



HAL
open science

Analyse histologique de 6 types de toxidermie médicamenteuse prouvée

Marie Weinborn

► **To cite this version:**

Marie Weinborn. Analyse histologique de 6 types de toxidermie médicamenteuse prouvée. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01734440

HAL Id: hal-01734440

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734440v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

Il 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-theses-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 Henri Poincaré, Nancy 1
2011

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

Marie WEINBORN

le 05 octobre 2011

ANALYSE HISTOLOGIQUE DE 6 TYPES DE TOXIDERMIE MÉDICAMENTEUSE PROUVÉE.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur J-L. SCHMUTZ
Madame le Professeur A. BARBAUD
Monsieur le Professeur B. CRIBIER
Monsieur le Docteur F. TRUCHETET

Président

}

}

}

Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques
BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-
Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean
FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri
LAMBERT
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN -
Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU –
Jacques POUREL Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel
SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel
VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

**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 Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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 médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

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 CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – 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 Marie-Christine BENE

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 et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; 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

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick
ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – 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)

Professeur 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 – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE 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

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

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 Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur 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 - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Patrick BOISSEL – 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 Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

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 Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

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

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Aude BRÉSSÉNOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétiq

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

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

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

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

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS
Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel
BOULANGÉ Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-
Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur
Michel STRICKER Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT -
Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous nous avez accueilli dans votre service avec chaleur et paternalisme. Vous nous avez témoigné votre confiance en nous acceptant dans votre spécialité, en nous encourageant et en soutenant nos projets professionnels.

Vous nous avez enseigné la dermatologie avec passion et dynamisme.

Veillez considérer ce travail comme le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Annick BARBAUD

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Vous nous avez accueillie pour nous permettre de découvrir et partager votre passion : la dermato-allergologie. Vos grandes qualités pédagogiques nous ont appris l'analyse, les principes fondamentaux de la dermato-allergologie et nous ont guidée pour obtenir une démarche rigoureuse et scientifique.

Que ce travail nous permette de vous témoigner notre profond respect et notre plus haute considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur CRIBIER

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous confiant cette thèse.

Vous nous avez accueillie dans votre service pour nous enseigner la dermatopathologie. Nous avons pu apprécier votre savoir, vos qualités d'enseignant et votre grande disponibilité.

Vous nous avez guidée pour ce travail avec bienveillance et vous nous faites l'honneur de le juger.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur François TRUCHETET

Docteur en Dermatologie et Vénérologie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et nous vous en remercions.

Vous nous avez accueillie dans votre service et encadrée avec bienveillance dans l'apprentissage de notre spécialité.

La qualité de vos conseils, votre disponibilité sans limites nous ont permis d'améliorer à la fois nos connaissances en dermatologie mais également nos qualités humaines.

Que ce travail soit le modeste témoignage de notre gratitude et profond respect.

Merci à

Monsieur le Docteur Jean-François CUNY

Vous m'avez transmis au quotidien vos connaissances et votre passion de la dermatologie. Vous m'avez encouragé à m'affirmer et à prendre des décisions. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus haute reconnaissance.

Anne- Lise

Merci de m'avoir initiée à la dermatologie et d'être toujours aussi disponible pour me faire partager tes connaissances. Ta joie de vivre et ton sourire ont été d'un précieux soutien.

Julie

Merci pour ton dynamisme, ta disponibilité et ta bonne humeur. Mais aussi tes petits conseils si précieux.

Florence

Pour ta gentillesse et ta rigueur qui sont un modèle.

Anne-Claire

Pour ta disponibilité et le partage de tes connaissances.

Madame le Docteur Sophie Maradeix et Madame le Docteur Fabienne Keller

Vous m'avez fait découvrir la dermatologie et vous m'avez encouragée à rejoindre votre spécialité.

Merci à tous mes chefs de cliniques et assistants de Lorraine et d'Alsace qui m'ont fait partager leurs connaissances en dermatologie : **Barthélemy, Antoine, Eric, Cécile, Estelle et Amandine.**

Géraldine : pour ta disponibilité, ton calme et ta bonne humeur en toute circonstance.

Myriam : pour ton écoute et ta gentillesse.

Tous les médecins qui m'ont fait partager leur expérience : **Fadia, Monsieur le Professeur Dan Lipsker, Yannis Scrivener, Mona, Philippe Muller, Jean Pouaha.**

Sans oublier les médecins des services de dermatologie, d'anatomopathologie, de neurologie et de maladies infectieuses qui m'ont beaucoup appris.

Monsieur le Docteur Philippe BEUREY

Votre disponibilité m'a permis de mener à bout ce travail de thèse. Merci de m'avoir fait partager vos connaissances, toujours avec bonne humeur et convivialité.

Monsieur le Docteur Philippe TRECHOT

Votre savoir et votre expérience ont été très formateurs. Merci pour vos encouragements, votre soutien en toute circonstance.

Merci à tout le personnel soignant et aux secrétaires des services de dermatologie de Nancy, Thionville et Strasbourg et aux techniciennes et secrétaires du laboratoire de dermatopathologie de Strasbourg, du service d'anapathologie de Brabois et du centre de Pathologie Emile Gallé.

A mes co- internes

Les dermato-girls, dermat'-girls ou tout simplement mes amies de dermatologie, qui ajoutent une note de gaieté à mes heures de travail.

Claire et Maud : nous avons fait nos premiers pas en dermatologie ensemble, « le trio inséparable »...en espérant pouvoir continuer ainsi quelques temps encore...

Claire : à nos « after » dermato, nos fou rires pour le meilleur et le pire. Merci à toi de m'avoir fait rencontrer tes amis et ta région : « le grand Nord ».

Maud : avec toi le secteur 2 c'était *carrément* mieux. Un tourbillon de vie se propageant au-delà du service de dermatologie. Merci pour tous ces bons moments.

Pauline : tu as été une de mes première co-interne, pas à pas je t'ai suivie jusqu'en dermatologie. Ma grande sœur de dermatologie, merci pour tes conseils. Mais aussi pour tous nos bons moments partagés à Nancy et Thionville. En espérant que nous en aurons bien d'autres.

Mathilde : discrète mais toujours là quand il faut ! Merci à toi.

Anaïs et Cécile : merci pour ces coups de pouce en fin de route.

Laurent merci pour ton soutien dans cette dernière ligne droite. Bienvenue en dermatologie !

Amélie, Clotilde, Aude, Delphine, Virginie, Eve, Marie R et Cristina, merci à vous toutes.

A mes co-internes de neurologie : **Jacques et Marie K.**

Merci à

Mes parents

Vous m'avez toujours soutenue dans mes projets et conseillée en toutes circonstances. Merci pour votre écoute et votre soutien pendant toutes ces années d'étude. Vous avez toujours su m'indiquer le sens des priorités. Que cette thèse vous soit dédiée.

Hubert

Il est bien difficile de te faire part de temps de choses en quelques lignes ...
Merci pour ton soutien de tous les jours. Avec tout mon amour.

Jean, mon petit frère

Qui finalement est toujours là quand il faut. A tous nos moments complices.

Mes grands-parents

Avec toute mon affection.

Mes amis :

Laure

Une amitié qui nous a fait voyager bien au-delà de la faculté, à la découverte de nouveaux horizons et même des roulés-boulés ! Je te souhaite beaucoup de bonheur.

Sophie

Refusant de poursuivre un parcours médical, tu as choisi une vie artistique et parisienne. Tu m'as ouvert les portes de ta maison et fait découvrir ta famille pour

rendre tellement plus agréables les longues soirées d'hiver, en espérant que nous en partagerons beaucoup d'autres.

Emilie

Merci pour toutes tes petites folies qui rendent la vie tellement plus belle ; j'aimerais tellement les partager plus souvent.

Fanélie

A nos tempéraments parfois semblables qui nous rendent si complices et pour longtemps je l'espère.

Que je ne peux tous citer...

De toujours : **Marie-Sophie**

De mes « années lycées » : **Anne-Sophie, Sébastien, Julien, Sarah, Joseph.**

De Strasbourg : **A Thibault M**, à nos soirées studieuses ou festives... **Julie, Paule, Guillaume, Lucie, Stéphane ...**

De Nancy : **Véronique, Thibault F, Hélène, Nicolas ...**

De Lille : **Pilou.**

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 ».

PLAN

INTRODUCTION	23
I. Généralités	23
1. Description clinique	24
1.1. Exanthème maculo-papuleux	24
1.2. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms	25
1.3. Erythème pigmenté fixe	28
1.4. Syndrome de Stevens-Johnson	29
1.5. Syndrome de Lyell	30
1.6. Pustulose exanthématique aiguë généralisée	33
2. Descriptions histologiques	34
2.1. Dans les ouvrages de références de dermatopathologie	34
2.1.1. Exanthème maculo-papuleux	34
2.1.2. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms	34
2.1.3. Erythème pigmenté fixe	35
2.1.4. Syndrome de Stevens-Johnson	35
2.1.5. Syndrome de Lyell ou Nécrolyse épidermique toxique	36
2.1.6. Pustulose exanthématique aiguë généralisée	36
2.2. Dans les revues	37
2.2.1. Exanthème maculo-papuleux	37
2.2.2. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)	37
2.2.3. Erythème pigmenté fixe	38
2.2.4. Syndrome de Stevens-Johnson	38
2.2.5. Syndrome de Lyell ou Nécrolyse épidermique toxique	39
2.2.6. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)	39
II. Notre étude	42

MATERIEL ET METHODES	43
1. Sélection des lames	43
2. Population de l'étude	43
3. Réalisation et interprétation des tests	44
3.1. Réalisation des patch tests	44
3.2. Réalisation des prick tests	45
3.3. Réalisation des IDR médicamenteuses	45
3.4. Réalisation des réintroductions médicamenteuses	45
4. Critères analytiques cliniques	47
5. Critères analytiques histologiques	47
6. Recueil des données	48
7. Analyse des données	48
RESULTATS	49
1. Etude des populations	49
2. Répartition des médicaments imputables	50
3. Etude des signes histologiques	51
3.1. Signes histologiques des cas d'exanthème maculo-papuleux	51
3.2. Signes histologiques des cas de DRESS	52
3.3. Signes histologiques des cas d'érythème pigmenté fixe	53
3.4. Signes histologiques des cas de syndrome de Stevens-Johnson	55
3.5. Signes histologiques des cas de syndrome de Lyell	56
3.6. Signes histologiques des cas de PEAG	58
4. Etude détaillée des signes histologiques	60
4.1. Etude des caractéristiques des nécroses kératinocytaires	60
4.2. Proportion de polynucléaires éosinophiles dans l'infiltrat inflammatoire	61
5. Comparaison des signes histologiques	61
5.1. Comparaison des signes histologiques du DRESS et de l'exanthème maculo-papuleux	61
5.2. Comparaison des signes histologiques du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell	62

DISCUSSION	63
1. Caractéristique de l'étude	63
1.1. Atouts de l'étude	63
1.2. Biais de l'étude	63
2. Confirmation du diagnostic par tests allergologiques	64
3. Comparaison de notre travail avec les études antérieures	64
3.1. Similarités	64
3.1.1. Exanthème maculo-papuleux	64
3.1.2. Erythème pigmenté fixe	65
3.1.3. Syndrome de Lyell	65
3.1.4. Pustulose exanthématique aiguë généralisée	65
3.2. Divergences	67
3.2.1. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)	67
3.2.2. Comparaison des signes histologiques du DRESS et de l'EMP	69
3.2.3. Observation	70
3.2.4. Mise en évidence d'une différence entre le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell	73
3.3. Distinction des types de décollements	74
3.4. Proposition d'un classement histologique	74
3.5. Poursuite de l'étude	75
CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE	79

INTRODUCTION

I - Généralités :

Les toxidermies sont des dermatoses consécutives à l'administration de médicaments, pouvant prendre de multiples aspects.

