spécialistes d'organes.
- Signes de mise en jeu du pronostic vital (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire) : corticothérapie générale associée à des IgIV à la dose de 2 g/kg par cure à répartir sur cinq jours. Ces IgIV ne doivent jamais être proposées sans corticothérapie générale associée. Les traitements seront en lien avec les différents spécialistes d'organes.
- Présence de signes de gravité avec confirmation d'une réactivation virale majeure : associer corticothérapie générale et antiviraux (ganciclovir) et/ou IgIV. Mise en place d'une surveillance rapprochée car ces patients ont un plus grand risque de développer des formes sévères de syndrome DRESS avec des poussées évolutives.

Il est à noter que cet algorithme est une recommandation d'experts et qu'il n'a fait l'objet d'aucune étude prospective, il est à adapter à chaque patient selon la gravité des signes présentés. De plus, dans la prise en charge des formes sévères, il est primordial d'instaurer un traitement médical spécifique de l'organe atteint et de support afin de prévenir les

défaillances viscérales. Husain *et al* (47) ont effectué une synthèse de la prise en charge des syndromes DRESS avec une différenciation selon l'organe atteint (figure 5).

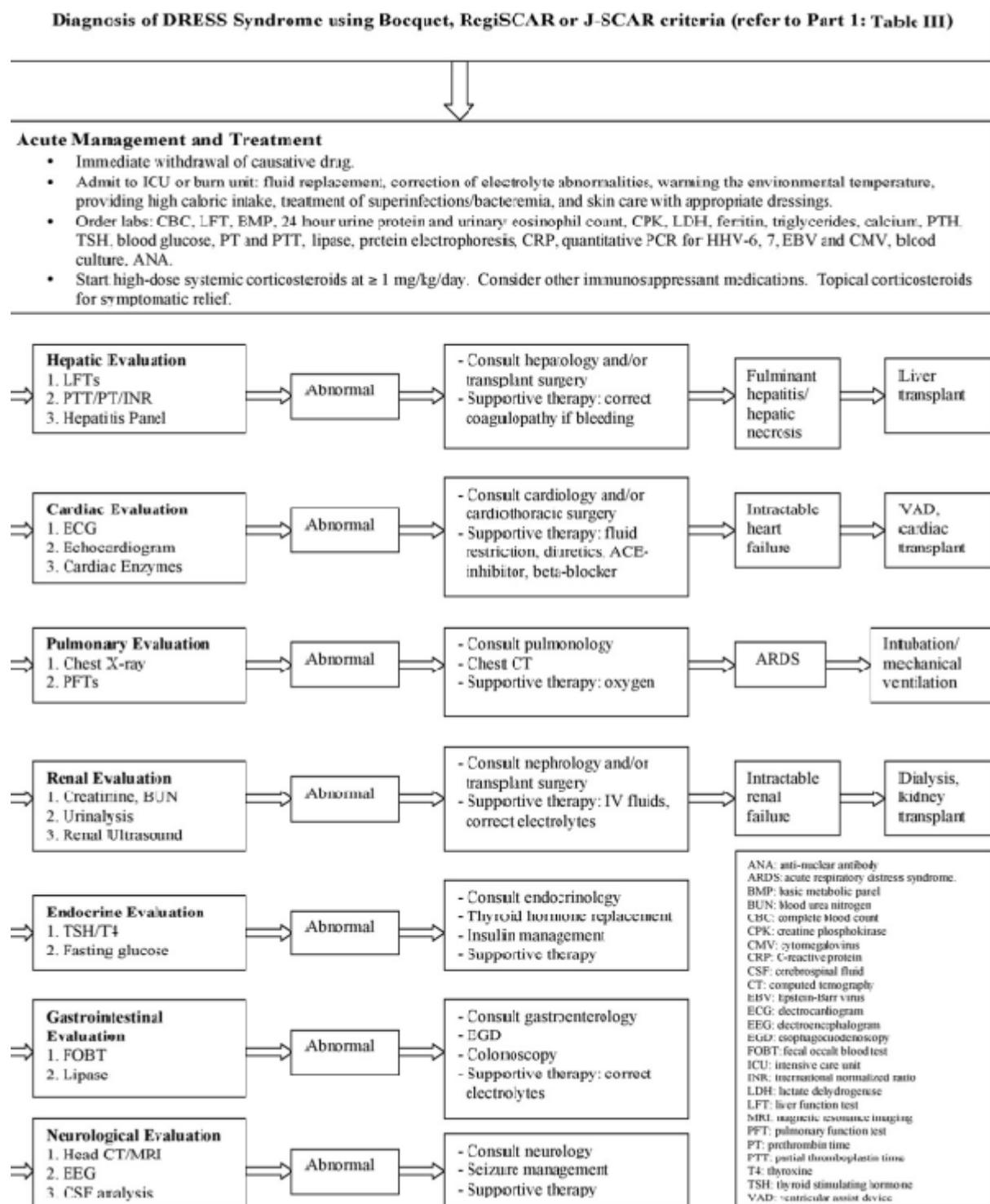


Tableau 7 : Synthèse de la prise en charge du syndrome DRESS (47)

Les syndromes DRESS sont des pathologies qui nécessitent une surveillance longue avec des examens biologiques deux fois par semaine jusqu'à un mois après la normalisation des signes cliniques et biologiques, puis la fréquence est à adapter en fonction de l'évolution. Le pronostic est plus réservé chez les personnes âgées. Des poussées évolutives à distance ne sont pas rares et ce même lorsqu'aucune nouvelle prise médicamenteuse n'est survenue. Elles surviennent en général au moment de la décroissance de posologie des corticoïdes. Il est donc important de réaliser cette décroissance de manière progressive. De même, des pathologies auto-immunes peuvent survenir à distance comme par exemple des diabètes, des lupus ou des dysthyroïdies.

Une consultation d'allergologie est nécessaire à distance pour essayer de préciser les molécules imputables. Une carte d'allergique est remise au patient contre indiquant définitivement la reprise des molécules imputables et des molécules pouvant entraîner des réactions croisées.

## II. La famille des macrolides et apparentés

### A. La classe des macrolides et des kétolides

#### 1. Généralités

C'est en 1952 que l'érythromycine, le premier antibiotique et chef de file de la classe des macrolides, a été découverte. Elle a été obtenue par fermentation d'une bactérie : *Saccharopolyspora erythraea* (*Streptomyces erythreus*). La découverte de cette classe a été un avancement majeur pour l'antibiothérapie puisqu'elle constitue une alternative thérapeutique aux pénicillines pour le traitement des infections à bactéries cocci Gram +(56).

Les autres macrolides sont répertoriés en deux groupes selon le procédé d'obtention :

- macrolides dits « naturels » obtenus de manière similaire à l'érythromycine par fermentation d'autres souches de bactéries du genre *Streptomyces*. C'est le cas de la josamycine (*Streptomyces narbosensis var josamicetus*), spiramycine (*Streptomyces ambofaciens*) et la midecamycine (*Streptomyces mycarofaciens*).
- macrolides dits « hémisynthétiques » ou néomacrolides obtenus par modification chimique rationnelle de l'érythromycine, dans le but d'améliorer la stabilité de la molécule. C'est le cas de la roxithromycine, la dirithromycine, la clarithromycine, la télithromycine, l'azithromycine.

C'est l'émergence des résistances des pneumocoques à l'érythromycine et autres macrolides qui ont mené à la synthèse des kétolides, notamment suite à l'observation d'une molécule naturelle dépourvue d'un sucre, le cladinose (déoxy-héxose), la narbomycine. Celle-ci conserve une activité bactérienne faible sur les souches résistantes aux autres macrolides. Le rationnel a donc été de renforcer cette activité par l'ajout d'une chaîne latérale, comme c'est le cas pour la télithromycine (figure 7).

Aujourd'hui la classe des macrolides regroupe 8 molécules commercialisées en France (57).

## 2. Structure et classification

Les macrolides à activité antibactérienne présentent une structure chimique commune constituée d'un macrocycle lactonique de 14, 15 ou 16 atomes. Ce cycle est toujours substitué par un sucre aminé (désosamine) et par un sucre neutre de type cladinose, sauf dans les kétolides où il s'agit d'un disaccharide (figure 7). Ce sont des hétérosides lipophiles de poids moléculaire élevé avec un caractère basique faible du fait de la présence d'oses diméthylaminé.

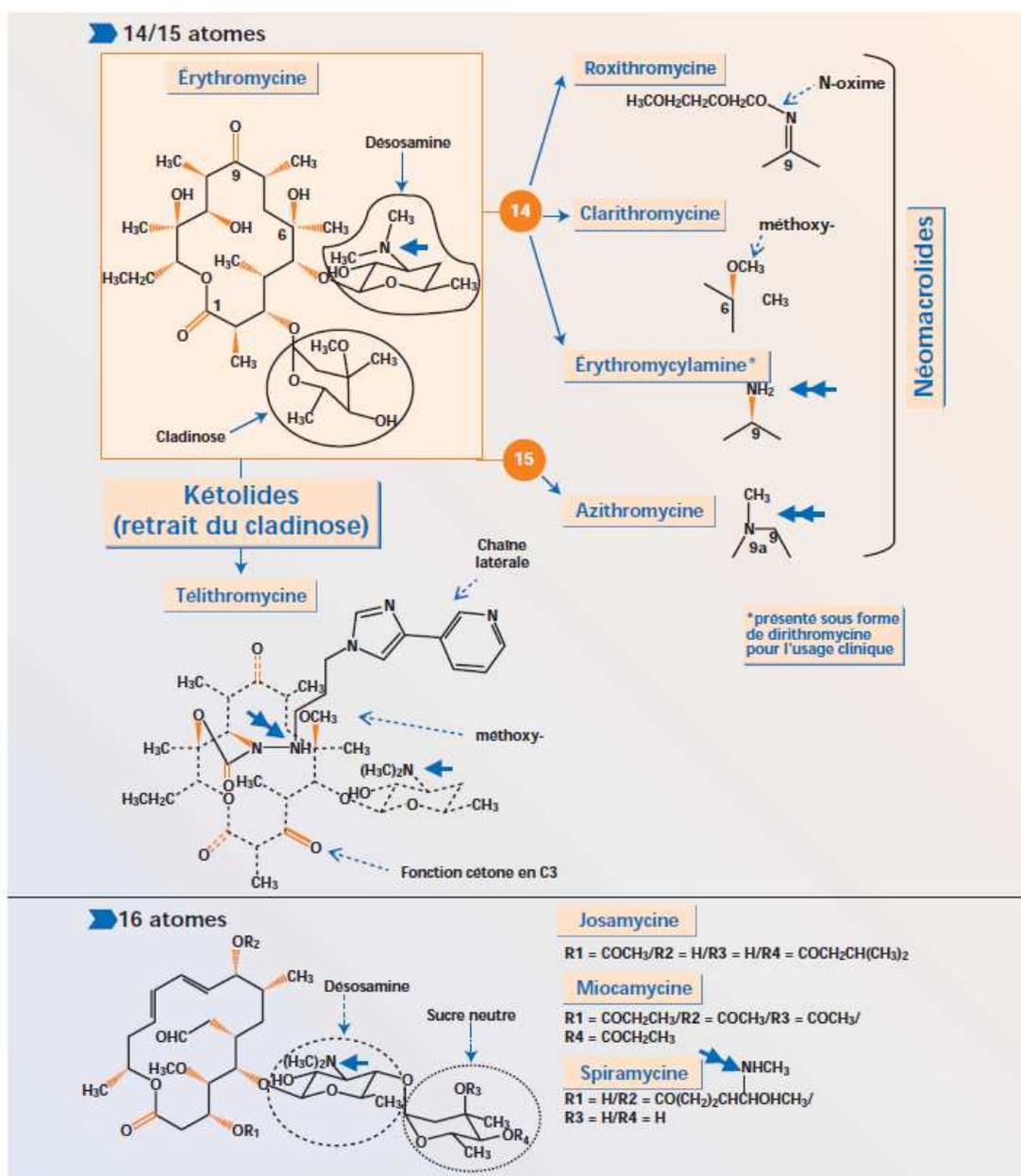


Figure 5 : Structure des différents macrolides et kétolides (58)

La première famille est constituée par les molécules comprenant 14 ou 15 atomes dans le cycle et dont le chef de file est l'érythromycine elle-même. Elle se caractérise par une fonction cétone en position 9 du macrocycle placé entre deux carbones réduits, qui n'est plus présente dans les autres molécules de la famille, à l'exception de la clarithromycine. La deuxième famille, constituée des molécules à cycle à 16 atomes, a pour chef de file la spiramycine.

**Tableau 8 : Liste des différents macrolides commercialisés en France (57)**

Classification	DCI	Formes pharmaceutiques	Première date de commercialisation
<b>Macrolides à 14 carbones</b>	Erythromycine	Comprimés gastro-résistants, granulés pour suspension buvable, poudre pour usage parentéral, gel et solution pour application cutanée	27/03/1981
	Roxithromycine	Comprimés, poudre pour suspension buvable	04/08/1986
	Clarithromycine	Comprimés, poudre pour solution buvable	11/09/1991
<b>Macrolides à 15 carbones</b>	Azithromycine	Comprimés, collyre, poudre pour suspension buvable	29/05/1997
<b>Macrolides à 16 carbones</b>	Josamycine	Comprimés, poudre pour solution buvable	09/01/1985
	Spiramycine	Comprimés, poudre pour usage parentérale	21/03/1983
	Miocamycine	Comprimés, poudre pour suspension buvable	19/05/1995
<b>Kétolides</b>	Télithromycine	Comprimés	09/07/2001

### 3. Pharmacologie

#### a) Pharmacodynamie des macrolides

Les macrolides doivent leur activité antibiotique à leur liaison à la sous-unité 50 S du ribosome bactérien et plus précisément au niveau du complexe 23 S de l'acide ribonucléique ribosomique (ARNr) (domaine V). La liaison des macrolides à ce site entraîne une inhibition de la synthèse protéique. Ce mode d'action implique que les macrolides soient essentiellement bactériostatiques, sauf à concentration très élevée (59,60).

L'efficacité thérapeutique dépendra donc essentiellement du temps pendant lequel la concentration en antibiotique au site d'infection reste supérieure à la concentration

minimale inhibitrice (CMI). Seule l'azithromycine fait exception, sa longue demi-vie fait que son activité dépend davantage de la quantité totale d'antibiotique circulant pendant la durée du traitement dans l'organisme telle que mesurée par la détermination de l'aire sous la courbe (ASC) (61).

#### b) Mécanismes de résistances acquises aux macrolides

##### - Méthylation ribosomale :

C'est le premier mécanisme de résistance qui est apparu, il est resté le seul pendant des décennies et constitue encore le principal aujourd'hui. Il se manifeste par l'acquisition d'un gène Erm (erythromycin ribosome methylase) qui code pour une méthylase ribosomale responsable de la double méthylation de l'ARNr 23S au niveau de l'adénine 2058 (62). Cette base nucléotidique constitue un point de contact essentiel pour les macrolides sur le domaine V. Cette modification diminue l'affinité de l'érythromycine pour sa cible, avec une extension de la résistance aux autres macrolides antibiotiques ainsi qu'aux lincosamides et streptogramines, du fait de leurs sites de fixation qui est commun ou qui se chevauchent (63). Ce mécanisme de résistance est plasmidique et donc facilement transmissible entre bactéries.

##### - Efflux actif :

Ce mécanisme confère la résistance aux macrolides à 14 et 15 atomes et repose sur l'acquisition du gène *macrolide efflux protein A (mefA)* porté par un transposon par le pneumocoque (62). Les macrolides à 16 atomes et les lincosamides restent donc actifs sur les souches possédant un mécanisme d'efflux actif. Chez les staphylocoques, c'est le gène plasmidique *msr(A)* qui, en association avec d'autres gènes chromosomiques, code pour le système de pompe à efflux. Cette pompe confère la résistance aux macrolides à 14 et 15 atomes dans le macrocycle ainsi qu'aux streptogramines de type B (phénotype MSB). Les macrolides à 16 atomes restent actifs (64).

- Inactivation de l'antibiotique :

Ce mécanisme est moins fréquent pour les macrolides et implique la production de différentes enzymes par les bactéries ce qui va modifier la structure de l'antibiotique et diminuer son affinité vis à vis de la sous unité 50S du ribosome. Les bactéries responsables de ce type de mutation sont principalement les staphylocoques et les entérocoques La transmission de cette mutation est plasmidique (56).

### c) Pharmacodynamie des kétolides

En ce qui concerne les kétolides, la liaison à la sous-unité 50S du ribosome bactérien est toujours présente mais avec une liaison plus forte au niveau du complexe 23S (domaine II et V) (figure 8) (65). Ce renforcement de la liaison permet aux kétolides de posséder une activité égale, voire même supérieure, à l'érythromycine sur les germes sensibles. L'intérêt de ce double ancrage au complexe 23S est que la molécule conserve une certaine affinité sur les ribosomes méthylés au niveau du domaine V. Il est à noter que les kétolides sont peu inducteurs de méthylase bactérienne. Ces caractéristiques leur confèrent une activité vis-à-vis des germes résistants par modification de la cible, notamment porteur du gène *erm* (streptocoques). Les kétolides ne sont également pas reconnus par les pompes à efflux des streptocoques. Cependant, ils restent inactifs sur les souches présentant une résistance constitutive de haut niveau, comme *Streptococcus pyogènes* et *Staphylococcus aureus* résistant à la métiline (58).

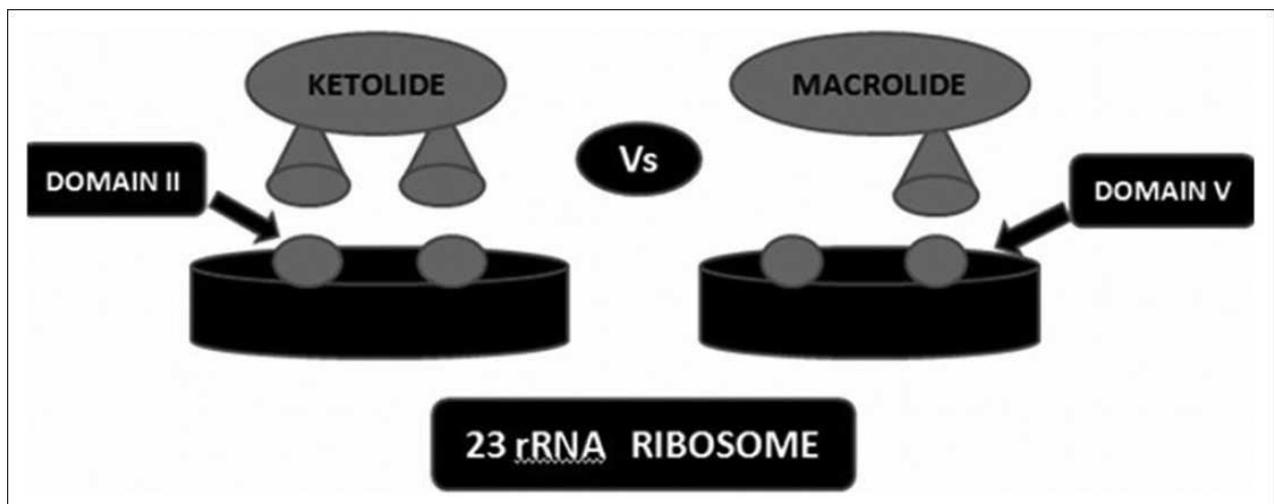


Figure 6 : Sites de fixation des macrolides (65)

#### d) Pharmacocinétique

##### - Absorption

L'érythromycine est caractérisée par une forte instabilité en milieu acide, entraînant une biodisponibilité médiocre, mais surtout très variable en fonction du niveau de l'acidité gastrique(66). Cette instabilité résulte de la proximité spatiale de la fonction cétone en C9 et de la fonction hydroxyle en C6, qui, par cyclisation intramoléculaire, peut mener à la formation de produits microbiologiquement inactifs. La suppression de la fonction cétone en C9 (roxithromycine, et azithromycine) ou la méthylation de la fonction hydroxyle en C6 (clarithromycine, télithromycine) rendent les dérivés correspondants intrinsèquement stables. N'ayant pas de fonction cétone dans le cycle, les macrolides à 16 atomes sont également intrinsèquement stables. La biodisponibilité de toutes ces molécules est dès lors plus reproductible (58).

##### - Distribution

Les macrolides sont tous relativement liposolubles et basiques. Cela leur permet à la fois de diffuser aisément au travers des membranes biologiques et de s'accumuler dans les compartiments cellulaires acides (principalement les lysosomes) par piégeage de la forme protonée peu diffusible (67). *In vivo*, les macrolides présentent donc une accumulation tissulaire importante, ce qui explique leur volume de distribution élevé. L'azithromycine présente une forte rétention tissulaire, probablement liée à sa capacité à se fixer aux phospholipides et donc à se concentrer dans les cellules, d'où sa très grande demi-vie (58).

##### - Métabolisation

L'érythromycine est métabolisée au niveau hépatique par les cytochromes P450 3A4, conduisant à la formation d'un dérivé oxydé capable de s'y lier avec une forte affinité et de façon irréversible (substrat suicide) bloquant la métabolisation d'autres médicaments. Ce phénomène est potentiellement très grave si le xénobiotique non métabolisé possède une toxicité. L'érythromycine est donc considéré comme un inhibiteur puissant de ce cytochrome qui est également une voie de métabolisation pour beaucoup de médicaments

entraînant ainsi de nombreuses interactions médicamenteuses, dont certaines associations contre-indiquées (tableau 8, annexe 5). Il est à noter que les macrolides hémisynthétiques et les kétolides ont été sélectionnés lors de leur développement, pour leur moindre affinité vis-à-vis de ce cytochrome P 450 ; les macrolides composés de 16 chaînons sont naturellement moins affins pour ce cytochrome (68,69).

#### - Elimination

Les macrolides sont principalement éliminés par voie biliaire et de façon minoritaire par voie rénale sous forme inchangée ou métabolisée. Une adaptation posologique sera donc souvent nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique(58).

#### 4. Spectre d'activité

Tous les macrolides ont un spectre d'action ciblé principalement vers les bactéries à Gram positif. En effet, ils pénètrent mal à travers la membrane externe des bactéries à Gram négatif, à quelques exceptions notables, mais d'un grand intérêt médical : *Neisseria spp*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Legionella pneumoniae*, *Chlamydia spp*, *Salmonella spp*. Ils sont aussi actifs sur *Mycoplasma spp* et divers germes atypiques (*Rickettsia*, *Borrelia*, mycobactéries) (70).

#### 5. Indications

Les indications des macrolides découlent de leur spectre d'activité mais les niveaux de résistance actuels de certaines bactéries imposent un usage clinique raisonné des macrolides et donc à réévaluer leur place dans la stratégie thérapeutique des infections (tableau 7) (58). Les macrolides ne sont plus des molécules de première intention dans les infections des voies respiratoires et de la sphère ORL, hormis pour les pneumopathies atypiques où ils le restent. En effet un grand nombre d'infections respiratoire hautes sont d'origine virale et ne nécessitent pas de traitement antibiotique sauf en cas de surinfection bactérienne.

**Tableau 7 : Indications et place dans la stratégie thérapeutique des macrolides (58)**

Place	Indication	Germe(s) en cause	Molécule(s) de choix
<b>Premier choix</b>	Infections génitales	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Azithromycine
		<i>Chlamydia trachomatis</i>	
		<i>Ureaplasmaurealyticum</i>	
	Pneumopathies atypiques	<i>Legionella pneumophila</i>	Clarithromycine
		<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
		<i>Mycoplasma</i>	
	Infections à Mycobactéries atypiques chez l'immunodéprimé	<i>Mycobacterium avium et complex</i>	Azithromycine (clarithromycine)
	Ulcère gastrique	<i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycine + Nitroimidazole ou Amoxicilline (associés à des anti-acides)
	diphthérie	<i>Corynebacteriumdiphtheriae</i>	Erythromycine
	coqueluche	<i>Bordetellapertussis</i>	Erythromycine (roxithromycine, azithromycine)
angiomatose bacillaire (Infections cutanées chez l'immunodéprimé)	<i>Rochalimaeahenselae (Rickettsia)</i>	Erythromycine (clarithromycine, azithromycine)	
<b>Alternative</b>	Infections de la peau et des tissus mous	<i>Propionibacteriumacnes</i>	Erythromycine (clarithromycine)
		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Infections respiratoires et ORL		
	Pharyngite	Virus, <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Mycoplasmapneumoniae</i>	Pas d'antibiotiques d'emblée (β-lactame)
	Otite	Virus, <i>Streptococcus pneumoniae</i> ,	Pas d'antibiotiques d'emblée (β-lactame ou macrolide)
	Sinusite	<i>Moraxellacatarrhalis</i> ,	
	Bronchite	<i>Haemophilus influenzae</i>	
Pneumonie communautaire	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilusinfluenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> (enfants)	Clarithromycine (β-lactame ou β-lactame + macrolide [si germes atypiques])	

En dehors de leur effet antibactérien, les macrolides et notamment l'azithromycine ont une action immunomodulatrice qui semble intéressante pour le traitement de nombreuses pathologies respiratoires chroniques comme la mucoviscidose, l'asthme, les dilatations de bronches, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou la bronchiolite chronique du transplanté pulmonaire (71).

## 6. Profil d'effets indésirables

Les macrolides sont en général bien tolérés avec un profil de sécurité largement favorable. En ce qui concerne les kétolides, représentés par la télithromycine, les effets indésirables sont plus graves, notamment les effets hépatiques.

### - Effets indésirables gastro-intestinaux :

Ce sont les effets les plus fréquents avec les macrolides. Ils sont en général transitoires et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Des nausées, des vomissements, des anorexies et des diarrhées sont décrites du fait de l'action des macrolides sur la motilité gastrique (effet gastrocinétique). Les macrolides sont des agonistes du récepteur à la motiline et activent la vidange gastrique. Les effets gastro-intestinaux sont plus fréquents avec l'érythromycine par rapport aux autres macrolides.

### - Ototoxicité :

Des troubles transitoires de l'audition peuvent survenir lors de l'administration d'érythromycine par voie intraveineuse (72), de clarithromycine (73) ou d'azithromycine (74). Cet effet est dose-dépendant et majoré chez une personne âgée et en cas d'insuffisance hépatique (75).

### - Effets indésirables cutanés :

Des réactions d'hypersensibilité retardée à type de syndrome de Steven-Johnson ou de Lyell sont également connues pour la roxithromycine (76), la clarithromycine (73), et la josamycine (77), ainsi que des PEAG pour la spiramycine (78).

- Effets sur le système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité immédiate pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique sont décrites avec l'ensemble de la classe des macrolides.

- Hépatotoxicité :

Deux formes de toxicité hépatique peuvent survenir avec les macrolides, apparaissant comme un effet de classe (79) :

- o une augmentation transitoire asymptomatique des transaminases hépatiques survenant fréquemment. L'incidence d'apparition et de l'ordre de 1 à 5% des patients traités quel que soit le macrolide utilisé (variabilité selon la durée de traitement et la surveillance clinico-biologique)(80).
- o une hépatite cholestatique idiosyncratique accompagnée d'une élévation de la plupart des enzymes et marqueurs hépatiques due à la cytolyse (ALAT, ASAT) et/ou à la cholestase (PAL, GGT, bilirubine libre et total). Les premiers symptômes cliniques évoquant cette hépatite vont être une fièvre ainsi que des douleurs au niveau du quadrant supérieur droit survenant dans les 3 premières semaines d'un traitement par macrolides. C'est un effet rare mais sévère qui peut mener à une défaillance hépatique et être fatal. Il semblerait que cette toxicité croise entre les différents macrolides mais cela reste hypothétique (81).

- Effets indésirables cardiovasculaires :

Des allongements de l'intervalle QT et des torsades de pointe ont été décrites après utilisation de spiramycine, quelle que soit la voie d'administration, et d'érythromycine par voie IV, notamment en association avec d'autres facteurs favorisant (autres médicaments allongeant le QT, bradycardie, hypokaliémie, âge, sexe féminin, cardiopathie) (75). Des allongements de l'intervalle QT dans une moindre mesure sont connus également pour les autres macrolides (82).

## 7. Interactions médicamenteuses

Les interactions pharmacocinétiques sont principalement dû au potentiel inhibiteur du CYP450 3A4 des macrolides dont certaines à l'ensemble de la classe des macrolides à l'exception de la spiramycine (tableau 8) (82).

**Tableau 8 : Principales interactions médicamenteuses avec les macrolides (à l'exception de la spiramycine) (82)**

Molécules	Niveau d'interaction	Traduction clinique
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Contre-indication	Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle).
Colchicine	Contre-indication	Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.
Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques	Association déconseillée	Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage
Antivitamines K	Précautions d'emploi	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique, Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

L'érythromycine, la clarithromycine et la télithromycine étant des inhibiteurs puissants de ce cytochrome, elles font l'objet de nombreuses interactions avec les substrats, (Annexe 5), notamment les molécules possédant une marge thérapeutique étroite.

L'érythromycine par voie IV et la spiramycine du fait de leur potentiel torsadogène peuvent faire l'objet d'interaction d'ordre pharmacodynamique. Ils sont contre-indiqués de principe avec les autres molécules potentiellement torsadogènes comme les antiarythmiques par exemple. Pour la méthadone, l'hydroxychloroquine, les antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine) et des neuroleptiques pour lesquels l'association est seulement déconseillée du fait de leur caractère incontournable. Cette interaction fait l'objet d'une précaution d'emploi pour les autres molécules de la classe des macrolides. (82)

## B. Les familles apparentés aux macrolides : les lincosamides et les synergistines

### 1. Les lincosamides

#### a) Généralités

Cette famille est représentée par la lincomycine qui est considéré comme le chef de file, et la clindamycine qui est un dérivé hémisynthétique chimiquement modifié de la lincomycine (ajout d'un chlore) ce qui lui confère de meilleures propriétés pharmacocinétiques et une meilleure activité bactérienne. Ces améliorations font que la clindamycine est considérée comme la référence de cette famille d'un point de vue clinique(83).

