



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2015

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Axelle BONHOMME

Le 30 juin 2015

TOXIDERMIE BULLEUSE A L'HUILE DE NIGELLE : ALERTE SUR LES PHYTOTHÉRAPIES TRADITIONNELLES.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Président

M. le Professeur Pierre GILLET

Juge

Mme le Professeur Annick BARBAUD

Juge

Mme le Docteur Claire POREAUX

Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
 Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE -
 Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre
 PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
 Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie
 POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis
 REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-
 BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert
 THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette
 VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF
 Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD –
 Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle
 KESSLER - Professeur Jacques LECLERE
 Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur
 François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel
 SIBERTIN-BLANC
 Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET -
 Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER -
 Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-
 GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY –

Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –
Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Vous nous faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.

Vous nous avez accueillis dans votre spécialité et transmis votre passion pour la dermatologie.

Vous nous avez fait partager votre savoir-faire et vos connaissances dans ce domaine.

Vous nous avez encouragés avec bienveillance tout au long de notre cursus.

Vous avez été disponible et à l'écoute, et nous vous en remercions infiniment.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grande reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous espérons que ce travail vous intéressera et qu'il sera enrichissant.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Annick BARBAUD

Professeur de Dermatologie et de Vénéréologie

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Chevalier de l'Ordre National de la Légion d'honneur

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir accueillis et initiés à la dermato-allergologie.

Votre passion pour l'allergologie, vos connaissances et votre expérience dans ce domaine, ont enrichi notre formation.

Nous vous remercions pour votre confiance et votre encadrement pour les travaux que vous nous avez confiés.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grande reconnaissance, de notre sincère admiration et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Claire POREAUX

Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénéréologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci de nous avoir encadrés et de nous avoir fait partager vos connaissances dans le domaine de la dermato-allergologie.

Vos compétences, votre disponibilité et votre écoute, ont rendu nos années d'internat agréables et enrichissantes.

Merci de nous avoir aidés et conseillés tout au long de notre cursus.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre grand respect.

Aux médecins qui ont participé à ma formation :

Au Dr Jean-François Cuny : je garde un très bon souvenir de mon premier semestre en dermatologie. Merci d'avoir partagé votre immense savoir. Merci pour votre rigueur et votre encadrement.

Au Dr Anne-Claire Bursztejn : merci pour ta disponibilité, ton encadrement et ta confiance pour les travaux confiés tout au long de mon cursus.

Au Dr Florence Granel : merci pour ton enseignement dans le domaine de la cancérologie dermatologique, ta gentillesse et ta disponibilité.

Au Dr Julie Waton : merci pour ta gentillesse et ton aide en allergologie.

Au Dr Truchetet : j'ai vraiment apprécié les six mois passés dans votre service. Merci pour votre partage de connaissances et votre générosité humaine.

A mes chefs de clinique actuelles : Estelle Fréling, Marie Reigneau et Bérangère Lerondeau. Merci pour votre gentillesse, votre écoute et votre soutien dans les moments de doute.

A mes anciennes chefs de clinique : Amélie Schoeffler, Cécile Voilliot, Clotilde Brouillard, Marie Weinborn et Maud Bollaert. C'était agréable d'avoir des chefs de clinique comme vous.

A l'équipe de diabétologie de Thionville : aux Dr Pierre Cuny, Teresa Créa, Stéphanie Malvaux et Ludovic Coupez. Merci de m'avoir fait partager vos connaissances en diabétologie-endocrinologie, le tout dans la bonne humeur, la gentillesse et la générosité.

A l'équipe parisienne de Tenon : aux Pr Francès, Dr Cury, Dr Senet, Dr Barete, Dr Guegan, Dr Soria et Dr Pequet. J'ai beaucoup appris du versant médecine interne de la dermatologie. Merci pour votre gentillesse et disponibilité.

A tous les autres médecins qui ont participé à ma formation : Dr Fadia Doumat-Batch, Dr Anne-Lise Pinault, Dr Philippe Muller, Dr Jean Pouaha, Dr Mouton, Dr Flabbee, l'équipe de maladies infectieuses du Pr May et de médecine interne du Pr de Korwin.

Aux médecins que j'ai sollicité pour ce travail de thèse et qui ont pris le temps de me répondre : Pr Niang Suzane, Dr Bara Corina, Dr Boehm Nelly, Dr Beurey Philippe, Dr Petitpain Nadine, Dr Jouen Fabienne.

Aux équipes paramédicales :

Aux infirmières, aides-soignantes et secrétaires du CHU et des services où je suis passée. Je garde de bons souvenirs de notre collaboration.

A ma famille :

A ma mère : l'amour de ma vie. Merci pour tout, tout et tout !