Nous avons décidé d'en étudier six d'entre elles :

- Exanthème maculo-papuleux (EMP)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), nommé également Syndrome d'hypersensibilité médicamenteux
- Erythème pigmenté fixe (EPF)
- Syndrome de Stevens-Johnson (SJJ)
- Syndrome de Lyell encore nommé Nécrolyse épidermique toxique
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

1 - Description clinique (1, 2) :

1.1 - Exanthème maculo-papuleux :

Il constitue la forme de toxidermie la plus courante. Cliniquement, les lésions peuvent être variées et polymorphes, à type de lésions maculo-papuleuses de taille variable, pouvant confluer en placard (*fig. 1*). Ces lésions peuvent prendre un caractère purpurique et sont souvent prurigineuses. Cette éruption peut être accentuée dans les grands plis. Une fièvre peut accompagner l'éruption, mais habituellement l'état général est maintenu. Sur le plan biologique, il peut être observé, à l'hémogramme, une hyperéosinophilie modérée ($<1000/\text{mm}^3$). L'évolution est le plus souvent favorable en 1 semaine et s'accompagne volontiers d'une desquamation. A noter l'absence de signes de gravité : atteinte des muqueuses, décollement cutané, œdème du visage, altération de la fonction d'organe (rénal, hépatique...). L'éruption apparaît généralement entre 7 et 10 jours après le début de la prise médicamenteuse et peut être plus précoce si le patient est précédemment sensibilisé (24 heures).

L'exanthème maculo-papuleux n'a pas pour seule origine la cause médicamenteuse, mais peut également être la conséquence d'une infection notamment d'origine virale. L'EMP induit par les médicaments est dû à une hypersensibilité retardée avec une réponse cellulaire T polyclonale (3). Ces cellules T reconnaîtraient les antigènes médicamenteux présentés par les cellules présentatrices de l'antigène.



Figure 1. Exanthème maculo – papuleux (CHU Nancy).

1.2- DRESS :

Il s'agit d'une toxidermie médicamenteuse grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital par l'atteinte de plusieurs organes. En effet, ce syndrome associe de la fièvre, des adénopathies et des atteintes viscérales pouvant être variable (hépatique, rénale, cardiaque, pulmonaire, pancréatique...). Il en résulte une hyperéosinophilie majeure (600 à > 4000 G/l) caractérisant ce syndrome et des perturbations biologiques liées aux atteintes viscérales. Les lésions cutanées sont variables, les plus fréquentes sont des éruptions maculo-papuleuses généralisées ou une érythrodermie infiltrée (4). On observe très fréquemment un oedème du visage et des extrémités des membres (*fig. 2a + 2b*). Des lésions pustuleuses, vésiculeuses, bulleuses, purpuriques mais également des chéilites peuvent plus rarement être observées (5). L'atteinte muqueuse peut également être associée. L'évolution est lente et parfois défavorable, la mortalité est estimée à 10% (4, 6). Le médicament imputé est souvent administré dans les 2 à 6 semaines précédant la réaction. C'est l'association de l'anamnèse, des signes cliniques et biologiques qui permettent d'évoquer le diagnostic. Pour uniformiser la définition du DRESS, il existe plusieurs systèmes de critères diagnostiques, nous utilisons principalement celui établi par le groupe Regiscar (tableau 1) (7).

Cette éruption est associée à des réactivations virales, le plus souvent appartenant à la famille des herpes virus (HHV 6, HHV7, EBV, CMV) (5).

Les deux hypothèses physiopathologiques actuellement discutées sont :

- une réaction immuno-allergique au médicament serait le point de départ des réactions virales.
- le médicament pourrait sur un terrain de susceptibilité génétique particulier, agir indirectement en créant un état d'immunodépression (hypoglobulinémie transitoire) et directement en favorisant une augmentation de la réplication virale (7).



Figure 2a



Figure 2b

Figures 2a + 2b. DRESS : éruption érythémateuse et œdème des extrémités (CHU Nancy).

Tableau 1. Critères du groupe Regiscar : classement du *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* comme certain, probable, possible ou exclu.

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

U : non connu ; HAV : virus hépatite A ; HBV : virus hépatite B ; HCV : virus hépatite C.

^a Après exclusion de tout autre diagnostic : 1, un organe ; 2, deux organes ou plus. Score final < 2 : diagnostic exclu ; score final 2 à 3 : diagnostic possible ; score final 4 à 5 : diagnostic probable ; score final > 5 : diagnostic certain.

1.3 - Erythème pigmenté fixe :

Il s'agit d'une toxidermie caractérisée par une lésion unique ou des lésions multiples. Elle(s) débute(nt) par un prurit puis la survenue d'une plaque bien limitée érythémateuse, oedémateuse, parfois vésiculo-bulleuse (*fig. 3*). Cette lésion laisse ensuite parfois une pigmentation résiduelle. L'état général est habituellement conservé. Cette réaction est caractérisée par la répétition de lésions sur les mêmes sites après la prise du même médicament (habituellement de 7 à 21 jours pour la première prise, puis de moins de 4 jours pour les récurrences). De nouvelles lésions peuvent se surajouter si le médicament est repris. L'EPF peut parfois être confondu avec le syndrome de Stevens-Johnson dans les formes bulleuses, mais dans l'EPF les lésions se limitent uniquement aux médaillons ovalaires. La physiopathologie de l'EPF n'est pas totalement élucidée. Il semblerait que la survenue de cette toxidermie soit induite par une réaction à médiation cellulaire cytotoxique contre les kératinocytes (8).



Figure 3. Erythème pigmenté fixe : multiples lésions (CHU Nancy).

1.4 - Syndrome de Stevens-Johnson :

Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1922 par Stevens et Johnson. Il est caractérisé par des lésions cutanées à type de macule évoluant ou non sous forme de bulles nécrotiques ou des lésions infiltrées pouvant prendre l'aspect de cocardes atypiques. Ces lésions peuvent parfois prendre un aspect purpurique voire induire des décollements, ne dépassant pas 10 % de la surface corporelle.

Habituellement, les lésions cutanées touchent préférentiellement le tronc et la racine des membres. Une atteinte des muqueuses est très fréquente, sévère, pouvant toucher l'ensemble des muqueuses. Il s'agit de lésions vésiculo-bulleuses évoluant sous forme d'érosions très douloureuses (*fig. 4*).

L'état général est fréquemment altéré et une atteinte pulmonaire peut être associée. Le médicament imputable est habituellement débuté dans les 21 jours précédant le début de l'éruption. Ce syndrome peut évoluer vers une forme plus sévère nommé syndrome de Lyell lorsque la surface cutanée décollée est supérieure à 30%. Entre ces 2 syndromes, il existe une forme frontière. Pour certains auteurs, il s'agit d'entités cliniques distinctes parmi un spectre commun avec une sévérité croissante (9).

De plus, ce syndrome doit être distingué de l'érythème polymorphe (EP) (10, 11, 12). En effet, cette dermatose n'a pas la présentation clinique ni les mêmes causes. Elle est faite de cocardes typiques, aux contours bien limités et d'évolution concentrique. Ces cocardes sont situées préférentiellement sur les zones acrales. L'EP n'est pas induit par une cause médicamenteuse, mais principalement infectieuse (13).



Figure 4. Syndrome de Stevens-Johnson : atteinte buccale (CHU Nancy).

1.5 - Syndrome de Lyell :

Ce syndrome extrêmement sévère a été décrit pour la première fois en 1956 par Alan Lyell (14). Il s'agit d'un syndrome cutané-muqueux grave débutant le plus souvent par des signes généraux avec sensation de malaise, fièvre. Les signes cutanés surviennent 1 à 3 jours plus tard avec une atteinte muqueuse présente dans 90% des cas (oculaire, buccale, génitale). L'atteinte cutanée débute par un érythème diffus ou des macules rouge sombre extensives. Puis les décollements cutanés, mis en évidence par le signe de Nikolski, apparaissent, réalisant un aspect de linge mouillé (*fig. 5 a+b*). Pour parler de syndrome de Lyell, ceux-ci doivent être supérieur à 30 % de la surface corporelle.



Figures 5a + 5b. Syndrome de Lyell : décollement cutané avec aspect de linge mouillé (CHU Nancy).

De nombreuses complications peuvent survenir, d'une part des désordres hydroélectrolytiques induits par l'altération de la surface cutanée, d'autre part de nombreuses atteintes viscérales (hématologiques, digestives, hépatiques, pulmonaires...). La septicémie est une complication à craindre également. L'évolution est défavorable dans 25 à 35 % des cas (9). Un score nommé SCORTEN a été établi pour définir le degré de sévérité afin d'évaluer le risque léthal (tableau 2) (11).

SCORTEN	
Facteurs Pronostics	Points
Age >40 ans	1
Fréquence cardiaque >120 min	1
Cancer ou hémopathie	1
Surface décollée à J1 > 10%	1
Urée (>10 mmol/l)	1
Bicarbonates (>20 mmol/l)	1
Glycémie (>14 mmol/l)	1
SCORTEN	Mortalité (%)
0-1	3.2
2	12.1
3	35.8
4	58.3
>5	90

Tableau 2 : Score pronostique SCORTEN

Il semblerait que la physiopathologie du SSJ et du syndrome de Lyell soit commune.

Plusieurs mécanismes interviendraient :

- une toxicité directe du médicament favorisée par des anomalies du métabolisme médicamenteux probablement d'origine génétique ou viral.
- des mécanismes immunologiques interviendraient également par une réaction de type HLA classe I, résultant d'une expression clonale de lymphocytes cytotoxiques (9). Une cascade de réactions induites par des cytokines aboutit à la destruction kératinocytaire par apoptose (schéma 1) (15, 16).

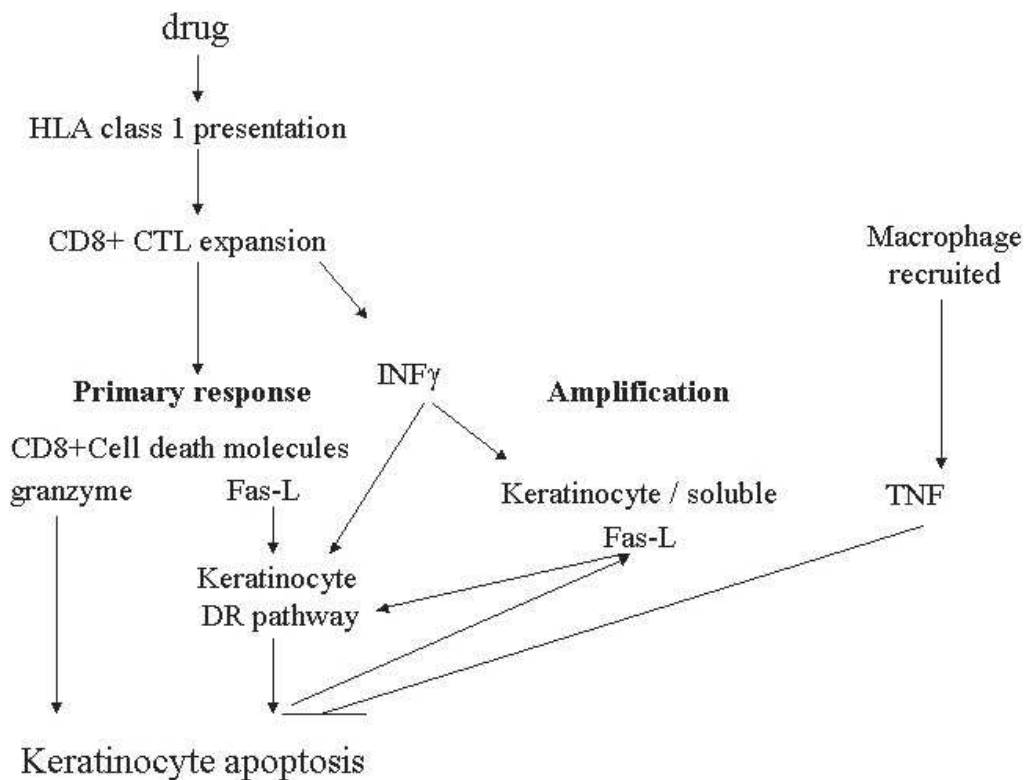


Schéma 1 : Syndrome de Lyell : hypothèse de la voie apoptotique et ses interactions (15).