Leur structure chimique est composée d'un sucre relié par une liaison amine à un acide aminé. Ce sont des base faibles, solubles dans l'eau quand elles sont présentées sous forme de sels ce qui expliquent que ce molécules peuvent bénéficier d'un usage parentérale.

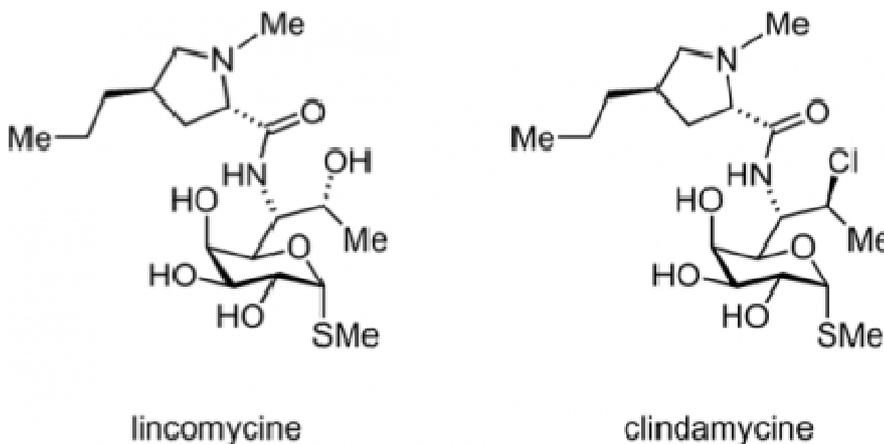


Figure 7 : Structure des lincosamides (84)

#### b) Pharmacologie

Les lincosamides se lient à la sous-unité du ribosome 50S stimulant ainsi la dissociation de l'ARN de transfert du ribosome. Ils ont un mécanisme d'action et un site de fixation identiques à celui des macrolides et du chloramphénicol(85).

De ce fait certains mécanismes de résistance sont communs avec les macrolides comme la méthylation de l'adénine au niveau de l'ARN ribosomal 23S, dans la sous-unité 50S de ce ribosome. Un mécanisme de résistance propre au lincosamide est l'adénylation de la molécule par un plasmide de la bactérie qui va catalyser (via la 3-lincomycine-4-clindamycine-0-nucléotidyl-transférase) la nucléotidylation d'un groupe hydroxyle en 4 de la molécule. Ce plasmide confère une résistance de haut niveau à la lincomycine, et une diminution de l'activité bactéricide de la clindamycine(85).

La clindamycine ayant largement supplanté la lincomycine en termes d'utilisation clinique, cette dernière n'étant plus utilisée nous ne décrirons que les propriétés pharmacocinétiques de la clindamycine :

- Absorption :

La biodisponibilité de la clindamycine est d'au moins 90 %, la présence de bol alimentaire peut retarder son absorption digestive. Après administration d'une dose de 150 à 300 mg le pic de concentration ( $C_{max}$ ) est obtenu en une heure(85).

- Distribution :

La clindamycine diffuse bien dans l'ensemble des tissus et liquides de l'organisme hormis le liquide céphalo-rachidien(86). Des études ont montré que les concentrations osseuses apparaissent élevées en comparaison aux concentrations sériques, ce qui en fait un antibiotique de choix lors d'une infection osseuse en regard de la sensibilité de la bactérie (87). Elle est transportée par les polynucléaires neutrophiles ce qui permet d'obtenir des concentrations élevées en cas d'abcès, propriété utile en cas d'infections de la peau ou des tissus mous (88).

- Métabolisation :

La clindamycine est principalement métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure par le CYP3A5, pour former le métabolite majeur le sulfoxyde de clindamycine ainsi que le métabolite mineur la N-desméthylclindamycine, ce dernier étant plus actif que la molécule mère. (89)

- Elimination :

La voie d'élimination majoritaire est biliaire même si l'élimination rénale n'est pas négligeable. La demi-vie d'élimination plasmatique de la clindamycine est de 2,4 heures, mais elle peut être augmentée jusqu'à 6 heures, avec des concentrations sériques deux fois supérieures aux concentrations normales en cas d'insuffisance rénale. La persistance plusieurs jours de concentrations élevées de clindamycine dans les urines laisse supposer un relargage continu provenant des tissus. Les métabolites ont été observés dans la bile également jusqu'à 5 jours après une seule administration expliquant une persistance de l'activité antibiotique dans les fécès entraînant une réduction significative de la flore bactérienne sensible pendant deux semaines (85,90).

c) Spectre d'activité

Les cibles principales des lincosamides sont les bactéries cocci Gram positif (bactéries du genre *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria*) ainsi que sur les bactéries atypiques. Les bacilles Gram négatif ont une résistance naturelle de par leur membrane imperméable aux lincosamides, les entérocoques, à l'exception, d'*Enterococcus faecium*, sont également naturellement résistants par défaut de pénétration dans la bactérie(85). Il est à noter que la clindamycine possède également une activité vis-à-vis de *Toxoplasma gondii* (91).

d) Indications cliniques

Comme nous avons pu le voir au niveau de la diffusion tissulaire, la clindamycine possède des propriétés intéressantes pour traiter les infections cutanées et ostéo-articulaires dues à des bactéries sensibles comme les cocci gram + et notamment les staphylococques et streptocoques. Il faut cependant nuancer en appréciant la résistance aux lincosamides de ces bactéries. Une étude française rapporte que 3,4% des staphylocoques communautaires

seraient résistants à la clindamycine (92). Pour toutes ces raisons la clindamycine est un traitement de seconde intention en alternative aux  $\beta$ -lactamines d'infections argumentées dès que possible par des antibiogrammes (85).

L'activité sur les bactéries anaérobies en fait également une molécule à large spectre utilisable lors d'infection polymicrobienne impliquant anaérobie et cocci Gram +, notamment dans les infections pulmonaires et abdominales.

Son activité sur *Toxoplasma gondii* fait que la clindamycine peut être utilisée en association dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale chez le patient atteint du virus de l'immunodéficience humaine. Un essai clinique contrôlé ancien montrait une équivalence entre l'association clindamycine-primaquine et le co-trimoxazole dans le traitement de la pneumocystose (93).

#### e) Effets secondaires

##### - Atteintes digestives :

Des diarrhées d'intensité le plus souvent modérée surviennent en général chez 20% des patients, avec une prédominance lors de la prise par voie orale par rapport à la voie parentérale. L'action de la clindamycine sur la flore digestive peut entraîner des colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile* dans 0,01 à 10 % des patients, cependant ces données épidémiologiques sont anciennes et nécessiteraient une mise à jour (94,95).

##### - Atteintes hématologiques :

Des cas d'agranulocytose, de neutropénie, de thrombopénie, de leucopénie ont été rapportés par les données de pharmacovigilance post-commercialisation (89).

##### - Atteintes hépatiques :

Une hépatotoxicité avec lésion histologique et ictère est décrite comme un effet rare mais potentiellement grave.(89)

- Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions cutanées graves, telles que le DRESS, le SSJ, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et la PEAG ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par clindamycine. En cas d'hypersensibilité ou de réaction cutanée grave, la clindamycine doit être arrêtée et un traitement adapté doit être mis en place(89).

f) Interactions médicamenteuses

La clindamycine est principalement métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure par le CYP3A5. Par conséquent, les inhibiteurs des CYP3A4 et CYP3A5 peuvent réduire la clairance de la clindamycine et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance de la clindamycine. En présence d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine, la surveillance d'une perte d'efficacité est nécessaire. Des études *in vitro* indiquent que la clindamycine n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP2D6 et inhibe seulement modérément le CYP3A4. Par conséquent, les interactions cliniquement importantes entre la clindamycine et les médicaments co-administrés métabolisés par ces cytochromes sont peu probables (89).

2. Les synergistines

a) Structure

La pristinamycine, seul représentant de la famille commercialisé en France (date de première commercialisation le 17/01/1983, PYOSTACINE®) est un produit naturel obtenu à partir du champignon *Streptomyces pristinae*. Elle renferme 2 constituants qui agissent en synergie (d'où le nom de la famille) : la streptogramine A qui est un peptide de 5 acides aminés avec une fonction lactone (peptolide) et la streptogramine B, un macrocycle avec une fonction lactone aussi, mais pas de sucre (différence avec macrolides).

On ne peut l'utiliser que par voie orale à cause de sa faible hydrosolubilité. Pour permettre un usage parentérale des produits d'hémisynthèse ont été créés avec greffage de chaînes latérales : en salifiant la streptogramine A par un groupement mésylate au niveau de la pseudo-proline on obtient la quinupristine, et en greffant une chaîne diéthylaminosulfone à la streptogramine B on obtient la dalfopriline. L'association de la quinupristine et de la dalfopriline forment un médicament le SYNERCID® disponible à l'hôpital et réservé pour les situations d'urgence.

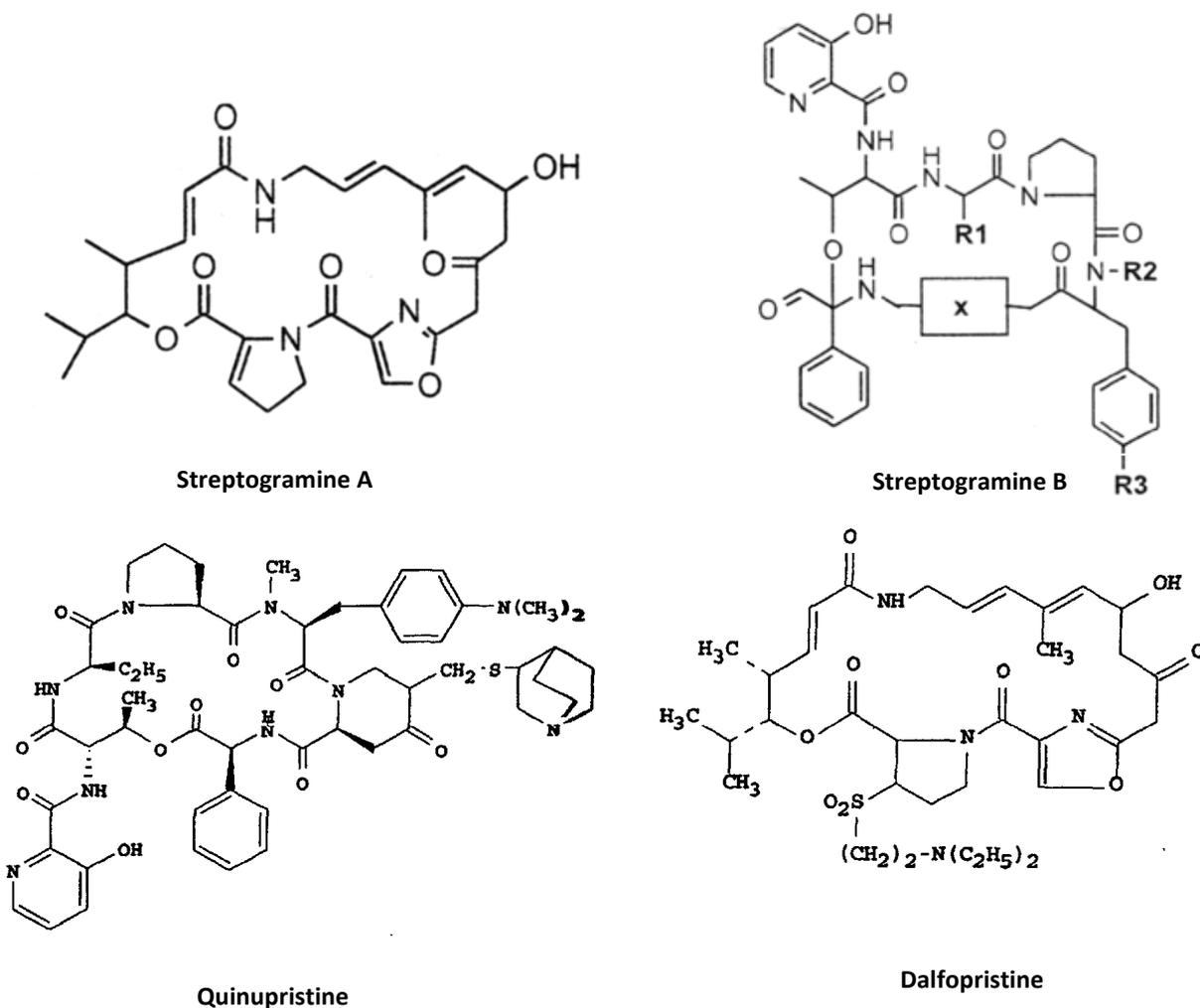


Figure 8 : Structure chimique des différentes synergistines

## b) Pharmacologie

L'action des streptogramines s'exerce au sein de la sous unité 50S de l'unité du ribosome bactérien au cours de la seconde phase, ou phase d'élongation, de la synthèse protéique.

Les streptogramines de type A bloquent l'ajout de nouveaux acides aminés à la chaîne de peptides, inhibant le processus précoce d'élongation. La quinupristine (streptogramine B), tout comme les macrolides, exerce son action lors d'une phase ultérieure de la synthèse protéique, empêchant l'élongation de la chaîne peptidique, tout en causant la libération des chaînes incomplètes. Les deux composantes ont une activité synergique, puisque l'affinité de la quinupristine pour la sous-unité 50S est augmentée par un changement de conformation causée par la présence de la dalfopristine (84).

Puisque les deux molécules sont des composés distincts, les mécanismes de résistance sont spécifiques à chacune des molécules. Les types de résistance généralement décrits sont un changement de conformation de la cible diminuant l'affinité de liaison de l'antimicrobien (streptogramine A), une inactivation enzymatique (les deux composés) et un transport actif hors de la cellule (les deux composés). *Enterococcus faecalis* est intrinsèquement résistant à cet antimicrobien. Le mécanisme de résistance des streptogramines B retrouvé le plus fréquemment au sein des cocci Gram positif est la modification de la cible ribosomale ou MLSB qui est commun également aux macrolides et lincosamides. L'hydrolyse des streptogramines B est un autre mécanisme de résistance. Le gène responsable, *vgb(A)*, est rarement retrouvé au sein des *Enterococcus faecium* et *Staphylococcus epidermidis*. Des systèmes d'efflux ont également été décrits (84).

Les paramètres pharmacocinétiques sont variables pour chaque streptogramine composant le médicament. La quinupristine et la dalfopristine ont bénéficié d'étude plus complète que la pristinamycine car ce sont des molécules plus récentes.

- Absorption :

Concernant la pristinamycine, le facteur de biodisponibilité est différent entre la pristinamycine I (30-40%) et la pristinamycine II (60-70%). A la différence des macrolides, la pristinamycine n'est pas inactivée par le liquide gastrique. Après administration de 500 mg de pristinamycine, les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) de la pristinamycine I et II sont atteintes en 3 heures et sont respectivement de 0,8 et 0,6 mg/L (96).

Pour la quinupristine et la dalfopristine, une relation linéaire est observée entre la dose administrée et les concentrations plasmatiques maximales. Une administration unique de

7,5 mg/kg aboutit à une concentration plasmatique maximale de 2,3-2,7 mg/L pour la quinupristine et de 6,1-8,2 mg/L pour la dalfopristine. L'administration répétée se traduit par une augmentation de 13-21 % des concentrations plasmatiques maximales et de 21-26 % pour les ASC de quinupristine et dalfopristine (97).

- Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques est estimée à 40-50 % pour PI et 80-90 % pour PII. La distribution tissulaire est mal connue chez l'homme (notamment celle dans l'os). Il n'y a pas de passage de la barrière méningée. Concernant la quinupristine et la dalfopristine, les volumes de distribution sont respectivement de 0,46-0,54 et 0,24-0,30 L/kg. La quinupristine est un peu plus liée aux protéines (55-78 %) que la dalfopristine (11-26 %). Les deux facteurs se distribuent bien dans les tissus : des concentrations supérieures à celles du sang ont été rapportées pour le rein, le foie, la rate, les glandes salivaires et les leucocytes. La diffusion extravasculaire est de 40-80 %.

- Métabolisation :

La métabolisation de la pristinamycine est inconnue. La quinupristine et la dalfopristine sont métabolisées de façon importante au niveau hépatique. La quinupristine est conjuguée pour former deux composés actifs, comportant une cystéine ou un glutathion. La dalfopristine est hydrolysée en son métabolite actif la pristinamycine II A. L'activité antibactérienne des métabolites est comparable à celle des molécules parentales.

- Elimination :

Les demi-vies d'élimination de la pristinamycine I et II sont respectivement de 4-5 et 2,8-8 heures. L'élimination est principalement biliaire, l'élimination urinaire est faible (10 et 2 %). La quinupristine/dalfopristine est surtout éliminée dans les selles (75-77 %), et faiblement dans l'urine (15-19 %). Les demi-vies d'élimination de la quinupristine et de la dalfopristine sont similaires, de 0,7 à 1,3 heures après une dose. Les métabolites ont une demi-vie un peu plus longue, de 1,2 à 1,8 heures. Le paramètre pharmacodynamique prédisant l'activité antibactérienne *in vivo* de la streptogramine est le rapport ASC/CMI. Comme pour la

pristinamycine, un effet post-antibiotique est observé. L'effet post-antibiotique de la quinupristine/dalfopristine est de 2,4 à 8 heures mais plus court chez les staphylocoques résistants MLSB constitutifs (96).

#### c) Spectre d'activité

Les synergistines sont actives contre la plupart des bactéries Gram positif à l'exception de *Enterococcus faecalis*. Chacune des composantes possède une activité bactériostatique. L'activité bactéricide n'est retrouvée qu'en présence des deux composantes, ce qui fait qu'une résistance partielle à l'une des composantes peut résulter en un échec thérapeutique. Certaines bactéries Gram négatif sont également sensibles à la quinupristine-dalfopristine, telles que *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Neisseria meningitidis*. Elles ne possèdent par ailleurs aucune activité contre les entérobactéries, le *Pseudomonas aeruginosa* et les bactéries du genre *Acinetobacter* (96).

#### d) Indications cliniques

De par son activité sur les staphylocoques dorés résistant à la méticilline (SARM), la pristinamycine constitue un anti-staphylococcique de choix. Les autres indications procèdent de son spectre d'activité et concernent principalement les infections de la peau et des tissus mous, ostéo-articulaires, broncho-pulmonaires, et certaines urtértes. La quinupristine/dalfopristine est réservée à des infections documentées sur antibiogramme du fait de nombreux effets indésirables souvent graves.

#### e) Effets indésirables

La pristinamycine est une molécule bien tolérée contrairement à la quinupristine/dalfopristine qui peut être à l'origine de nombreux effets indésirables potentiellement grave :

- Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke et choc anaphylactique, peuvent survenir avec la prise de pristinamycine et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Ces réactions sont également décrites avec la quinupristine/dalfopristine (98).

- Troubles gastro-intestinaux :

Des nausées, des vomissements, des sensations de pesanteur gastrique ont été décrites avec la pristinamycine. Par le même mécanisme que les lincosamides, des colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile* peuvent survenir aussi bien avec la pristinamycine qu'avec la quinupristine/dalfopristine (96).

- Réactions cutanées :

Des PEAG, des vascularites des purpuras vasculaire, des syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), peuvent survenir rapidement, parfois même seulement quelques heures après l'introduction de la pristinamycine sans qu'il n'y ait forcément d'exposition antérieure(98).

- Troubles musculo-squelettiques :

Des épisodes d'arthralgies et de myalgies, parfois sévères, ont été rapportés chez les patients traités par quinupristine/dalfopristine. Ces symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement (98).

- Troubles hématologiques :

Des leuco-neutropénies et des thrombopénies sévères ont été décrites sous quinupristine/dalfopristine (98).

f) Interactions médicamenteuses

Bien que la métabolisation de la pristinamycine ne soit pas connue, des interactions médicamenteuses sont décrites notamment avec la colchicine ou il s'agit d'une contre-indication car la pristinamycine augmente les concentrations plasmatiques en colchicine. La quinupristine/dalupristine est un inhibiteur du CYP3A4 et fait donc l'objet de plusieurs interactions notamment avec l'ergotamine et la dihydroergotamine ou il s'agit d'une contre-indication pour les mêmes raisons que les macrolides. Les immunosupresseurs doivent faire également l'objet d'un suivi thérapeutique plus régulier en cas de co-administration avec la quinupristine/dalfopristine (96,98).

### III. Le système de pharmacovigilance :

#### A. Histoire

Dans les années 1950, plusieurs alertes de sécurité sanitaire ont montré que le médicament était un produit à risque, comme par exemple le STALINON® (médicament à base d'étain contre la furonculose) qui a provoqué 100 décès à cause d'effets neurologiques graves par l'accumulation d'étain dans le système nerveux central (99). Mais c'est le drame du thalidomide qui a été l'élément déclencheur d'une prise de conscience de la nécessité de mettre en place un système de pharmacovigilance. Le thalidomide a été utilisé comme antitussif puis comme antiémétique chez la femme enceinte dans les années 1950 sans qu'aucun lien ne soit fait entre la prise du médicament et les malformations présentées par les nouveau-nés. Ce n'est qu'en 1961 que la corrélation est faite, et que 12000 à 20000 cas d'atrophies des organes dont principalement des membres (phocomélie) ont été imputés au thalidomide (100).



**Figure 9: Enfants atteints de phocomélie (101)**

Par la suite l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis en place un programme de surveillance dès 1963 et a lancé en 1968 un projet pilote dans 10 pays avec la création de centres nationaux de pharmacovigilance (CNP) pour mettre en commun les données concernant la surveillance des médicaments. Dans les années 1970, ces compétences furent transférées dans un premier temps au siège de l'OMS, puis en 1978 au centre mondial de pharmacovigilance à Uppsala (Suède) (102).

En France, c'est en 1973, avec l'appui du ministère de la santé, des Conseils de l'Ordre des Pharmaciens et des Médecins ainsi que du syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP), qu'est créée le CNP, dont l'organisation est basée sur celles des centres antipoison (CAP). Quelques mois après, la Direction Générale de la Santé (DGS) crée les six premiers centres de pharmacovigilance hospitaliers (CPH). Une structuration de la pharmacovigilance française est établie avec l'arrêté du 2 décembre 1976 qui la place sous la tutelle de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPhM), devenu aujourd'hui l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (103). Les 15 CPH existant à l'époque sont coordonnés par la Commission Technique de Pharmacovigilance. Un tournant majeur dans l'organisation de la pharmacovigilance en France est la modification, le 7 juillet 1980 de l'article L.605 du Code de la santé publique qui constitue la base de la réglementation des autorisations de mises sur le marché (AMM) des médicaments (104). En effet, cette loi étend le domaine de la pharmacovigilance à tous « les effets inattendus ou toxiques » des médicaments ayant obtenu une AMM en France et va constituer ainsi le socle du système de pharmacovigilance sur le territoire français.

La déclaration des effets indésirables inattendus ou toxiques aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), remplaçant les CPH, est rendu obligatoire par le décret du 24 mai 1984 (105). Celui-ci s'applique initialement aux médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes, mais cette obligation est étendue aux pharmaciens en 1995 au travers de deux autres décrets : un en rapport avec l'organisation de la pharmacovigilance (106) et l'autre en rapport avec les médicaments dérivés du sang (107).

## **B. Définition**

L'ANSM définit la pharmacovigilance comme « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré ». Elle repose essentiellement sur le recueil des effets indésirables (108).

Selon le code de la santé publique (CSP), un effet indésirable est défini par toutes réactions nocives et non voulues liées à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R.5121-150, que ce soit dans le cadre d'une utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'AMM, (y

compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle) ou résultant des erreurs médicamenteuses (109).

Ce dispositif concerne également les effets indésirables portant sur, l'utilisation de médicaments lors de la grossesse ou de l'allaitement, une interaction médicamenteuse, une perte d'efficacité ou un défaut de qualité.

### **C. Organisation du système de pharmacovigilance en France**

La pharmacovigilance est soumise à la réglementation nationale mais également européenne, aux travers de lois, de décrets ou de directives (108). Elle assure la surveillance et la prévention des effets indésirables, potentiels ou avérés, liés à l'utilisation du médicament. Cette organisation a pour missions de :

- colliger les notifications spontanées d'effets indésirables émises par les professionnels de santé, les industriels, mais également depuis 2011 par les patients et associations agréés de patients. Pour réaliser cette tâche elle s'appuie sur le réseau des 31 CRPV (figure 12),
- rapporter et expertiser ces notifications,
- évaluer le profil de sécurité d'utilisation du médicament selon les informations recueillies,
- diriger des suivis nationaux pour analyser le risque ainsi que mettre en place des plans de gestion du risque,
- appliquer des modifications concernant l'utilisation des produits de santé (précautions d'emploi, contre-indications voire retrait du marché),
- informer les professionnels de santé mais également le public de tout ce qui concerne la sécurité d'emploi des produits de santé,
- lutter contre la iatrogénie médicamenteuse par des actions de santé publique.

#### **1. Echelon national**

L'ANSM est l'autorité compétente sur le plan national. Elle a pour missions de veiller au bon usage et à la sécurité d'emploi du médicament. Elle est également responsable de la mise en

place et de la coordination du système de pharmacovigilance, tout en s'incluant dans une organisation européenne, pour ce qui est de l'AMM et la surveillance du médicament.

Ses principaux rôles consistent en :

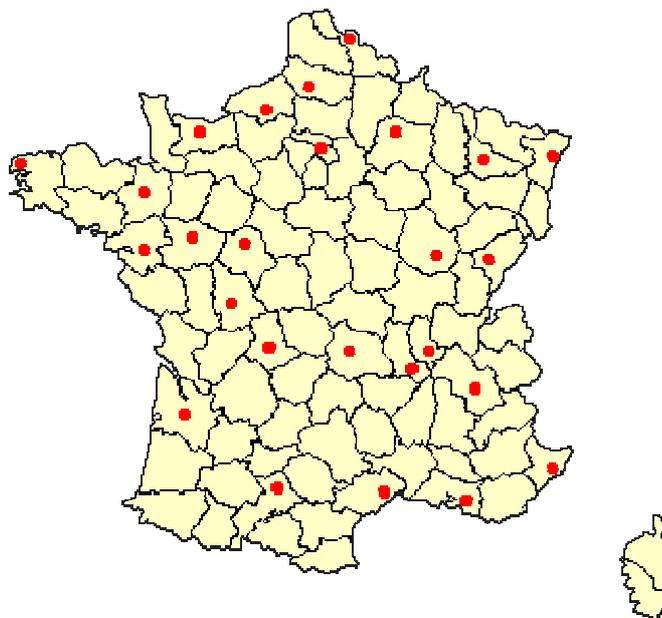
- l'évaluation des déclarations d'effets indésirables qu'elle reçoit,
- l'information des professionnels de santé des procédures et des recommandations établies,
- la coordination de l'activité des CRPV,
- la mise en place de groupe de réflexion scientifique et méthodologique d'experts (108).

Le département de pharmacovigilance échange avec des institutions internationales telles que l'OMS qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center) ou avec d'autres autorités de santé (aux USA, au Japon).

L'ANSM est également en lien avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui est chargée d'organiser et de structurer le système de pharmacovigilance au sein de la communauté européenne. Les missions sont similaires à celles de l'ANSM mais appliquées à l'échelon européen (110).

## 2. Echelon régional

Au niveau régional, les organismes compétents en matière de pharmacovigilance, sont les CRPV. Ils ont pour principales missions de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés, ainsi que la promotion du bon usage du médicament (82).



**Figure 10 : Répartition géographique des 31 CRPV sur le territoire métropolitain français (111)**

Les 31 CRPV, intégrés dans les services de pharmacologie clinique, sont au cœur du système de déclaration puisqu'ils assurent le recueil et la transmission des effets indésirables à l'ANSM. Ils sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance et/ou en assurant une évaluation de dossiers (demande d'AMM, demande de modification de l'information...).

Ils forment un réseau favorisant les échanges avec les professionnels de santé et les patients ; ils remontent ainsi à l'ANSM les cas de mésusage ou de découverte de produits défectueux. Ils ont également une mission d'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur formation (108).

L'instruction du 03 mars 2017 relative à l'organisation régionale des vigilances et de l'appui sanitaires donne le pouvoir aux agences régionales de santé (ARS) de piloter les structures régionales de vigilance et d'appui (SRVA), dont les CRPV font partie par la mise en place de réseaux régionaux de vigilances et d'appui (RREVA). Les objectifs de ces RREVA sont de :

- affirmer le rôle de l'ARS dans la coordination de l'ensemble des vigilances,
- mettre en place un dispositif de conventionnement financier garantissant l'attribution des financements de façon appropriée en fonction du service rendu par chaque SRVA dans chaque région,

- donner un cadre national de référence au fonctionnement des RREVA (112).

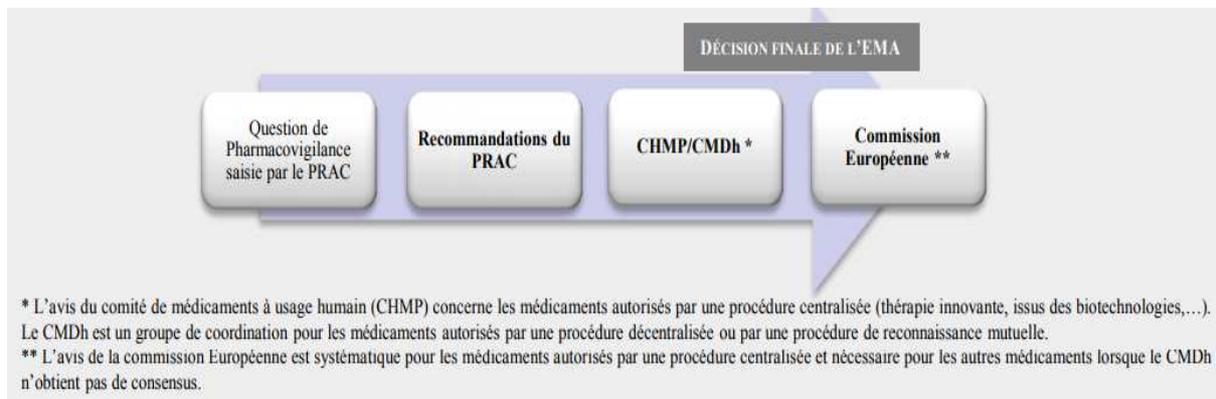
### 3. Echelon européen

En décembre 2010, le parlement européen et la commission européenne ont approuvé la législation européenne en matière de pharmacovigilance visant à :

- rationaliser le processus décisionnel de l'Union Européenne (UE) concernant la sécurité des médicaments,
- garantir l'application des mesures à tous les médicaments à l'ensemble des états membres de l'UE.