A mon père : merci pour ton amour, ta générosité et ta présence.

A ma sœur Céline et à Jojo : merci pour ton amour, ta présence et tes conseils malgré nos différences. Merci à Jojo pour sa protection et son amour.

A mamie J : je sais combien tu aimerais être là et moi aussi. Grâce à la technologie, tu pourras rattraper tout ça. Une pensée pour papi qui serait fier de moi.

A mamie A, Lisou, Claude et Sébastien : dommage que vous soyez aussi loin. Je pense à vous.

A ma belle-famille : merci Maria pour ta générosité et gentillesse. Cindy, ma petite malade imaginaire, je sais que je peux compter sur toi pour faire tourner mon cabinet. Merci à Kevin pour son aide informatique.

A mes amis et mes co-internes :

A Sandra : au début c'était presque de la haine et maintenant c'est de l'amour. Merci pour ta générosité et sincérité mon bibi.

A Laurent : on a commencé ensemble, on finit ensemble. Merci d'avoir supporté mes excès d'humeur et de m'avoir nourrie.

A Fanny : « je vais te dire » avec ton ptit doigt qui pointe...ah la la, des bonnes parties de rigolade !

A Manon : sans toi l'allergologie n'aurait pas été pareille. A nos moments de commérages, de décompensation et à nos pauses tea-time/coffee.

A mes autres co-internes de dermatologie : Marie L, Olivia, Tannvir, Zineb, Gabrielle, Sophie, Marie F, Valérie, Hélène, Julie...

A mes anciennes co-internes parisiennes : Emma, Magali et Aurore. J'appréhendais et finalement Paris fut un excellent souvenir.

A mes anciennes co-internes, maintenant « chefs » : Anne-Laure Liegeon, Axelle de Vitry, Claire Letreut, Delphine Brajon, Aude Valois et Cécile Quenet. De bons souvenirs avec vous.

A Dominique : mon géméaux préféré. Merci pour ta générosité à la libanaise et tous les bons moments. Si tu t'en vas, rendez-vous à Bonita Bay, mais si tu restes c'est mieux.

A Coralie, Samir, Aurélien et Matthieu : je suis heureuse d'être allée dans ce coin paumé de la France, juste pour vous rencontrer. Sans vous, ma vie ici ne serait pas la même. De bons souvenirs à Thionville, Nancy, Marseille, Berlin, Amsterdam, USA...et plein d'autres à venir.

A roro : je ne compte plus les années...à tous nos voyages et à tous ceux à venir.

A Christine, ma choupi : des messages quasi quotidiens et toujours une photo de ma tour Eiffel quand tu passes devant pour montrer que tu penses à moi. I like ! Bisous à Guigui.

A Aurélie : ma ptite grosse. Plus de 10 ans qu'on se supporte et c'est Impeccable !

A mes autres amis parisiens de longue date : Béatrix, Glory, Fabien, Thierry et Audrey.

Toujours un plaisir de vous revoir, malgré les années qui passent.

Aux autres : Sara, Neemat, Alexandra, Mariam, Hélène, Emir...

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	23
OBSERVATION	24
DISCUSSION.....	27
CONCLUSION	31
REFERENCES	32
ANNEXES	34

Toxidermie bulleuse à l'huile de Nigelle : alerte sur les phytothérapies traditionnelles.

Bullous drug eruption to black cumin oil: watch out for herbal medicines.

Axelle Bonhomme¹, Claire Poreaux¹, Fabienne Jouen², Jean-Luc Schmutz¹, Pierre Gillet³,
Annick Barbaud¹

¹ Département de dermatologie et Allergologie, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Université de Lorraine, 6 rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

² Service d'immunologie, CHU de Rouen, Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont, 76000 Rouen, France

³ Centre de pharmacovigilance, CHU de Nancy, Hôpital Central, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy Cedex, France

Auteur correspondant :

Pr Annick Barbaud, Département de dermatologie et Allergologie, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Université de Lorraine, 6 rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Tél : 03.83.15.71.45. Fax : 03.83.15.70.11. Email : a.barbaud@chu-nancy.fr

Mots clés : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, huile de Nigelle, milium, pemphigoïde bulleuse, phytothérapie

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, *Nigella sativa*, milia, bullous pemphigoid, herbal medicine

Conflits d'intérêt : aucun

LISTE DES ABBREVIATIONS

EPFBG : érythème pigmenté fixe bulleux généralisé

GM : grains de milium

IFD : immunofluorescence directe

JDE : jonction dermo-épidermique

NET : nécrolyse épidermique toxique

PB : pemphigoïde bulleuse

SSJ : syndrome de Stevens-Johnson

RÉSUMÉ

L'huile de Nigelle est traditionnellement utilisée pour ses nombreuses vertus médicinales. Nous rapportons le cas d'une toxidermie bulleuse à type de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/Nécrolyse épidermique toxique (NET) atypique chez une femme de 54 ans, liée à l'utilisation surtout orale de Nigelle, compliquée secondairement d'une pemphigoïde bulleuse (PB).