1.6 - Pustulose exanthématique aiguë généralisée :

Cette entité a été nommée et décrite pour la première fois par Beylot *et al.* (17) en 1980. Il s'agit d'une éruption érythémateuse à type de placard, se couvrant de petites pustules non folliculaires, superficielles, de moins de 5 mm de diamètre parfois confluentes. Ces lésions prédominent le plus souvent au tronc et dans les grands plis (*fig. 6*). Le visage peut également être atteint. L'éruption prend parfois un caractère purpurique. Une fièvre peut être associée à cette éruption. Sur le plan biologique, on observe le plus souvent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN). La pustulose persiste pendant 7 à 10 jours, puis est suivie habituellement d'une desquamation. L'éruption apparaît généralement dans les 10 jours suivant le début de la prise médicamenteuse, mais une éruption précoce étant liée à une sensibilisation préalable peut également survenir.

Le principal diagnostic différentiel de la PEAG est une poussée de psoriasis pustuleux. Pour affirmer le diagnostic de PEAG des critères cliniques, biologique et histologiques bien précis ont été décrits par Sidoroff *et al* (18).

Cette toxidermie est induite par une réaction médiée par les cellules T, mais le mécanisme d'attraction des PNN et de la formation des pustules est encore discuté (19).



Figure 6 : PEAG : plaque érythémateuse couverte de petites pustules (CHU Nancy).

2 - Descriptions histologiques :

2.1 - Dans les ouvrages de références de dermatopathologie (20, 21) :

Le diagnostic histologique des toxidermies n'est pas toujours aisé, car peu de signes sont caractéristiques encore moins pathognomoniques. De plus, il existe des chevauchements entre les différents signes de toxidermie.

Certains signes seraient plus en faveur du diagnostic général de toxidermie : la présence de Polynucléaires éosinophiles (PNE), les extravasations d'hématies, la présence de kératinocytes apoptotiques (20).

2.1.1- Exanthème maculo-papuleux :

L'EMP d'origine médicamenteux est difficile à distinguer sur le plan histologique de l'EMP viral et parfois de la réaction « Graft versus host » aiguë. De nombreux auteurs décrivent cette réaction comme peu caractéristique, mais quelques critères sont plus spécifiques. En effet, on observe fréquemment de petits foyers de spongiose associés à des phénomènes de vacuolisation dans la couche basale. Dans ses foyers de spongiose sont souvent présents de nombreux lymphocytes (20). Il est également observé de rares kératinocytes apoptotiques. Une caractéristique supplémentaire est la présence focalement de parakératose. Mais l'épiderme peut également être quasiment normal.

Le derme papillaire est fréquemment le siège d'un infiltrat plus volontiers périvasculaire constitué de cellules mononuclées. Des PNE peuvent y être associés mais sont souvent peu nombreux. Les PNE sont même régulièrement absents. La présence de PNE serait plus en faveur d'une réaction d'origine médicamenteuse. Un oedème du derme plus ou moins marqué est souvent noté.

D'autre part, il peut également être observé une extravasation d'hématies, qui explique le caractère purpurique de l'éruption (21).

2.1.2 - DRESS :

Dans les ouvrages, les signes cutanés histologiques sont très peu décrits. Les signes sont très variables pouvant correspondre à ceux observés dans une dermatite

spongiforme, mais également ressemblant aux descriptions histologiques des nécrolyses épidermiques toxiques. Il est également possible d'observer des pustules sous-cornées associées à des dilatations de l'infundibulum folliculaire (21).

2.1.3 - Erythème pigmenté fixe :

L'aspect histologique varie en fonction de l'ancienneté de la lésion. A la phase aiguë, il est classiquement décrit la présence d'une réaction inflammatoire lichénoïde avec présence de vacuolisation des cellules basales. Il est observé des nécroses kératinocytaires de manière focale, principalement le long de la couche basale. Il est souvent noté un important infiltrat inflammatoire le long de la jonction dermo-épidermique et s'étendant parfois jusqu'à la partie moyenne de l'épiderme, mais également dans le derme papillaire en situation périvasculaire. Cet infiltrat inflammatoire est très souvent polymorphe (cellules mononucléées, PNN, PNE). Les PNE sont parfois très nombreux. Dans certains cas, il peut exister des vésicules sous-épidermiques voire de bulles en cas de décollement sous-épidermique, rendant difficile la différence avec un érythème polymorphe.

La présence d'une incontinence pigmentaire est un critère très en faveur du diagnostic, pouvant s'associer aux autres ou être seul présent dans les lésions anciennes.

Il est parfois difficile de distinguer histologiquement un EPF d'un érythème polymorphe. Les signes plus en faveur de l'EPF sont : l'extension plus en profondeur de l'infiltrat, la présence de nombreux PNN et une incontinence pigmentaire plus importante.

2.1.4 - Syndrome de Stevens-Johnson :

Dans ces ouvrages de dermatopathologie, la description histologique du syndrome de Stevens-Johnson est regroupée avec celle de la Nécrolyse épidermique toxique, pour ces auteurs la distinction entre ces deux syndromes serait essentiellement clinique.

2.1.5 - Syndrome de Lyell ou Nécrolyse épidermique toxique :

Les signes histologiques en faveur de ce syndrome sont des signes d'apoptose des kératinocytes avec évolution vers un aspect de ballonisation ainsi que des nécroses kératinocytaires confluentes conduisant à un décollement de l'épiderme.

L'infiltrat inflammatoire est le plus souvent léger et périvasculaire dans le derme superficiel, constitué surtout de lymphocytes et macrophages. Les PNE peuvent être présents, mais le plus souvent en faible nombre. Un oedème du derme superficiel est fréquemment observé. Il est également décrit une atteinte de l'épithélium des annexes, en particulier des follicules pileux et des canaux sudoripares, correspondant à une apoptose des cellules basales, voire une nécrose.

Le diagnostic différentiel avec une réaction « Graft versus host » aiguë n'est pas toujours aisé. La présence d'une nécrose de l'ensemble de l'épaisseur de l'épiderme est plus en faveur d'un syndrome de Lyell.

2.1.6 - Pustulose exanthématique aiguë généralisée :

Les critères histologiques classiquement décrits de la PEAG sont la présence de pustules sous-cornées et/ou intra-épidermiques superficielles. Il peut également être observé des pustules sous-épidermiques. Une exocytose constituée de polynucléaires neutrophiles (PNN) et une spongiose s'y associent généralement. Le derme papillaire peut être le siège d'un oedème et d'un infiltrat inflammatoire polymorphe plus ou moins marqué. On peut observer un nombre variable de PNE. Dans certains cas, il est décrit la présence de signes de vascularite leucocytoclasique.

Le principal diagnostic différentiel est le psoriasis pustuleux. La présence de PNE est plus en faveur du diagnostic de PEAG.

2.2 - Dans les revues :

Dans la littérature, il existe peu de larges séries étudiant essentiellement l'aspect histologique des toxidermies médicamenteuses. Nous nous sommes ainsi intéressés uniquement à ces études.

2.2.1 - Exanthème maculo-papuleux :

Peu d'études histologiques récentes s'intéressent à ce type de toxidermie, malgré la fréquence de cette dermatose.

En 2008, Gerson *et al.*(22) ont étudié 108 cas d'exanthème maculopapuleux dit médicamenteux en analysant leur infiltrat inflammatoire et en proposant 8 patterns des modification induites par l'inflammation. Il en résultait que le pattern le plus fréquent était celui d'un infiltrat superficiel périvasculaire et interstitiel associé à une atteinte de l'interface. Le second pattern était celui d'un infiltrat superficiel périvasculaire et interstitiel sans atteinte de l'interface. Cet infiltrat était constitué de lymphocytes seuls dans 32% des cas, de lymphocyte et PNE dans 29% et polymorphe (lymphocytes, PNN et PNE) dans 21% des cas. Des PNE étaient présents dans 50% des cas.

Par contre de nombreuses revues de la littérature font référence à cette toxidermie. Pour certains auteurs, il n'existe pas de critère histologique absolu du diagnostic d'EMP médicamenteux. Certains signes seraient plus en faveur : la présence de vacuolisation des kératinocytes dans la basale, des petits foyers de spongiose à la partie inférieure de l'épiderme, des dyskératoses des kératinocytes, une exocytose de lymphocytes et dans le derme papillaire, un oedème, associé à un infiltrat inflammatoire constitué de macrophages, de mastocytes et de quelques PNE. Cet infiltrat est le plus souvent localisé en situation périvasculaire (23, 24, 25).

2.2.2 - DRESS :

Aucune étude purement histologique concernant des cas de DRESS n'a été publiée à notre connaissance.

2.2.3 - Erythème pigmenté fixe :

Peu de publications récentes se sont intéressées aux caractéristiques histologiques de l'EPF. Une étude française, en 2010, a recensé, en 3 ans, 59 cas d'EPF. Le signe histologique le plus souvent observé était la présence de nécroses dans l'épiderme (38 cas). Dans 2 cas, il est rapporté l'existence d'une réaction dermique lichénoïde (26).

2.2.4 - Syndrome de Stevens-Johnson :

Le SSJ et l'érythème polymorphe ont longtemps été associés cliniquement et histologiquement. Des études histologiques ont également conduit à leur distinction. Une étude réalisée en 1995 par Côté *et al.*(12) a distingué sur le plan histologique l'érythème polymorphe du SSJ en distinguant deux patterns. Le premier intitulé pattern inflammatoire prédominant est caractérisé par une inflammation dans le derme et à la jonction dermo-épidermique, mais également par un infiltrat clairsemé en périvasculaire et dans le derme profond. A cet infiltrat, est associée une exocytose. Les cellules inflammatoires sont surtout composées de lymphocytes et d'histiocytes. Un degré variable de nécrose dans l'épiderme était également parfois observé. Le second pattern nommé nécrotique prédominant, est caractérisé par des signes intenses de nécrose épidermique associés à peu de modifications du derme. Cette nécrose épidermique était dans la plupart des cas généralisée, provoquant un clivage sous-épidermique. La conclusion de cette étude était que le premier pattern correspondait aux cas d'érythème polymorphe et le second aux cas de syndrome de Stevens-Johnson, confortant bien l'hypothèse d'une distinction entre ces deux syndromes.

Cette hypothèse a été confirmée par les résultats de l'étude de Hosaka *et al.*(27). Les résultats de cette étude de petits effectifs concluaient que les nécroses kératinocytaires étaient présentes en faible nombre comparativement aux cas de SSJ.

2.2.5 - Syndrome de Lyell ou Nécrolyse épidermique toxique :

Les travaux histologiques récents s'intéressant au syndrome de Lyell, ont porté surtout sur des études immunohistochimiques, afin de mieux comprendre la physiopathologie de ce syndrome. Les critères histologiques diagnostiques de ce syndrome sont désormais bien connus.

Quinn *et al.*(28) ont étudié l'intensité de l'infiltrat inflammatoire, en concluant qu'il serait un facteur pronostic du syndrome de Lyell. Selon cette étude, plus l'infiltrat inflammatoire est marqué plus le pronostic vital est réservé.

2.2.6 - Pustulose exanthématique aiguë généralisée :

La première grande série étudiant les signes histologiques de 63 cas de PEAG a été réalisée par Roujeau *et al.* (29). Les critères histologiques principaux en faveur de ce diagnostic étaient : des pustules intra-épidermiques ou sous cornées, mais non folliculaires, un oedème dermique, des signes de vascularite, la présence de PNE périvasculaires et des nécroses kératinocytaires focales.

Il a ensuite été établi une grille diagnostique en 2001 par Sidoroff *et al.*(18) rassemblant des critères cliniques et histologiques. Ces critères étaient peu modifiés par rapport aux précédents. Dans cette étude les auteurs insistaient sur la présence de pustules spongiformes sous-cornées ou intra-épidermiques, associées aux critères sus-cités (oedème du derme papillaire, infiltrat périvasculaire avec PNN, +/- vascularite, +/- quelques nécroses kératinocytaires), une exocytose de PNE et l'absence d'acanthose et de papillomatose pouvant aider à écarter le diagnostic de psoriasis. La cotation de certains de ces critères histologiques est une aide au diagnostic (Tableau 3).