C'est l'EMA qui est donc en charge d'organiser et structurer la pharmacovigilance européenne par le biais de la publication de bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes. Elle gère également la base européenne de pharmacovigilance Eudravigilance dont l'objectif est de déployer les outils permettant le traitement et la transmission électronique d'observations individuelles de pharmacovigilance, d'optimiser la communication et de simplifier la coopération en pharmacovigilance entre les autorités compétentes (110).

Au sein de l'EMA, c'est le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) qui évalue les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques et son avis est rendu obligatoire pour toute question relative à la pharmacovigilance. Une fois qu'il est saisi, plusieurs étapes sont nécessaires pour obtenir la décision finale de l'EMA, bien que les recommandations du PRAC ne reflètent pas forcément celle de l'EMA (113).



**Figure 11 : Processus décisionnel lors d'une question de pharmacovigilance au niveau européen (113)**

#### 4. Les professionnels de santé

Les professionnels de santé regroupe, depuis la loi du 9 août 2004, les professions suivantes : médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens, infirmières, masseurs-kinésithérapeutes, pédicures-podologues, ergothérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, orthoptistes, manipulateurs en électroradiologie médicale, audioprothésistes, opticiens-lunetiers, psychothérapeutes et conseillers en génétique (114).

Les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans le système national de pharmacovigilance : ils sont habilités, à prescrire les médicaments, les administrer ou les délivrer. Ils assurent d'autre part le suivi médical des patients (108).

Le décret publié le 8 novembre 2012 renforce les exigences en matière de sécurité des médicaments à usage humain par les professionnels de santé : « Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit dont il a connaissance, au Centre Régional de Pharmacovigilance. » (115)

Le décret n° 2014-73 du 30 janvier 2014 (116) complète l'ordonnance du 19 décembre 2013 (117) en harmonisant les sanctions pénales et financières, ainsi que leur modalité de mise en œuvre, applicables aux produits de santé. En cas de manquement de signalement; les agences (ANSM et les ARS) peuvent engager une procédure de sanction à l'encontre des professionnels de santé.

L'arrêté du 25 novembre 2016 relatif à la déclaration des événements indésirables graves associés à des soins impose la déclaration de tout événement indésirable grave par tout professionnel de santé directement à l'ARS (118). Le décret du 20 février 2017 appuie cette obligation en définissant l'ensemble des critères nécessitant une déclaration immédiate (119).

## 5. Les patients et associations de patients

Dans les années 2000, plusieurs expériences pilotes françaises concernant la notification d'effets indésirables directement par les patients ont été menées par l'ANSM (120) :

- 2002-2003 : étude sur la notification par les patients atteints de VIH au sein de 10 services. Sur un total de 215 notifications réalisées, 90% correspondaient à des effets impactant sur la qualité de vie.
- 2006-2007 : notifications par des associations de patients (n=23). Cette étude a été arrêtée après recueil de 200 notifications ; parmi celles-ci, 55% étaient des effets indésirables graves.
- 2009-2010 : étude pendant la pandémie grippale H1N1 portant sur la déclaration des effets indésirables graves. Neuf cents notifications ont été collectées parmi 5,7 millions de patients vaccinés.

C'est l'ensemble de ces résultats encourageant, mais également un soucis d'harmonisation au niveau européen qui ont permis de parvenir au décret du 10 juin 2011 autorisant la déclaration des effets indésirables par les patients ainsi que les associations de patients sans nécessité de faire intervenir un professionnel de santé (121).

### **D. Traitement des cas de pharmacovigilance**

Une notification de pharmacovigilance doit comporter *a minima* les 4 éléments suivants : le notificateur, le patient, un médicament et un effet indésirable (121).

Chaque notification fait l'objet d'une expertise pharmacologique mais également clinique par les professionnels de santé qui composent les CRPV. Après analyse, un score d'imputabilité est attribué en appliquant la méthode française établie par Bégau *et al* en 1985 (122), déterminant ainsi une corrélation entre le médicament suspecté et l'effet

indésirable déclaré. Afin de procéder à une standardisation et une harmonisation de l'analyse effectuée par les différents CRPV, cette méthode est officielle et obligatoire en France. Elle repose sur des critères intrinsèques que sont la chronologie et la sémiologie et un critère bibliographique, composant l'imputabilité extrinsèque.

### 1. Imputabilité intrinsèque

Son objectif est d'établir un lien de causalité entre chaque médicament pris par un patient et la survenue d'un effet indésirable précis, de manière indépendante pour tous les médicaments. Elle se base sur sept critères répartis en deux groupes : les critères chronologiques et les critères sémiologiques.

Les critères chronologiques sont établis en fonction du délai d'apparition de l'effet indésirable suite à l'administration du médicament, de l'évolution des symptômes après l'arrêt ou non du médicament, et le résultat lors de la réadministration éventuelle du médicament. Le score chronologique noté « C » est le résultat de la combinaison de ces critères, il varie de C0 (incompatible) à C3 (vraisemblable) (122).

Les critères sémiologiques rassemblent les signes cliniques évocateurs ou non du rôle du médicament, les facteurs (physiopathologiques, interaction médicamenteuse) qui ont pu favoriser la survenue de l'effet indésirable, les résultats d'éventuels d'examens spécifiques confirmant l'imputabilité du médicament et la recherche d'une étiologie non-médicamenteuse par des examens complémentaires. Le score sémiologique est noté « S » et varie de S1 (douteuse) à S3 (vraisemblable) (122).

### 2. Imputabilité extrinsèque

Elle est représentée par le score bibliographique qui cote les données de la littérature scientifique portant sur le couple effet-médicament indépendamment. Ce score est gradué en fonction de l'analyse des ouvrages de références et des bases de données et permet de préciser si l'effet est attendu ou inattendu. Lorsque se présente une interaction médicamenteuse, c'est la notoriété de l'interaction (clinique, *in vitro*...) qui va déterminer le score, et non l'effet indésirable en résultant (122).

Le score final d'imputabilité combinant les imputabilités intrinsèque et extrinsèque est noté C..S..B.. et varie de C1S1B1 à C3S3B3. Ensuite, après expertise et anonymisation, les notifications sont transmises à l'ANSM par l'intermédiaire de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) *via* le logiciel ARISg®.

## **IV. Analyse descriptive des cas de DRESS syndrome associés aux macrolides et apparentés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et dans la littérature**

### **A. Introduction**

Le rapport de consommation des antibiotiques en France entre 2000 et 2015 publié par l'ANSM, fait état d'une diminution de la consommation des macrolides aussi bien en ville qu'à l'hôpital(123). Il s'agissait de la classe la plus prescrite après les  $\beta$ -lactamines jusqu'en 2014, depuis elle a été dépassée par les tétracyclines. Elle reste une classe d'antibiotiques majeure pour certaines infections pulmonaires ou, de la peau et des tissus mous.

Bien que des effets cutanés graves comme des érythèmes polymorphes, des syndromes de Steven-Johnson ou de Lyell, ou des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées soient décrits avec les macrolides, le syndrome DRESS n'est rapporté que dans le RCP de la pristinamycine(124) et de la clindamycine(89), uniques représentant respectivement de la classe des synergistines et des lincosamides, et dans le RCP de deux macrolides : l'azithromycine et la clarithromycine. Dans la littérature de rares cas de survenue de DRESS sont rapportés, surtout avec l'azithromycine et la roxithromycine. Au regard de la littérature l'utilisation des macrolides semble être associée à un risque faible de syndrome DRESS. Cependant ce risque n'a pas été étudié en détail.

### **B. Objectif**

L'objectif de notre étude est l'analyse des caractéristiques des cas de syndromes DRESS survenus au décours d'un traitement par un antibiotique appartenant à la classe des macrolides et apparentés (Classe ATC : J01F) enregistrés dans la BNPV, ainsi que des cas publiés dans la littérature scientifique.

## C. Matériels et méthodes

### 1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive des cas notifiés par les CRPV dans la BNPV, et des publications scientifiques de patients ayant présenté un syndrome DRESS lors de l'administration d'un macrolide ou apparenté antibiotique appartenant à la classe ATC J01F.

### 2. Méthodologie de recherche dans la Base Nationale de Pharmacovigilance

#### a) Requêtes effectuées

Avant de faire une requête dans la BNPV, un synopsis de l'étude a été rédigé et envoyé le 07/ 02/ 2016 à tous les CRPV afin de leur demander leur accord pour l'analyse de leurs cas (Annexe 5).

La requête a été effectuée par le service responsable de la gestion de la BNPV au sein de l'ANSM, le 03/03/2017, sur deux Standardised MedDRA Queries (SMQ).

Une SMQ est une association de plusieurs termes de la classification MedDRA appartenant au niveau des preferred terms (PT) et qui se rapporte à une affection médicale ou un domaine d'intérêt bien défini. Les termes inclus peuvent se rapporter aux signes, symptômes, diagnostics, syndromes, données d'analyses biologiques ou physiologiques, etc. Les seuls termes de plus bas niveau (lowest level term : LLT) qui sont représentés dans une SMQ sont ceux liés à un PT utilisé dans la SMQ ; tous les autres sont exclus (125).

La requête par une SMQ est plus adaptée qu'une requête par high-level term (HLT) pour le syndrome DRESS car il s'agit d'une affection hétérogène regroupant différents signes cliniques et biologiques. De plus, son identification étant assez récente, ce type de requête permet d'inclure des cas anciens qui n'auraient pas été notifiés dans la base sous le terme de DRESS. Les deux SMQ utilisées pour la requête sont les suivantes :

- Syndrome/réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques : cette SMQ intègre les termes PT de la classification MedDRA se référant au syndrome DRESS, mais également les termes suivants :

- manifestations cutanées et atteinte systémique
  - autres termes pertinents observés habituellement dans les DRESS (réactivation virale, anomalie hématologique, fièvre, lymphadénopathie)
  - termes liés à l'hypersensibilité en générale.
- Réactions cutanées indésirables aiguës : cette SMQ permet de reconnaître des cas de toxidermies graves : érythème multiforme, syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et syndrome DRESS. Il inclut les PT qui représentent les signes et symptômes contenus dans les critères permettant le diagnostic de ces toxidermies (125).

Du fait de la recherche large qu'impliquent les deux SMQ, il a été nécessaire de trier les cas de la BNPV selon les termes des effets indésirables codés pour optimiser l'analyse future :

1. Termes « Syndrome DRESS » ou « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse » codés parmi les effets indésirables,
2. Cas comprenant une atteinte cutanée, une éosinophilie et une atteinte systémique parmi les effets indésirables codés,
3. Cas comprenant une atteinte cutanée et une éosinophilie parmi les effets indésirables codés,
4. Cas comprenant une atteinte cutanée et une atteinte systémique parmi les effets indésirables codés,
5. Cas comprenant une éosinophilie et une atteinte systémique parmi les effets indésirables codés,
6. Cas ne comprenant qu'un seul effet indésirable codé (hors syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse),
7. Cas en rapport avec une réaction d'hypersensibilité de type I.

La requête a été effectuée sur les cas qui ont été notifiés depuis la date de commercialisation jusqu'au 31 décembre 2016. Les critères de requête utilisés par l'ANSM ont été les suivants :

- Critères sur les cas :
  - Origine des cas : CRPV

- Version : dernière version approuvée
- Critère de date : interrogation de toute la BNPV de 1985 jusqu'au 31/12/2016
- Critère de gravité : cas grave ou non grave
  
- Critères sur les médicaments :
  - Imputabilité OMS : suspect ou interaction
  - Substances<sup>1</sup> : azithromycine ou clarithromycine ou clindamycine ou érythromycine ou josamycine ou lincomycine ou midecamycine ou pristinamycine ou quinupristine ou dalfoprisitne ou roxithromycine ou spiramycine ou télithromycine.
  
- Critères sur les effets indésirables :
  - SMQ large : syndrome/réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
  - SMQ large : réactions cutanées indésirables graves

#### **b) Critères d'inclusion et d'exclusion**

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été déterminés lors de la rédaction du synopsis et affinés en concertation avec un dermatologue :

- Critères d'inclusion :
  - Tous les cas avec un score de RegiSCAR  $\geq 3$
  
- Critères d'exclusion :
  - Les doublons pour les cas où il y aurait une exposition à plusieurs antibiotiques macrolides lors de la présentation de l'effet, ou qui se recouperaient dans les deux SMQ.

---

<sup>1</sup>A noter que la substance miocamycine n'existe pas dans le dictionnaire des médicaments de la BNPV, ce qui signifie qu'aucun n'est notifié pour cette molécule dans la base

- Les cas ne comprenant qu'un seul effet indésirable codé à l'exception de l'effet syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.
- Les cas où les effets indésirables codés correspondaient à des réactions d'hypersensibilités de type I
- Les cas insuffisamment informatifs et donc non-exploitable
- Les cas dont la valeur des polynucléaires éosinophiles (PNE) est inférieure à 1 G/L (hors cas codés « syndrome DRESS » ou « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse »)
- Les cas pour lesquelles aucune atteinte d'organe n'est rapportée dans le narratif (hors cas codés « syndrome DRESS » ou « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse »)
- Tous les cas avec un score de RegiSCAR < 3.

### c) **Données analysées**

Les fiches denses de la BNPV ont été examinées. Elles regroupent l'ensemble des données recueillies par les CRPV lors de la notification de l'effet indésirable.

A partir de ces fiches, nous avons colligé les informations suivantes :

- L'année de notification de l'effet indésirable,
- Les données anthropométriques des patients (sexe, âge) ainsi que leurs antécédents d'allergie
- Concernant les macrolides antibiotiques, le nom de la molécule, la posologie, l'indication et la durée de traitement. Les traitements associés sont également recherchés,
- Concernant le syndrome DRESS : le délai d'apparition, le score de RegiSCAR, la description de l'atteinte cutanée (type et étendue), la réalisation d'une biopsie cutanée, les autres signes cliniques évocateurs du syndrome (fièvre, éosinophilie, lymphadénopathies, lymphocytes activés), la présence de réactivation virale des virus de la famille des *Herpesviridae*, les organes atteints, le traitement symptomatique, le délai de régression et l'évolution. La présence de tests allergologiques et leurs résultats sont également analysés,

- La cotation de la gravité selon les CRPV pour chaque cas. Différents niveaux de gravité sont définis pour un effet indésirable : décès (GD), mise en jeu du pronostic vital (GM), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (GH), une incapacité ou invalidité permanente (GI), ou toute autre situation jugée comme médicalement grave (GA).

### 3. Méthodologie de recherche dans la littérature

#### a) Requêtes effectuées

Les requêtes ont été effectuées sur la base de données MEDLINE® à l'aide du système d'indexation des articles scientifiques appelé Medical Subject Headings (MeSH). Le syndrome DRESS ainsi que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse sont regroupés sous le MeSH « drug hypersensitivity syndrome ». Ce dernier terme a été croisé avec chaque molécule de la famille des macrolides et apparentés de la classe ATC J01F répertorié dans le tableau 8.

Une recherche libre sans MeSH a également été effectuée dans un but d'exhaustivité.

Aucune limite de temps n'a été posée quant à la recherche des cas de la littérature scientifique.

#### b) Critères d'inclusion et critères d'exclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Les cas de syndrome DRESS avec un score de RegiSCAR > 3

Les critères d'exclusion sont :

- Les doublons avec les autres requêtes (incluant les requêtes faites sur la BNPV)
- Les articles trouvés avec les requêtes ne traitant pas de syndrome DRESS ou de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

- Les cas insuffisamment informatifs et donc non-exploitable
- Les cas dont la valeur des polynucléaires éosinophiles est inférieure à 1 G/L
- Les cas pour lesquelles aucune atteinte d'organe n'est rapportée
- Les cas de syndrome DRESS avec un score RegiSCAR < 3

### c) Données analysées

Les données suivantes ont été recueillies et analysées :

- L'année de publication du cas dans la littérature scientifique,
- Les données anthropométriques des patients (sexe, âge) ainsi que leurs antécédents d'allergie.
- Concernant les macrolides antibiotiques : le nom de la molécule, la posologie, l'indication et la durée de traitement. Les traitements associés sont également recherchés.
- Concernant le syndrome DRESS : la gravité, le délai d'apparition, le score de RegiSCAR, la description de l'atteinte cutanée (type et étendue), la réalisation d'une biopsie cutanée, les autres signes cliniques évocateurs du syndrome (fièvre, éosinophilie, lymphadénopathies, lymphocytes activés), la présence de réactivation virale des virus de la famille des *Herpesviridae*, les organes atteints, la prise en charge, le délai de régression et l'évolution. La présence de tests allergologiques et leurs résultats sont également analysés.

## 4. Analyse des données des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance et de la littérature

Pour les variables quantitatives, la moyenne, la médiane et les extrêmes ont été calculées.

Pour les variables qualitatives, la fréquence a été calculée.

Les données ont été collectées et analysées sur le logiciel tableur Microsoft EXCEL professionnel plus 2007®.

## **D. Résultats**

Au total, 75 cas de DRESS sous macrolides ont été retenus et analysés dont 67 dans la BNPV et 8 dans la littérature scientifique.

### **1. Cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance**

La requête effectuée par l'ANSM le 03/03/2017 portant sur les 2 SMQ a permis de retrouver 10411 notifications. Après exclusion des cas selon les critères définis dans la méthodologie, 67 cas ont été retenus pour analyse (figure 12).

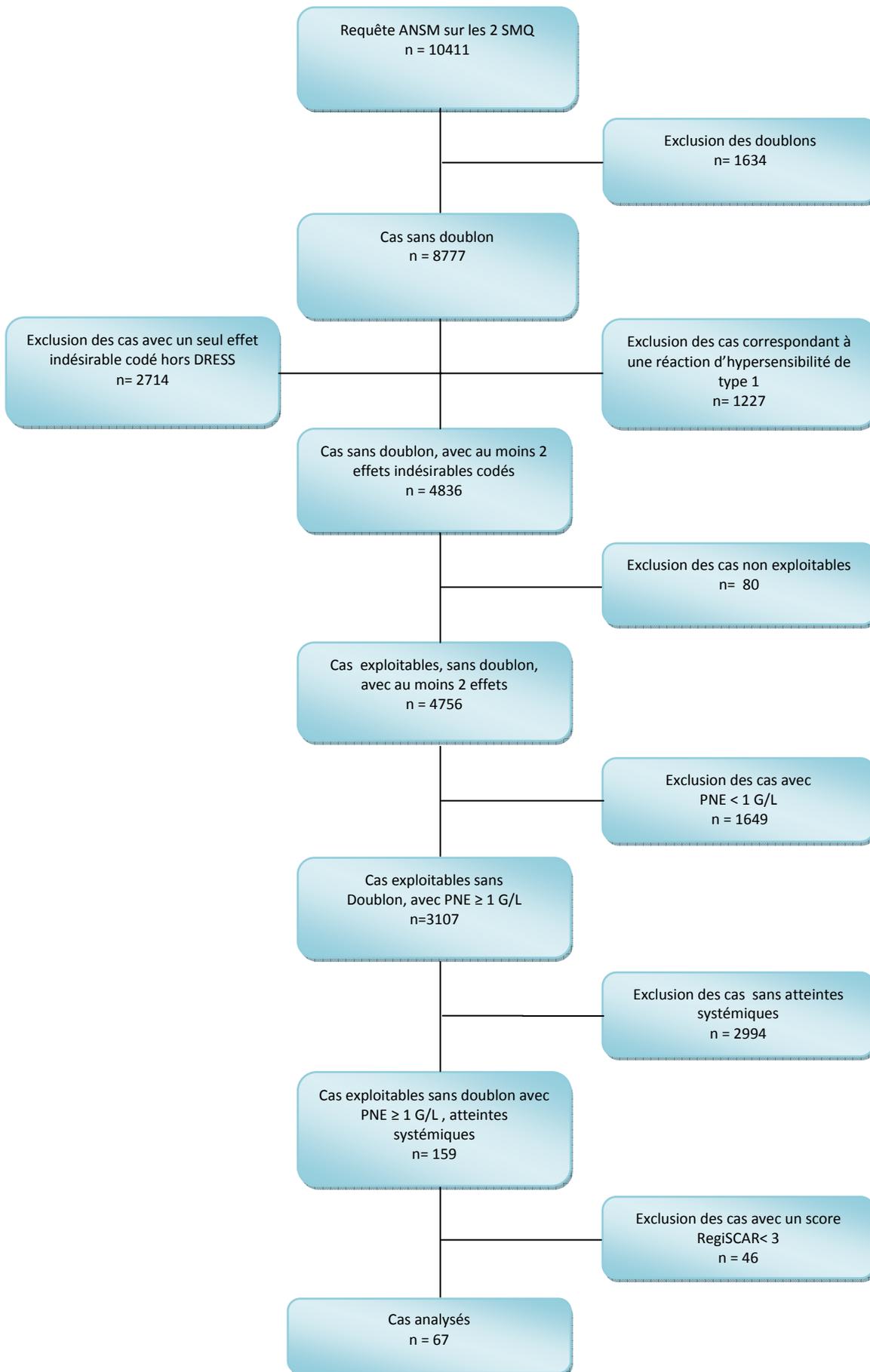
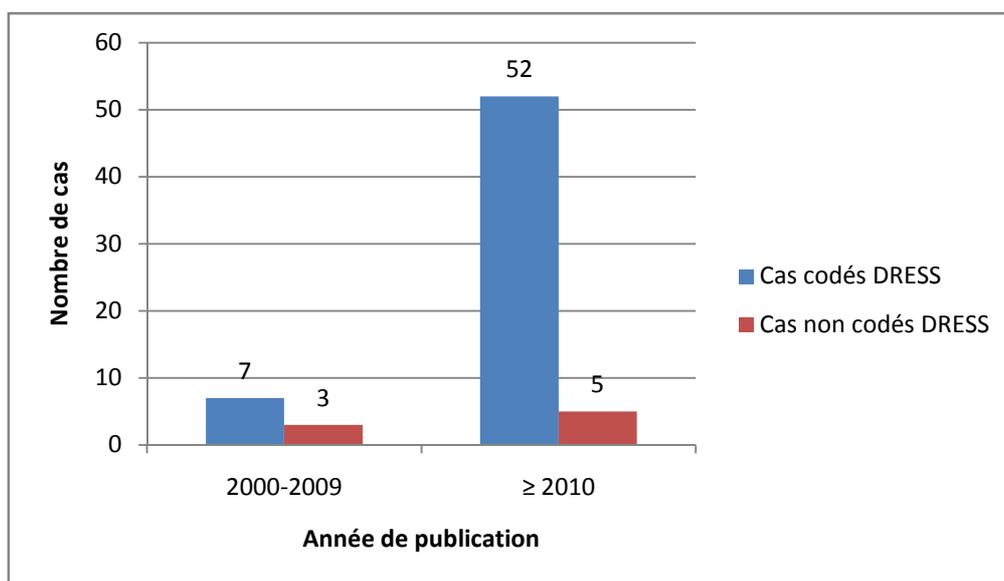


Figure 12 : Résultats après application de la méthodologie pour les cas de la BNPV

- Année de déclaration des cas

Aucun cas n'a été notifié avant les années 2000 et 85,1% des cas ont été rapportés dans les années 2010. Pour les 10 cas notifiés dans les années 2000-2009, 70% (n=7) était étiquetés comme DRESS, ce pourcentage monte à 91,2% (n=52) pour les 57 cas publiés dans les années 2010 (figure 13).



**Figure 13 : Stratification des années de notification des cas de la BNPV selon le codage dans le dictionnaire MedDRA**

a) Les patients

- Sexe et âge

Sur les 67 cas analysés, 34 (50,7%) patients étaient des femmes et 33 (49,3 %) des hommes, le sex-ratio est de 0,97. L'âge moyen des patients pour l'ensemble des cas est de 55,3 ans.

**Tableau 9 : Caractéristiques des patients étudiés dans la BNPV**

	Hommes (n=34)	Femmes (n=33)	Total (n=67)
Age moyen	54,5	57,7	55,3
Age médian	59	62	59
Age minimal	18	25	5
Age maximal	83	86	86

- Antécédents d'allergie

Dix-sept patients possédaient un ou plusieurs antécédents d'allergie:

- Allergie à l'aspirine (n = 2)
- Allergie aux  $\beta$ -lactamines(n=6)
- Allergie aux macrolides et apparentés (n=4)
- Allergie aux tétracyclines (n=2)
- Allergie à la gentamycine (n=1)
- Allergie aux sulfamides (n=1)
- Allergie à la piqure d'hyménoptères (n=1)
- Allergie aux produits de contraste iodés (n=2)
- Allergie à la morsure d'arthropode (n=1)
- Allergie aux fruits de mer (n=1)
- Allergie au pollen (n=1)
- Allergie aux squames d'animaux (n=1)

Pour 3 des 17 patients, l'allergène n'est pas précisé. Les 4 cas d'allergies aux macrolides et apparentés concernaient pour un cas la josamycine, pour un autre la pristinamycine et pour les 2 restants le macrolide n'était pas précisé.

## b) Les macrolides et apparentés

- Macrolides ou apparentés identifiés

Sur les 67 patients, 63 (94%) avaient été exposés à un seul macrolide ou apparenté et les 4 restants (6%) à 2 macrolides ou apparentés, soit un total de 71 macrolides analysés pour l'ensemble des cas. Au total, 8 macrolides différents ont été identifiés parmi les cas de la BNPV, Aucun cas n'ayant été retrouvé pour la télithromycine, la midecamycine, et la quinupristine/dalfopristine.

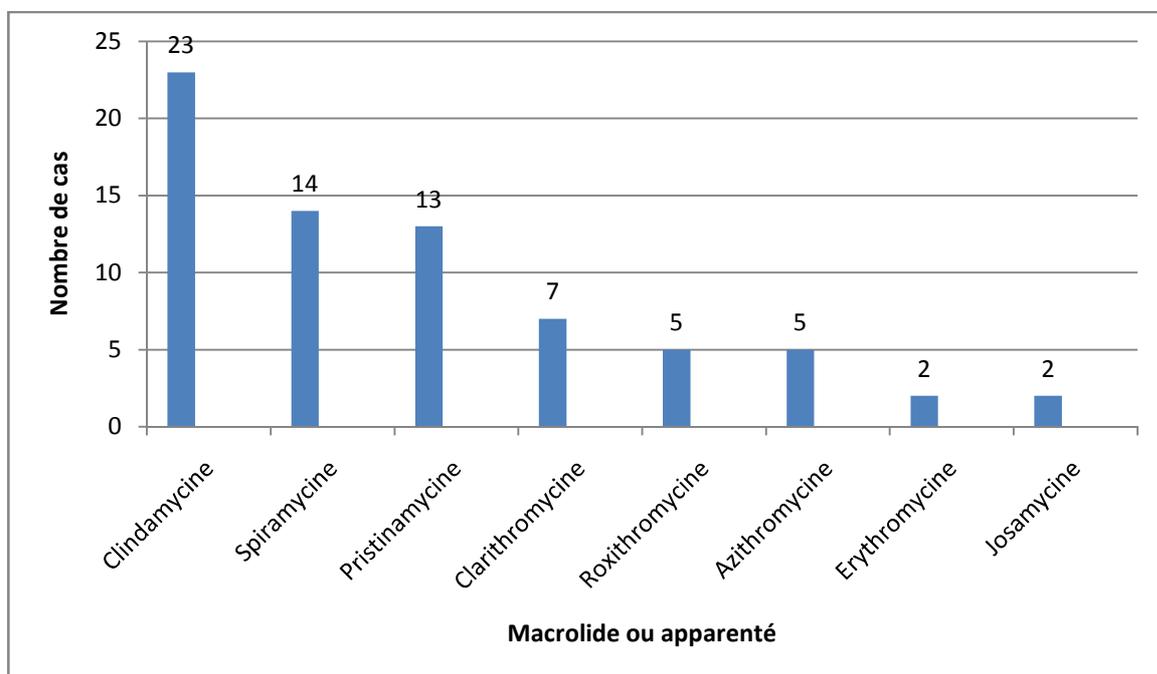


Figure 14 : Répartition des cas pour les macrolides

- Posologie

La posologie des différentes molécules étaient renseignées pour 47 macrolides ou apparentés (66,2%) et ne l'était pas pour les 24 restants (33,8%). Les posologies étaient, pour chaque macrolide, dans le respect de l'AMM et aucune situation de mésusage n'a été détectée.

- Indication

Pour 11 macrolides (16,4%), l'indication n'était pas renseignée ; pour les 60 autres, elle concernait différents types d'infections (graphique 3). Dans 2 cas, la localisation de l'infection, ou le germe ciblé, n'était pas renseigné.