Le diagnostic de SSJ/NET atypique était posé devant un exanthème généralisé, un décollement de 20% de la surface cutanée, une fièvre, une atteinte muqueuse et un patch test positif à l'huile de Nigelle pure. Cependant, l'évolution clinique en trois temps et la richesse en mélanophages sur l'histologie, pouvaient évoquer un érythème pigmenté fixe bulleux généralisé (EPFBG). Il pourrait s'agir d'une nouvelle entité située entre EPFBG et SSJ/NET. En cours de cicatrisation, de nouvelles bulles apparaissaient avec des critères cliniques, immunologiques et histologiques en faveur d'une PB, d'évolution favorable sous dermocorticoïdes de classe très forte. L'autre atypie est l'apparition rapide de grains de milium (GM) sur les zones cicatricielles du SSJ/NET, sans lien probable avec la PB.

La succession d'une toxidermie bulleuse grave, de grains de milium et d'une maladie bulleuse auto-immune n'a jamais été rapportée. Par ailleurs, ce cas nous a conduits à faire une revue de la littérature sur les SSJ/NET en lien avec d'autres phytothérapies traditionnelles.

INTRODUCTION

Nigella sativa ou cumin noir est une plante de la famille des Ranunculaceae, traditionnellement utilisée en Afrique du Nord et Asie, à visée culinaire ou médicale. L'huile de Nigelle, extraite des graines de la plante, est connue pour ses nombreuses vertus thérapeutiques, notamment anti-inflammatoires, anti-infectieuses ou antiallergiques. Une étude récente a notamment montré l'efficacité comparable d'une pommade d'huile de Nigelle à 2% versus la bétaméthasone à 0.1%, dans le traitement de l'eczéma des mains.¹ Issue d'un produit naturel, l'huile de Nigelle est souvent considérée inoffensive et non déclarée. Pourtant, elle peut avoir une toxicité pharmacologique ou immunoallergique.² Nous rapportons le cas d'un SSJ/NET atypique, lié à l'ingestion d'huile de Nigelle, évolant secondairement vers une pemphigoïde bulleuse (PB) et faisons une revue de la littérature sur l'association SSJ/NET et phytothérapies traditionnelles.

OBSERVATION

Une femme de 54 ans était hospitalisée pour une éruption bulleuse. Son principal antécédent était une bronchite asthmatiforme non traitée. Elle présentait une érythrodermie, des bulles des membres et du dos, ainsi que des érosions post-bulleuses du visage. La biopsie cutanée montrait une vacuolisation kératinocytaire, une nécrose épidermique, un décollement bulleux jonctionnel, un infiltrat périvasculaire polymorphe du derme superficiel (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles) avec nombreux mélanophages, compatible avec un SSJ ou une NET. L'immunofluorescence directe (IFD) était négative. L'évolution était favorable en 3 jours sous propionate de clobétasol.

Quatre jours plus tard, elle était réhospitalisée pour l'apparition de bulles disséminées du tronc et des membres (Figure 1a), des érosions post-bulleuses (fesses, sous-mammaires), et un signe de Nikolsky positif. Il n'y avait pas d'atteinte muqueuse, pas de fièvre ni d'altération de l'état général. L'interrogatoire trouvait l'application très ponctuelle d'huile de Nigelle mais surtout sa consommation par voie orale, en infusion ou mélangée à du miel, pour une asthénie, dans les 15 jours précédant la première éruption. Elle buvait également d'autres infusions de plantes et d'herbes achetées sur un marché français. Il n'y avait aucune introduction de nouveau médicament depuis 6 mois. La biopsie cutanée montrait à nouveau une nécrose épidermique basale, une bulle jonctionnelle, et des mélanophages abondants, suggérant un SSJ ou une NET.

Biologiquement, la numération formule sanguine, la créatininémie et le bilan hépatique étaient normaux. La *C-reactive protein* (CRP) était augmentée à 164 mg/l. Les sérologies *Mycoplasma pneumoniae*, parvovirus B19, EBV, CMV, VIH, VHB et VHC, les anticorps anti-nucléaires, anti-membrane basale et anti-espace intercellulaire étaient négatifs.