Plus récemment, Kardaun *et al.*(30) ont réalisé une étude histologique comparative entre des cas de PEAG et de psoriasis pustuleux. Les auteurs concluaient que la présence de PNE, de nécroses kératinocytaires, d'un infiltrat inflammatoire plus mixte et plus dense dans le derme et l'absence d'altération des vaisseaux étaient plus en faveur du diagnostic de PEAG. Dans cette étude, il n'était observé qu'un seul cas de vascularite dans le groupe PEAG, et des modifications de la structure des vaisseaux (dilatation, aspect tortueux) étaient observées de manière beaucoup moins fréquente que dans les cas de psoriasis pustuleux avec une

différence significative. D'autre part, contrairement à ce qui avait été décrit précédemment, pour Kardaun *et al.* la présence de pustules folliculaires n'écarte pas le diagnostic de PEAG. Ces pustules folliculaires étaient observées dans 26% des cas, le plus souvent associées aux pustules spongiformes, mais également présentes de manière solitaire. Par contre, la présence d'extravasation d'érythrocytes est un signe observé à la fois dans les PEAG et le psoriasis pustuleux, ne permettant pas de les distinguer.

En 2010, une seconde étude portant sur les caractéristiques histologiques de 102 cas de PEAG a retenu 3 types de critères : les critères systématiques, fréquents (80-99%) et critères additionnels (50-79%). Un infiltrat superficiel du derme et des PNN dans le derme sont des critères systématiques. Parmi les critères fréquents, dans 92% des cas, étaient observées des pustules sous-cornées et/ou intra-épidermiques souvent larges et contenant parfois des PNE. Le caractère spongiforme était surtout présent dans les pustules intra-épidermiques. Les principales autres modifications de l'épiderme étaient la présence d'une spongiose. Dans le derme, il était fréquemment observé un œdème papillaire, la présence de quelques PNE, un infiltrat du derme moyen et profond souvent discret et un infiltrat interstitiel discret ou modéré. Les signes additionnels (50-79% des cas) regroupent : des nécroses kératinocytaires, la présence de parakératose, une exocytose de PNN, une extravasation d'érythrocytes. Des pustules folliculaires étaient également observées dans 22 % des cas et de manière solitaire (23 % d'entre elles). D'autre part, des signes de vascularite n'ont été mis en évidence qu'une seule fois, ne faisant pas retenir ce critère comme significatif (31).

Ces 2 études récentes concluent que la présence de pustules sous-cornées et/ou intraépidermiques plus ou moins spongiformes associées à un infiltrat superficiel du derme et constitué de PNN sont des critères nécessaires pour poser le diagnostic histologique de PEAG. Des signes additionnels permettent souvent d'affiner ce diagnostic. Les signes de vascularite antérieurement décrits n'ont été observés que dans un seul cas. La présence de pustules folliculaires pourrait ne pas exclure le diagnostic de PEAG.

Tableau 3 : score de validation de la PEAG par le group d'étude EuroSCAR (18).

Morphology	
Pustules	
Typical*	+2
Compatible**	+1
Insufficient***	0
Erythema	
Typical	+2
Compatible	+1
Insufficient	0
Distribution/pattern	
Typical	+2
Compatible	+1
Insufficient	0
Postpustular desquamation	
Yes	+1
No/insufficient	0
Course	
Mucosal involvement	
Yes	-2
No	0
Acute onset (≤ 10 d)	
Yes	0
No	-2
Resolution ≤ 15 days	
Yes	0
No	-4
Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$	
Yes	+1
No	0
PNN $\geq 7000/\text{mm}^3$	
Yes	+1
No	0
Histology	
Other disease	-10
Not representative/no histology	0
Exocytosis of PNN	+1
Subcorneal and/or intraepidermal non spongiform or NOS pustule(s) with papillary edema or subcorneal and/or intraepidermal spongiform or NOS pustule(s) without papillary edema (NOS=not otherwise specified)	+2
Spongiform subcorneal and/or intraepidermal pustule(s) with papillary edema	+3

Interpretation: ≤ 0 : no AGEP, 1–4: possible, 5–7: probable, 8–12: definite.

Remarks: Patients are not included in the study, if only localized pustules are reported, the pustular rash already lasts longer than 3 weeks or a clear alternative diagnosis has been made by a dermatologist.

*Typical: typical morphology as described in the “clinical features” section

**Compatible: not typical, but not strongly suggestive of other disease.

***Insufficient: lesions can not be judged (mostly because of late stage of the disease or poor quality of pictures).

II - Notre étude :

Les critères histologiques des toxidermies ont été très étudiés, mais les connaissances de ces critères reposent principalement sur des cas cliniques et des études essentiellement cliniques. Il existe peu de larges séries étudiant l'histologie des toxidermies médicamenteuses.

De plus, les signes histologiques sont plus ou moins bien définis en fonction du type de toxidermie. Notamment, l'histologie du DRESS est très peu détaillée dans la littérature.

Pour certaines toxidermies les critères histologiques sont déterminants pour affirmer le diagnostic, comme pour les pustuloses exanthématisées aiguës généralisées (PEAG), le syndrome de Stevens Johnson ou le syndrome de Lyell. Mais pour d'autres toxidermies comme l'exanthème maculo-papuleux (EMP), l'analyse histologique est souvent peu contributive et ne permet d'affirmer son origine médicamenteuse. En effet, peu de critères histologiques sont caractéristiques d'un EMP médicamenteux. Il est également difficile de différencier uniquement avec l'analyse histologique un psoriasis pustuleux et une PEAG. C'est pourquoi une confrontation anatomo-clinique est souvent indispensable.

D'autre part, la majorité des études analysant les critères histologiques des toxidermies le sont sur des prélèvements où il existe une présomption de toxidermie. Cette toxidermie est prouvée (31, 30, 26) ou probable pour certaines études, mais pour d'autres elle n'était pas certaine et souvent non suivie d'une confirmation du diagnostic notamment par des tests allergologiques (22, 32).

Le but de cette étude est de caractériser les signes histologiques de 6 types de toxidermie (EMP, DRESS, EPF, SSJ, syndrome de Lyell, PEAG) dont le diagnostic est certain (enquête chronologique des prises médicamenteuses et réalisation d'un bilan immuno-allergologique).

MATERIEL ET METHODES

1 - Sélection des lames :

Cette étude descriptive rétrospective porte sur l'analyse histologique de biopsies cutanées prélevées entre 1980 et 2011 et provenant de 5 laboratoires : du centre de Pathologie Emile Gallé de Nancy, du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Nancy, du laboratoire d'Histopathologie de la Clinique de Dermatologie de Strasbourg, du laboratoire d'anatomopathologie du CHR de Metz -Thionville et enfin du cabinet d'anatomie et cytologie pathologiques des Dr Baudin, Antunes et Marçon à Thionville.

2 - Population de l'étude :

- Critères d'inclusion :

- patients de tout âge et sexe ;
- ayant eu une toxidermie avec examen dermatologique et biopsie cutanée en poussée ;
- biopsie cutanée réalisée avant toute administration topique ou systémique de corticoïdes ou autre immuno-suppresseur (à l'exception des toxidermies dues aux corticoïdes). L'administration d'anti-histaminique 1 (anti-H1) a été notée dans le dossier patient mais n'était pas un critère d'exclusion ;
- enquête visant à retracer tout le tableau chronologique des prises médicamenteuses dans les 2 mois précédant et au décours de la toxidermie ;
- ayant eu une des présentations cliniques suivantes : EMP, DRESS, SSJ, syndrome de Lyell, EPF, PEAG ;
- imputabilité d'un seul médicament et/ou réalisation de tests cutanés allergologiques et/ou médicamenteux.

- Critères d'exclusion :

- toxidermie non classée et sans critères sémiologiques précis
- lame histologique de la biopsie cutanée non disponible ou ne pouvant être récupérée

3 - Réalisation et interprétation des tests :

Les tests cutanés (patch tests, prick tests et tests intradermiques (IDR)) étaient réalisés selon les recommandations de l'European Society of Contact Dermatitis (ESCD), au moins six semaines après l'accident médicamenteux (33), une semaine après l'arrêt de tout traitement bêtabloqueur ou antihistaminique, une semaine après l'arrêt d'éventuelles applications de dermocorticoïdes sur la zone d'application des tests et un mois après l'interruption d'une éventuelle corticothérapie générale. Seuls les patch tests étaient réalisés, pour les toxidermies graves (PEAG, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell et DRESS).

3.1 - Réalisation des patch tests :

Les patch tests étaient effectués avec le médicament commercialisé et les différents médicaments appartenant à la même classe médicamenteuse (dilués à 30 % dans l'eau, la vaseline et l'alcool), ainsi qu'avec la substance active (diluée à 10 % dans de la vaseline), lorsqu'elle était disponible. Ils étaient posés sur le dos. Pour les EPF ils étaient posés sur le dos et sur le site de la réaction cutanée de la toxidermie s'il existait une pigmentation résiduelle. Ils étaient lus parfois à 20 minutes, puis laissés en place 48 heures. Des lectures tardives à 48 et 96 heures étaient ensuite effectuées selon les critères de positivité définis par l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG), cotées de 0 (test négatif) à +++ (bulles ou vésicules coalescentes avec érythème et oedème). Les réactions irritatives ou douteuses étaient considérées comme négatives. Les tests réalisés avec les corticoïdes étaient lus selon les mêmes critères à sept jours.

3.2 - Réalisation des prick tests :

Les prick tests étaient réalisés sur la face antérieure de l'avant-bras, avec les médicaments suspectés responsables de la toxidermie sous leur forme commercialisée. Ils étaient pratiqués, avec la solution pure et les solutions diluées à 1/10, 1/100 et 1/1000. La lecture immédiate des prick tests était effectuée au bout de 20 minutes : le test cutané était considéré positif si le diamètre de l'induration était supérieur ou égal au diamètre obtenu avec le témoin négatif (sérum physiologique) plus 3 mm, et au moins égal à 50 % de celui produit par le témoin positif (histamine 10 mg/ml). Une lecture retardée à 24 heures était réalisée et considérée comme positive s'il existait une papule érythémateuse.

3.3 - Réalisation des IDR médicamenteuses :

Les IDR n'étaient réalisées que s'il existait une forme injectable du médicament et si les tests précédents étaient négatifs. Les médicaments injectables sont dilués à différentes concentrations de 10^{-4} , jusqu'à la dilution d'usage pure. Ces produits sont préparés maximum 2 heures avant la réalisation du test. Les IDR médicamenteuses étaient réalisées dans un service hospitalier sous surveillance.

Les IDR sont réalisées majoritairement à la face externe du bras avec injection d'un volume de 0,02 ml pour obtenir une papule d'injection en moyenne de 5 mm. Un contrôle négatif était toujours réalisé à l'aide d'un témoin de NaCl 0,9%. La mesure de la taille de la papule est réalisée à 20 minutes et interprétée selon les critères de positivité de l'ESCD (33). La lecture tardive était faite à 24 heures. Si l'IDR était interprétée comme négative une réintroduction médicamenteuse pouvait être envisagée avec le même médicament que celui testé en IDR.

3.4 - Réalisation des réintroductions médicamenteuses :

Les protocoles de réintroduction sont rédigés par les médecins du service de dermato-allergologie, à l'avance. Les tests de réintroduction se répartissent en tests de provocation oral (TPO) et tests de substitution (TS). Le TPO n'est réalisé que si l'imputabilité du médicament est faible ou si ce médicament est indispensable pour le

patient et non substituable. Le TS est proposé si l'imputabilité du médicament est forte (34).