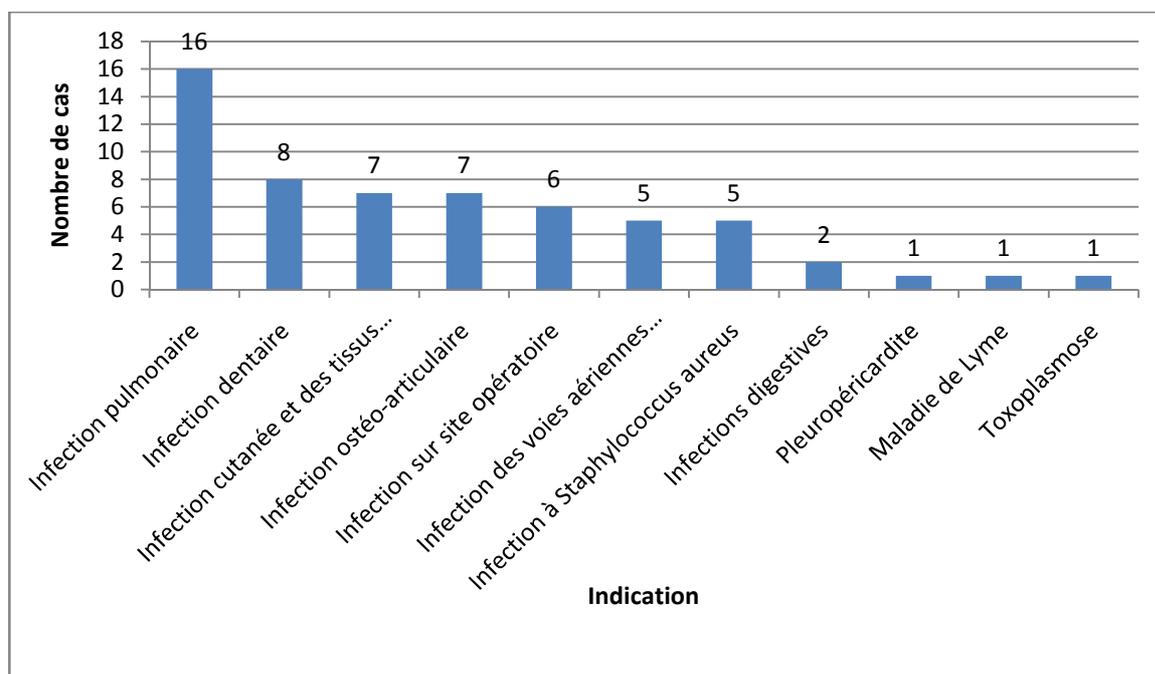


Figure 15 : Répartition des cas selon l'indication du macrolide

- Durée du traitement

La durée de traitement par macrolide était notifiée dans 64 cas (95,5%) avec une durée moyenne de 12,6 jours (tableau 10) :

Tableau 10 : Résultats concernant la durée de traitement des cas de la BNPV

Durée de traitement en jours (n=64)	
Durée moyenne	12,6
Durée médiane	9
Durée minimale	1
Durée maximale	60

- Médicaments co-suspectés

Dans 12 cas (17,9%), le macrolide ou apparenté était le seul médicament suspecté dans la survenue de l'effet indésirable (tableau 11).

**Tableau 11 : Répartition des cas où le macrolide ou apparenté est seul suspecté dans la survenue de DRESS**

Macrolide ou apparenté	Nombre de cas (n= 12)
Erythromycine	0
Clarithromycine	1
Roxithromycine	1
Azithromycine	1
Spiramycine	3
Josamycine	0
Clindamycine	3
Pristinamycine	3

Dans 55 notifications (82,1%), d'autres médicaments ont également été incriminés dans la survenue du DRESS.

**Tableau 12 : Médicaments co-suspectés dans la survenue du DRESS**

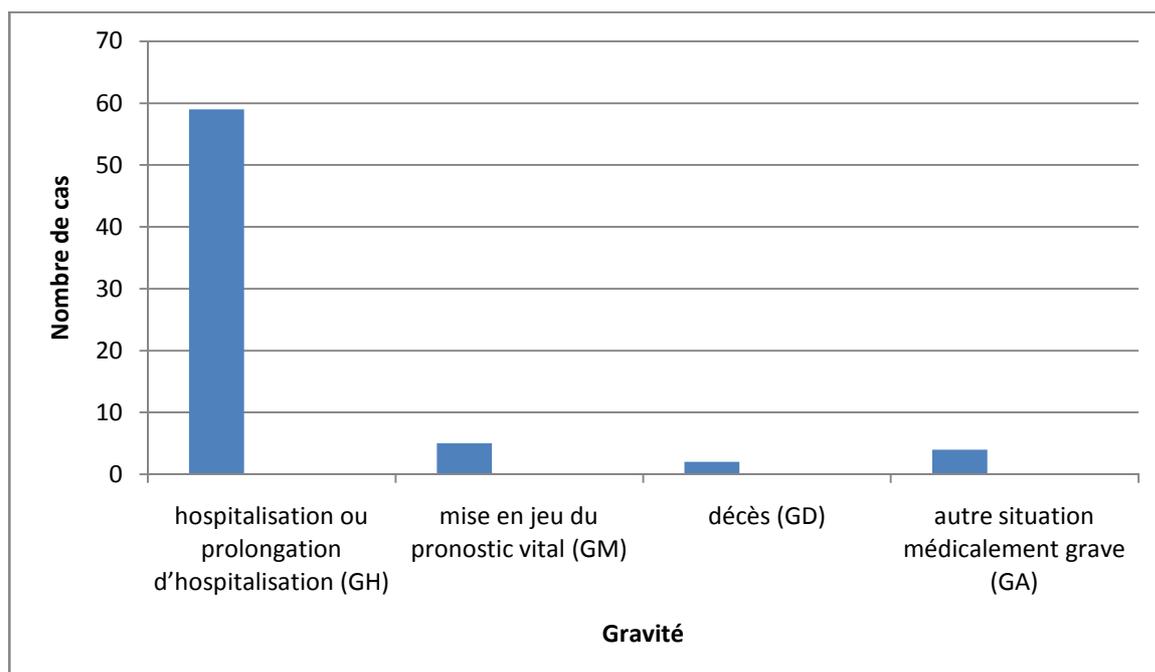
Molécule	Nombre de cas (n= 55)	Effet décrit	Molécule	Nombre de cas (n= 55)	Effet décrit
Vancomycine	15	Oui	Rifabutine	1	Non
Allopurinol	9	Oui	Ethambutol	1	Oui
Amoxicilline/acide clavulanique	9	Oui*	Benzathylbenzylpénicilline	1	Non
Amoxicilline	7	Non	Raltégravir	1	Oui
Métronidazole	7	Non	Colchicine	1	Non
Rifampicine	6	Oui	Kétoprofène	1	Non
Pipéracilline/tazobactam	6	Oui	Hydroxyzine	1	Non
Ciprofloxacine	6	Oui	Rupatadine	1	Non
Ceftriaxone	5	Non	Fluindione	1	Oui
Co-trimoxazole	5	Oui	Irbésartan	1	Non
Paracétamol	5	Non	Valsartan	1	Non
Ofloxacine	5	Non	Ginseng	1	Non
Doxycycline	5	Non	Lymécycline	1	Non
Enoxaparine	4	Non	Morphine	1	Non
Cefpodoxime	3	Non	Cétirizine	1	Non
Gentamycine	3	Non	Olmésartan	1	Non
Ibuprofène	3	Oui*	Diltiazem	1	Non
Tramadol	3	Non	Tropium	1	Non
Hydrochlorothiazide	3	Non	Fluconazole	1	Non
Clorzébate	2	Non	Amphotéricine B	1	Non
Esoméprazole	2	Oui*	Iohexol	1	Oui
Céfazoline	2	Non	Imipénem/cilastatine	1	Non
Céfotaxime	2	Non	Amikacine	1	Non
Alprazolam	2	Non	Propylthiouracile	1	Non
Acétylsalicylate de lysine	2	Non	Lévofloxacine	1	Non
Acénocoumarol	2	Non	Héparine calcique	1	Non
Teicoplanine	2	Non	Amiodarone	1	Oui
Phenoxyméthylpénicilline	2	Oui	Fumarate ferreux	1	Non
Acide fusidique	2	Oui	Furosémide	1	Oui
Carbamazépine	2	Oui	Amlodipine	1	Non
Eculizumab	1	Non	Linézolide	1	Non
Escitalopram	1	Non	Prégabaline	1	Non
Pantoprazole	1	Non	Nétromicine	1	Non
Amitriptyline	1	Oui*	Fraxiparine	1	Non
Modafinil	1	Oui	Prednisolone	1	Non

\*Molécules pour lesquelles les syndromes DRESS sont décrits dans l'article de Cacoub *et al* (4) mais pas dans le RCP.

### c) Le syndrome DRESS

- Gravité

L'ensemble des cas analysés étaient coté en grave et dans 3 cas, deux niveaux de gravité ont été enregistrés, ce qui fait soit un total de 70 critères de gravité codés pour 67 cas (figure 16).



**Figure 16 : Répartition de la gravité des cas**

- Délai d'apparition

Le délai d'apparition était renseigné dans 66 cas (98,5%) avec un délai d'apparition moyen de 14,3 jours (tableau 13). Dans un cas, le délai de survenue n'était pas notifié.

**Tableau 13 : Délai d'apparition pour les cas de la BNPV**

Délai d'apparition en jours (n=66)	
Délai moyen	14,3
Délai médian	8
Délai minimal	1
Délai maximal	60

- Effets rapportés

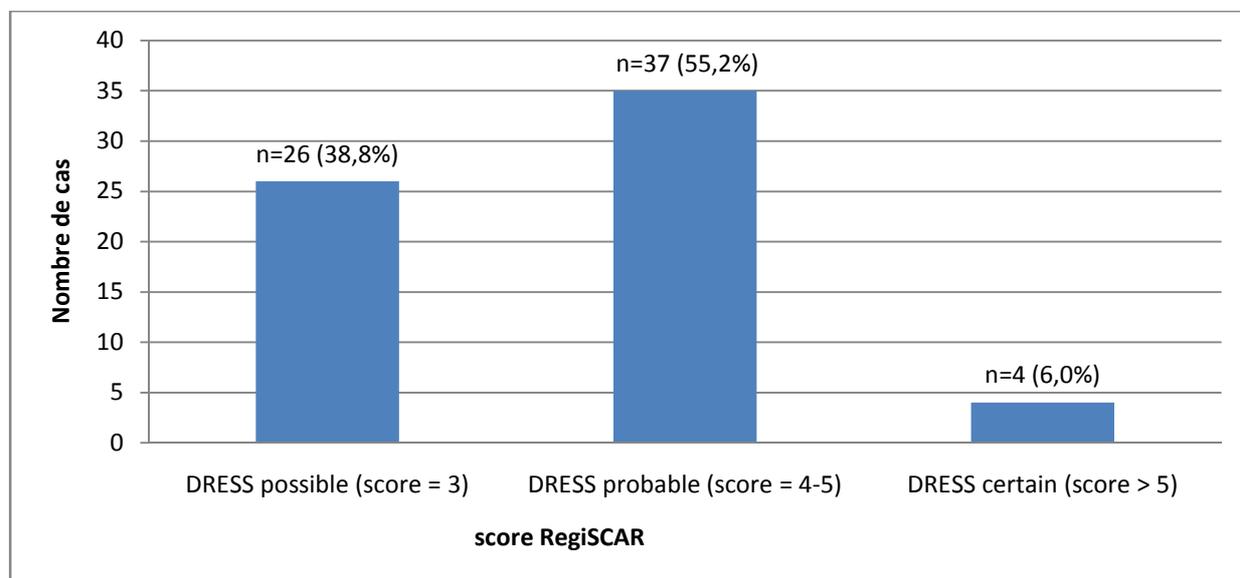
Pour l'ensemble des cas (n=67), 118 effets indésirables ont été codés. Le terme LLT « syndrome DRESS » a été enregistré dans 56 cas (83,6%) et le terme LLT « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse » pour 3 cas (4,5%), dont un pour lequel le terme « syndrome DRESS » était également codé. Les 9 cas restants (13,4%) sont les cas inclus qui ne sont pas notifiés comme des syndromes DRESS dans la BNPV. Les termes LLT ont été classés selon les différents System Organ Class (SOC) auxquels ils appartiennent (tableau 14). Pour chaque SOC utilisé, les PT ont été listés en dessous.

**Tableau 14 : Répartition des termes codés selon le dictionnaire MedDRA**

SOC	Nombre (n=118)	Pourcentage (%)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	75	63,5
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques	59	
Dermatite exfoliatrice	2	
Rash maculopapuleux	6	
Rash	2	
Rash morbilliforme	1	
Prurit	1	
Eruption d'origine médicamenteuse	1	
Nécrolyse épidermique toxique	1	
Eruption cutanée toxique	1	
Urticaire	1	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	16	13,6
Eosinophilie	13	
Pancytopénie	1	
Lymphadénopathie	2	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	7	5,9
Lésion hépato-cellulaire	5	
Cholestase	1	
Lésion du foie	1	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	7	5,9
Fièvre	5	
Hyperthermie	1	
Œdème de la face	1	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	6	5,1
Insuffisance rénale aiguë	4	
Néphrite tubulo-interstitielle	2	
<b>Investigations</b>	3	2,5
Test cutané positif	2	
Test avec allergène négatif	1	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	2	1,7
Pancréatite aiguë	1	
Ulcération buccale	1	
<b>Affections du système nerveux</b>	1	0,9
Hyperesthésie	1	
<b>Affections cardiaques</b>	1	0,9
Myocardite	1	

- Score RegiSCAR

Sur les 67 cas, le score RegiSCAR était renseigné dans 19 cas (28,4%) et il a été calculé pour les 48 cas restants (71,6%), la répartition des scores est représentée dans la figure 17.



**Figure 17 : Répartition des scores RegiSCAR pour les cas de la BNPV**

La répartition des scores RegiSCAR selon les différents macrolides pour lesquels des cas ont été trouvés est représentée dans le tableau 15 ; le score des cas impliquant deux macrolides ont été comptés pour chaque molécule, soit un total de 71 scores

**Tableau 15 : Répartition du nombre de cas par rapport au score RegiSCAR par macrolide**

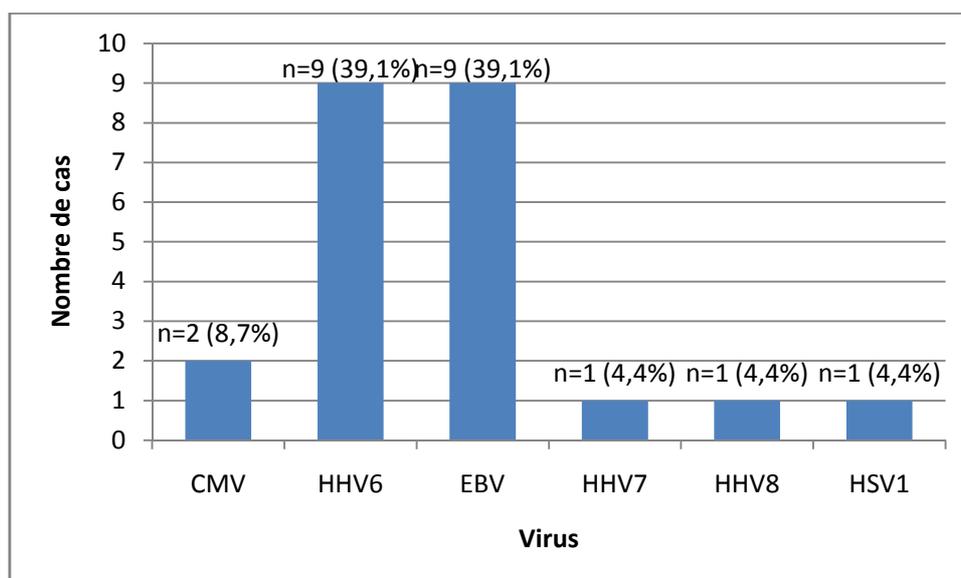
Macrolide	Nombre de cas (n=71)	DRESS possible : score =3 (n=28)	DRESS probable : score = 4-5 (n= 38)	DRESS certain : score > 5 (n=5)
Erythromycine	2	1 (50%)	1 (50%)	-
Clarithromycine	7	4 (57,1%)	3 (42,9%)	-
Roxithromycine	5	1 (20%)	4 (80%)	-
Azithromycine	5	3 (60%)	2 (40%)	-
Spiramycine	14	4 (28,6)	9 (64,3%)	1 (7,1%)
Josamycine	2	1 (50%)	1 (50%)	-
Clindamycine	23	8 (34,8%)	13 (56,5%)	2 (8,7%)
Pristinamycine	13	6 (46,1%)	5 (38,5%)	2 (15,4%)

- Réactivation virale

Pour les 67 cas, la recherche de sérologies virales de virus appartenant à la famille des *Herpesviridae* (HSV1, CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8) a été effectuée dans 36 cas (53,7%) et n'était pas renseignée pour les 31 restants (46,3%).

Pour les 36 cas où les sérologies étaient recherchées, une réactivation virale objectivée par une PCR ou la présence d'IgM avaient lieu dans 17 cas (47,2%). Pour les 19 autres cas (52,8%), il n'y avait pas de réactivation ou les résultats n'étaient pas mentionnés.

Au total, 23 cas de réactivations virales ont été retrouvés, car dans 6 cas, une réactivation virale était présente pour deux virus (figure 18 et tableau 16).



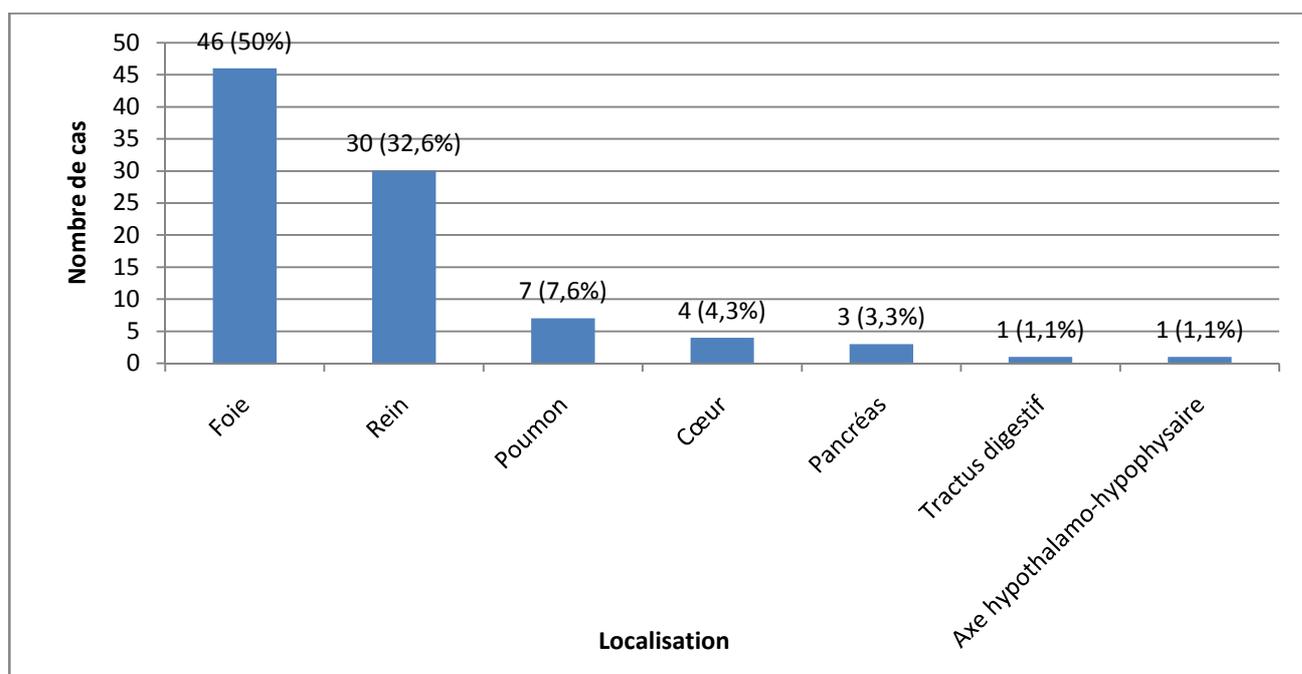
**Figure 18 : Répartition des différents virus faisant l'objet d'une réactivation virale pour les cas de la BNPV (n=23)**

**Tableau 16 : Répartition du nombre de réactivation par macrolide**

Macrolide	Nombre total de cas (n= 71)	Réactivation virale (n=23)	Virus
Erythromycine	2	0	-
Clarithromycine	7	4 (57,1%)	EBV (n=3), HHV6 (n=1)
Roxithromycine	5	3 (60%)	CMV (n=1), HHV 6 (n=2)
Azithromycine	5	2 (40%)	HHV6 (n=1), EBV (n=1)
Spiramycine	14	5 (35,7%)	EBV (n=3), HSV1 (n=1), HHV6 (n=1)
Josamycine	2	1 (50%)	HHV6 (n=1)
Clindamycine	23	2 (8,7 %)	HHV6 (n=1), EBV (n=1)
Pristinamycine	13	6(46,2%)	HHV6 (n=2), HHV7 (n=1), HHV8 (n=1), CMV (n=1), EBV (n=1)

- Atteinte systémique

Au moins une atteinte systémique était renseignée dans 63 cas (94,0%) sur les 67. Pour 25 cas (39,7%), l'atteinte systémique était multiple, soit un total de 92 atteintes systémiques (figure 19 et tableau 17)



**Figure 19 : Répartition des atteintes systémiques pour les cas de la BNPV**

**Tableau 17 : Stratification de la répartition des atteintes systémiques sur les macrolides**

Macrolide	Nombre d'atteintes (n=92*)	Foie (n=46)	Rein (n=30)	Poumon (n=7)	Cœur (n=4)	Pancréas (n=3)	Tractus digestif	AHH
Erythromycine	3	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	-	-		
Clarithromycine	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)	-	-	-		
Roxithromycine	7	3 (42,9%)	2 (28,5)	1 (14,3%)		1 (14,3%)		
Azithromycine	5	3 (60%)	1 (20%)	-	1 (20%)	-	1 (100%)	1 (100%)
Spiramycine	19	9 (47,4%)	7 (36,8%)	3 (15,8%)	-	-		
Josamycine	2	2 (100%)	-	-	-	-		
Clindamycine	31	18(58,1%)	9 (29,0%)	2 (6,5%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)		
Pristinamycine	16	4 (25%)	9 (56,3%)	-	2 (12,5%)	1 (6,2%)		

AHH : axe hypothalamo-hypophysaire

- Les autres signes cliniques

La fièvre était présente dans 34 cas (50,7%), les lymphadénopathies dans 27 (40,3%), les œdèmes faciaux dans 26 (38,8%), et la présence de lymphocytes atypiques était renseignée que dans 6 cas (9,0%). Une éruption cutanée était présente dans la totalité des cas, et évocatrice d'un syndrome DRESS dans 55 cas (82,1%). Dans 64,2 % des cas (n=43), l'atteinte touchait plus de 50 % de la surface corporelle. Une biopsie cutanée était réalisée pour 24 cas (35,8%). La totalité des cas renseignait une éosinophilie avec une valeur moyenne des PNE à 4,65 G/L (tableau 18).

**Tableau18 : répartition de la valeur des PNE pour les cas de la BNPV**

Valeurs des polynucléaires éosinophiles (en G/L)	
Moyenne	4,65
Médiane	3,2
Minimale	1,04
Maximale	18

- Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique est précisé dans 47 cas (70,1%). Dans 29 situations (61,7%), le traitement consistait en une monothérapie, les 18 autres (38,3%) précisaient l'utilisation de l'association d'au moins 2 traitements. Les corticoïdes locaux ou par voie systémique étaient les traitements principalement utilisés (tableau 19).

**Tableau 19 : Répartition des traitements symptomatiques utilisés pour les cas de la BNPV**

Traitement	Nombres d'utilisation (n=73)	Pourcentage (%)
Anti-histaminiques	11	15,1
Dermocorticoïdes	18	24,7
Corticothérapie systémique	27	37,0
Dialyse	5	6,8
Remplissage vasculaire	3	4,1
Catécholamines IV	3	4,1
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	1	1,4
Furosémide	2	2,7
Emollient	2	2,7
Antalgiques	1	1,4

- Délai de régression

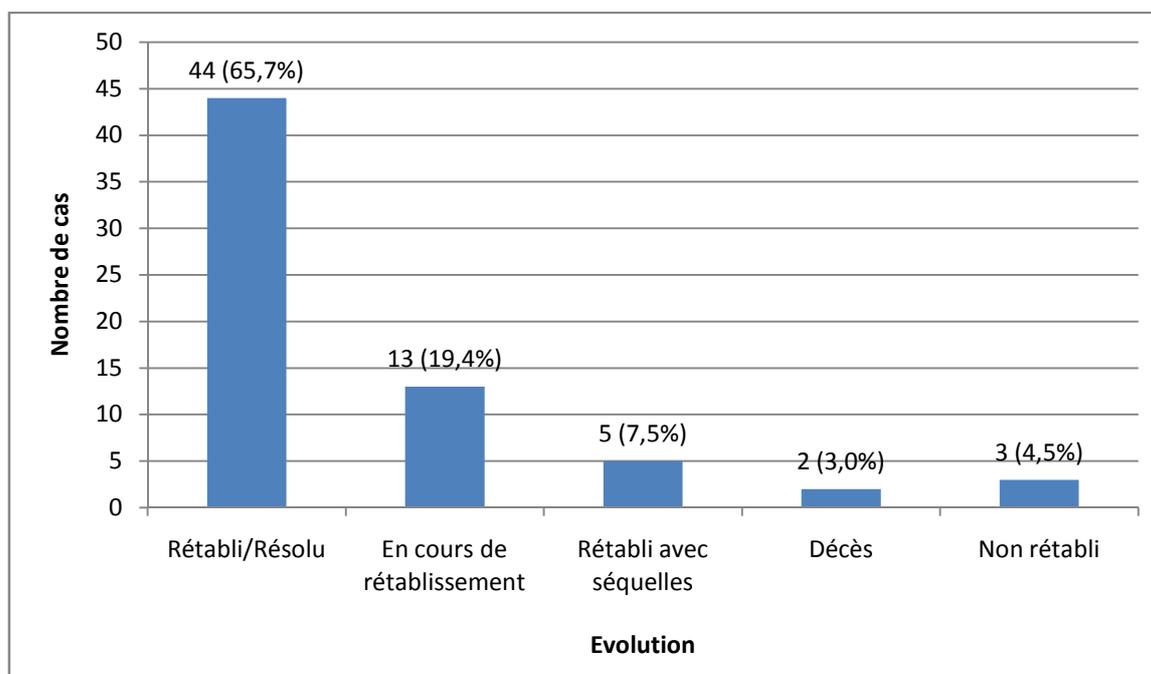
Le délai de régression était renseigné dans 49 cas (73,1%) sur les 67. Pour les 18 autres (26,9%), il n'est pas mentionné (absence d'informations, effet non résolu). Le délai moyen de régression du syndrome DRESS était de 50,5 jours (tableau 20).

**Tableau 20 : Délai de régression pour les cas de la BNPV**

Délai de régression en jours (n=49)	
Délai moyen	50,5
Délai médian	33
Délai minimal	9
Délai maximal	152

- Evolution

Concernant l'évolution du syndrome DRESS, elle est renseignée pour la totalité des 67 cas (figure 20). Il est à noter que pour 6 cas (9,0%), le patient avait présenté une rechute de l'effet indésirable.



**Figure 20 : Répartition de l'évolution du syndrome DRESS pour les cas de la BNPV**

Concernant les cas avec séquelles (n=5), l'insuffisance rénale chronique était la principale séquelle puisqu'elle concerne 4 cas (80%) sur les 5. Elle est associée pour 1 cas à un prurit et un trouble ventilatoire obstructif. Le dernier cas dont l'évolution est enregistrée comme « rétabli avec séquelles » ne précise pas les séquelles dues à l'effet indésirable.

- Tests allergologiques

Les tests cutanés ont été réalisés dans 22 cas (32,8%). Pour les 45 autres déclarations, l'information n'était pas disponible (tableau 21).

**Tableau 21 : Résultats des tests cutanés réalisés stratifiés sur les macrolides**

Macrolide	Nombre de cas (n=71)	Nombre de cas ou les tests sont réalisés (n=22)	Test négatifs	Test positifs
Erythromycine	2	0	-	-
Clarithromycine	7	3 (42,9%)	3 (100%)	
Roxithromycine	5	0	-	-
Azithromycine	5	0	-	-
Spiramycine	14	5 (35,8%)	2 (40%)	3 (60%)
Josamycine	2	0	-	-
Clindamycine	23	9 (39,1%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)
Pristinamycine	13	5 (38,5%)	3 (60%)	2 (40%)

## 2. Cas de la littérature

Nous avons retrouvé 8 cas dans la littérature scientifique répondant aux critères d'inclusion de l'étude (figure 21).

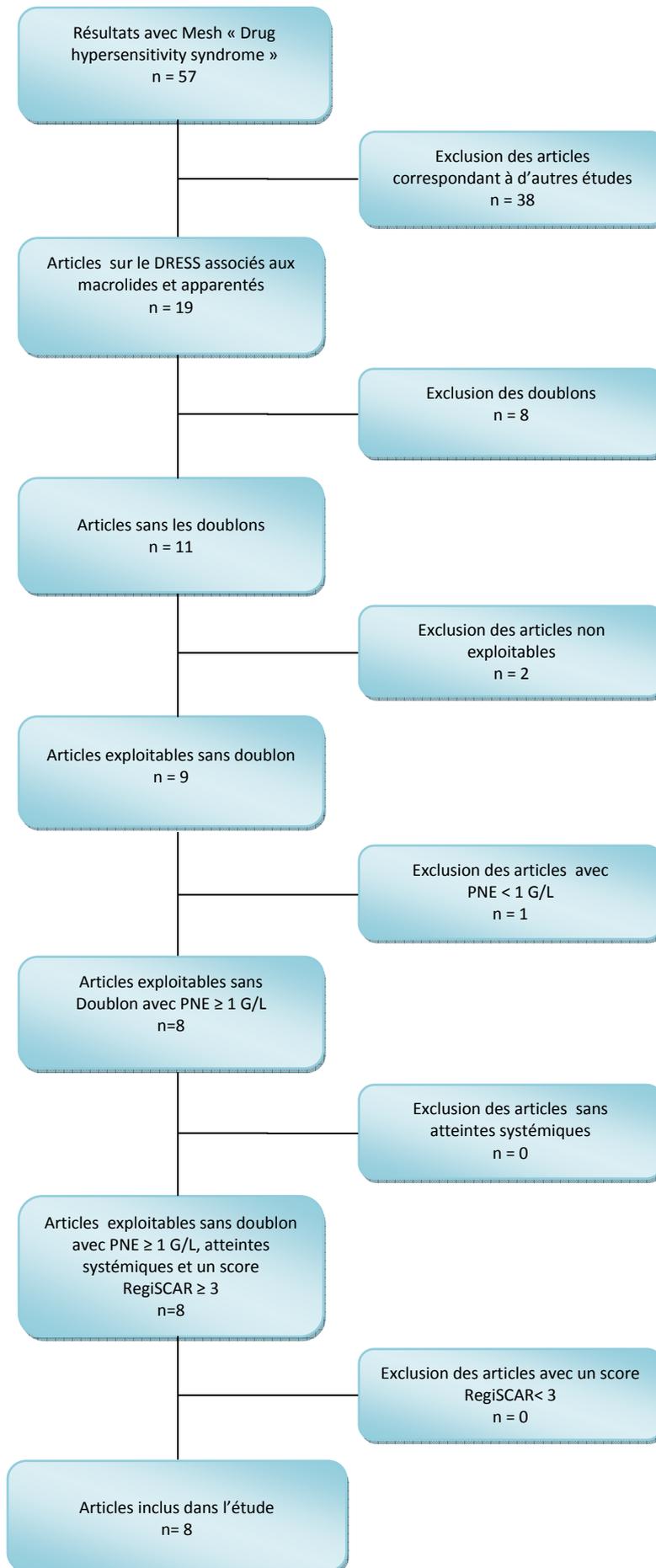


Figure 21 : Résultats après utilisation de la méthodologie pour les cas de la littérature

La totalité des articles retenus pour analyse correspondent à des case-report. (126–133)

- Année et type de publication

Six cas (75%) ont été publiés dans les années 2010, les 2 autres étant publiés dans les années 2000 (Figure 22).