L'évolution se compliquait d'un décollement cutané de 20% de la surface corporelle (Figure 1b), d'une atteinte génitale, périanale et buccale (Figure 1c), d'une fièvre à 38.9°C et d'une altération de l'état général. L'examen ophtalmologique était normal. Le contrôle biologique révélait une cytolysé hépatique à trois fois la normale et une augmentation de la CRP à 284 mg/l. Un traitement par bétaméthasone topique était instauré.

Alors qu'on observait une ré-épidermisation au dix-huitième jour d'hospitalisation, de nouvelles bulles tendues apparaissaient (Figures 1d), avec des placards érythémateux pseudo-urticariens et de nombreux grains de milium (GM) (Figures 1e). Il n'y avait ni atteinte muqueuse ni signe de Nikolsky.

Contrairement aux deux biopsies initiales évocatrices de SSJ/NET avec IFD négative, la troisième montrait une bulle sous-épidermique à toit conservé, un infiltrat éosinophilique du derme superficiel (Figure 2a) et un dépôt linéaire de C3 et d'IgG le long de la jonction dermo-épidermique, compatible avec une pemphigoïde bulleuse (PB). Les anticorps anti-BP180 étaient positifs à 147 UEIA (N<9). L'immunofluorescence indirecte sur peau humaine clivée par le NaCl (réalisée par le Dr Jouen, laboratoire d'immunologie du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen), trouvait un marquage du versant épidermique (Figure 2b), avec la détection d'anticorps anti-BP180 en immunoblot (Figure 2c). L'immunomicroscopie électronique n'était pas informative.

Les bulles régressaient totalement avec l'application de propionate de clobétasol 0.05% (3 tubes de 10g par jour), permettant une décroissance progressive du dermocorticoïde et son arrêt après 6 mois de traitement.

Dix mois après l'épisode de SSJ/NET, des patch tests étaient réalisés avec la batterie standard européenne, une batterie comportant des composants des huiles essentielles, les herbes infusées dans l'eau et l'huile de Nigelle de la patiente. Seul le patch test à l'huile de

Nigelle pure était positif avec un érythème papuleux à 48 et 72 heures (Figure 3) (négatif dilué à 1% et 10% dans l'eau).

A 22 mois de recul, il n'y avait aucune récurrence bulleuse et les GM avaient totalement disparu. Lors du dernier contrôle (à 10 mois), les anticorps anti BP180 diminuaient et étaient à la limite de la normale.

DISCUSSION

La phytothérapie traditionnelle est une pratique classique, utilisant la plante fraîche ou séchée, entièrement ou partiellement (écorce, fruit, fleur). Son utilisation est locale ou orale. Il existe actuellement un engouement pour les traitements alternatifs, qui bénéficient d'un a priori favorable quant à leur efficacité et leur innocuité. Pourtant en France, l'ingestion de plantes représente 3.2% des appels aux centres antipoison et elles peuvent être responsables de dermatoses bénignes ou graves.² Dans des pays comme l'Afrique, la phytothérapie traditionnelle est utilisée en première intention car accessible et peu coûteuse.³ Dans une étude prospective portant sur 43 patients, 28% présentaient une dermatose induite par l'usage de plantes, en l'absence d'antécédent dermatologique. Parmi les 28%, les réactions cutanées étaient les suivantes : eczéma généralisé (58%), eczéma de contact (14%), érythrodermie psoriasique (12%), éruption bulleuse (5%), exanthème maculo-papuleux (2%) et prurit isolé (2%).³ En Thaïlande, une phytothérapie traditionnelle « verte » est fortement associée aux cas de SSJ (ROR ajusté=19.47, IC 95% [7.82-48.49]). Elle constituait alors la deuxième cause de SSJ après la carbamazépine, dépassant les SSJ liés à l'allopurinol et au cotrimoxazole.⁴

La composition de l'huile de Nigelle varie selon le pays de provenance et les procédés d'obtention. Toutefois, elle est majoritairement composée de monoterpènes dont les plus fréquents sont le p-cymène, la thymoquinone et l' α -pinène. Le caractère allergisant des terpènes explique probablement la survenue d'eczémas de contact^{5,6} et peut être aussi des toxidermies.^{7,8}