Dans les 2 types de réintroduction, la dose totale du médicament administré ne doit pas dépasser la dose journalière maximale ou la dose correspondant à un surdosage. Elle est fractionnée en 6 doses avec des concentrations croissantes (6^{ème} dose : dose maximale, 5^{ème} 40% de la dose maximale, 4^{ème} 10-1 de la dose maximale, 10-2 de la dose maximale, 10-3 de la dose maximale, 10-4 de la dose maximale). Un placebo est administré au milieu du protocole. Ces protocoles sont au préalable transmis à la pharmacie qui en assure la préparation nominative. Ils sont ensuite administrés par l'infirmière qui inscrit, au fur et à mesure des administrations, les observations pertinentes sur la fiche de suivi du protocole. Les paramètres suivis sont :

- une diminution du score au peak-flow ;
- les différentes réactions cutanées pouvant apparaître (érythèmes, œdèmes, sensations de picotements...)
- l'état général du patient et les constantes : tension artérielle, pulsations.

Une voie veineuse périphérique avec une attente de NaCl 0,9 % (en l'absence de contre-indication) est posée avant l'administration des doses.

Si le médecin constate la modification de l'un de ces paramètres, le test est arrêté immédiatement. La cause de la réaction est analysée puis le test est considéré comme « positif » en déterminant le type de réaction allergique. Le patient reçoit alors une injection d'antihistaminique et/ou une injection de corticoïdes en fonction des symptômes observés. Il est surveillé dans le service, puis repart à son domicile. Le médicament lui est alors contre-indiqué pour cause d'allergie avérée.

Si aucun des paramètres surveillés n'est modifié, le test est considéré comme « négatif » pour les réactions d'hypersensibilité immédiate. À son domicile, le patient doit surveiller l'apparition de signes cutanés tardifs jusqu'à 48 heures après la dernière prise du médicament. S'il présente des réactions, il doit prévenir son médecin (l'allergologue en charge du test) qui considèrera son test comme « positif ». Si aucune réaction ne survient, le test sera considéré comme « négatif ». Le déroulement et les résultats des IDR et de la réintroduction médicamenteuse sont décrits dans le dossier médical du patient.

4 - Critères analytiques cliniques :

Les critères recueillis dans le dossier médical du patient étaient les suivants :

- âge du patient au moment de la toxidermie
- sexe du patient
- type clinique de toxidermie
- réalisation d'une biopsie au moment de la poussée de toxidermie
- tests allergologiques (type, résultats)
- réintroduction médicamenteuse (résultats).

5 - Critères analytiques histologiques :

Ils étaient séparés en fonction des structures histologiques de la peau : épiderme, jonction dermo-épidermique, derme superficiel, derme profond et hypoderme.

Ils comprenaient :

- dans la couche cornée : parakératose, pustule sous-cornée, hyperorthokératose.
- dans l'épiderme : exocytose, spongiose, nécroses kératinocytaires, épiderme atrophique.
- à la jonction dermo-épidermique : vacuolisation, décollement de l'épiderme.
- dans le derme superficiel : décollement sous-épidermique, œdème, infiltrat inflammatoire et ses caractéristiques, la présence de signes de vascularite, de pigment.
- dans le derme profond : infiltrat inflammatoire et ses caractéristiques.
- dans l'hypoderme : infiltrat inflammatoire et ses caractéristiques.
- la présence de polynucléaires éosinophiles (PNE) et leur localisation.

La description d'autres signes était possible dans une case intitulée « Texte libre », afin de ne pas méconnaître certains signes intéressants à analyser et peu décrits.

6 - Recueil des données :

Les données cliniques puis histologiques étaient recueillies dans 2 tableurs Excel différents.

Les lames étaient toutes relues, après anonymisation pour ne pas connaître le diagnostic initial, par 2 lecteurs différents.

7 - Analyse des données :

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS version 9.2 par le service d'Epidémiologie et Evaluation Clinique du CHU de Nancy.

L'analyse des données a été réalisée après avoir levé l'anonymisation concernant le diagnostic de la toxidermie établie initialement.

L'analyse statistique a consisté en une analyse descriptive des données cliniques recueillies : type de toxidermie, âge des patients au moment de la toxidermie, tests allergologiques réalisés et de quel type, sexe du patient.

Une analyse descriptive des données histologiques a été réalisée pour chaque signe histologique recueilli. Des tests de comparaison ont été réalisés pour les signes histologiques recueillis en fonction de la toxidermie (entre SJJ et syndrome de Lyell et EMP et DRESS). En raison des petits échantillons, les variables ont été comparées avec un test de Fisher. La différence entre le type de toxidermie était considérée comme significative si p était $< 0,05$.

RESULTATS

1 - Etude des populations :

L'analyse a portée sur 77 biopsies, provenant de 75 patients, d'âge moyen : 59 ans, écart-type (ET) de 17,1 avec une répartition de 39% d'hommes et 61% de femmes. Concernant les 2 biopsies supplémentaires : un patient avait bénéficié de 2 prélèvements lors de la même poussée de toxidermie. L'autre patient avait eu 2 biopsies pour 2 épisodes de toxidermie différents.

Les lames étaient réparties selon les diagnostics des toxidermies établis au préalable en 19 DRESS, 17 EMP, 10 EPF, 6 Lyell, 13 SSJ et 12 PEAG.

Les tests allergologiques étaient réalisés dans 71% des cas. Pour les 29 % restants un seul médicament était imputable. La répartition des tests allergologiques était la suivante : patch tests réalisés dans 100% des cas ; prick tests dans 40% des cas ; IDR dans 26 % des cas ; tests de substitution dans 6% ; aucun test de provocation oral.

2 - Répartition des médicaments imputables :

Les médicaments imputables des différentes toxidermies étaient divers, leur répartition est indiquée dans le tableau 4.

Tableau 4 : répartition des médicaments imputables.

Médicaments	Répartition (%)
Antiépileptique	4,1
Produit de contraste iodé	9,3
Bétalactamines	17,5
Prystinamicine	8,6
Glycopeptides	5,2
Quinolones	4,1
Sulfaméthoxazole, Triméthoprime	4,1
Autre antibiotique	6,2
Inhibiteur de la pompe à proton	4,1
Allopurinol	2,1
Antivomitif	4,1
AINS	4,1
Sulfasalazine	1,1
Antalgique	4,1
Autres médicaments	21,7

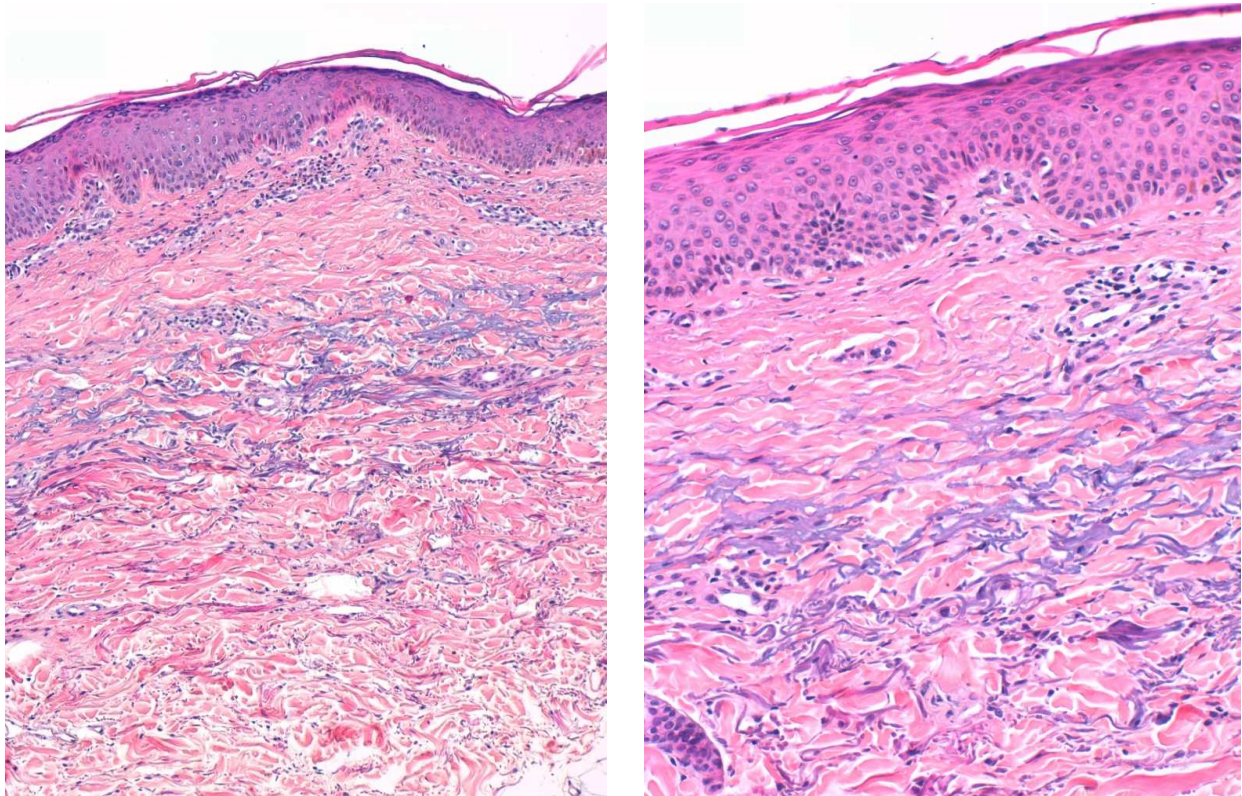
« Autres médicaments » comprend : hydroxyzine, furosemide, lopéramide, amiodarone, pseudoéphédrine, fluindione, hydroxychloroquine, anti-HBPM, tixocortol, carbocystéine, corticoïde, rosuvastatine, tetrazepam, trihexyphenidyle chlorhydrate.

3 - Etude des signes histologiques :

Les principaux résultats de la prévalence des différents signes pour les 6 types de toxidermie sont indiqués dans le tableau 5.

3.1 - Signes histologiques des cas d'exanthème maculo-papuleux :

Nous constatons que les signes prédominants sont : la spongiose (71%), l'œdème dermique (59%) et l'infiltrat inflammatoire superficiel (100%) comportant dans 47% des cas des PNE et dans 76 % des cellules mononuclées et /ou des lymphocytes (*fig. 7 a+b*). L'infiltrat inflammatoire (II) était dans 70% des cas périvasculaire, dans 35% des cas interstitiel et dans 24% à la fois périvasculaire et interstitiel. Dans 47 % des cas on notait également un infiltrat inflammatoire dans le derme profond, surtout periannexiel (71% des cas ayant un infiltrat inflammatoire profond).



Figures 7 a+b. Exanthème maculo-papuleux. Infiltrat inflammatoire du derme superficiel périvasculaire constitué de cellules mononuclées.

3.2 - Signes histologiques des cas de DRESS :

Nous observons principalement de la spongiose (79%), une exocytose (79%), une vacuolisation de la basale (47%) et un œdème dermique (63%), mais également un infiltrat inflammatoire dermique superficiel dans 100% des cas (*fig. 8 a + 8b*). Les caractéristiques de cet infiltrat étaient très variables : périvasculaire dans 47% des cas, interstitiel dans 11%, lichénoïde dans 16%, périannexiel pour 21% des cas, avec des composantes mixtes dans 26% des cas. Il était composé de PNE dans 63% des cas, de cellules mononuclées et/ou de lymphocytes dans 79% des cas, mais l'on observait également des PNN dans 19% des cas.

Il n'était pas mis en évidence de signe de vascularite, mais des anomalies des vaisseaux étaient observées. Dans 3 cas, nous notions la présence de cellules endothéliales turgescents, dans 1 autre cas la présence de thrombus intra pariétal sans altération de la paroi vasculaire. Et dans 2 autres cas, la présence de leucocytoclasie pour l'un et de PNN dans la lumière des vaisseaux pour l'autre. Nous relevons sur 3 lames également la présence de vésicules intra épidermiques contenant des cellules de Langerhans.