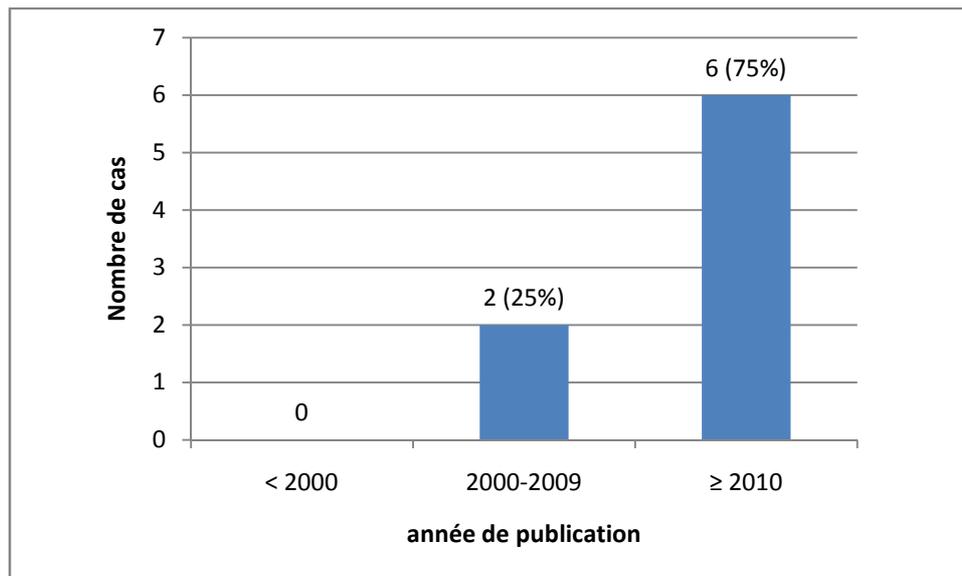


Figure 22 : Classification des articles de la littérature selon l'année de publication

a) Les patients

- Sexe et âge

Sur les 8 cas analysés, 5 (62,5%) concernaient des hommes et 3 (37,5%) des femmes. Le sex-ratio était de 1,7. L'âge moyen des patients était de 38,6 ans.

**Tableau 22 : Caractéristiques des patients pour les cas de la littérature scientifique**

	Hommes (n=5)	Femmes (n=3)	Total (n=8)
Age moyen	49,2	21,0	38,6
Age médian	44	20	35
Age minimal	8	9	8
Age maximal	79	34	79

- Antécédents d'allergie

Deux patients (25%) ont présenté des antécédents d'allergie, l'un des patients présentant des antécédents allergiques multiples, soit au total de 4 antécédents allergiques :

- Allergie à la pénicilline (129)
- Allergie à la clarithromycine (131)
- Allergie à la piperacilline (131)
- Allergie à la famotidine (131)

b) Les macrolides et apparentés

- Macrolides ou apparentés identifiés

Quatre macrolides ont fait l'objet de case report dans la littérature scientifique répondant aux critères d'inclusion de notre étude.

**Tableau 23 : Répartition du nombre d'articles analysés dans la littérature scientifique par macrolide**

Macrolides	Nombre d'articles(n=8)	Pourcentage (%)	Références
Azithromycine	3	37,5	Sriratanaviriyakulet <i>al</i> (129), Cascavalet <i>al</i> (128), Bauer <i>et al</i> (133)
Roxithromycine	1	12,5	Kong <i>et al</i> (126)
Clindamycine	3	37,5	Nakamura <i>et al</i> (130), Miller Quidley <i>et al</i> (127), Rabenkogoet <i>al</i> (131)
Clarithromycine	1	12,5	Blair <i>et al</i> (132)

- Posologie et indication

La posologie du macrolide était renseignée dans deux cas (25%), avec un respect des posologies de l'AMM pour les deux. L'indication était précisée dans la totalité des cas (tableau 24)

**Tableau 24 : Répartition des indications des cas de la littérature**

Indication	Nombre de cas (n=8)	Pourcentage (%)	Références
Infection des voies aériennes supérieures	2	25	Sriratanaviriyakulet <i>al</i> (129) Bauer <i>et al</i> (133)
Infection pulmonaire	2	25	Cascavalet <i>al</i> (128) Rabenkogoet <i>al</i> (131)
Infection cutanée	2	25	Kong <i>et al</i> (126), Nakamura <i>et al</i> (130)
Péricardite à <i>Staphylococcus aureus</i>	1	12,5	Miller Quidleyet <i>al</i> (127)
Ostéomyélite vertébral	1	12,5	Blair <i>et al</i> (132)

- Durée de traitement

La durée de traitement était notifiée dans 6 cas (75%). La durée moyenne de traitement était de 15,8 jours (tableau 25).

**Tableau 25 : Durée de traitement des cas de la littérature**

Durée	Total (n=6)
Durée moyenne de traitement	15,8
Durée médiane de traitement	18,5
Durée minimale de traitement	4
Durée maximale de traitement	25,0

- Médicaments co-suspects

La présence de co-traitement a été retrouvée dans 4 articles (50%). L'aspirine, la rifabutine, et l'éthambutol ont été identifiés comme traitement connu pour induire des DRESS (tableau 26).

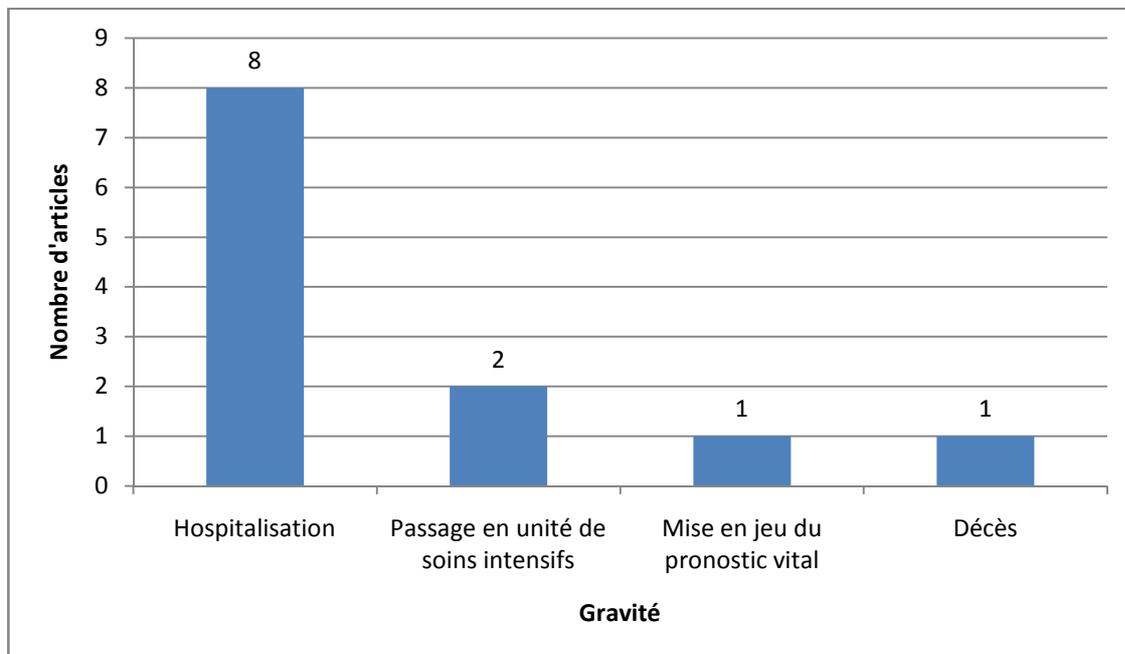
**Tableau 26 : Médicaments co-suspects pour les cas de la littérature**

Molécule	Nombre de cas	Effet décrit	Référence
Prométhazine	1	Non	Sriratanaviriyakulet <i>al</i> (129)
Dextrométhorphane	1	Non	
Aténolol	1	Non	
Bénazepril	1	Non	Cascavalet <i>al</i> (128)
Clonidine	1	Non	
Aspirine	1	Oui	
Ethambutol	1	Oui	Blair <i>et al</i> (132)
Rifabutine	1	Oui	

### c) Le syndrome DRESS

- Gravité

La gravité était connue pour l'ensemble des articles et classée selon différents niveaux. Pour deux articles (129,133), plusieurs gravités pouvaient être renseignées soit un total de 12 critères de gravité pour les 8 cas (figure 23).



**Figure 23 : Gravité du syndrome DRESS dans les articles de la littérature scientifique**

- Délai d'apparition

Le délai d'apparition du syndrome DRESS était connu pour l'ensemble des articles (n=8) avec un délai moyen d'apparition de 12,6 jours (tableau 27).

**Tableau 27 : Délai d'apparition de l'effet indésirable pour les articles de la littérature scientifique**

	Délai d'apparition en jours(n=8)
Délai moyen d'apparition	12,6
Délai médian d'apparition	7
Délai minimal d'apparition	3
Délai maximal d'apparition	27

- Score RegiSCAR

Le score de RegiSCAR était renseigné dans un article (127) et il a été calculé pour les 7 autres.

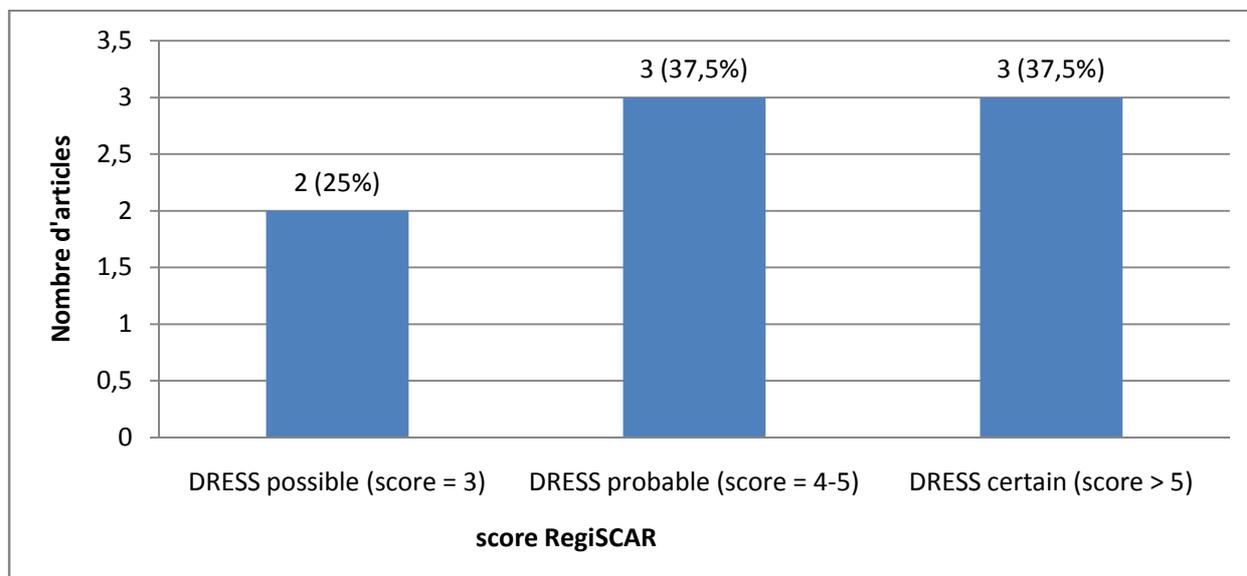


Figure 24 : Répartition des scores RegiSCAR des cas de la littérature

Tableau 28 : Stratification du score de RegiSCAR selon les différents macrolides pour les cas de la littérature

Macrolide	Nombre de cas (n=8)	DRESS possible : score =3 (n=2)	DRESS probable : score = 4-5 (n= 3)	DRESS certain : score > 5 (n=3)
Azithromycine	3	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Roxithromycine	1	-	-	1 (100 %)
Clindamycine	3	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Clarithromycine	1	-	1 (100%)	-

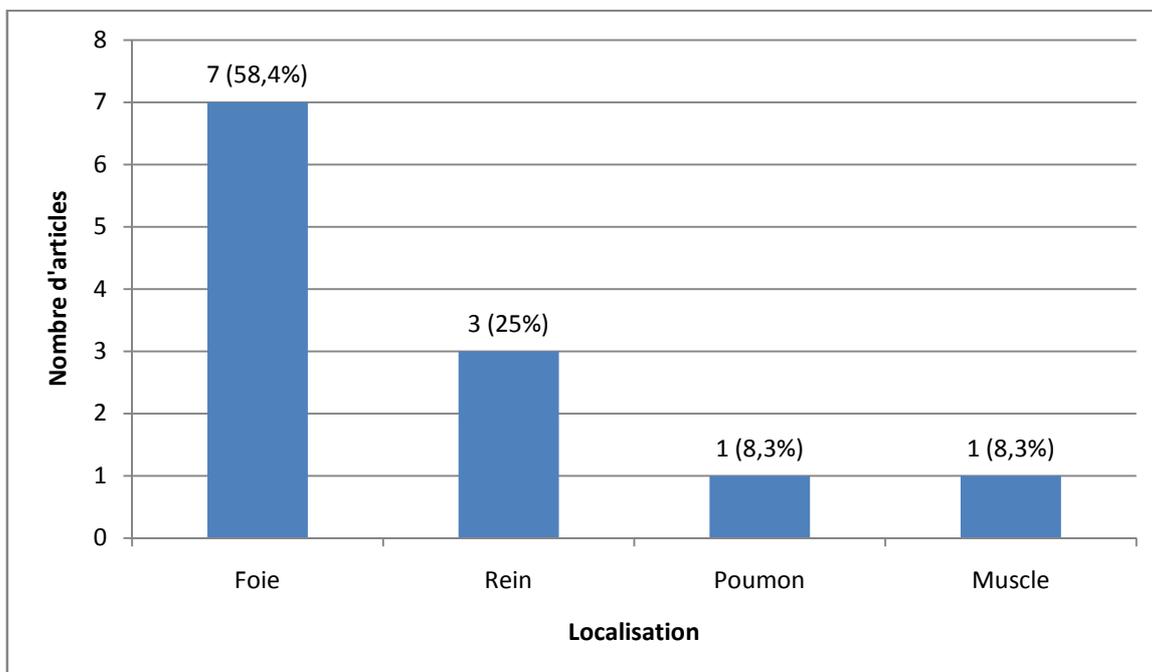
- Réactivations virales

La recherche de sérologies virales a été réalisée dans 4 cas (50%) (129,130,132,133).

Trois cas de réactivations virales de la famille des *Herpesviridae* ont été objectivées : virus EBV dans deux cas (130,133) et virus HHV6 dans un cas (130).

- Atteinte systémique

Un organe était touché dans 5 cas (127,129–131,133) et plusieurs organes dans les 3 autres (126,128,132), soit un total de 12 atteintes systémiques.



**Figure 25 : Répartition des atteintes systémiques pour les articles de la littérature**

Les localisations des atteintes systémiques ont été stratifiées selon les différents macrolides (tableau 29).

**Tableau 29 : Stratification des atteintes systémiques selon les différents macrolides pour les articles de la littérature**

Macrolide	Nombre d'atteintes (n=10)	Foie (n=7)	Rein (n=3)	Poumon (n=1)	Muscle (n=1)
Clarithromycine	2	1 (50%)	1 (50%)	-	-
Roxithromycine	3	1 (33,3%)	1 (33,3%)	-	1 (33,3%)
Azithromycine	4	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	-
Clindamycine	3	3 (100%)	-	-	-

- Les autres signes cliniques

La fièvre était présente dans 6 cas (126,127,129,130,132,133), les lymphadénopathies dans 2 cas(126,127), les œdèmes faciaux dans 3 (128,129,131) et la présence de lymphocytes atypiques n'était jamais renseignée. Une éruption cutanée était présente pour tous les cas

et elle était évocatrice d'un syndrome DRESS dans 6 (126,128,129,131–133). Cette éruption atteignait plus de la moitié de la surface corporelle dans 5 cas (126,128,131–133). Une biopsie cutanée était réalisée dans deux cas (127,133). La totalité des cas rapportait une éosinophilie avec une valeur moyenne des PNE à 2,7 G/L (tableau 30).

**Tableau 30 : Répartition de la valeur des PNE pour les de la littérature**

Valeurs des polynucléaires éosinophiles (en G/L)	
<b>Moyenne</b>	2,7
<b>Médiane</b>	2.45
<b>Minimale</b>	1,2
<b>Maximale</b>	4,3

- Traitement symptomatique

Un traitement était instauré pour la totalité des cas (n=8). Dans certains articles, plusieurs traitements ont été mis en place simultanément (tableau 31). Le traitement principal consistait en une corticothérapie systémique (60%).

**Tableau 31 : Répartition des traitements symptomatiques pour les articles de la littérature**

Traitement	Nombres d'utilisation (n=15)	Pourcentage (%)	Références
Anti-histaminiques	2	13,3	Bauer <i>et al</i> (133) Miller Quidley <i>et al</i> (127)
Dermocorticoïdes	1	6,7	Miller Quidley <i>et al</i> (127)
Corticothérapie systémique	6	40	Sriratanaviriyakulet <i>al</i> (129) Kong <i>et al</i> (126) Nakamura <i>et al</i> (130) Bauer <i>et al</i> (133) Rabenkogo <i>et al</i> (131) Blair <i>et al</i> (132)
Glycyrrhizine	1	6,7	Kong <i>et al</i> (126)
Remplissage vasculaire	2	13,2	Kong <i>et al</i> (126) Cascavalet <i>al</i> (128)
Noradrénaline	1	6,7	Sriratanaviriyakulet <i>al</i> (129)
Immunoglobulines humaines polyvalentes	1	6,7	Nakamura <i>et al</i> (130)
Emollient	1	6,7	Miller Quidley <i>et al</i> (127)

- Délai de régression

Le délai de régression était mentionné pour 5 articles (62,5%)(126–130), pour les 3 autres (37,5%) le délai n'était pas renseigné dans l'article(131–133). Le délai moyen était de 21,8 jours (tableau 32).

**Tableau 32 : Délai de régression de l'effet indésirable pour les articles de la littérature**

	Délai de régression en jours (n=5)
Délai moyen régression	21,8
Délai médian de régression	21
Délai minimal de régression	10
Délai maximal de régression	34

- Evolution

L'évolution de l'effet indésirable était renseignée pour l'ensemble des cas. Dans 6 articles (87,5%) (126,128–132), l'évolution est favorable. Dans un article, un patient est décédé (127) et pour le dernier (133), le patient est en cours de rétablissement puisque les effets cutanés ont disparu mais le bilan hépatique (ALAT, ASAT) restait perturbé.

- Tests allergologiques

La réalisation de tests cutanés allergologiques n'est mentionnée que dans 2 articles (127,130). Pour les 6 autres (126,128,129,131–133), l'information n'est pas disponible. Ces deux cas concernent la clindamycine : dans un cas (130) les tests cutanés sont positifs, dans l'autre (127), les tests sont négatifs.

## E. Discussion

### 1. Caractéristiques de l'étude

#### **Année de publication**

Les macrolides sont des molécules de commercialisation ancienne mais que ce soit pour les données de pharmacovigilance (graphique 1) ou de la littérature scientifique (graphique 6), aucun syndrome DRESS ne date d'avant les années 2000. Ceci s'explique car cette pathologie est une entité clinique assez récente, introduit par Bocquet *et al* en 1996 (2) et il a fallu plusieurs années pour qu'elle soit reconnue au sein de la communauté médicale.

Les cas obtenus antérieurement à l'individualisation du syndrome DRESS à partir de la requête par SMQ, étaient toujours exclus par manque d'informativité (absence d'atteinte systémique, absence de valeurs des PNE, non exploitables).

Une accélération des déclarations identifiées comme syndrome DRESS à partir des années 2010 est observée puisque cela concerne 85,1% des cas. Ce même phénomène apparaît pour les données de la littérature avec 75% des cas publiés à partir de 2010. Ce résultat montre que les équipes médicales sont devenues plus attentives au diagnostic de cette pathologie.

#### **Les patients**

La population étudiée est assez jeune avec un âge moyen de 55,3 ans pour la BNPV et de 38,6 ans pour la littérature scientifique. Aucune prédisposition concernant le sexe ne ressort de l'étude puisque le sex-ratio est de 0,97 pour les cas de la BNPV et 1,7 pour les cas de la littérature. Les résultats concernant la population des cas de la littérature scientifique sont à nuancer du fait du faible échantillon (n=8).

Peu de données concernant l'épidémiologie générale des syndromes DRESS sont disponibles. Une revue de la littérature publiée en 2011 portant sur 165 cas de syndrome DRESS(4), ne retrouve pas non plus de prédominance au niveau du sexe avec un sex-ratio de 1,1. La population retrouvée est également jeune avec un âge moyen de 40,7 ans. Ces données se superposent avec les résultats retrouvés dans notre étude.

Des antécédents allergiques n'étaient présents que dans 25% (n=17) des cas de la BNPV et de la littérature. Ces allergies concernent des macrolides pour 4 cas de la BNPV, avec la molécule identifiée dans seulement 2 des 4 cas (pristinamycine, josamycine) et pour un cas de la littérature (clarithromycine). Cependant, nous ne connaissons pas la nature de leur réaction allergique et nous ne savons pas si ces allergies ont bien été objectivées par des tests allergologiques. Pour les 2 patients, le macrolide concerné par l'allergie n'était pas le même que celui suspecté dans l'apparition du syndrome DRESS.

### **Les macrolides**

Sur les données analysées de la BNPV, la pristinamycine, la clindamycine et la spiramycine sont les 3 molécules pour lesquelles nous obtenons le plus de cas. Le syndrome DRESS est décrit dans le RCP de la pristinamycine et de la clindamycine mais pas dans celui de la spiramycine. L'azithromycine et la clarithromycine, molécules dont le syndrome DRESS est décrit dans le RCP ne rapporte que, respectivement 5 et 7 cas de la BNPV inclus dans notre étude. Ces résultats sont à nuancer selon les chiffres de vente des différentes molécules depuis leur date de commercialisation mais nous n'avons pas accès à cette donnée. Concernant les données de la littérature, le nombre de cas retrouvé (n=8) n'est pas assez élevé pour en déduire si une molécule est plus représentée qu'une autre. La seule information déductible concernant les 4 molécules retrouvées (tableau 23), est le cas impliquant la roxithromycine qui n'est pas connue pour induire des syndromes DRESS.

Ces résultats sont superposables avec ceux de l'étude menée par Veyracet *al*(134) qui a mis en évidence un risque de syndrome DRESS potentiel avec la spiramycine. Cette étude rapporte également les cas de syndrome DRESS associés aux macrolides dans la base mondiale de pharmacovigilance Vigilyze® publié entre 2014 et 2016. Dix-huit cas sont notifiés dont 9 avec la roxithromycine et 8 avec la spiramycine.

Le tableau 12 donne la liste des médicaments co-suspects et leur capacité à induire des syndromes DRESS. En utilisant cette liste, nous retrouvons 46 cas (68,7%) avec un co-traitement suspect connu pour induire des syndromes DRESS. Ce résultat a été rapporté au nombre de cas total pour chaque molécule (tableau 33).

**Tableau 33 : Répartition du nombre de cas avec des co-traitements connus pour entrainer un DRESS**

Macrolide	Nombre de cas(n=71)	Nombre de cas avec un co-traitement inducteur de DRESS (n=46)	Pourcentage (%)
Erythromycine	2	1	50,0
Clarithromycine	7	4	57,1
Roxithromycine	5	4	80,0
Azithromycine	5	2	40,0
Spiramycine	14	8	57,1
Josamycine	2	1	50,0
Clindamycine	23	16	70,0
Pristinamycine	13	10	77,0

Ce tableau montre que quel que soit le macrolide suspecté, pour au moins la moitié des cas une molécule connue pour induire des syndromes DRESS est co-suspectée. Cette donnée reflète la difficulté d'identifier la molécule responsable lors du diagnostic de cette pathologie car il faut incriminer toutes les molécules introduites dans les deux derniers mois.

Un des outils dans l'identification de la molécule est le test cutané allergologique ou patch-test. Dans notre étude, cette donnée est très peu renseignée dans la majorité des cas (67,2%). Ces tests se réalisant plusieurs mois après la survenue du syndrome DRESS et donc plusieurs mois après la notification des professionnels de santé, il est donc difficile de récupérer l'information car le patient n'est plus hospitalisé. De plus concernant la classe des macrolides et apparentés, les tests cutanés ne sont pas forcément fiables et présentent de nombreux faux négatifs (135).

### **Hypothèse physiopathologique**

Le syndrome DRESS est une toxidermie faisant partie des réactions d'hypersensibilité retardée. Comme toute réaction d'hypersensibilité le mécanisme physiopathologique est d'origine immunoallergique, ne faisant pas intervenir une dose-dépendance de l'effet ou un mécanisme toxique lié aux propriétés pharmacologiques du médicament. La physiopathologie du syndrome DRESS n'est pas encore totalement élucidée mais les médicaments incriminés ou leurs métabolites semble déclencher une réaction du système immunitaire contre un haptène contenu dans leur structure. Cet haptène va également

induire dans certains cas une réactivation virale comme pour la carbamazépine, le valproate de sodium et l'amoxicilline qui induisent la réplication du virus HHV-6 *in vitro* (14,136). La figure 26 présente une synthèse de la physiopathologie du syndrome DRESS.

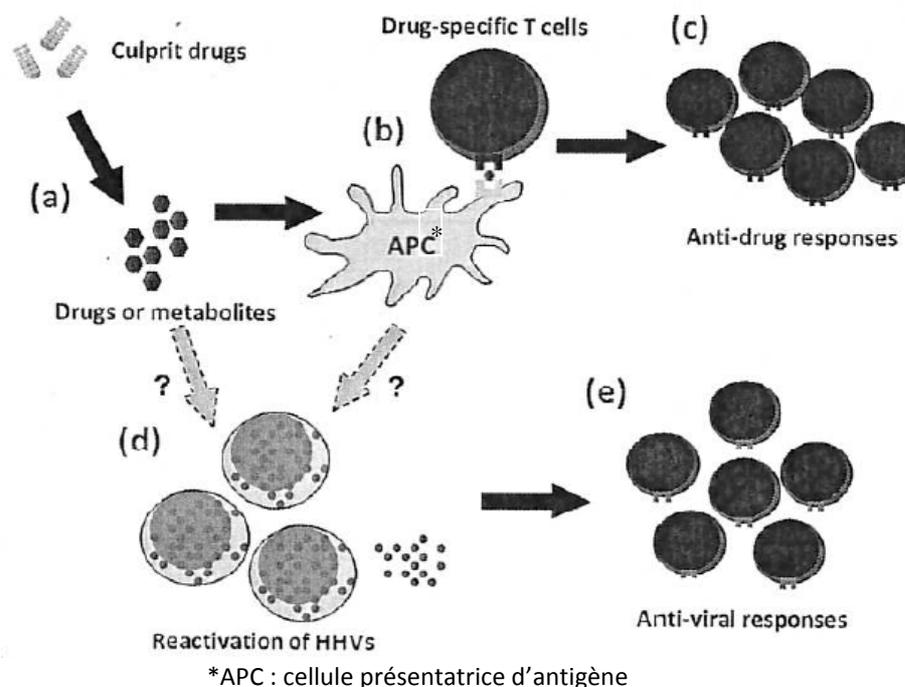


Figure 26 : Hypothèse physiopathologique du syndrome DRESS(137)

En analysant les structures chimiques des différents macrolides, lincosamides, et streptogramines à la recherche d'une analogie pouvant identifier un potentiel haptène commun, aucune structure chimique en commun ne ressort. Le L-cladinose, sucre présent dans la structure des macrolides mais absent de celle de la télithromycine (unique représentant des kétolides) pourrait expliquer qu'aucun cas de syndrome DRESS ne soit rapporté dans notre étude avec cette dernière, mais ce sucre n'est pas présent dans la structure des lincosamides et des synergistines. Les macrolides, les lincosamides et les streptogramines ont un site d'ancrage commun au niveau de la sous-unité 50S du ribosome bactérien, nous pouvons supposer que l'haptène se situe à ce niveau, mais cela reste hypothétique.

## Le syndrome DRESS

L'ensemble des cas de la BNPV et de la littérature (n=75) sont évalués comme graves ce qui semble pertinent au vue de la pathologie qui est potentiellement mortelle. Quatre cas ont entraîné un décès (3 de la BNPV et 1 de la littérature), donnant un taux de mortalité de 5,3% ce qui est inférieur au taux de mortalité de 10 % décrit dans la littérature scientifique (6). La majorité de nos cas (n=67 ; 90%) ont entraîné une hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital.