Nous avons retenu le diagnostic de SSJ/NET devant l'exanthème généralisé, l'atteinte de plus d'une muqueuse, les lésions mal limitées, les signes généraux, la cytolysé hépatique et un

délai compatible avec l'utilisation de l'huile de Nigelle (plus d'une semaine). Cependant, il s'agit d'une forme histologiquement atypique de par l'infiltrat dermique mixte (éosinophiles et polynucléaires neutrophiles) et la richesse en mélanophages à 2 reprises (sous réserve du phototype IV de la patiente). La présentation initiale est également inhabituelle avec une évolution en trois temps. Les lésions bulleuses, l'altération modérée de l'état général et les caractéristiques histologiques pouvaient faire évoquer le diagnostic différentiel d'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé (EPFBG). L'EPFBG et le SSJ/NET sont deux entités très proches, souvent confondues à la fois sur le plan clinique et histologique.⁹ Dans l'étude récente de Cho *et al*¹⁰, 23 biopsies cutanées d'EPFBG versus 11 biopsies de SSJ/NET ont été comparées pour tenter de définir des critères discriminants. Dans les deux entités, on observe une vacuolisation basale, des apoptoses kératinocytaires et une infiltration périvasculaire. En revanche, la distribution des apoptoses kératinocytaires est différente (dispersées dans l'EPFBG, regroupées dans le SSJ/NET). Par ailleurs, l'infiltrat dermique à éosinophiles, mélanophages, CD4+ et Foxp3 est plus important dans l'EPFBG mais le marquage par la granulysine et le CD56+ intra-épidermique est moindre que dans le SSJ/NET.¹⁰ Dans notre cas, la première hypothèse est d'expliquer la richesse en mélanophages par le phototype IV du sujet. La deuxième est de considérer les deux premiers épisodes comme un EPFBG particulièrement intense mais atypique car avec un exanthème entre les lésions bulleuses.

Le terme « toxidermie » est normalement réservé aux réactions cutanéomuqueuses d'origine médicamenteuse, mais peut aussi englober les réactions induites par la phytothérapie. Seule l'huile de Nigelle, consommée par voie orale et locale, était possiblement en cause chez la patiente, comme dans les deux cas d'éruption bulleuse précédemment décrits.^{7,8} L'explication physiopathologique est une possible sensibilisation

par voie topique, puis une réaction systémique (toxidermie ou systemic contact dermatitis). La positivité du patch à l'huile de Nigelle sous forme pure ne peut exclure un effet irritant car nous n'avons pas réalisé de patch test chez des témoins. Ces derniers ont été effectués dans trois publications⁵⁻⁷ et étaient négatifs, mais dans deux d'entre elles la dilution du patch témoin n'est pas précisée.

Des toxidermies bulleuses graves à d'autres plantes sont décrites à travers le monde. A partir de ce cas, nous avons recensé les cas publiés après une recherche Medline avec les mots clés « Stevens-Johnson or toxic epidermal necrolysis and herbal ». Sur 16 résultats, nous avons retenu uniquement les études et cas cliniques dont l'article était accessible (Tableau 1). Dans 3 cas sur 6, la phytothérapie consommée était inconnue.^{11,12,16} Dans les 3 autres cas,¹³⁻¹⁵ les patients déclaraient la consommation de gélules homéopathiques, mais leur composition exacte n'était connue que dans la publication de Hemmige.¹³ A noter que parfois certaines gélules contenaient à la fois des plantes et des médicaments (piroxicam, salicylates, phénylbutazone, dexaméthasone) et on ne peut donc pas affirmer la iatrogénie des plantes.¹⁴ Aucun auteur n'a réalisé de patch tests. Bien que la phytothérapie soit à chaque fois suspectée, la sensibilisation n'est donc pas prouvée. Dans les deux éruptions bulleuses rapportées par Niang *et al*³, l'une était due à *Guiera senegalensis* (contenant des terpénoïdes), l'autre à *Pilostigma reticulatum*. Les patch tests étaient négatifs dans les deux cas alors que 62% des 19 patients avec réaction cutanée non bulleuse avaient un patch test positif avec la plante incriminée.³

Des pemphigus déclenchés ou l'aggravation d'une dermatose à IgA linéaire par les plantes ont été rapportés.² Parfois un SSJ/NET peut se superposer à une PB.² Ici, l'apparition d'une PB peut être d'origine iatrogène ou compliquer une toxidermie grave. Quel que soit l'hypothèse, il s'agit à notre connaissance, du premier cas décrit de PB faisant suite à un