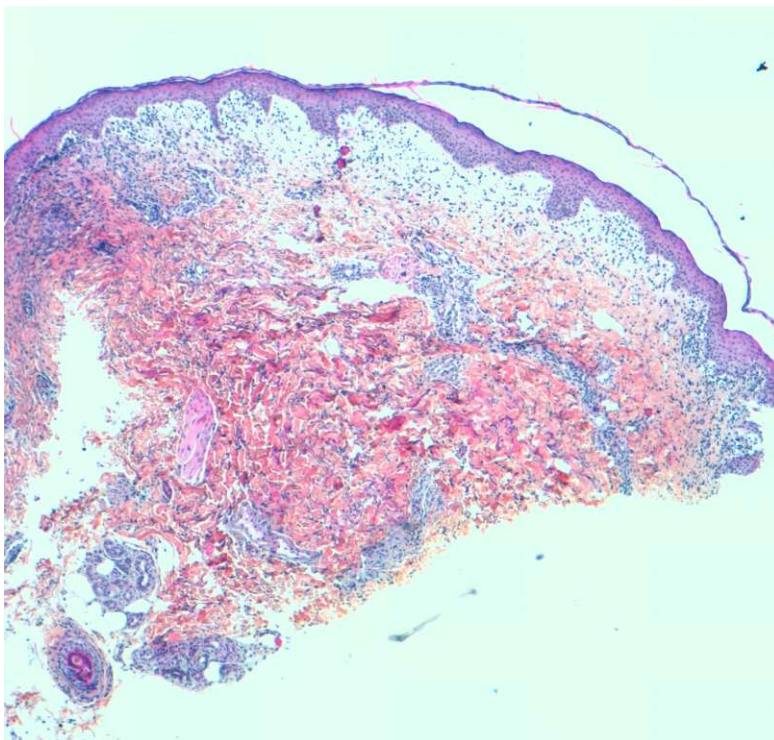
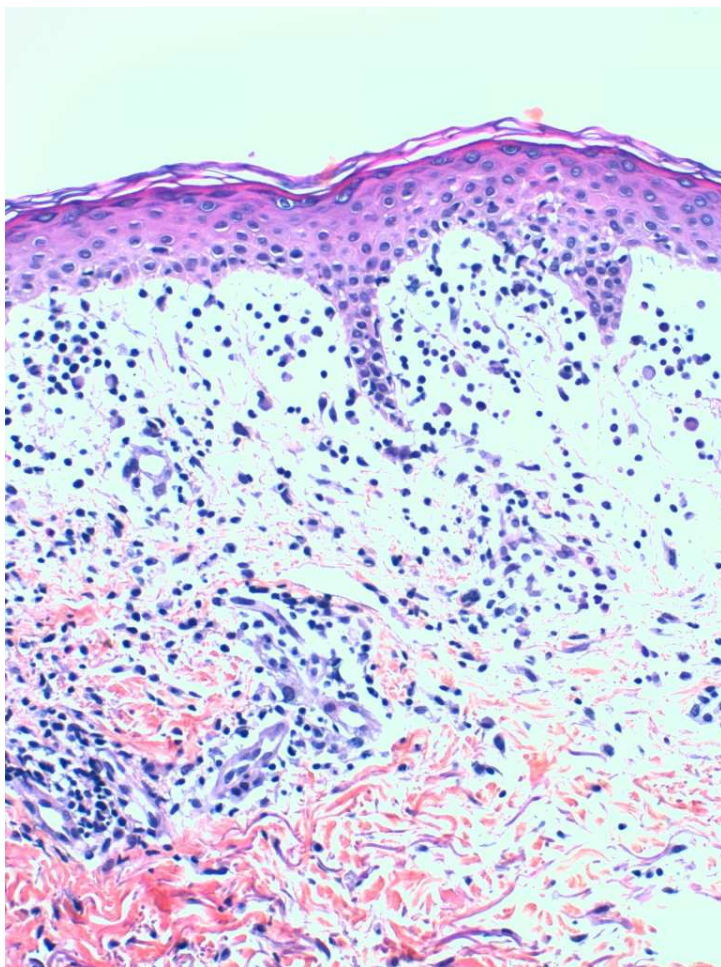


Figure 8a



Figures 8a + 8b. DRESS. Epiderme : spongiose et exocytose. Derme superficiel : œdème dermique majeur avec quasi décollement sous épidermique, infiltrat inflammatoire interstitiel et périvasculaire du derme superficiel constitué majoritairement de cellules mononuclées.

3.3 - Signes histologiques des cas d'érythème pigmenté fixe :

Les signes principalement mis en évidence étaient : la spongiose (70%), l'exocytose (70%), les nécroses kératinocytaires (70%), la vacuolisation de la basale (80%), conduisant à des décollements épidermiques dans 10% des cas, un oedème dermique (60%), conduisant à un décollement sous épidermique dans 10% des cas. Nous notions la présence de pigment dans le derme dans 50% des cas (*fig. 9a + 9b*). L'infiltrat inflammatoire du derme superficiel était observé dans 90% des cas, disposé principalement en situation périvasculaire (89%) et constitué toujours de lymphocytes (100% des cas comportant un II), plus ou moins associé à d'autres cellules : PNE présents dans 70% de l'ensembles de ces cas d'EPF.

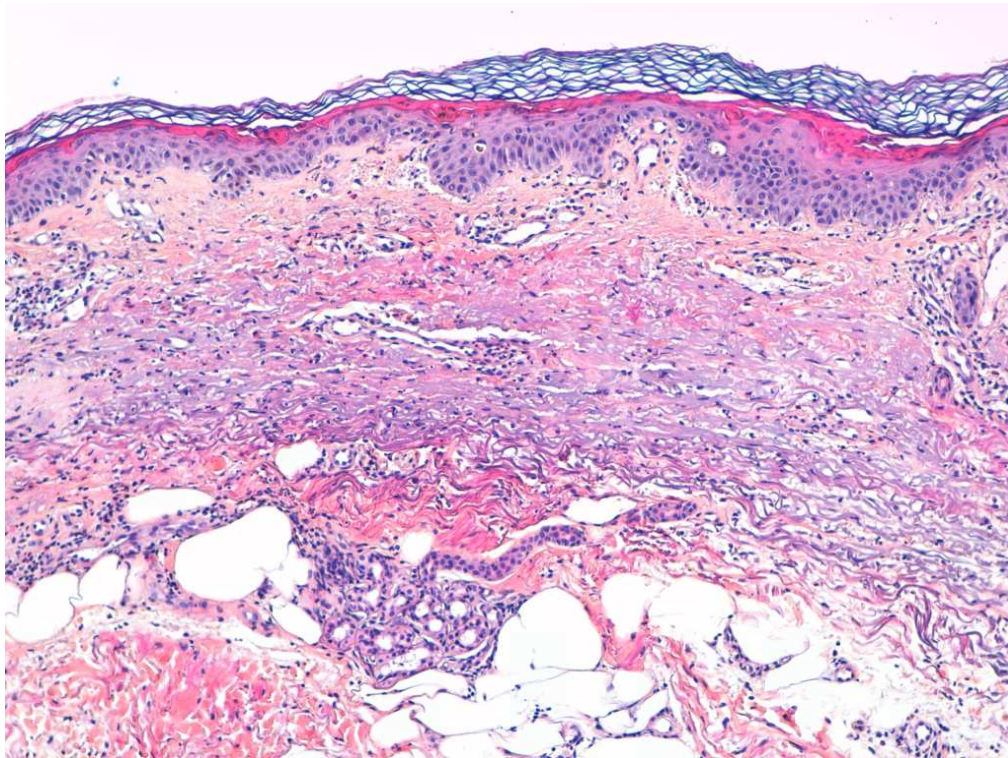


Figure 9a

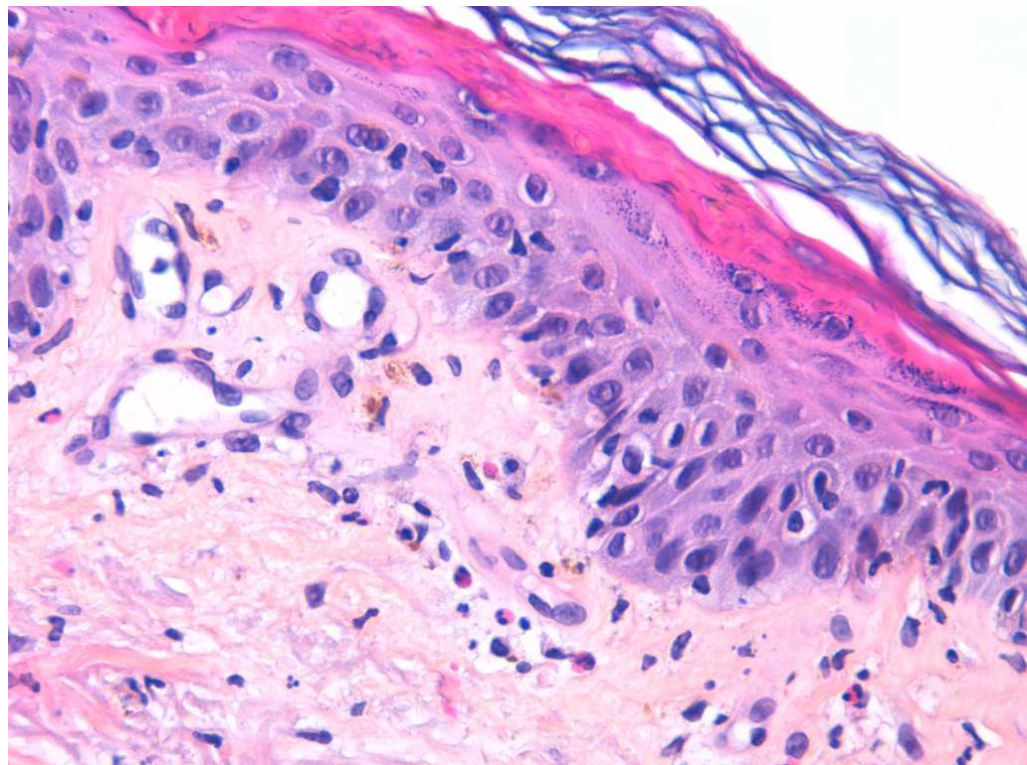


Figure 9b

Figures 9a + 9b. Erythème pigmenté fixe. Epiderme : nécroses kératinocytaires superficielles et confluentes. Derme superficiel : infiltrat inflammatoire superficiel périvasculaire constitué de lymphocytes et nombreux PNE, présence de pigment.

3.4 - Signes histologiques des cas de syndrome de Stevens-Johnson :

Les signes majoritairement observés pour ce type de toxidermie étaient : la spongiose (77%), une exocytose (62%), des nécroses kératinocytaires (69%), une vacuolisation de la basale (62%) conduisant à des décollements épidermiques dans 15% des cas, un œdème dermique (92%). Il était mis en évidence un infiltrat inflammatoire dans le derme superficiel sur l'ensemble des lames observées (100%), principalement périvasculaire (62%) et composé majoritairement de cellules mononucléées (85%), mais également de PNE (62%) et de PNN dans 23 % des cas (fig. 10 a+ 10b).