Concernant le score de RegiSCAR, le syndrome DRESS était considéré comme probable ou certain dans plus de la moitié des cas. CE résultat est superposable à celui de la revue de la littérature de Cacoub *et al* (4), portant sur l'ensemble des syndromes DRESS retrouvés dans la littérature toute molécule confondue (n=127). En effet cette étude rapporte que 72,1 % des cas correspondent à un score de syndrome DRESS probable ou certain. Nous observons que les seules molécules ayant une majorité de cas avec un score RegiSCAR « probable » ou « certain » sont la roxithromycine, la spiramycine, la clindamycine et la pristinamycine. Bien que le syndrome DRESS soit décrit dans le RCP de la pristinamycine et de la clindamycine, cette donnée est intéressante pour renforcer l'imputabilité de la roxithromycine et de la spiramycine dans la survenue de cette pathologie.

Le délai moyen d'apparition était de 14,3 jours pour les cas de la BNPV où il était renseigné et de 12,6 jours pour les cas de la littérature. Ce délai moyen correspond au délai minimal d'apparition connu de la pathologie dans la communauté médicale (6) ce qui signifie que 50% des syndromes DRESS de notre étude ont un délai plus court que ce délai minimal. Ce résultat est similaire pour les cas de la littérature scientifique puisque la majorité des cas se déclarent avant deux semaines. Des délais d'apparition plus courts sont connus dans le syndrome DRESS lorsqu'il y a eu déjà des réactions d'hypersensibilité à la molécule.

Les macrolides étant une classe d'antibiotiques largement utilisés, il est possible que certains patients de notre étude aient été exposés à un macrolide ou apparenté auparavant. Cependant nous n'avons pas accès à cette information, hormis pour les 5 patients (4 dans la BNPV, 1 dans la littérature) ayant comme antécédent une allergie à un macrolide. Il est à noter que seulement 3 de ces 5 patients ont présenté un délai d'apparition inférieur à 14 jours. Les 23 cas, sans co-traitement connus pour induire des syndromes DRESS, présentent des résultats similaires concernant les délais d'apparition.

Cette stratification permet de se focaliser sur les cas où le macrolide a le plus de probabilité d'être responsable du syndrome DRESS. De même, nous pouvons croiser le délai d'apparition avec l'absence de médicaments co-suspects inducteur de DRESS avec le codage de l'effet comme DRESS (ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) (n=21) ou « non DRESS » pour vérifier si les syndromes DRESS non codés comme tel dans la BNPV, récupérés par la requête de l'ANSM, entraînent un biais concernant le délai d'apparition de l'effet. Cette opération n'excluant que 2 cas sur les 23 présentent également des résultats similaires à l'ensemble des cas de la BNPV (tableau 34) :

**Tableau 34 : Délai d'apparition stratifié sur les cas sans médicaments co-suspects connus pour induire des syndromes DRESS**

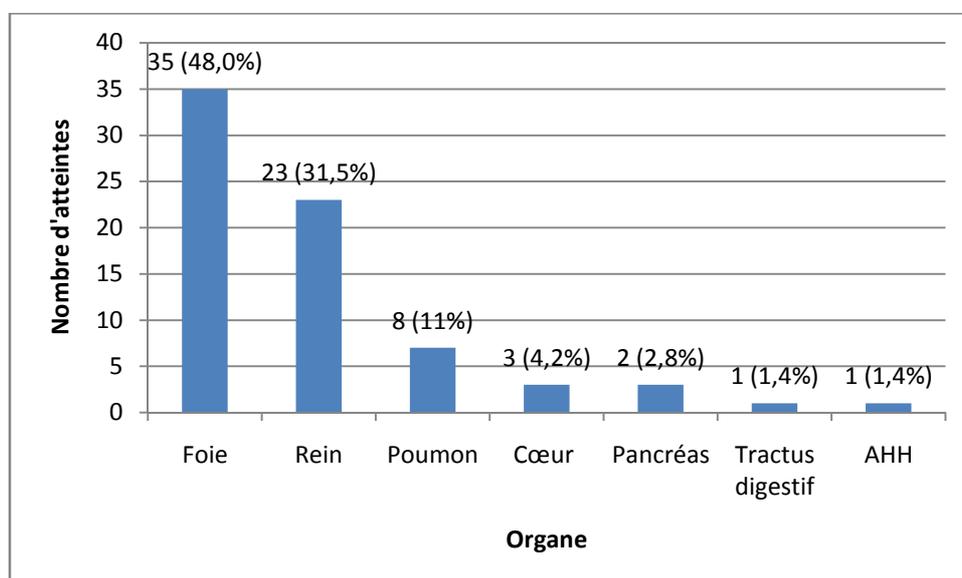
	Délai d'apparition en jours (n=23)	Délai d'apparition des cas codés DRESS en jours (n=21)
Délai moyen	13,9	14,7
Délai médian	6,0	6,5
Délai minimal	1,0	1,0
Délai maximal	60,0	60,0

Cette donnée semble corroborer le fait qu'un délai d'apparition court du syndrome DRESS pourrait être une propriété attribuable à la classe des macrolides et apparentés. Mais les cas de la BNPV et de la littérature scientifique ne sont pas suffisamment informatifs concernant les historiques médicamenteux et les antécédents allergiques des patients et ne permettent pas d'affirmer un délai d'apparition raccourci de l'effet, du fait de la réintroduction.

La répartition des signes cliniques par SOC du dictionnaire MeDRA codés pour les cas de la BNPV est cohérente avec le tableau clinique du syndrome DRESS décrit dans la littérature. En effet dans notre étude, les 2 SOC les plus représentés sont « les affections de la peau et du tissu sous-cutané » et les affections hématologiques et du système lymphatique. L'éosinophilie est le PT le plus représenté pour les affections hématologiques (81,3%). Concernant les affections cutanées hormis le PT « Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques » qui incluait les termes LLT « syndrome DRESS » et

« syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse », les termes LLT « rash maculopapuleux » et « dermatite exfoliatrice » étaient les plus représentés, ces atteintes cutanées étant caractéristiques du syndrome DRESS. Les SOC « affections hépatobiliaires » (5,9%) et « affections du rein et des voies urinaires » (5,1%) étaient les plus rapportés pour les atteintes systémiques et le SOC « troubles généraux et anomalies au site d’administration » est bien représenté ce qui s’explique car il contient les PT concernant la fièvre et les œdèmes du visage qui sont des signes connus en phase précoce du syndrome DRESS.

Sur la totalité des cas, BNPV et littérature confondus (n=104), les organes les plus touchés sont le foie (51%), le rein (33%) et le poumon (7,7%). La revue de la littérature de Cacoubet *al* (4) sur l’ensemble des syndromes DRESS fait état d’une répartition différente des atteintes systémiques puisqu’il retrouve une prédominance d’une atteinte hépatique (94%) et une proportion moindre de l’atteinte rénale (8%) et un pourcentage sensiblement identique pour l’atteinte pulmonaire (5%). Pour les cas où le score de RegiSCAR est au moins égal à 4 (diagnostic de DRESS possible et diagnostic certain), la répartition des atteintes systémiques semblent être la même (figure 27).



**Figure 27 : Répartition des organes atteints pour les cas avec un score RegiSCAR ≥ 4**

Ce résultat renforce l’idée qu’une atteinte rénale serait plus fréquente lors de la manifestation d’un syndrome DRESS associées aux macrolides ou apparentés. Les macrolides étant éliminés par voie biliaire majoritairement, ce résultat peut paraître surprenant.

L'atteinte pulmonaire est toujours associée à un diagnostic probable ou certain de syndrome DRESS, mais les macrolides étant indiqués principalement dans des infections pulmonaires il est difficile de conclure sur la responsabilité du syndrome DRESS. En effet pour les 8 cas avec une atteinte pulmonaire, il y en a 4 où les macrolides sont donnés pour traiter une infection pulmonaire. En croisant les différentes atteintes systémiques avec chaque molécule étudiée, aucune atteinte spécifique d'un macrolide ou apparenté ne ressort. L'azithromycine est la seule responsable d'une atteinte digestive ou nerveuse mais cela ne concerne qu'un seul cas pour chaque atteinte, il est donc difficile de conclure à une spécificité d'organe.

L'éosinophilie est en moyenne supérieure (4,65 G/L) à celle retrouvée dans la revue de la littérature de Cacoub *et al* (3,5 G/L) (4). Ceci peut s'expliquer par le fait que tous les cas dont la valeur des éosinophiles étaient inférieure à 1 G/L ont été exclus de notre étude ce qui n'est pas le cas dans la revue de la littérature où seulement deux tiers des cas présentent une hyperéosinophilie avec des PNE > 0,7 G/L. La fièvre, les lymphadénopathies, les œdèmes faciaux et la présence de lymphocytes atypiques sont décrits avec une fréquence inférieure à celle retrouvée dans cette même revue de la littérature. Concernant les atteintes cutanées, on observe qu'une éruption cutanée est présente pour la totalité des cas (BNPV et littérature). Cette éruption cutanée est étendue à plus de la moitié de la surface corporelle dans la majorité des cas (64%) ce qui est similaire aux résultats de l'étude de Cacoub *et al* (4). La biopsie cutanée n'étant utile que pour un diagnostic différentiel et non pour affirmer le diagnostic de DRESS, ceci explique qu'elle soit détaillée dans peu de cas de la BNPV et de la littérature. En effet la donnée n'était pas forcément accessible par la notification spontanée, et probablement négligée par certains auteurs de la littérature scientifique pour être mentionnée.

Une étude rétrospective incluant 40 patients mentionne que 76% d'entre eux présentent une réactivation du virus HHV-6. La revue de la littérature de Cacoub *et al* (4), retrouve une fréquence de réactivation du virus HHV-6 de 80% ce qui est comparable à la première étude. Nous retrouvons dans notre étude une fréquence de réactivation du virus HHV-6 (52,9%) qui est inférieure à celles retrouvées dans la littérature. Cette différence peut s'expliquer de plusieurs façons : l'absence d'information concernant la recherche de réactivations virales correspondant à un peu plus de la moitié des cas (52,8%) et aucun des macrolides ou apparentés n'est connu pour réactiver la réplication du virus HHV-6 *in vitro*. Cependant il est

à noter que la réactivation du virus EBV est aussi fréquente que celle d'HHV-6 pour cette classe médicamenteuse dans notre étude.

Le traitement du syndrome DRESS est purement symptomatique et à ce jour, il n'existe pas de réel consensus concernant sa prise en charge. L'arrêt des médicaments pris dans les deux derniers mois est la première action à entreprendre, c'est d'ailleurs ce que nous observons dans tous les cas analysés (BNPV et littérature scientifique). Les corticoïdes sont les traitements les plus utilisés de notre étude dans un peu plus de la moitié des cas, ce qui est cohérent avec les données de la littérature (séries de casse report, avis d'expert) qui recommandent la mise en place d'une corticothérapie systémique à la posologie de 0,5-1 mg/kg/j (47,137) pendant environ 2-3 mois. Une corticothérapie systémique est mise en route dans 33 cas (44%) et les dermocorticoïdes sont utilisés dans 19 cas (25,3%), parfois en ajout de la corticothérapie systémique. La posologie n'est mentionnée que pour 11 cas (14,7%) et elle est de 1 mg/kg pour 10 cas et de 2-3 mg/kg pour un autre.

Bien que l'utilisation d'anti-histaminiques dans la prise en charge du syndrome DRESS ne soit pas préconisée dans les différentes études de la littérature, ils sont retrouvés dans 13 cas (17,3%). Le syndrome DRESS étant une toxidermie appartenant aux hypersensibilités retardées, l'usage d'antihistaminiques peut s'envisager devant l'apparition de signes cutanés d'hypersensibilité avant que le diagnostic de syndrome DRESS ne soit posé. Les autres traitements administrés étaient des soins de support plus liés à la gravité de la pathologie, comme le remplissage vasculaire, la mise en place d'une hémodialyse et l'usage de catécholamines.

Un seul cas de la littérature mentionne l'usage d'immunoglobulines polyvalentes qui sont connues pour être également une option de traitement dans la prise en charge du syndrome DRESS. Cependant leur usage est controversé car plusieurs séries de cas incluant de faibles effectifs rapportent des résultats contradictoires quant à leur efficacité (47,138–140).

Le délai de régression du syndrome DRESS est absent dans un quart des cas, ce qui peut s'expliquer par la durée de la pathologie. En effet le syndrome DRESS se résout en plusieurs mois et le mode de recueil de notre étude ne permet d'obtenir un suivi optimal sur le long terme des cas dans 85% des cas il est supérieur à 14 jours, qui est le délai minimal de régression pour un syndrome DRESS typique, et le délai de régression médian est de 30

jours, le délai moyen de 45,7. Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans la revue de la littérature de Cacoub *et al* (4), puisqu'il retrouve un délai moyen de régression de 41,3 jours. Nous avons croisé le score de RegiSCAR avec le délai de régression pour étudier si un diagnostic de syndrome DRESS probable ou certain (score RegiSCAR > 3) est lié à un délai de régression plus long que lorsque le diagnostic est possible (score de RegiSCAR = 3). Mais les délais de régression obtenus sont similaires : 47,6 jours pour un diagnostic possible et 44,9 jours pour un diagnostic probable ou certain.

Dans la majorité des cas (85,3)%, l'évolution est favorable. Pour les mêmes raisons que pour le délai de régression, la notification spontanée ne permet pas d'obtenir un suivi optimal. Dans près de 20% des cas, l'effet n'est pas résolu. Il est intéressant de noter que pour 4 cas, des séquelles étaient observées à type d'insuffisance rénale chronique, dues à des atteintes rénales du DRESS. Ces cas ne concernent pas une molécule en particulier et les patients n'avaient pas d'antécédents rénaux connus. Des insuffisances rénales chroniques (n=4) ont déjà été observées dans une étude rétrospective incluant 27 patients (22).

### **La spiramycine**

Nous avons vu précédemment que la spiramycine ressort dans notre étude comme étant pourvoyeuse de syndrome DRESS, puisqu'elle se situe en 2<sup>ème</sup> position avec 14 cas. Ce risque n'est ni décrit dans la littérature, ni dans le RCP de la molécule. Dans la moitié des cas, elle est utilisée pour traiter ou prévenir des infections dentaires en association avec le métronidazole dans 5 cas, qui n'est pas connu pour induire des syndromes DRESS. Les autres indications sont des infections pulmonaires (n=5), une toxoplasmose (n=1) et pour un cas elle n'est pas renseignée. Le délai d'apparition est inférieur à 15 jours dans 10 cas (71,4%). Les signes cliniques et les descriptions de l'atteinte cutanée donnent des résultats similaires à l'ensemble des cas de notre étude. La spiramycine est responsable d'une atteinte rénale dans la moitié des cas (n=7), ce qui est proche du nombre d'atteintes hépatiques, retrouvées dans 9 cas. Cependant aucune séquelle rénale n'est observée avec la spiramycine.

Les résultats retrouvés avec la spiramycine sont superposables à ceux retrouvés pour l'ensemble des molécules de l'étude, ne faisant pas ressortir un profil particulier pour les syndromes DRESS induits par cette molécule.

## 2. Limites de l'étude

Notre étude repose sur des données de pharmacovigilance ainsi que sur la publication d'articles de la littérature scientifique, ne permettant pas d'obtenir une exhaustivité de l'ensemble des cas de syndrome DRESS. En effet, il existe une sous-déclaration des effets indésirables par les professionnels de santé et les patients. Une étude a mis en évidence que moins de 5 % des effets indésirables graves sont déclarés(141). Certains systèmes ont été mis en place afin d'augmenter ce pourcentage de recueil comme par exemple les requêtes à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) ciblant certains types d'effets indésirables (142).

Les cas publiés dans la littérature scientifique font l'objet d'une sélection et doivent être originaux, le but étant d'informer la communauté scientifique. Il est donc difficile d'en connaître l'exhaustivité.

Pour certains critères, que ce soit concernant les données de la BNPV ou de la littérature, les informations disponibles étaient de faible qualité entraînant un biais d'information. Cela concernait notamment les antécédents allergiques et/ou d'exposition aux macrolides des patients, les durées de traitement et de régression de l'effet.

Le syndrome DRESS est une pathologie dont le diagnostic est complexe, même si plusieurs outils existent pour orienter le diagnostic comme le score RegiSCAR. Connaître l'ensemble des médicaments pris dans les deux derniers mois et réaliser un bilan étiologique complet peuvent être de vrais challenges surtout lorsque le recueil se fait sur des données de pharmacovigilance. La présence de médicaments co-suspects connus pour entraîner des syndromes DRESS rend difficile l'analyse. En effet il est compliqué de savoir quel médicament est réellement responsable et il est tentant d'incriminer les médicaments connus pour induire un syndrome DRESS (biais de notoriété).

Les tests allergologiques aident également à orienter pour l'imputabilité du médicament mais ils sont réalisés plusieurs mois après la résolution de l'effet. Nous ne sommes pas sûrs que ces tests soient effectivement réalisés. De plus, ces tests ne sont pas très fiables pour les molécules de la classe des macrolides et apparentés (135).

### 3. Apports de l'étude

La réalisation de la requête par utilisation des termes SMQ et non par utilisation directe des termes PT ou LLT du dictionnaire MedDRA est optimale pour ce type de syndrome isolé récemment, dont l'étiologie et le diagnostic sont complexes. En effet, 8 cas (12%) sur les 67 inclus dans notre étude ne sont pas codés comme syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité dans la BNPV. En regardant le score Regiscar, nous constatons que 5 cas ont un score de DRESS possible (score RegiSCAR =3) et 3 un score de DRESS probable (score RegiSCAR = 4-5). Le faible score RegiSCAR explique que les cas ne soient pas codés en syndrome DRESS.

Un délai d'apparition plus court que pour un syndrome DRESS typique semble s'observer pour les macrolides ou apparentés, mais la connaissance non exhaustive des expositions antérieures à ces molécules ne permet pas d'affirmer définitivement cette tendance.

La spiramycine n'est actuellement pas connue pour entraîner des syndromes DRESS, mais dans notre étude, nous avons pu voir qu'elle est en deuxième position dans le nombre de cas issus de la BNPV (n=14), avec notamment 10 cas sur les 14 dont le score de RegiSCAR est probable ou certain et des tests allergologiques qui sont positifs dans 3 cas sur 5. Une mise à jour du RCP des médicaments contenant de la spiramycine est à envisager auprès de l'ANSM.

## V. Conclusion

Le choix d'effectuer une requête par termes SMQ semble être optimal dans la réalisation d'une étude de données de pharmacovigilance portant sur les syndromes DRESS. Même si le tri des données obtenues à partir de cette requête est chronophage.

Après analyse des 75 cas, nous observons qu'un risque de syndrome DRESS est bien relié à la majorité des molécules de la classe des macrolides. Le peu de cas publiés dans la littérature scientifique laisse penser qu'il existe une mauvaise connaissance de la responsabilité des macrolides et apparentés dans cette pathologie.

Le diagnostic du syndrome DRESS est complexe et va nécessiter de la part du clinicien de réaliser une enquête exhaustive sur les molécules prises dans les deux derniers mois et de s'appuyer sur les tests allergologiques même si parfois ils ne sont pas forcément fiables et/ou réalisables. Dans notre étude ces données étaient inconnues dans certains cas entraînant un biais d'information.

Les caractéristiques du syndrome DRESS induit par les macrolides et apparentés sont dans l'ensemble similaires aux descriptions de cette pathologie dans la littérature excepté le délai d'apparition qui semble être plus court, mais ce phénomène a également été observé avec d'autres antibiotiques comme les fluoroquinolones. L'atteinte rénale pourrait être davantage présente dans le syndrome DRESS secondaire à la prise de macrolides en comparaison des autres cas de ce syndrome rapportés dans la littérature. Concernant la spiramycine qui semble être associée à un risque important d'entraîner des syndromes DRESS, une mise à jour des RCP semble être nécessaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Silbert I., Epstein J. The treatment of chorea with phenyl-ethyl-hydantoin : A study of 28 cases. *Arch Pédiatrie*. 1934;5:373–82.
2. 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.
3. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): A Reaction Induced by a Complex Interplay among Herpesviruses and Antiviral and Antidrug Immune Responses. *Allergol Int*. 2006 Jan 1;55(1):1–8.
4. 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 1;124(7):588–97.
5. Guberman AH, Besag FMC, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-Associated Rash: Risk/Benefit Considerations in Adults and Children. *Epilepsia*. 1999 Jul 1;40(7):985–91.
6. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):693.e1-14; quiz 706-708.
7. Pichler WJ, Wendland T, Haussmann O, others. Syndrome DRESS. Une allergie médicamenteuse grave souvent méconnue. In: *Forum Med Suisse* 2011; 11: 879. 2011.
8. Choquet-Kastylevsky, Intrator, Chenal, Bocquet, Revuz, Roujeau. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 1998 Dec 1;139(6):1026–32.
9. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014 Jan 1;81(1):15–21.
10. Gonçalo M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro A r., Brites M m., Nunes R, et al. HLA-B\*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. *Br J Dermatol*. 2013 Sep 1;169(3):660–5.
11. Tehrany YA, Laffitte E, Groscurin O, Spoerl D. Syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). *Rev Médicale Suisse*. 2016 Apr;12(513):684–90.
12. Picard D, Janela B, Descamps V, D’Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response. *Sci Transl Med*. 2010 Aug 25;2(46):46ra62-46ra62.
13. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy*. 2014 Jun;69(6):798–805.
14. Mardivirin L, Descamps V, Lacroix A, Delebassée S, Ranger-Rogez S. Early effects of drugs responsible for DRESS on HHV-6 replication in vitro. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2009 Nov;46(3):300–2.

15. Michaelis M, Köhler N, Reinisch A, Eikel D, Gravemann U, Doerr HW, et al. Increased human cytomegalovirus replication in fibroblasts after treatment with therapeutical plasma concentrations of valproic acid. *Biochem Pharmacol*. 2004 Aug 1;68(3):531–8.
16. Negrini S, Becquemont L. Pharmacogenetics of hypersensitivity drug reactions. *Therapie*. 2017 Apr;72(2):231–43.
17. Fiche info - ZIAGEN 300 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Jul 14]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68556562#>
18. Alkhateeb H, Said S, Cooper CJ, Gaur S, Porres-Aguilar M. DRESS syndrome following ciprofloxacin exposure: An unusual association. *Am J Case Rep*. 2013 Dec 4;14:526–8.
19. Gentile I, Talamo M, Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect Dis*. 2010 Mar 6;10:49.
20. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am*. 2010 Jul;94(4):743–759, xi.
21. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2009 Feb;7(2):142-160; quiz 161-162.
22. Ang C-C, Wang Y-S, Yoosuff E-LM, Tay Y-K. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug;63(2):219–27.
23. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009 Aug;29(3):481–501.
24. Fernando SL, Henderson CJ, O'Connor KS. Drug-induced hypersensitivity syndrome with superficial granulomatous dermatitis--a novel finding. *Am J Dermatopathol*. 2009 Aug;31(6):611–3.
25. Itha S, Kumar A, Dhingra S, Choudhuri G. Dapsone induced cholangitis as a part of dapsone syndrome: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2003 Aug 11;3:21.
26. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2007 Nov;157(5):934–40.
27. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10;331(19):1272–85.
28. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Pamboukian SV, Kirklin JK, Andea AA, et al. Fulminant myocarditis as a late sequela of DRESS: two cases. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct;65(4):889–90.

29. Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, Kusuhaara T, Yamada T. Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol*. 2002 Jun;51(6):771–4.
30. Sakuma K, Kano Y, Fukuhara M, Shiohara T. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with limbic encephalitis in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2008 May;33(3):287–90.
31. Arakawa M, Kakuto Y, Ichikawa K, Chiba J, Tabata N, Sasaki Y. Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with systemic cytomegalovirus infection and systemic bacteremia. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2001 Apr;40(4):331–5.
32. Tas S, Simonart T. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). *Acta Clin Belg*. 1999 Aug;54(4):197–200.
33. Kardaun S h., Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici B b., 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 1;156(3):609–11.
34. Sommers LM, Schoene RB. Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with pancreatic exocrine abnormalities and new-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1190–2.
35. Roujeau J-C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2):123–9.
36. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol*. 2001 Mar;137(3):301–4.
37. Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Wechsler J, de Feraudy S, Duong T-A, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;173(1):50–8.
38. Bachot N, Roujeau J-C. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(8):561–72.
39. 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 1;156(5):1083–4.
40. 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.
41. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(5):391–408.
42. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007 Dec;62(12):1439–44.

43. Bicker U, Schaumann W, Haas V. Optimizing the lymphocyte transformation test in whole blood. I. Optimum conditions for thymidine incorporation. *J Immunopharmacol.* 1983;5(1–2):1–12.
44. Schaumann W, Bicker U, Haas V. Optimizing the lymphocyte transformation test in whole blood. II. Kinetics of thymidine incorporation. *J Immunopharmacol.* 1983;5(1–2):13–30.
45. Duché J., Barré J. Le test de trnasformation lymphocytaire. *Doss Méd-Tech INRS.* 2005 Oct;(103):323–6.
46. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2004 Aug;59(8):809–20.
47. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013 May;68(5):709.e1-9; quiz 718-720.
48. Schwartz RA, Churg J. Churg-Strauss syndrome. *Br J Dermatol.* 1992 Sep;127(3):199–204.
49. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2010 Jul;49(7):750–6.
50. 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.
51. Okoduwa C, Lambert WC, Schwartz RA, Kubeyinje E, Eitokpah A, Sinha S, et al. Erythroderma: review of a potentially life-threatening dermatosis. *Indian J Dermatol.* 2009;54(1):1–6.
52. Guevara-Gutierrez E, Uribe-Jimenez E, Diaz-Canchola M, Tlacuilo-Parra A. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of 12 cases and literature review. *Int J Dermatol.* 2009 Mar;48(3):253–8.
53. Miteva L, Kadurina M, Schwartz RA. Childhood acute generalized exanthematous pustulosis induced by oral ketoconazole. *Acta Dermatovenerol Croat ADC.* 2010;18(4):267–70.
54. Chappuis S, Ribl C, Greub G, Spertini F. [Peripheral blood eosinophilia: diagnostic value and further assessment]. *Rev Med Suisse.* 2013 Apr 17;9(382):819–25.
55. 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.
56. Blondeau JM, DeCarolis E, Metzler KL, Hansen GT. The macrolides. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002 Feb;11(2):189–215.
57. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

58. Van Bambeke F, Verhaegen J, Tyteca D, Auckenthaler R, Tulkens PM. Erythromycine et néomacrolides actuels, usages cliniques et perspectives. *Med Hyg (Geneve)*. 2001;59(2369):2316.
59. Auckenthaler R. *Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Paris: Frison-Roche; 1998. 789-96 p.
60. Steigbigel N. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone. New-York; 1995. 334-46 p.
61. Craig WA. Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear Nose Throat J*. 1998 Jun;77(6 Suppl):7-11; discussion 11-12.
62. Amsden GW. Pneumococcal macrolide resistance--myth or reality? *J Antimicrob Chemother*. 1999 Jul;44(1):1-6.
63. Eady EA, Ross JI, Cove JH. Multiple mechanisms of erythromycin resistance. *J Antimicrob Chemother*. 1990 Oct;26(4):461-5.
64. Wierzbowski AK, Karlowsky JA, Adam HJ, Nichol KA, Hoban DJ, Zhanel GG, et al. Evolution and molecular characterization of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Canada between 1998 and 2008. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jan;69(1):59-66.
65. Rai J, Randhawa GK, Kaur M. Recent advances in antibacterial drugs. *Int J Appl Basic Med Res*. 2013 Jan 1;3(1):3.
66. Kirst HA, Sides GD. New directions for macrolide antibiotics: pharmacokinetics and clinical efficacy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989 Sep;33(9):1419-22.
67. Carlier MB, Zenebergh A, Tulkens PM. Cellular uptake and subcellular distribution of roxithromycin and erythromycin in phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother*. 1987 Nov;20 Suppl B:47-56.
68. von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1995 Aug;13(2):105-22.
69. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet*. 1992 Aug;23(2):106-31.
70. Hamilton-Miller JM. In-vitro activities of 14-, 15- and 16-membered macrolides against gram-positive cocci. *J Antimicrob Chemother*. 1992 Feb;29(2):141-7.
71. Têtu L. De nouvelles indications pour les macrolides en Pneumologie [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: [http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app\\_scom/scom\\_fichier/repertoire/091015093751.pdf](http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/091015093751.pdf)
72. Résumé des caractéristiques du produit - ERYTHROCINE® 1 g I.V., lyophilisat pour préparation injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64620665&typedoc=R>

73. Résumé des caractéristiques du produit - ZECLAR® 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63671347&typedoc=R>
74. Résumé des caractéristiques du produit - ZITHROMAX® 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65740799&typedoc=R>
75. PHARMACOMédicale.org, Macrolides [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/macrolides>
76. Résumé des caractéristiques du produit - RULID® 150 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65393957&typedoc=R>
77. Résumé des caractéristiques du produit - JOSACINE® 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64877364&typedoc=R>
78. Résumé des caractéristiques du produit - ROVAMYCINE® 1,5 MILLIONS D'UNITES INTERNATIONALES, lyophilisat pour usage parentéral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65952065&typedoc=R>
79. LiverTox®, Macrolide Antibiotics [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: <https://livertox.nlm.nih.gov//MacrolideAntibiotics.htm>
80. Zimmerman HJ. Erythromycins. In, Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1999, pp. 594-5.
81. Moseley RH. Macrolide antibiotics. Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. In, Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. Drug-induced Liver Disease. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 466-7.
82. Thésaurus des interactions médicamenteuses, ANSM, version septembre 2016 [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf)
83. McGehee RF, Smith CB, Wilcox C, Finland M. Comparative studies of antibacterial activity in vitro and absorption and excretion of lincomycin and clindamycin. Am J Med Sci. 1968 Nov;256(5):279-92.
84. Beaulieu P, Lambert C. Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique. Les presses de l'université de Montréal; 2010. 877 p.
85. Stahl J-P. Lincosamides. Datatraitement-45857 [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2017 Sep 3]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/222115>

86. Panzer JD, Brown DC, Epstein WL, Lipson RL, Mahaffey HW, Atkinson WH. Clindamycin levels in various body tissues and fluids. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 1972 Jul;12(7):259–62.
87. Nicholas P, Meyers BR, Levy RN, Hirschman SZ. Concentration of clindamycin in human bone. *Antimicrob Agents Chemother*. 1975 Aug;8(2):220–1.
88. Joiner KA, Lowe BR, Dzink JL, Bartlett JG. Antibiotic levels in infected and sterile subcutaneous abscesses in mice. *J Infect Dis*. 1981 Mar;143(3):487–94.
89. Résumé des caractéristiques du produit - DALACINE® 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Aug 1]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64829519&typedoc=R>
90. DeHaan RM, Metzler CM, Schellenberg D, Vandenbosch WD. Pharmacokinetic studies of clindamycin phosphate. *J Clin Pharmacol*. 1973 Jun;13(5):190–209.
91. Pfefferkorn ER, Nothnagel RF, Borotz SE. Parasitocidal effect of clindamycin on *Toxoplasma gondii* grown in cultured cells and selection of a drug-resistant mutant. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 May;36(5):1091–6.
92. Bernard P, Jarlier V, Santerre-Henriksen A. [Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains responsible for community-acquired skin infections]. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Jan;135(1):13–9.
93. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med*. 1996 May 1;124(9):792–802.
94. Tedesco FJ. Clindamycin and colitis: a review. *J Infect Dis*. 1977 Mar;135 Suppl:S95-98.
95. Knoop FC, Owens M, Crocker IC. *Clostridium difficile*: clinical disease and diagnosis. *Clin Microbiol Rev*. 1993 Jul;6(3):251–65.
96. Daurel C, Leclercq R. Lincosamides et streptogramines. Datatraitescmc08-38394 [Internet]. 2010 Jun 11 [cited 2017 Sep 3]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/256145>
97. Bearden DT. Clinical pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(4):239–52.
98. Résumé des caractéristiques du produit - SYNERCID®, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Sep 3]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64203312&typedoc=R>
99. Montastruc P, Bagheri H. les prémices de la pharmacovigilance. *Rev Prescrire*. 1997;171:223–4.

100. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. The Lancet. 1961;278(7216):1358.
101. The First Appearance Of Thalidomide [Internet]. [cited 2017 Aug 21]. Available from: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/thalidomide/first.html>
102. BLAYAC J-P. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française: la pharmacovigilance. [cited 2017 Jul 23]; Available from: [http://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie\\_edition/fichiers\\_conf/BLAYAC-2010.pdf](http://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/BLAYAC-2010.pdf)
103. Arrêté du 2 décembre 1976 Organisation de la pharmacovigilance.
104. Loi n°80-512 du 7 juillet 1980 Complétant l'art. L605 et modifiant l'art. L626 du code de la sante publique et relative { l'innocuité des médicaments et { l'usage des substances vénéneuses. 80-512 juillet, 1980.
105. Décret n°84-402 du 24 mai 1984 Portant application de l'art. L605 du code de la sante publique et relatif à la pharmacovigilance. 84-402 mai, 1984.
106. Décret n°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 95-278 Mar 13, 1995.
107. Décret n°95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat). 95-566 mai, 1995.
108. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Jul 23]. Available from: [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)
109. Code de la santé publique - Article R5121-152. Code de la santé publique.
110. Organisation de la pharmacovigilance européenne - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Aug 9]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)
111. La Pharmacovigilance [Internet]. Etablissement Pharmaceutique de l'Assistance Publique -Hôpitaux de Paris. 2012. Available from: <http://etabpharma-ageps.aphp.fr/la-pharmacovigilance/>
112. Instruction DGS/VSS1/PP1/PP4/EA1/SG/DGOS/PF2/78 du 3 mars 2017 relative à l'organisation régionale des vigilances et de l'appui sanitaires [Internet]. [cited 2017 Jul 23]. Available from: [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/03/cir\\_41994.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/03/cir_41994.pdf)
113. CRPV de Nantes. Viginantes, mai 2015; n°6.
114. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

115. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. 2012-1244 Nov 8, 2012.
116. Décret n° 2014-73 du 30 janvier 2014 relatif à l'harmonisation des sanctions pénales et financières applicables aux produits de santé et aux modalités de mise en oeuvre des sanctions financières. 2014-73 Jan 30, 2014.
117. Ordonnance n° 2013-1183 du 19 décembre 2013 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et à l'adaptation des prérogatives des autorités et des agents chargés de constater les manquements | Legifrance [Internet]. [cited 2017 Jul 23]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/ordonnance/2013/12/19/AFSX1327872R/jo>
118. Décret n° 2016-1606 du 25 novembre 2016 relatif à la déclaration des événements indésirables graves associés à des soins et aux structures régionales d'appui à la qualité des soins et à la sécurité des patients | Legifrance [Internet]. [cited 2017 Jul 23]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/11/25/AFSP1624746D/jo/texte>
119. Arrêté du 20 février 2017 relatif aux critères de transmission à l'agence régionale de santé des signalements recueillis par les membres du réseau régional de vigilances et d'appui | Legifrance [Internet]. [cited 2017 Jul 23]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/2/20/AFSP1705441A/jo/texte>
120. Cardona-Giordano F. Evolution de la Pharmacovigilance française et européenne : une plus grande implication des patients [Internet]. 2012 Dec 19 [cited 2017 Sep 11]; ANSM. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/cd8ae663549a55a63ade28cdb39741f2.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cd8ae663549a55a63ade28cdb39741f2.pdf)
121. Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique. 2011-655 Jun 10, 2011.
122. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985 Apr;40(2):111-8.
123. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 28]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf)
124. Résumé des caractéristiques du produit - PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 Aug 1]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63728481&typedoc=R>
125. Guide d'introduction aux questions MedDRA normalisées ou SMQs (Standardised MedDRA Queries) Version 16.0 [Internet]. [cited 2017 Aug 4]. Available from:

[https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq\\_intguide\\_16\\_0\\_french.pdf](https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_16_0_french.pdf)

126. Kong Q, Sang H, Zhang M, Zeng M, Hu WX, Deng DQ, et al. Rhabdomyolysis associated with roxithromycin hypersensitivity syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012 Jan 3;78(2):197.
127. Miller Quidley A, Bookstaver PB, Gainey AB, Gainey MD. Fatal clindamycin-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Pharmacotherapy*. 2012 Dec;32(12):e387-392.
128. Cascaval RI, Lancaster DJ. Hypersensitivity syndrome associated with azithromycin. *Am J Med*. 2001 Mar;110(4):330–1.
129. Sriratanaviriyakul N, Nguyen L-P, Henderson MC, Albertson TE. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS) syndrome associated with azithromycin presenting like septic shock: a case report. *J Med Case Reports*. 2014 Oct 8;8:332.
130. Nakamura Y, Watamatsu K, Muto M. Drug-induced hypersensitivity syndrome induced by clindamycin. *Acta Derm Venereol*. 2013 Jan;93(1):83–4.
131. Rabenkogo A, Vigue MG, Jeziorski E. [DRESS syndrome]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2015 Jan;22(1):57–62.
132. Blair PW, Herrin D, Abaalkhail N, Fiser W. DRESS syndrome presenting after initiation of mycobacterium avium complex osteomyelitis treatment. *BMJ Case Rep*. 2015 Oct 5;2015.
133. Bauer KA, Brimhall AK, Chang TT. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated with azithromycin in acute Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Dermatol*. 2011 Dec;28(6):741–3.
134. Veyrac G, Colas L, Joyau C, Ruellan A-L, Bernier C, Jolliet P. Étude des cas de Dress associés à la spiramycine dans la base nationale de pharmacovigilance. *Rev Fr Allergol*. 2016 Apr 1;56(3):309.
135. Barbaud A. [Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Sep;136(8–9):635–44.
136. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, Beneton N, Jidar K, Barbaud A, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol EJD*. 2010 Feb;20(1):68–73.
137. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Feb;16(2):139–47.
138. Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D’Incan M, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol*. 2012 Apr;148(4):543–4.

139. Scheuerman O, Nofech-Moses Y, Rachmel A, Ashkenazi S. Successful treatment of antiepileptic drug hypersensitivity syndrome with intravenous immune globulin. *Pediatrics*. 2001 Jan;107(1):E14.
140. Fields KS, Petersen MJ, Chiao E, Tristani-Firouzi P. Case reports: treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIG). *J Drugs Dermatol JDD*. 2005 Aug;4(4):510–3.
141. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA*. 2002 Oct 2;288(13):1588.
142. Osmont M-N, Cuggia M, Polard E, Riou C, Balusson F, Oger E. Utilisation du PMSI pour la détection d'effets indésirables médicamenteux. *Thérapie*. 2013 Jul 1;68(4):285–95.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Synopsis envoyé au CRPV en date 07/02/2016

TITRE	DRESS syndrome ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et macrolides : analyse de la base nationale de pharmacovigilance et de la littérature
CRPV CONCERNE	CRPV de Nantes
BUT DU TRAVAIL	Thèse de D.E.S., Publication*, Congrès*
RESPONSABLE DE L'ETUDE	Gwenaëlle VEYRAC
PERSONNES IMPLIQUEES	Stéphane SAVOUROUX (Interne en Pharmacie dans le cadre d'une thèse de D.E.S), Caroline JOYAU (Praticien Attaché – CRPV Nantes), Claire BERNIER (Dermatologue – CHU Nantes)
DATE DE LA REQUETE	Février 2017
TYPE(S) D'EFFET INDESIRABLE	DRESS
MÉDICAMENTS, CLASSE(S) THÉRAPEUTIQUE(S) CIBLÉS(S)	Antibiotiques de la famille des macrolides et apparentés (classe ATC : J01FA)
JUSTIFICATION / CONTEXTE	Suite à un cas nantais de DRESS syndrome probable après la prise de spiramycine pour une toxoplasmose, les dermatologues et allergologues hospitaliers nous ont posé la question concernant le risque d'apparition de ce syndrome avec l'utilisation des macrolides. Les RCP et les ouvrages de références ne rapportent que pour quelques molécules de la classe de DRESS syndrome. Les effets cutanés rapportés sont éruptions, urticaire, prurit, rash et plus rarement œdème de Quincke, choc anaphylactique, très rare érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, Lyell ainsi que pustulose exanthématique aiguë généralisée. Nous souhaiterions étudier les cas de la base nationale de pharmacovigilance.
DESIGN / METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE	Etude descriptive Extraction et analyse des cas enregistrés dans la BNPV selon une requête avec la SMQ « syndrome/réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques » et classe ATC J01FA
OBJECTIF PRINCIPAL	Analyse descriptive des cas de DRESS syndrome suite à la prise de macrolides
OBJECTIFS SECONDAIRES	
CHAMPS INVESTIGUES	Patient : genre, âge, antécédents. Effet indésirable : libellé, gravité, date et délai de survenue, évolution. Médicaments : indication, imputabilité OMS (suspect/interaction), dose, fréquence, délai, déchallenge, score chronologique, sémiologique, imputabilité intrinsèque, imputabilité bibliographique. Narratif (tests cutanés allergologiques, score de Regiscar...)
PERIODE INVESTIGUEE	Depuis la date de commercialisation au 31 décembre 2016
CRITERES D'INCLUSION DES CAS	Tous les cas de DRESS avec un score de Regiscar à partir de 2-3
CRITERES DE NON-INCLUSION DES CAS	Tous les cas d'EI ayant un score de Regiscar inférieur à 2
RETOMBEES ATTENDUES	Au regard de la littérature, l'utilisation des macrolides semble associée à un risque faible de DRESS syndrome. Néanmoins ce risque n'a pas été étudié en détail à partir des données de notifications spontanées et les informations contenues dans la BNPV pourraient être précieuses pour mieux étudier ce sujet.

**Annexe 2 :Score RegiSCAR détaillé (d'après Kardaunet *al*,Comments on: DRESS syndrome. J Am AcadDermatol. 2014 Nov;71(5))**

Score	-1	0	1	2	Min	Max
<b>Fever <math>\geq 38.5^{\circ}\text{C}</math></b>	No/U	Yes			-1	0
<b>Enlarged lymph nodes</b>		No/U	Yes		0	1
<b>Eosinophilia</b>		No/U			0	2
Eosinophils			700-1499/ $\mu\text{L}$	$\geq 1500/\mu\text{L}$		
Eosinophils, if leukocytes <4000			10-19.9%	$\geq 20\%$		
<b>Atypical lymphocytes</b>		No/U	Yes		0	1
<b>Skin involvement</b>					-2	2
Rash extent (>50% BSA)		No/U	Yes			
Rash suggesting DRESS	No	U	Yes			
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U				
<b>Organ involvement*</b>					0	2
Liver		No/U	Yes			
Kidney		No/U	Yes			
Lung		No/U	Yes			
Muscle/heart		No/U	Yes			
Pancreas		No/U	Yes			
Other organ(s)		No/U	Yes			
<b>Resolution <math>\geq 15</math> days</b>	No/U	Yes			-1	0
<b>Evaluation other potential causes:</b>					0	1
ANA						
Blood culture						
Serology for HVA/HVB/HVC						
Chlamydia-/ <i>Mycoplasma pneumoniae</i>						
Other serology/PCR						
If none positive and $\geq 3$ of above negative			Yes			
<b>TOTAL SCORE</b>					-4	9

U = unknown/unclassifiable.

\*After exclusion of other explanations: 1 = 1 organ, 2 =  $\geq 2$  organs

Final score <2: No case

Final score 2-3: Possible case

Final score 4-5: Probable case

Final score >5: Definite case

**Comments on Table I:**

**Specifics for evaluation of diagnostic features in DRESS**

**Fever (-1, 0)**

If core temperature is < 38.5°C (Fahrenheit 101.3): deduction of 1 point

**Lymphadenopathy (0, 1)**

Tender enlarged lymph nodes (>1 cm) at least at 2 different anatomic locations: 1 point

**Peripheral blood:**

**Eosinophilia: (0, 1, 2)**

- Absolute eosinophilia of 700-1500  $10^9\text{E}/\text{l}$ : 1 point, if  $\geq 1500$   $10^9\text{E}/\text{l}$ : 2 points

- If leukocyte count is < 4000  $10^9\text{E}/\text{l}$ : % eosinophils  $\geq 10\%$ -19.9%: 1 point, eosinophils  $\geq 20\%$ : 2 points

**Atypical lymphocytes: (0, 1)**

If present: 1 point

**Skin reaction (extent, morphology) (-2, -1, 0, 1, 2)**

**a. Extent rash (0, 1)** If morphology is compatible with DRESS and extent eruption > 50% body surface area (BSA): 1 point

**b. Morphology rash (-1, 0, 1):** If morphology is suggestive for DRESS: 1 point; if suggestive for a different type of reaction: deduction of 1 point; otherwise 0 points

Morphology is considered suggestive for DRESS at presence of  $\geq 2$  of following criteria:

- scaling/desquamation, eg, exfoliative dermatitis
- edema, especially facial edema (excluding lower leg edema)
- purpura (excluding lower leg)
- infiltration

**c. Histology (-1, 0):**

When histology is compatible with DRESS: 0 points; when suggestive for another diagnosis: deduction 1 point

**Involvement internal organs: (0, 1, 2)**

For acute involvement of each organ, 1 point is given, with a maximum of 2 points. Organ involvement is based on history, clinical investigation, medical imaging, biopsy, or other tissue/fluid investigation. Organ involvement is also calculated at presence of the following abnormal laboratory values:

**Liver (0, 1)**

- ALAT > 2 times upper normal limit (\*UNL) on at least 2 successive dates **or**
- conjugated bilirubin > 2\* UNL on at least 2 successive dates **or**
- ASAT, total bilirubin, alkaline phosphatase (AP) all > 2\* UNL at least

**Kidney (0, 1)**

Serum creatinine more than 1.5 times above the base value for the patient on at least 2 successive dates, and/or proteinuria above 1 g/day, hematuria, decreased creatinine clearance, decreased GFR

**Lungs (0, 1)**

Cough and/or dyspnea in conjunction with

- evidence of interstitial involvement on imaging and/or
- abnormal broncho-alveolar lavage fluid, or biopsy and/or
- abnormal blood gases

**Muscle, heart: (0, 1)**

- Muscle pain and/or weakness, myocarditis (often nonspecific symptoms: hypotension, fatigue, chest pain, dyspnea, malaise, palpitations, tachycardia, cardiac dysfunction, cardiomegaly, sudden cardiac death), with
- Raised serum creatine phosphokinase (CPK) > 2\*UNL
- Raised isoenzymes: CPK-3/CPK-MM (indicative for skeletal muscle), raised CPK-2/MB fraction (indicative for heart muscle involvement)
- Serum troponin T > 0.01 µg/L
- Abnormal imaging: chest X-ray/ECHO/CT/MRI/EMG including ECG: ST-T electrocardiogram abnormalities or conduction defects (ST-segment depression, T-wave inversions, or nondiagnostic ECG changes (paced or bundle branch block)
- Endomyocardial biopsy

**Pancreas (0, 1):**

Amylase and/or lipase ≥ 2\*UNL

**Other organs: spleen, thyroid gland, central nervous system, gastrointestinal tract**

- Clinical symptoms and additional investigations: enlargement/imaging, including EEG
- Abnormal lab values: TSH, FT4, FT3.
- Biopsy

**Duration: (-1, 0)**

If the total duration of the reaction is ≤ 15 days or unknown: deduction 1 point

**Exclusion of other causes, eg, infections, virus (re)activation: (0, 1)**

- Hepatitis A/B/C
- *Mycoplasma/Chlamydia pneumoniae*
- Blood cultures ≤ 3 days of index date
- Other (infections): serology, PCR, microbiological cultures
- ANA

In case of a positive result for any of these, organ involvement is reevaluated for a possible alternative cause. If ≥ 3 mentioned groups are investigated and no positive result is found, an extra point is given to express thorough investigation for alternative causes.

Viral (re)activation of EBV, CMV, and HHV6/7 are also recorded; results, however, do not influence the score.

### Annexe 3 : Cas analysés issus de la BNPV

N°	Année de survenue	Sexe Age (année)	Antécédents allergiques	Gravité	Macrolide ou apparenté suspecté	Posologie (durée en jours)	Indication	Co-traitements suspects	Termes MEDRA (LLT)	Délai d'apparition (jour)	Score RegiSCAR	PCR virales	Réactivation virale	Organes atteints	Signes cliniques et biologiques	Traitement symptomatique	Délai de régression (jours)	Evolution	Tests allergologiques
1	2013	F 56	Aucun	GH	SPI	NR (NR)	Pneumopathie	Omnipaque®Tienam®Rocéphine®Ciflox®Inexium®Flagyl®Amikacine	Syndrome DRESS	15	3	Oui	Non	Foie	Augmentation des γ-gt	NR	60	Rechute Guérison	Tests négatifs
2	2014	M 25	Allergie à l'aspirine	GH	SPI	1,5 MUI x3/j (10)	Pleuro-péricardite	Tazocilline® Vancomycine Flagyl®	Néphrite tubulointerstitielle Rash maculopapuleux Eosinophilie Fièvre	23	5	Non		Rein	Insuffisance rénale aiguë Néphrite tubulointerstitielle	Corticothérapie systémique Hémodialyse	42	Guérison	NR
3	2004	F 59	Allergies à l'aspirine et à la gentamycine	GH	PRI	3g/j (42)	Infection sur prothèse de hanche	Vancomycine Nétromycine Fraxodi® Sintrom®	Erythrodermie Eosinophilie Insuffisance rénale aiguë	35	3	Non		Rein	Augmentation ALAT, ASAT et PAL Insuffisance rénale aiguë	Corticothérapie systémique Dialyse	105	Guérison	NR
4	2011	M 75	Aucun	GA	PRI	500mg x3/j (2)	Pneumopathie	Aucun	Rash maculopapuleux Hyperthermie Ulcération buccale Insuffisance rénale aiguë Hyperéosinophilie	1	3	Oui	Non	Rein	Insuffisance rénale aiguë	Antihistaminiques Emollient	32	Guérison	NR
5	2003	M 64	Aucun	GH	ROX	150mg x 2/j (8)	NR	Gentamicine Vancomycine Aspegic® Sintrom®Clamoxyl®	Eruption d'origine médicamenteuse Eosinophilie Lymphadénopathie Insuffisance rénale aiguë Fièvre d'origine médicamenteuse	28	5	Oui	CMV HHV6	Rein	Insuffisance rénale aiguë	Corticothérapie systémique (1 mg/kg/j)	51	Guérison	NR
6	2014	M 64	Aucun	GH	AZI	NR (3)	NR	Zyloric® Amoxicilline	Syndrome DRESS	5	3	Oui	HHV6 EBV	Foie Rein	Cytolyse hépatique Insuffisance rénale	Corticothérapie systémique (1 mg/kg/j)	26	Guérison	NR

N°	Année de survenue	Sexe Age (année)	Antécédents allergiques	Gravité	Macrolide ou apparenté suspecté	Posologie (durée en jours)	Indication	Co-traitements suspects	Termes MEDRA (LLT)	Délai d'apparition (jour)	Score RegiSCAR	PCR virales	Réactivation virale	Organes atteints	Signes cliniques et biologiques	Traitement symptomatique	Délai de régression (jours)	Evolution	Tests allergologiques
7	2014	F 43	Aucun	GH	AZI	NR (NR)	Infection pulmonaire	Tetralysal®	Syndrome DRESS	21	4	Non		Foie AHH	Cytolyse hépatique Insuffisance hépatocellulaire SIADH	Corticothérapie systémique (1 mg/kg/j)	Pas renseigné	En cours de guérison	NR
8	2014	M 67	Aucun	GH	CLA	500 mg/j (12)	Pneumo - pathie	Ciprofloxacine DoxycyclineCoometec®Diltiazem Ceris® Tramadol Amoxicilline	Syndrome DRESS	26	4	Non		Foie	Cytolyse hépatique	Corticothérapie IV puis relai PO Traitement de la rechute par dermocorticoïdes	97	Rechute Guérison	NR
9	2016	F 65	Allergies alimentaire et aux métaux	GH	CLA JOS	250 mg x2/j (5) NR (12)	Pharyngite	Seroplex® Alprazolam	Syndrome DRESS	8	5	Oui	EBV	Foie	Cytolyse hépatique	Corticothérapie systémique	19	Guérison	NR
10	2009	M 62	Eruption cutanée (macrolides)	GH	CLA	500 mg/j (9)	Syndrome grippal	Tegretol®Toplexil®	Syndrome DRESS	8	3	Non		Foie	Cytolyse Hépatique	NR	87	Guérison	Tests négatifs
11	2016	F 37	Aucun	GH	CLA	500 mg x2/j (6)	Maladie de Lyme	Vibramycine®	Syndrome DRESS	6	3	Non		Foie	Cytolyse Hépatique	NR	21	Guérison	NR
12	2011	M 57	Aucun	GH	SPI	1,5 MUI x2/j (5)	infection dentaire	Métronidazole	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse	48	5	Non		Poumons	Pneumopathie interstitielle	Corticothérapie systémique Dermocorticoïdes	Pas d'informations	En cours de guérison	NR
13	2010	F 45	Aucun	GH	PRI	NR (20)	Infection ostéo-articulaire	Vancomycine	Syndrome DRESS	16	3	Oui	EBV HHV7	Foie Cœur	Cytolyse hépatique, Troubles de la repolarisation	NR	33	Guérison	Tests positifs
14	2014	M 70	Aucun	GH	PRI	NR (9)	NR	Allopurinol Augmentin®	Syndrome DRESS Prurit Cytolyse hépatique Erythrodermie	7	7	Oui	Non	Foie Rein	Cytolyse et cholestase hépatique Insuffisance rénale aiguë	Dermocorticoïdes	23	Guérison	NR

N°	Année de survenue	Sexe Age (année)	Antécédents allergiques	Gravité	Macrolide ou apparenté suspecté	Posologie (durée en jours)	Indication	Co-traitements suspects	Termes MEDRA (LLT)	Délai d'apparition (jour)	Score RegiSCAR	PCR virales	Réactivation virale	Organes atteints	Signes cliniques et biologiques	Traitement symptomatique	Délai de régression (jours)	Evolution	Tests allergologiques
15	2007	M 71	Aucun	GH	PRI	500 mg x3/j (33)	Infection à SARM	Vancomycine Lovenox®	Syndrome d'hypersensibilité Syndrome DRESS	29	3	Non		Rein	Insuffisance rénale aiguë Néphrite tubulo-interstitielle	Corticothérapie systémique Dialyse	30	Guérison	NR
16	2016	M 68	Aucun	GM	CLI	600 mg x4/j (6)	Spondylo-discite	Rimactan®Orbenine®	Syndrome DRESS	23	4	Non		Foie Cœur	Cytolyse hépatique Extrasystoles ventriculaires	Noradrénaline Corticothérapie systémique Dermocorticoïdes	45	Guérison	Tests positifs
17	2016	M 83	Aucun	GH	SPI	1,5 MUI x3/j (4)	Pneumo-pathie	Augmentin®Rocéphine®Previscan®Coaprovel®Tranxène®Cotareg®	Rash maculopapuleux Hyperéosinophilie Fièvre	2	4	Non		Rein Poumon	Insuffisance rénale aiguë Pneumopathie	Corticothérapie systémique	12	Guérison	NR
18	2007	F 61	Aucun	GH	CLI	600 mg x3/j (14)	Dermatite	Augmentin®	Hypersensibilité de la peau Eosinophilie	7	3	Oui	Non	Foie	Cytolyse hépatique	NR	20	Guérison	Tests négatifs
19	2014	F 67	Aucun	GH	AZI	250 mg/j (6)	Bronchite	Cefpodoxime®Cétirizine®	Myocardite, Hyperéosinophilie	24	3	Non		Cœur	Myocardite	IEC+ Lasilix+ Corticothérapie systémique	36	Guérison	NR
20	2010	F 75	Allergie au produit de contraste iodé	GH	PRI	500 mg x3/j (10)	Lymphangite	Zyloric® Orelox® Esidrex® Noctran®	Hyperéosinophilie Eruption morbiliiforme	10	3	Non		Rein	Insuffisance rénale aiguë	NR	Non applicable	Non rétabli	NR
21	2009	M 40	Aucun	GH	CLA AZI	NR (4) 250mg/j (1)	NR NR	Amoxicilline OfloxacineDoxycyclineExtencilline® Augmentin®	Syndrome DRESS	31 28	3	Oui	EBV HHV 6	Foie	Cytolyse hépatique	NR	33	Guérison	Tests négatifs
22	2016	M 41	Aucun	GH	PRI	NR (2)	Infection cutanée	Augmentin®Kétoprofène Atarax®Wystam®	Syndrome DRESS	2	5	Oui	CMV	Foie	Cytolyse hépatique	Emollients Antalgiques Dermocorticoïdes	11	Guérison	Tests négatifs
23	2011	F 68	Allergie à la morsure d'arthropode	GH	CLI	600 mg x3/j (7)	Infection dentaire	Aucun	Exanthème maculopapuleux Edème du visage Syndrome DRESSHyperéosinophilie Cytolyse hépatique Urticaire	6	3	Non		Foie	Cytolyse hépatique	Antihistaminiques	120	Guérison	NR

N°	Année de survenue	Sexe Age (année)	Antécédents allergiques	Gravité	Macrolide ou apparenté suspecté	Posologie (durée en jours)	Indication	Co-traitements suspects	Termes MEDRA (LLT)	Délai d'apparition (jour)	Score RegiSCAR	PCR virales	Réactivation virale	Organes atteints	Signes cliniques et biologiques	Traitement symptomatique	Délai de régression (jours)	Evolution	Tests allergologiques
24	2011	F 69	Aucun	GH	CLI	600 mg x4/j (2)	Sepsis à SARM	Rifampicine Targocid® Oxacilline Gentamicine Vancomycine Fucidine®	Syndrome DRESS	2	3	Oui	Non	Foie	Cytolyse hépatique	Antihistaminiques	49	Guérison	Tests négatifs
25	2016	M 21	Aucun	GH, GA	CLI	600 mg x3/j (20)	Ostéite	Piperacilline/ Tazobactam	Syndrome DRESS	19	4	Oui	Non	Foie	Cytolyse hépatique	Dermocorticoïdes	13	Guérison	Tests positifs
26	2012	F 73	Aucun	GD	CLI	600 mg x3/j (33)	Infection	Bactrim®	Syndrome DRESS	12	4	non		Foie Rein	Cytolyse hépatique Insuffisance rénale aiguë	Dermocorticoïdes	Non applicable	Rechute puis Décès	Tests non réalisés
27	2016	F 55	Aucun	GH	CLI	500mg x3/j (10)	Infection	Cefotaxime Gentamicine	Syndrome DRESS	7	4	Non		Foie Rein	Cytolyse hépatique Insuffisance rénale aiguë	Dermocorticoïdes	77	Guérison	NR
28	2011	F 34	Aucun	GH	CLI	1,2g x2/j (7)	Pneumo - Pathie	Rocephine® Vancomycine Ciflox®	Syndrome DRESS Pancréatite aiguë Test cutané négatif	7	6	Oui	Non	Foie Pancréas	Cytolyse hépatique Pancréatite aiguë	corticothérapie IV	14	Guérison	Tests négatifs
29	2013	F 39	Aucun	GH	PRI CLI	1g x3/j (3) 600 mg/j (15)	Hidros - adénite	Rifadine®	Syndrome DRESS	6 13	4	Oui	Non	Foie	Cytolyse hépatique	Dermocorticoïdes	9	Guérison	NR
30	2013	M 46	Aucun	GH	CLI	900 mg x2/j (40)	Ostéite	Teicoplanine	Syndrome DRESS, Test cutané positif	34	3	Oui	Non	Aucun	Aucun	Antihistaminiques	21	Guérison	Tests positifs
31	2014	M 71	Aucun	GH	CLI	300 mg/j (16)	Infection du site opératoire	Vancomycine Ciprofloxacine Rifampicine Fucidine®	Syndrome DRESS	23	5	Oui	Non	Rein Poumon	Insuffisance rénale aiguë Pneumopathie	Corticothérapie systémique (1 mg/kg)	NR	Guérison avec Séquelle (insuffisance rénale chronique)	Tests négatifs
32	2014	F 86	Allergie à plusieurs médicaments (pénicilline, sulfamides, tétracyclines, macrolides)	GH	CLI	600 mg x2/j (3)	Infection du site opératoire	Aucun	Syndrome DRESS	2	5	Oui	Non	Rein	Insuffisance rénale aiguë	Dermocorticoïdes	22	Guérison	Tests positifs
33	2014	M 24	Allergie aux pénicillines	GM, GH	CLI	300 mg x2/j (32)	NR	Vancomycine Lyrica® Doliprane®	Syndrome DRESS	24	5	Oui	HHV6	Foie	Cytolyse hépatique Cholestase anictérique	Corticothérapie	NR	En cours de guérison	NR