SSJ/NET induit par l'huile de Nigelle. En effet, nous avons fait une recherche PubMed, non concluante, avec les mots clés suivants : « *Nigella sativa* or black cumin and bullous or pemphigoid » ; « Stevens-Johnson and bullous or pemphigoid » et « toxic epidermal necrolysis or Lyell and bullous or pemphigoid ». Dans notre cas, le SSJ/NET et la PB se sont succédés mais en deux épisodes distincts temporellement, car les anticorps anti-BP180 et l'IFD étaient initialement négatifs. Les bulles de PB se sont développées sur les aires cutanées antérieurement peu touchées par le SSJ/NET. Il ne semble donc pas que le mécanisme puisse uniquement relever d'une auto-immunité secondaire à l'émergence d'antigène de la jonction dermo-épidermique (JDE) mis en évidence sur les zones de décollement par nécrolyse épidermique. Le processus phytotoxique qui a provoqué la nécrolyse épidermique a peut-être lésé la JDE, aboutissant à l'auto-immunisation contre des antigènes de la JDE. Cette auto-immunité paraît avoir été transitoire car à 22 mois de recul, la patiente n'a jamais eu de rechute de la PB. L'apparition de GM, rapidement éliminés, serait aussi en faveur d'un processus toxique ayant atteint la JDE. On peut donc se demander si les GM, tous observés sur les zones de décollement du SSJ/NET, ne témoignent pas d'une atteinte de la JDE par le processus physio-pathologique, en particulier dans ses assises les plus profondes.

CONCLUSION

En résumé, nous rapportons la succession d'un SSJ/NET à l'huile de Nigelle, de GM et d'une PB. Il est difficile de classer cette toxidermie. Il s'agit soit d'un SSJ/NET atypique, soit d'une nouvelle entité dont les caractéristiques précises cliniques et histologiques restent à définir. Nous devons informer les patients des risques potentiels des plantes, considérées « biologiques », et rechercher systématiquement leur utilisation devant toute toxidermie.

REFERENCES

1. Yousefi M, Barikbin B, Kamalinejad M et al. Comparison of therapeutic effect of topical *Nigella* with Betamethasone and Eucerin in hand eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27:1498-504.
2. Niang SO. Peau et plantes traditionnelles africaines. Quoi de neuf en dermato-allergologie en 2012. In: *Progrès en dermato-allergologie* (gerda (groupe Européen de recherche en dermato-allergologie)). Paris : John Libbey Eurotext, 2012; 83-94.
3. Niang SO, Tine Y, Diatta BA et al. Negative cutaneous effects of medicinal plants in Senegal. *Br J Dermatol*. Forthcoming 2015.
4. Wechwithan S, Suwankesawong W, Sornsrivichai V. Signal detection for Thai traditional medicine: Examination of national pharmacovigilance data using reporting odds ratio and reported population attributable risk. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014; 70:407-12.
5. Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil-containing ointment. *Contact Dermatitis*. 2002; 46:188.
6. Steinmann A, Schätzle M, Agathos M et al. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil after topical use. *Contact Dermatitis*. 1997; 36:269.
7. Gelot P, Bara-Passot C, Gimenez-Arnau E et al. Bullous drug eruption with *Nigella sativa* oil. *Ann Dermatol Venereol* 2012; 139:287-91.
8. Nosbaum A, Ben Said B, Halpern SJ et al. Systemic allergic contact dermatitis to black cumin essential oil expressing as generalized erythema multiforme. *Eur J Dermatol* 2011; 21:447-8.

9. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S et al. Prognosis of generalized-bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2013; 168:726-32.
10. Cho Y-T, Lin J-W, Chen Y-C et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70:539-48.
11. Kumar Das K, Khondokar S, Rahman A et al. Unidentified drugs in traditional medications causing toxic epidermal necrolysis: a developing country experience. *Int J Dermatol*. 2014; 53:510-5.
12. Fadeyibi IO, Ademiluyi SA, Ajose FO et al. Severe idiosyncratic drug reactions with epidermal necrolysis: a 5-year study. *Indian J Plast Surg*. 2011; 44:467-73.
13. Hemmige V, Jenkins E, Lee JU et al. Toxic epidermal necrolysis (TEN) associated with herbal medication use in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Hosp Med*. 2010; 5:491-3
14. Lim YL, Thirumoorthy T. Serious cutaneous adverse reactions to traditional Chinese medicines. *Singapore Med J*. 2005; 46:714-7.
15. Chowdhury AD, Oda M, Markus AF et al. Herbal medicine induced Stevens-Johnson syndrome: a case report. *Int J Paediatr Dent*. 2004; 14:204-7.
16. Khoo AK, Foo CL. Toxic epidermal necrolysis in a burns centre: a 6-year review. *Burns*. 1996; 22:275-8.

ANNEXES

FIGURES

FIGURE 1a. Bulles tendues du bras droit.



FIGURE 1b. Décollement cutané des fesses.



FIGURE 1c. Chéilite croûteuse.



FIGURE 1d. Nouvelles bulles tendues sur et en dehors des zones de ré-épidermisation de l'épisode de toxidermie.



FIGURE 1e. Nombreux grains de milium sur des macules cicatricielles de SSJ/NET.