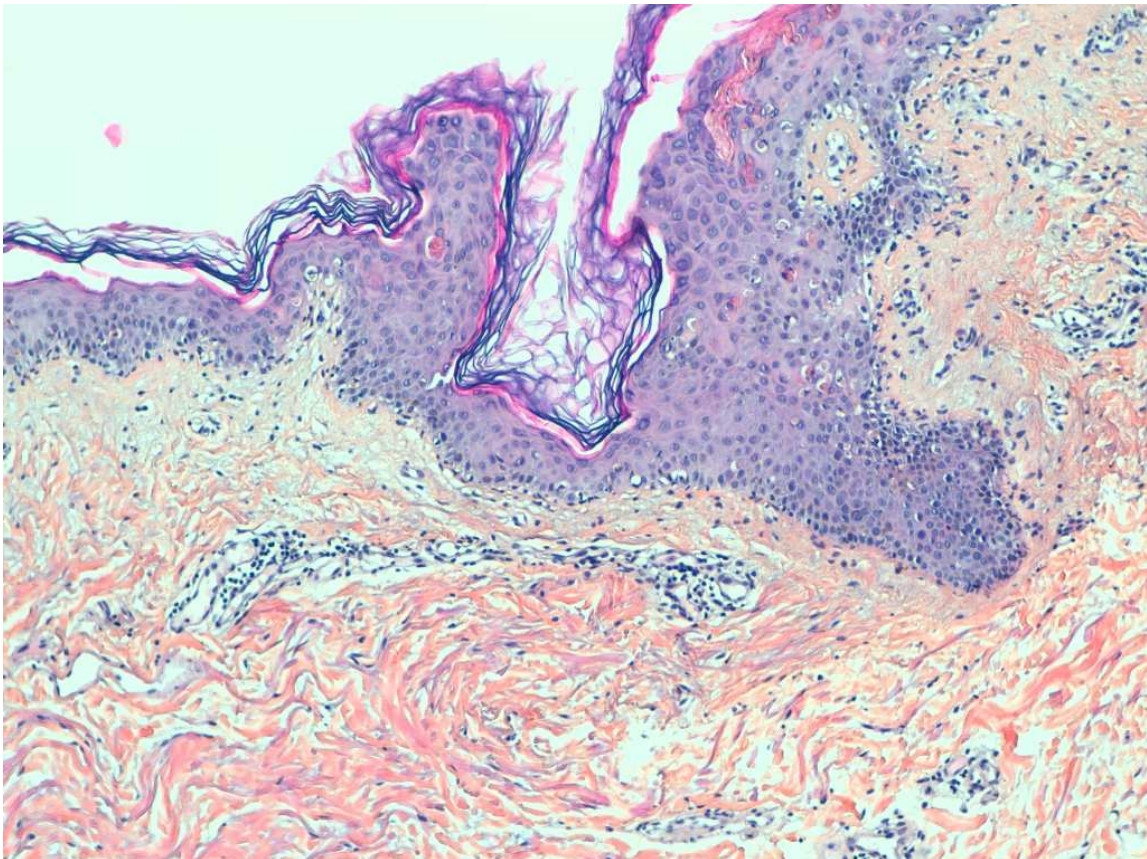


Figure 10a. Syndrome de Stevens-Johnson. Nécrose kératinocytaires superficielles. Infiltrat inflammatoire du derme superficiel périvasculaire.

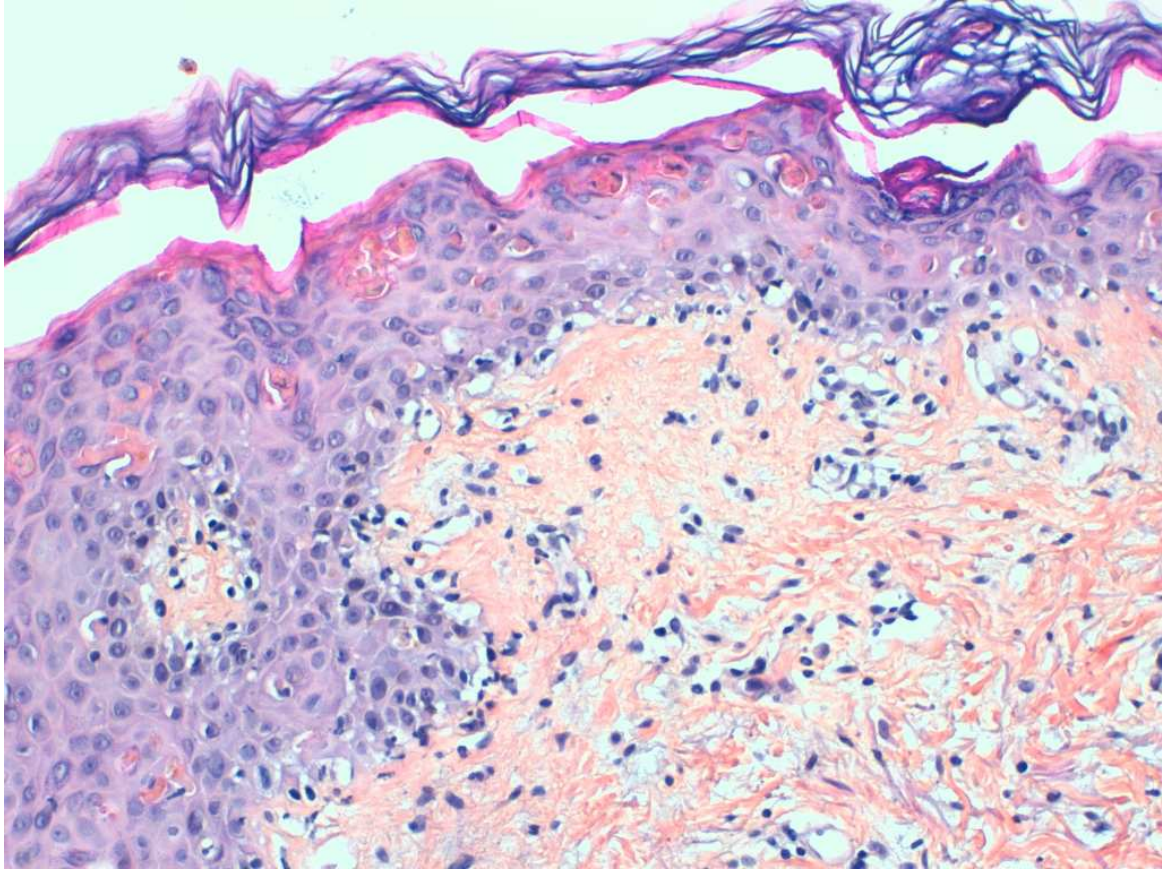


Figure10b. Syndrome de Stevens-Johnson. Epiderme : nécroses kératinocytaires superficielles, exocytose, spongiose, vacuolisation de la basale. Derme superficiel : infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes.

3.5 - Signes histologiques des cas de syndrome de Lyell :

Les nécroses kératinocytaires étaient observées dans 100% des cas, associées à une exocytose (50%), une vacuolisation de la basale (83%), des décollements de l'épiderme (50%), et un œdème dermique dans 50% des cas. Un infiltrat inflammatoire du derme superficiel était présent dans 100% des cas, disposé de manière périvasculaire dans 83% des cas, associé à une composante interstitielle dans 33% des cas, fait de cellules mononuclées (100%) sans PNE observé (0%) (fig. 11 et 12)

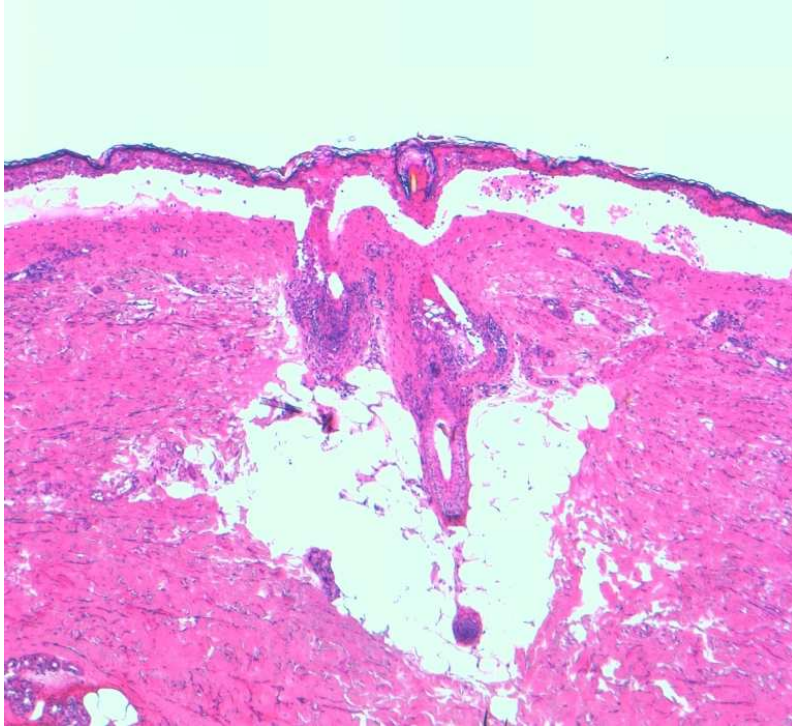


Figure 11. Syndrome de Lyell. Décollement complet de l'épiderme.

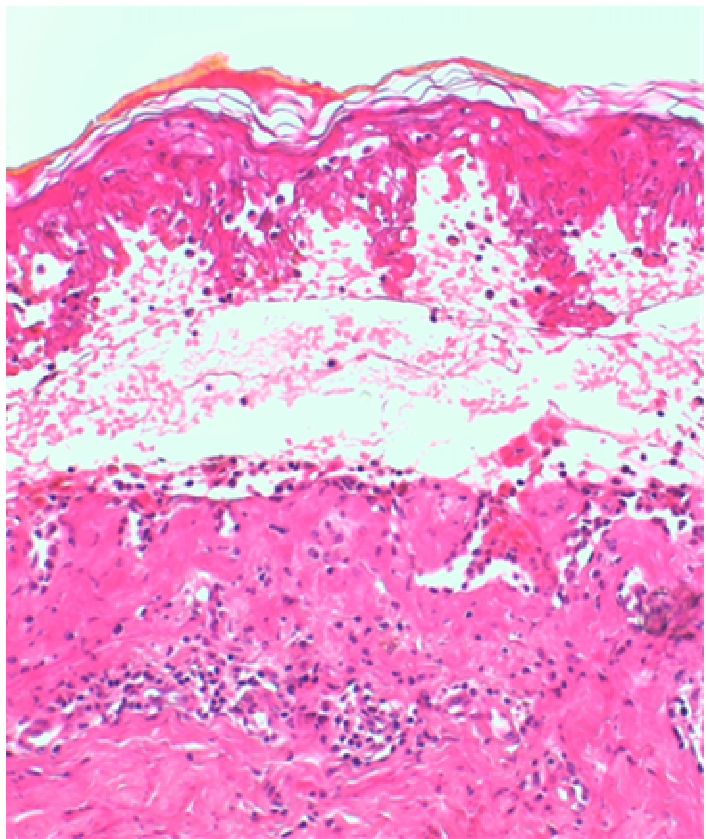


Figure 12. Syndrome de Lyell. Nécroses kératinocytaires confluentes sur toute la hauteur de l'épiderme provoquant un décollement de l'épiderme. Infiltrat inflammatoire du derme superficiel, périvasculaire, constitué de cellules mononuclées.

3.6 - Signes histologiques des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée :

Les signes prédominants étaient : la spongiose (92%), l'exocytose (75%), des pustules sous-cornées (58%) (*fig. 13*), l'œdème dermique (91%) conduisant pour 1 cas à un décollement sous-épidermique (8%). L'II du derme superficiel était présent dans l'ensemble des cas observés (100%), de disposition variable (périvasculaire (42%), interstitiel (42%), lichénoïde dans 25% des cas, avec disposition mixte dans 33% des cas), composé dans 100% des cas de PNN et de cellules mononucléées. On notait dans le derme profond un infiltrat inflammatoire dans 50% des cas. Les PNE étaient présents dans l'épiderme dans 8% des lames, dans le derme superficiel dans 92%, dans le derme profond dans 17% des cas. Dans 2 cas, on observait des vaisseaux dilatés et pour 1 cas des cellules endothéliales turgescentes, mais pas de signe de vascularite.