N°	Année de survenue	Sexe Age (année)	Antécédents allergiques	Gravité	Macrolide ou apparenté suspecté	Posologie (durée en jours)	Indication	Co-traitements suspects	Termes MEDRA (LLT)	Délai d'apparition (jour)	Score RegiSCAR	PCR virales	Réactivation virale	Organes atteints	Signes cliniques et biologiques	Traitement symptomatique	Délai de régression (jours)	Evolution	Tests allergologiques
34	2008	M 58	Aucun	GH	CLI	600 mg x3/j (25)	Infection sur matériel prothétique	Vancomycine	Syndrome DRESS	23	3	Non		Foie	Cytolyse hépatique	NR	NR	Guérison	NR
35	2012	F 54	Aucun	GH	CLI	NR (15)	NR	Aucun	Syndrome DRESS	7	4	Oui	EBV	Foie	Cytolyse hépatique	Dermocorticoïdes Antihistaminique IV	36	Guérison	Tests positifs
36	2015	M 75	Aucun	GH	CLI	600 mg x3/j (24)	Sepsis à SARM	Bactrim®	Fièvre, Cytolyse hépatique Insuffisance rénale aiguë Pancytopénie Exanthème maculopapuleux Syndrome DRESS	24	3	Oui	Non	Foie Rein	Cytolyse hépatique Insuffisance rénale aiguë	aucun	46	Guérison	NR
37	2013	F 83	Aucun	GH	CLI	600 mg x3/j (20)	Infection à SARM	VancomycineBactrim®	Syndrome DRESS	14	4	Non		Foie Rein	Cytolyse hépatique	Corticothérapie systémique 1 mg/kg	30	Guérison	NR
38	2016	F 69	Aucun	GH	CLI	300 mg x3/j (26)	Spondylo-discite	OfloxacinCefazoline Lovenox®	Syndrome DRESS	17	3	Oui	Non	Aucun	Non applicable	NR	NR	Non rétabli	NR
39	2012	M 53	Aucun	GH	CLI	300 mg x3/j (14)	Infection sur prothèse de genou	Piperacilline/Tazobactam	Syndrome DRESS Néphrite interstitielle aiguë	18	4	Non		Rein	Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle aiguë	Antihistaminiques Dermocorticoïdes	32	Guérison avec séquelle	NR
40	2015	F 36	Aucun	GH	CLI	NR (18)	Infection à SARM	Bactrim® Oflozet®	Syndrome DRESS	16	5	Non		Foie Rein Poumon	Cytolyse hépatique Insuffisance rénale aiguë Surcharge pulmonaire	Remplissage vasculaire	72	Guérison	NR
41	2016	F 69	Aucun	GH	CLI	300 mg x6/j (9)	Ostéite	Rimactan®Calci parine®Cordarone®Dolipraneor®Fumafer® Lovenox® VancomycineKardegic® Lasilix®Piperacilline/tazobactam Diffu K® Tiorfan® Amlor®	Syndrome DRESS	7	4	Non		Foie Rein	Cholestase anictérique, Insuffisance rénale aiguë, Néphrite tubulo-interstitielle	Aucun	24	Guérison avec séquelles (néphrite tubulo-interstitielle)	NR

N°	Année de survenue	Sexe Age (année)	Antécédents allergiques	Gravité	Macrolide ou apparenté suspecté	Posologie (durée en jours)	Indication	Co-traitements suspects	Termes MEDRA (LLT)	Délai d'apparition (jour)	Score RegiSCAR	PCR virales	Réactivation virale	Organes atteints	Signes cliniques et biologiques	Traitement symptomatique	Délai de régression (jours)	Evolution	Tests allergologiques
42	2016	M 61	Aucun	GM	CLI	600 mg x3/j (25)	Spondylo-discite	Bactrim®Céfazoline Lovenox® Doliprane®Skenan®	Syndrome DRESS Atteinte hépatique	20	7	Oui	Non	Foie	Cytolyse hépatique	Remplissage vasculaire Dermocorticoïdes Corticothérapie systémique 2-3 mg/kg	NR	En cours de Guérison	NR
43	2015	M 67	Aucun	GH	PRI	NR (9)	Médiastinite	Vancomycine	Syndrome DRESS	4	5	Non		Rein Cœur	Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle aiguë Œdème pulmonaire aigu Altération de la fonction cardiaque	Dobutamine Corticothérapie systémique Dermocorticoïdes Dialyse	NR	Non rétabli	NR
44	2011	M 48	Intolérance médicamenteuse	GH	PRI	500 mg 1 fois (1)	Angine	Aucun	Syndrome DRESS	1	5	Oui	EBV	Rein	Insuffisance rénale aiguë	Remplissage vasculaire Adrénaline (aérosols) Antihistaminiques Corticothérapie systémique Dermocorticoïdes	15	Guérison avec séquelles (insuffisance rénale chronique)	Tests positifs
45	2015	M 57	Aucun	GM	PRI	NR (6)	Infection sur site opératoire	Augmentin®Orellox®	Syndrome DRESS	8	3	Oui	HHV6 HHV8	Rein	Insuffisance rénale aiguë	Hémodialyse	152	Guérison	NR
46	2014	F 74	Allergie à la pénicilline	GH	PRI	NR (2)	Prophylaxie d'infection sur morsure de chat	Augmentin®Topalgic® Inexium® Ibuprofène	Syndrome DRESS	4	4	Non		Foie Rein Pancréas	Cytolyse hépatique, Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle Pancréatite aiguë	NR	150	Rechute En cours de guérison	Tests négatifs
47	2014	F 49	Aucun	GH	CLA	500 mg x2/j (39)	Tuberculose pulmonaire	Ansatispine®Dexambutol®Isentr ess® Allopurinol Colchicine	Syndrome DRESS	38	4	Non		Foie Rein	Cytolyse hépatique Insuffisance rénale aiguë	Dermocorticoïdes	29	Guérison	NR
48	2013	M 18	Allergies à amoxicilline josamycine oxytétracycline	GH	ERY	NR (60)	NR	Ginseng	Syndrome DRESS	60	5	Oui (mais pas HHV6)	Non	Foie Poumons	Cytolyse hépatique Dyspnée	NR	NR	En cours de guérison	NR

N°	Année de survenue	Sexe Age (année)	Antécédents allergiques	Gravité	Macrolide ou apparenté suspecté	Posologie (durée en jours)	Indication	Co-traitements suspects	Termes MEDRA (LLT)	Délai d'apparition (jour)	Score RegiSCAR	PCR virales	Réactivation virale	Organes atteints	Signes cliniques et biologiques	Traitement symptomatique	Délai de régression (jours)	Evolution	Tests allergologiques
49	2013	F 80	Allergies (hyménoptères pénicilline pristinamycine)	GH	ERY	1g/j (3)	Diarrhées	Vancomycine Piperacilline/tazobactamFlagyl®	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse	8	3	Non		Aucun	Non applicable	NR	NR	En cours de guérison	
50	2013	M 26	Allergie à l'Augmentin®	GH	CLI	NR (NR)	Péritonite	Oflozet®	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse	NR	3	Non		Foie	Cytolyse hépatique	NR	NR	En cours de guérison	NR
51	2009	M 34	Aucun	GH	CLA	NR (2)	Angine	Aucun	Syndrome DRESS	2	3	Oui (mais pas HHV6)	EBV	Foie	Cytolyse et cholestase hépatique vomissements	Antihistaminiques	60	Guérison	Tests négatifs
52	2015	F 29	Aucun	GH	AZI	NR (23)	Acné	Aucun	Syndrome DRESS	33	5	Non		Foie Tube digestif	Cytolyse et cholestase ictérique Insuffisance hépatocellulaire Diarrhées	Corticothérapie systémique (PO) 1 mg/kg/j	NR	En cours de guérison	NR
53	2014	M 54	Aucun	GM	SPI	NR (2)	Infection dentaire	Aucun	Syndrome DRESS	4	4	Oui	EBV	Foie Rein	Cholestase Insuffisance rénale aiguë	Aucun	120	Guérison	Tests positifs
54	2015	F 31	Aucun	GH	SPI	NR (6)	Toxo-plasmose	Aucun	Syndrome DRESS	5	5	Oui	Non	Foie	Cytolyse hépatique Cholestase	Aucun	NR	Guérison	Tests positifs
55	2015	F 26	Aucun	GH	SPI	1,5 MUI x3/j (6)	NR	Soliris® Alprazolam Esidrex®Oracilline®Pantoprazole	Syndrome DRESS Eruption cutanée Hyperéosinophilie cytolys hépatique Cholestase	4	3	Oui	HSV1	Foie	Cytolyse hépatique et cholestase	Dermocorticoïdes Corticothérapie systémique Antihistaminiques	NR	En cours de guérison	NR
56	2015	F 58	Aucun	GH	SPI	3 MUI x3/j (12)	Pneumopathie d'inhalation	Rocephine®Flagyl® Tazocilline® Vancomycine Ciflox® Zyvoxid®	Syndrome DRESS	27	3	Non		Rein	Insuffisance rénale aiguë	Dermocorticoïdes	14	Guérison	NR
57	2008	F 25	Aucun	GA	SPI	1,5 MUI x3/j (4)	Infection dentaire	Métronidazole	Syndrome DRESS	2	4	oui (mais pas HHV6)	Non	Foie	Cholestase	Antihistaminiques	NR	En cours de guérison	Tests négatifs
58	2013	M 35	Aucun	GH	SPI	NR (6)	Infection dentaire	Zyloric® Métronidazole Ibuprofène	Syndrome DRESS	4	4	Non		Foie	Cytolyse hépatique	Aucun	NR	En cours de guérison	NR

N°	Année de survenue	Sexe Age (année)	Antécédents allergiques	Gravité	Macrolide ou apparenté suspecté	Posologie (durée en jours)	Indication	Co-traitements suspects	Termes MEDRA (LLT)	Délai d'apparition (jour)	Score RegiSCAR	PCR virales	Réactivation virale	Organes atteints	Signes cliniques et biologiques	Traitement symptomatique	Délai de régression (jours)	Evolution	Tests allergologiques
59	2011	F 74	Aucun	GH	SPI	NR (15)	Prophylaxie de soins dentaires	Allopurinol	Syndrome DRESS	5	4	Non		Foie Rein	Insuffisance rénale aiguë Cytolyse hépatique	Corticothérapie systémique (IV)	35	Guérison	NR
60	2011	M 62	Aucun	GH	SPI	1,5 MUI x2/j (5)	Prophylaxie de soins dentaires	Aucun	Syndrome DRESS	1	3	Oui	EBV HHV6	Rein	Insuffisance rénale aiguë	Antihistaminiques Corticothérapie	NR	En cours de guérison	NR
61	2012	F 74	Aucun	GH	SPI	NR (9)	Abcès dentaire	Allopurinol Doliprane® Amoxicilline	Syndrome DRESS Test cutané positif	5	6	Oui	EBV	Foie Rein Poumons	Cytolyse et cholestase hépatique Insuffisance rénale aiguë SDRA	Lasilix Corticothérapie Systémique 80 mg/j	21	Guérison avec séquelles (prurit, insuffisance rénale)	Tests positifs
62	2014	M 67	Allergie aux fruits de mer	GH	SPI	1,5 MUI x3/j (12)	Pneumo - pathie	Ciprofloxacine Doxycycline	Syndrome DRESS	1	5	Non		Foie	Cytolyse hépatique	Corticothérapie systémique Dermocorticoïdes	150	Rechute, guérison	NR
63	2013	F 74	Aucun	GD, GH	ROX	150 mg x2/j (8)	Pneumo - pathie	Zyloric® Amoxicilline Solupred®	Syndrome DRESS Nécrolyse épidermique toxique	26	5	Oui	Non	Foie Rein Pancréas Poumons	Insuffisance rénale aiguë Cytolyse et cholestase hépatique Pancréatite aiguë SDRA	Corticothérapie systémique	Non applicable	Décès	Non applicable
64	2008	F 64	Allergie à la pénicilline	GH	ROX	150 mg x2/j (4)	NR	Aucun	Eruption Syndrome DRESS, Lymphadénopathie Eosinophilie	3	4	Oui	HHV6	Foie	Cytolyse hépatique	NR	15	Guérison	NR
65	2013	M 59	Allergie au pollen et aux squames d'animaux	GH	ROX	NR (8)	Angine	Tegretol® Modiodal® Laroxyl® Paracétamol	Syndrome DRESS	6	4	Oui	Non	Foie Rein	Cytolyse hépatique Insuffisance rénale aiguë	Corticothérapie	128	Guérison	NR
66	2011	M	Allergie	GH	ROX	NR (4)	Pneumo - pathie	Proracyl® Rocépine® Tavanic® Augmentin® Allopurinol	Toxidermie Eosinophilie Cytolyse hépatique Syndrome DRESS	4	3	Non		Foie	Cytolyse hépatique	Dermocorticoïdes	17	Guérison	NR

N°	Année de survenue	Sexe Age (année)	Antécédents allergiques	Gravité	Macrolide ou apparenté suspecté	Posologie (durée en jours)	Indication	Co-traitements suspects	Termes MEDRA (LLT)	Délai d'apparition (jour)	Score RegiSCAR	PCR virales	Réactivation virale	Organes atteints	Signes cliniques et biologiques	Traitement symptomatique	Délai de régression (jours)	Evolution	Tests allergologiques
67	2012	F	Aucun	GA	JOS	NR (16)	Pneumo-pathie	Claforan®Rifadine®Triflucan®Fungizone®	Exanthème maculopapuleux Fièvre Hyperéosinophilie Syndrome DRESS	25	3	Oui	HHV6	Foie	Augmentation des $\gamma$ -GT	Aucun	120	Guérison	NR

AHH : axe hypotalomo-hypophysaire ; ALAT : alanine amino-transférase ; ASAT : aspartate amino-transférase ; AZI : azithromycine ; CLA : clarithromycine ; CLI : clindamycine ; ERY : érythromycine ; GA : gravité autre ; GD : décès ; GH : hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; GM : mise en jeu du pronostic vital ; JOS : josamycine ; NR : non renseigné ; PAL : phosphatase alcaline ; PRI : pristinamycine ; ROX : roxithromycine ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique ; SPI : spiramycine

## Annexe 4 : Cas analysés issus de la littérature

N°	Année de survenue	Sexe Age (années)	Antécédents allergique	Gravité	Macrolide ou apparenté suspecté	Posologie (durée en jours)	Indication	Co-traitement(s)	Délai d'apparition (jour)	Score RegiSCAR	PCR virales	Réactivation virale	Organes atteints	Signes cliniques et biologiques	Traitement	Délai de régression	Evolution	Tests allergologiques	Référence
1	2014	M 44	Allergie à la pénicilline	Hospitalisation, service de soins intensifs, mise en jeu du pronostic vital	AZI	NR (NR)	Infection des voies aériennes supérieures	ProméthazineDXM	7	6	Oui	Non	Poumon	Pneumopathie interstitielle	Norépinéphrine Corticothérapie systémique	34	Guérison	NR	Sriratanaviriyakul <i>et al</i>
2	2012	F 20	Aucun	Hospitalisation	ROX	NR (14)	Acné	Aucun	7	6	Non		Foie Rein Muscle	Cytolyse hépatique Insuffisance rénale aiguë Rhabdomyolyse	Corticothérapie systémique (IV) Glycyrrhizine Perfusion de bicarbonate de sodium	21	Guérison	NR	Kong <i>et al</i>
3	2012	F 34	Aucun	Hospitalisation	CLI	900mg/j (23)	Prophylaxie d'infection cutanée	Aucun	23	4	Oui	HHV6 EBV	Foie	Cytolyse hépatique Insuffisance rénale aiguë	Corticothérapie systémique IV Ig humaines polyvalentes	13	Guérison	Test positifs	Nakamura <i>et al</i>
4	2001	M 79	Aucun	Hospitalisation	AZI	500 mg/j (5)	Bronchite	Aténolol Bénazepril Clonidine Aspirine	5	3	Non		Foie Rein	Cytolyse hépatique Augmentation des PAL Insuffisance rénale aiguë	Remplissage vasculaire	10	Guérison	NR	Cascavalet <i>al</i>
5	2011	M 8	Aucun	Hospitalisation Service de soins intensifs	AZI	NR (4)	Pharyngite	Aucun	4	4	Oui	EBV	Foie	Cytolyse hépatique	Corticothérapie systémique IV Diphenhydramine	NR	En cours de guérison	NR	Bauer <i>et al</i>
6	2012	F 9	Aucun	Décès	CLI	NR (24)	Péricardite à <i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacilline Colchicine Rifampicine	27	6	Non		Foie	Cytolyse hépatique	Anti-histaminiques Corticothérapie Emollients	31	Décès	Test négatifs	Miller Quidley <i>et al</i>
7	2002	M 36	Allergie à la CLA piperacilline amotidine	Hospitalisation	CLI	NR (NR)	Grippe	Aucun	3	3	Non		Foie	Cytolyse hépatique	Corticothérapie systémique IV	NR	Guérison	NR	Rabenkogoet <i>al</i>
8	2015	M 79	Aucun	Hospitalisation	CLA	NR (NR)	Ostéomyélite vertébrale	Ethambutol Rifabutine	25	4	Oui	Non	Foie Rein	Cytolyse hépatique Insuffisance rénale aiguë	Corticothérapie systémique IV	NR	Guérison	NR	Blair <i>et al</i>

AZI : azithromycine ; CLA : clarithromycine ; CLI : clindamycine ; EBV : Epstein-Barr virus ; HHV 6 : humanherpesvirus 6 ; Ig : immunoglobulines ; IV : intraveineuse ; NR : non renseigné ; PO : per os ; ROX : roxithromycine

## Annexe 5 : Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs puissants du CYP450A4 (d'après le Thésaurus des Interactions Médicamenteuses de l'ANSM, actualisation de septembre 2016)

### INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement le CYP3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.

Les principaux inhibiteurs du CYP3A4 sont :

- les azoles antifongiques (ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole),
- les inhibiteurs de protéase, représentés ici par le ritonavir, avec lequel ils sont boostés,
- certains macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine, la tétracycline).

Parmi les substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite et pour lesquels un risque de surdosage est plus particulièrement à redouter en cas d'association avec un inhibiteur du CYP3A4, on peut citer :

- l'ergotamine, alcaloïde vasoconstricteur de l'ergot de seigle : risque de nécrose des extrémités ;
- les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...) : risque néphrotoxique ;
- certaines statines (simvastatine, et dans une moindre mesure, atorvastatine) : risque musculaire, notamment rhabdomyolyse ;
- certains médicaments donnant des torsades de pointes : pimozide, halofantrine, luméfantrine ;
- des médicaments déprimeurs du centre respiratoire : alfentanil, sufentanil, oxycodone, midazolam ;
- certains cytotoxiques : bortezomib, docétaxel, inhibiteurs des tyrosine kinases.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte de chacun de ces substrats, il convient de se reporter aux interactions spécifiques avec chaque inhibiteur (boceprevir, clarithromycine, cobicistat, érythromycine, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, ritonavir, telaprevir, tétracycline, voriconazole)

<b>+ ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE VASOCONSTRICTEURS</b>		
	Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ ALFENTANIL</b>		
	Augmentation de l'effet déprimeur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
<b>+ ALFUZOSINE</b>		
	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ ALPRAZOLAM</b>		
	Possibilité d'augmentation de l'effet sédatif de l'alprazolam.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ ANTAGONISTES DES CANAUX CALCIQUES</b>		
	Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.
<b>+ ANTISPASMODIQUES URINAIRES</b>		
	Risque de majoration des effets indésirables.	<b>CI - ASDEC - PE</b> Contre-indication : - avec la darifénacine - avec la fésotérodine et la solifénacine, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, modérée à sévère.  Association déconseillée : - avec la tolférodine  Précaution d'emploi : - avec la fésotérodine ou la solifénacine, chez le patient à fonction rénale et hépatique normales, réduire la dose à 4 mg ou 5 mg, respectivement, en cas d'association à un inhibiteur puissant du CYP3A4.  A prendre en compte : - avec l'oxybutynine.
<b>+ APIXABAN</b>		
	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban par l'inhibiteur, avec majoration du risque de saignement.	<b>Association DECONSEILLÉE</b>
<b>+ BÉDAQUILINE</b>		
	Augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur	<b>Association DECONSEILLÉE</b> Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et une surveillance des transaminases sont recommandées.
<b>+ BORTEZOMIB</b>		
	Risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques, du bortezomib par diminution de son métabolisme.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du bortezomib pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.
<b>+ BOSENTAN</b>		
	Risque majoré des effets indésirables du bosentan, notamment d'atteintes hépatiques, par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et biologique pendant l'association.
<b>+ BRENTUXIMAB</b>		
	Augmentation des concentrations du métabolite actif du brentuximab, avec risque de neutropénie.	<b>A prendre en compte</b>

<b>+ CABAZITAXEL</b>	Risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du cabazitaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
<b>+ COBICISTAT</b>	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du cobicistat ou de l'inhibiteur du CYP3A4.	<b>A prendre en compte</b> Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte de chaque interaction, il convient de se reporter aux AMM spécifiques à chaque spécialité.
<b>+ COLCHICINE</b>	Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.	<b>CI - ASDEC</b> Contre-indication : - avec les macrolides  Association déconseillée : - avec les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir et le cobicistat
<b>+ DACLATASVIR</b>	Augmentation des concentrations de daclatasvir par l'inhibiteur.	<b>Précaution d'emploi</b> La dose de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg 1 fois par jour en cas de co-administration avec l'inhibiteur.
<b>+ DAPOXÉTINE</b>	Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ DISOPYRAMIDE</b>	Risque d'augmentation des effets indésirables du disopyramide par diminution de son métabolisme.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du disopyramide.
<b>+ DOCETAXEL</b>	Risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du docétaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du docétaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.
<b>+ DOMPERIDONE</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ DRONEDARONE</b>	Augmentation importante des concentrations de dronedarone par diminution de son métabolisme.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ EPLERENONE</b>	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'inhibiteur et de ses effets indésirables, notamment l'hyperkaliémie.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ FENTANYL</b>	Risque d'augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par légère diminution de son métabolisme hépatique.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
<b>+ HALOFANTRINE</b>	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.	<b>Association DECONSEILLÉE</b> Si cela est possible, interrompre l'inhibiteur. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.
<b>+ IDÉLALISIB</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques d'idélalisib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE DE TYPE 5</b>	Augmentation (très importante pour l'avanafil et le vardénafil) des concentrations plasmatiques de l'IPDE5, avec risque d'hypotension (sévère avec le vardénafil).	<b>CI - ASDEC - PE</b>  Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte de chaque IPDE5 avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, il convient de se reporter aux AMM spécifiques à chacun d'eux.
<b>+ INHIBITEURS DE PROTÉASES BOOSTÉS PAR RITONAVIR</b>	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir ou de l'inhibiteur du CYP3A4.	<b>A prendre en compte</b> Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte de chaque inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, il convient de se reporter aux AMM spécifiques à chacun d'eux.
<b>+ INHIBITEURS DES TYROSINE KINASES MÉTABOLISÉS</b>	Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.	<b>ASDEC - PE</b> Association déconseillée : - avec l'axitinib, le bosutinib, le cétinib, le cobimétinib, le dabrafénib, le casatinib, le nilotinib, le sunitinib - avec l'ibrutinib, si l'association ne peut être évitée, adaptation de la posologie d'ibrutinib ou interruption temporaire (environ 7 jours).  Précaution d'emploi avec les autres TK (sauf csimertinib et vandétanib): Surveillance clinique.

<b>+ IRINOTECAN</b>	Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotecan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.	<b>Association DECONSEILLÉE</b>
<b>+ ISAVUCONAZOLE</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques d'isavuconazole par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.	<b>CI - PE</b> Contre-indication: - avec le kétoconazole  Précaution d'emploi: - avec les autres inhibiteurs puissants du CYP3A4
<b>+ IVABRADINE</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets incésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur).	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ IVACAFTOR</b>	Augmentation importante des concentrations d'ivacaftor, avec risques de majoration des effets indésirables.	<b>Précaution d'emploi</b> Réduire la dose du quart, soit 150 mg 1 jour sur 2.
<b>+ LOMITAPIDE</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ LURASIDONE</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques de la lurasidone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ MARAVIROC</b>	Augmentation des concentrations de maraviroc par l'inhibiteur.	<b>Précaution d'emploi</b> La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec cet inhibiteur. A l'exception du tipranavir boosté par ritonavir où la dose de maraviroc doit être de 300 mg deux fois par jour.
<b>+ METHYLPREDNISOLONE</b>	En cas d'utilisation prolongée, augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingcoïde.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ MIDAZOLAM</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation.	<b>ASDEC - PE</b> Association déconseillée: - avec le midazolam per os  Précaution d'emploi avec : - avec le midazolam IV et sublingual Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam en cas de traitement par l'inhibiteur.
<b>+ OLAPARIB</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques d'olaparib par l'inhibiteur.	<b>Association DECONSEILLÉE</b> Si l'association ne peut être évitée, limiter la dose d'olaparib à 150 mg deux fois par jour.
<b>+ OMBITASVIR + PARITAPRÉVIR</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques de la bithérapie par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.	<b>CONTRE-INDICATION</b> Contre-indication: - sauf avec le ritonavir.
<b>+ OXYCODONE</b>	Majoration des effets indésirables, notamment respiratoires, de l'oxycodone par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.	<b>Association DECONSEILLÉE</b> Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'oxycodone pendant le traitement par l'inhibiteur et après son arrêt.
<b>+ PANOBINOSTAT</b>	Risque de majoration des effets indésirables, notamment cardiaques, du panobinostat par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie du panobinostat.
<b>+ PIMOZIDE</b>	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ QUETIAPINE</b>	Augmentation importante des concentrations de quetiapine, avec risque de surdosage.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ QUININE</b>	Risque de majoration des effets incésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensuels (cinchonisme).	<b>ASDEC - PE</b> Association déconseillée : - avec les inhibiteurs de protéases  Précaution d'emploi : - avec les azolés antifongiques et certains macrolides. Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

<b>+ RANOLAZINE</b>	Augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ RÉGORAFÉNIB</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques de régorafenib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.	<b>Association DECONSEILLÉE</b>
<b>+ RIOCIGUAT</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques de riociguat par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.	<b>Association DECONSEILLÉE</b>
<b>+ RIVAROXABAN</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement.	<b>Association DECONSEILLÉE</b>
<b>+ SIMÉPRÉVIR</b>	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprévir par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.	<b>Association DECONSEILLÉE</b>
<b>+ SUBSTRATS À RISQUE DU CYP3A4</b>	Majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ SUFENTANIL</b>	Augmentation de l'effet déprimeur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
<b>+ TAMSULOSINE</b>	Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.	<b>Association DECONSEILLÉE</b>
<b>+ TELITHROMYCINE</b>	Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaque.	<b>CONTRE-INDICATION</b> chez le patient insuffisant rénal ou hépatique sévère.
<b>+ TICAGRELOR</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrelor par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ TRASTUZUMAB EMTANSINE</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques du DM1, un composant du trastuzumab emtansine, par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.	<b>Association DECONSEILLÉE</b>
<b>+ VERAPAMIL</b>	Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur.	<b>Précaution d'emploi</b> Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.
<b>+ ZOLPIDEM</b>	Légère augmentation de l'effet sédatif du zolpidem.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ ZOPICLONE</b>	Légère augmentation de l'effet sédatif de la zopiclone.	<b>A prendre en compte</b>

**Vu, le Président du jury,**

**Vu, le Directeur de thèse,**

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

**Nom - Prénoms** :SAVOUROUX Stéphane

**Titre de la thèse** :DRESS SYNDROME OU SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE ASSOCIE AUX MACROLIDES : ANALYSE DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE ET DE LA LITTERATURE

---

**Résumé de la thèse :**

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou « drugreactionwith eosinophilia and systemicsymptoms » (DRESS) est une toxidermie grave, potentiellement mortelle, associant des signes cliniques cutanés et systémiques. Cette étude a pour objectif d'analyser et de décrire les cas de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ainsi que les cas issus de la littérature scientifique de syndromes DRESS induits par les molécules appartenant à la famille des macrolides et apparentés. 75 cas ont été retrouvés dans la BNPV et 8 dans la littérature scientifique. La clindamycine, la spiramycine et la pristinamycine sont les macrolides pour lesquels le plus de cas sont retrouvés. Les caractéristiques du syndrome DRESS induit par les macrolides et apparentés sont dans l'ensemble similaires aux descriptions de cette pathologie dans la littérature hormis concernant le délai d'apparition qui semble être plus court. Une atteinte rénale semble plus prédominer par rapport aux autres DRESS décrits dans la littérature. Concernant la spiramycine qui semble être associée à un risque certain d'entraîner des syndromes DRESS, une mise à jour des RCP doit être réalisée.

---

**MOTS CLÉS**

**Syndrome DRESS - Macrolides et apparentés - Pharmacovigilance - Spiramycine- Atteinte rénale**

---

**JURY**

**Président** : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie-CHU Nantes

**Assesseurs** :Mme Gwenaëlle VEYRAC, Médecin Praticien Hospitalier-Pharmacologie Clinique- CHU Nantes

Mme Gwenola BURGOT, Professeur de Chimie Analytique-Pharmacie à Usage intérieur - CH Guillaume REGNIER, Rennes

Mme Sylvie JACCARD, Pharmacien Praticien Hospitalier-Pharmacie à Usage intérieure - CHU Nantes

Mme Claire BERNIER, Médecin Praticien Hospitalier-Service de Dermatologie-CHU Nantes

Mme Caroline JOYAU, Pharmacien Praticien Attaché-Pharmacologie Clinique-CHU Nantes

---

**Adresse de l'auteur** :6 bis Rue Albert et Marcel Bregeon 44400 REZE