FIGURE 2a. Histologie d'une lésion bulleuse en microscopie optique (coloration hématoxyline éosine, grossissement x10) : bulle jonctionnelle, à toit conservé, avec un plancher bulleux inflammatoire contenant des polynucléaires éosinophiles.

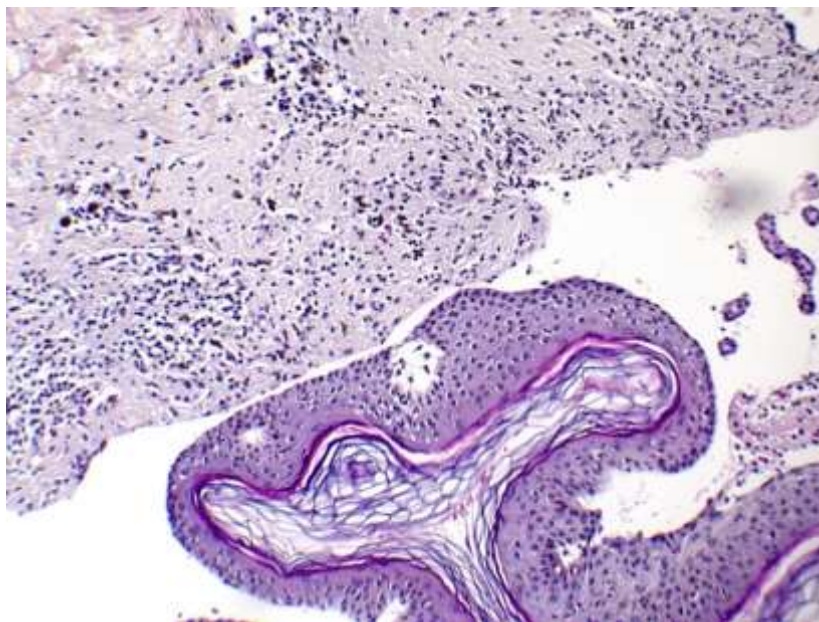


FIGURE 2b. Immunofluorescence indirecte sur peau humaine clivée au NaCl : marquage épidermique, avec des auto-anticorps de classe IgG1.

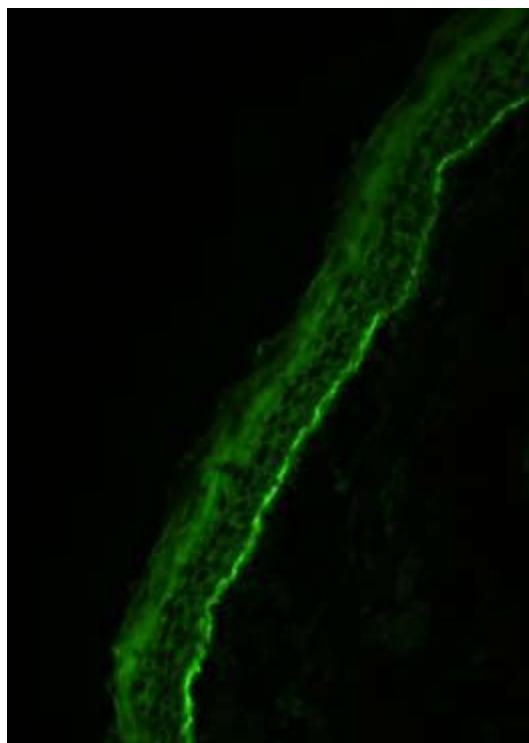


FIGURE 2c. Immunoblot sur extrait épidermique. A: sérum témoin anti-BPAG1 et 2; B: sérum témoin anti-DSG1 et 3; 1: sérum de notre patiente montrant la détection d'auto-anticorps anti-BP180 de type IgG1 (flèche rouge).

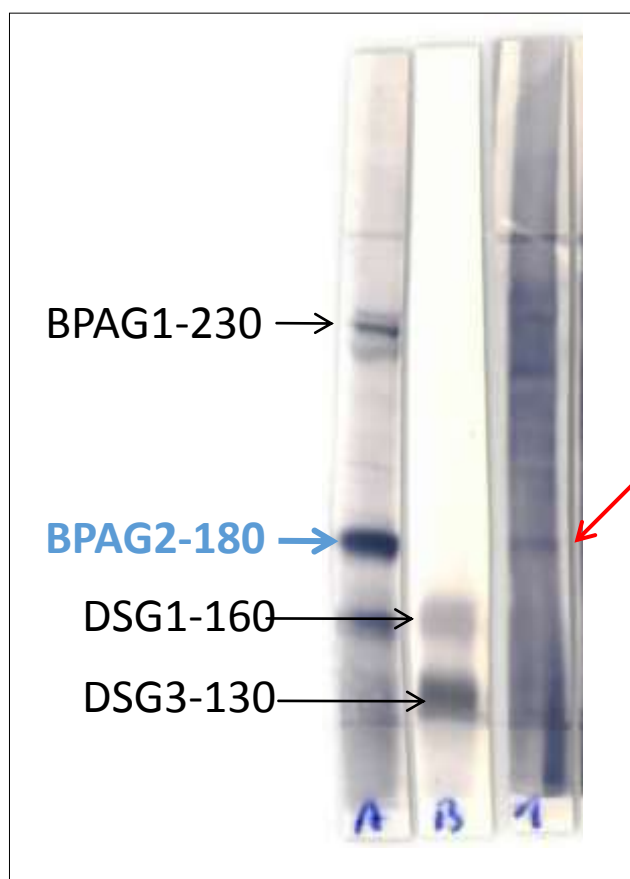


FIGURE 3. Patch test à l'huile de Nigelle pure positif à 72h (papule érythémateuse).



TABLEAU 1. Revue de la littérature sur les SSJ/NET associés aux phytothérapies traditionnelles.

Author	Year	Country	Study type	n	Condition	Use of herbal medicine	Herbal type
Kumar Das ¹¹	2014	Bangladesh	Prospective study	29	TEN	n=10 (34%)	Unknown
Fadeyibi ¹²	2011	Nigeria	Retrospective study	45	TEN (n=8), SJS (n=21), SJS/TEN (n=16)	n=8 (17,78%)	Unknown
Hemmige ¹³	2010	United States	Case report	1	TEN	n=1	Rejuvenator pills, Super booster pills, Genesis juice, alkaline water
Lim ¹⁴	2005	Singapore	Case reports	4	TEN (n=1), AGEP (n=1), DHS (n=2),	n=4	1. white -colored TCM powder 2. yellow tablets and unlabelled bottle of brown solution (piroxicam and salicylates) 3. three TCM tablets (one with phenylbutazone, one with dexamethasone) 4. herbal mixture (unknown)
Chowdhury ¹⁵	2004	India	Case report	1	SJS	n=1	green-colored tablets and lotion (unknown)
Khoo ¹⁶	1996	Singapore	Retrospective review	23	SJS/NET	n=5 (21,7%)	Chinese medication (unknown)

SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis; AGEP, acute generalised exanthematous pustulosis; DHS , drug hypersensitivity syndrome; TCM, traditional chinese medicine

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Nous rapportons le cas d'un pseudo-syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/Nécrolyse épidermique toxique (NET) à l'huile de Nigelle, suivi d'une pemphigoïde bulleuse (PB). Nous proposons une revue de la littérature sur les SSJ/NET liés aux phytothérapies traditionnelles.

Observation : Une femme de 54 ans présentait une érythrodermie avec éruption bulleuse récidivante. Elle ingérait une huile de Nigelle. Les deux premières biopsies montraient une nécrose épidermique avec des mélanophages abondants et une immunofluorescence directe négative. L'évolution se compliquait d'un décollement de 20% de la surface cutanée, d'une atteinte muqueuse et d'une fièvre. Lors de la ré-épidermisation, des grains de milium (GM) et de nouvelles bulles tendues apparaissaient. L'histologie cutanée, la positivité des anticorps anti-BP180 et le marquage épidermique en immunofluorescence indirecte étaient en faveur d'une PB. Un traitement par propionate de clobétasol permettait la disparition des bulles et des GM. Le patch test à l'huile de Nigelle était positif.

Discussion : L'exanthème généralisé, le décollement cutané, la fièvre, l'atteinte muqueuse et le délai compatible avec l'huile de Nigelle permettaient de retenir le diagnostic de toxidermie bulleuse due à cette phytothérapie avec un aspect atypique tant pour le SSJ/NET que pour l'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé (EPFBG). Des SSJ/NET sont décrits à travers le monde avec d'autres phytothérapies traditionnelles, dont la composition exacte est rarement connue. L'autre originalité de notre cas est l'apparition de nombreux GM sur les lésions cicatricielles de SSJ/NET, puis d'une PB en peau altérée et saine rapidement régressive. L'altération de la jonction dermo-épidermique lors du SSJ/NET est peut-être à l'origine de l'auto-immunité secondaire.

Conclusion : Devant une toxidermie bulleuse, surtout avec une présentation atypique, frontière entre EPFBG et SSJ/NET, la toxicité possible des phytothérapies traditionnelles doit être évoquée.

TITRE EN ANGLAIS

Bullous drug eruption to black cumin oil: watch out for herbal medicines.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, huile de Nigelle, milium, pemphigoïde bulleuse, phytothérapie

INTITULÉ ET ADRESSE:

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