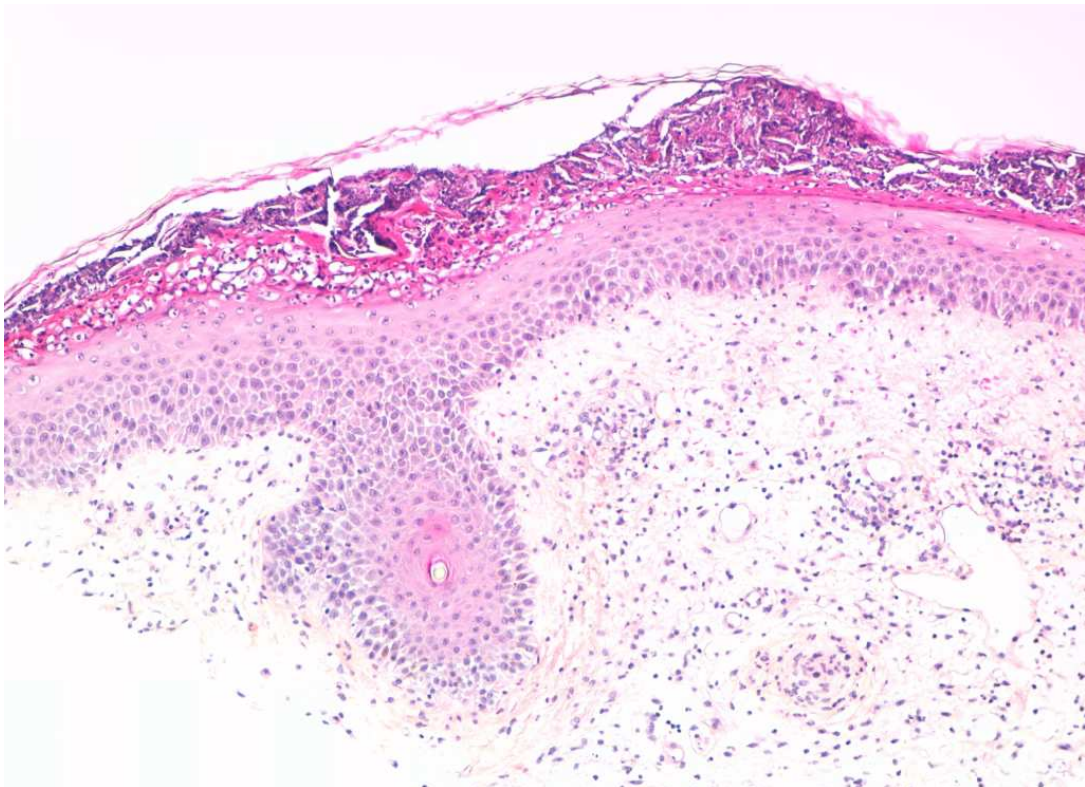


Figure 13. PEAG. Epiderme : pustules sous-cornées, spongiose et exocytose. Derme superficiel : infiltrat inflammatoire périvasculaire et interstitiel, polymorphe constitué de PNE, PNN et lymphocytes.

Tableau 5 : Prévalence des signes histologiques des 6 toxidermies.

Toxidermie	SSJ		Lyell		EMP		DRESS		EPF		PEAG	
	P/	Moy(%)	P/	Moy(%)	P/	Moy(%)	P/	Moy(%)	P/	Moy(%)	P/	Moy(%)
Couche cornée												
Parakératose	3	23	1	16	2	12	4	21	2	20	1	8
Pustule												
Sous Cornée	1	8	0	0	0	0	2	11	2	20	7	58
Hyperortho	0	0	1	17	0	0	0	0	1	10	0	0
PNE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epiderme												
Spongiose	10	77	2	33	12	71	15	79	7	70	11	92
Exocytose	8	62	3	50	7	41	15	79	7	70	9	75
Nécrose	9	69	6	100	3	18	2	11	7	70	2	17
Atrophie	4	31	2	33	0	0	1	5	2	20	1	8
PNE	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	1	8
Jonction D-E												
Vacuolisation	8	62	5	83	5	29	9	47	8	80	4	33
Décollement de l'épiderme	3	23	3	50	0	0	0	0	1	10	0	0
Décollement sous épidermique	1	8	0	0	1	6	2	11	1	10	1	8
Derme superficiel												
Œdème	12	92	3	50	10	59	12	63	6	60	11	91
Infiltrat infl	13	100	6	100	17	100	19	100	9	90	12	100
Vascularite	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pigment	1	8	0	0	0	0	1	5	5	50	0	0
PNE	8	62	0	0	8	47	12	63	7	70	11	92
Derme profond												
Infiltrat infl	6	46	1	17	8	47	6	32	2	20	6	50
PNE	1	8	0	0	3	18	0	0	2	20	2	17
Hypoderme												
Infiltrat infl	0	0	1	17	2	12	2	11	0	0	2	17
PNE	0	0	0	0	2	12	1	5	0	0	0	0

P= prévalence ; moy = moyenne

Hyperortho = hyperorthokératose ; PNE = polynucléaire éosinophile ; Infiltrat infl = infiltrat inflammatoire. Jonction D-E = jonction dermo-épidermique.

SSJ = syndrome de Stevens-Johnson ; Lyell = syndrome de Lyell ; EMP=exanthème maculo-papuleux ; DRESS = DRESS ; EPF = érythème pigmenté fixe ; PEAG = pustulose exanthématique aiguë généralisée.

4 - Etude détaillée des signes histologiques :

4.1 - Etude des caractéristiques des nécroses kératinocytaires :

Nous avons étudié les caractéristiques des nécroses kératinocytaires observées, en déterminant leur intensité (faible, modérée, majeure), leur disposition (superficielle ou dans la couche basale) et leur caractère isolé ou confluent.

Les nécroses kératinocytaires étaient surtout observées dans 3 types de toxidermie étudiée : le SSJ, le syndrome de Lyell et l'EPF.

Les nécroses étaient présentes en très grand nombre dans le syndrome de Lyell.

Elles étaient dans la moitié des cas confluentes (50%) et souvent étendues sur toute la hauteur (67%).

Dans le SSJ, les nécroses étaient majoritairement en nombre modéré (67%) et disposées de manière variable (superficiellement ou dans la couche basale, isolées ou confluentes).

Dans l'EPF, les nécroses étaient plus souvent en plus faible nombre (43%), disposées principalement de manière isolée (71%) et dans la couche basale (71%) (tableau 6).

Tableau 6 : caractéristiques des nécroses kératinocytaires.

Nécroses		Faibles	modérées	majeures	Confluentes	Isolées	superficielles	basales	sur toute la hauteur
SSJ	P	1	6	2	4	5	7	5	1
	Moy (%)	11	67	22	44	56	78	56	11
Lyell	P	2	1	3	3	3	4	6	4
	Moy (%)	33	17	50	50	50	67	100	67
EMP	P	3	0	0	0	2	1	2	0
	Moy (%)	100	0	0	0	67	33	67	0
DRESS	P	1	1	0	0	1	1	2	0
	Moy (%)	50	50	0	0	50	50	100	0
EPF	P	3	1	2	2	5	3	5	1
	Moy (%)	43	14	29	29	71	43	71	10
PEAG	P	2	0	0	0	2	1	1	0
	Moy (%)	100	0	0	0	100	50	50	0

P = prévalence ; Moy =moyenne

4.2 - Proportion de polynucléaires éosinophiles dans l'infiltrat inflammatoire :

Nous avons évalué la répartition des PNE dans l'infiltrat inflammatoire du derme superficiel (localisation préférentielle des PNE).

Nous constatons que la proportion de PNE, varie dans l'infiltrat inflammatoire en fonction du type de toxidermie.

Pour la majorité d'entre elles (SSJ, EMP, DRESS, PEAG), lorsque les PNE étaient présents, leur répartition dans l'infiltrat était légère ou modérée. Par contre, dans l'EPF, l'infiltrat inflammatoire présentait une forte densité de PNE (57%) (tableau 7).

Tableau 7 : quantification des PNE dans l'infiltrat inflammatoire du derme superficiel.

Infiltration PNE		quelque/peu	modérément	Dense
SSJ	P	5	2	1
	Moy (%)	63	25	13
Lyell	P	-	-	-
	Moy (%)	-	-	-
EMP	P	3	3	2
	Moy (%)	38	38	25
DRESS	P	5	6	1
	Moy (%)	42	50	8
EPF	P	1	2	4
	Moy (%)	14	29	57
PEAG	P	4	7	0
	Moy (%)	36	64	0

P = prévalence ; Moy =moyenne

5 - Comparaison des signes histologiques :

5.1 - Comparaison des signes histologiques du DRESS et de l'exanthème maculo-papuleux :

En comparant les signes histologiques de ces 2 toxidermies, il n'y avait aucune différence significative ($p < 0,05$) entre les paramètres étudiés à l'exception d'un signe : une exocytose beaucoup plus fréquente dans le DRESS ($p = 0,039$). Mais l'interprétation doit être prudente car l'effectif est faible.

5.2 - Comparaison des signes histologiques du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell :

Les PNE étaient très présents dans le SSJ contrairement au syndrome de Lyell, cette différence étant statistiquement significative ($p = 0,018$). L'œdème paraissait plus souvent présent dans le SSJ que dans le syndrome de Lyell, cette différence étant proche de la significativité ($p=0,071$). Pour les autres paramètres étudiés, nous ne pouvions conclure statistiquement à des différences significatives, mais l'interprétation était difficile en raison de la comparaison de sous-groupes de petites tailles.

Discussion

1 - Caractéristique de l'étude :

1.1 - Atouts de l'étude :

Cette étude histopathologique rétrospective analysant 6 types de toxidermie est originale car :

- sont analysés dans la même étude 6 types de toxidermie dont 4 types sévères (DRESS, SSJ, Syndrome de Lyell et PEAG) et 2 moins sévères (EMP, EPF).
- cette étude a fait l'objet d'une méthodologie rigoureuse. Pour chacun des cas inclus le diagnostic de toxidermie initiale a été vérifié. Chaque cas avait fait l'objet d'une enquête visant à retracer tout le tableau chronologique des prises médicamenteuses dans les 2 mois précédant et au décours de la toxidermie. De plus, seuls les cas ayant un seul médicament imputable et/ou des tests cutanés allergologiques et/ou médicamenteux ont été retenus. Les tests cutanés allergologiques étaient tous réalisés selon les méthodes de bonne pratique recommandées par les guidelines de l'ESCD (33).
- chaque lame a été relue à l'aveugle sans connaître le diagnostic initial en remplissant une grille de lecture préétablie.
- en comparaison avec les études publiées, cette étude a analysé histologiquement le plus grand nombre de DRESS (19 cas).

1.2 - Biais de l'étude :

- Par les critères d'inclusion stricts et la rareté de certaines toxidermies, le nombre de cas est restreint pour certains types de toxidermie (notamment le syndrome de Lyell), ce qui rend difficile les comparaisons des groupes de petits effectifs.
- De plus, le nombre limité de cas par groupes rend moins fiable la comparaison avec des études comportant des séries de cas plus larges (notamment l'étude de Halevy *et al.*)

2 - Confirmation du diagnostic par tests allergologiques :

Dans la littérature, il existe très peu d'études où le diagnostic de toxidermie est certain et où des tests allergologiques ont été réalisés. Pourtant, il est bien difficile de faire le diagnostic de certitude de certaines toxidermies sans une méthodologie rigoureuse (enquête chronologique des prises médicamenteuses et un bilan immuno-allergologique), notamment pour les EMP. Une étude de 108 cas d'EMP a été publiée par Gerson *et al.* en 2008 (22). Cette étude avait pour but de déterminer s'il existait des signes distinctifs des EMP d'origine médicamenteuse. Malheureusement, la méthodologie est critiquable car dans 56% des cas seulement était imputé 1 seul médicament. Pour les autres cas, 2 à 4 médicaments étaient imputables. De plus, il n'était pas précisé si des tests allergologiques avaient été réalisés.

Les autres études s'intéressant aux EMP sont soit des revues de la littérature, soit des études avec des séries de cas de petits effectifs et dont la méthode est critiquable sur l'absence de confirmation de l'origine médicamenteuse des EMP (32).

3 - Comparaison de notre travail avec les études antérieures :

3.1 - Similarités :

Les résultats obtenus sont majoritairement compatibles avec les signes décrits dans les ouvrages de références et notamment dans l'EMP, l'EPF et le syndrome de Lyell.

3.1.1 - Exanthème maculo-papuleux :

Si l'on compare nos résultats avec les descriptions réalisées dans les ouvrages de référence (20, 21), on observe effectivement fréquemment de la spongiose (71%). Une vacuolisation de la basale est effectivement observée mais pas dans la majorité des cas (29%). Comparativement à ce qui a été décrit par Gerson *et al.*(22) l'atteinte de l'interface n'est pas majoritairement présente dans nos cas. Dans le derme, un œdème est effectivement plus souvent présent (59% des cas). Concernant l'infiltrat inflammatoire, on note également un infiltrat majoritairement périvasculaire et constitué de lymphocytes. Les PNE sont tout de même présents dans notre étude quasiment dans la moitié des cas (47%).

3.1.2 - Erythème pigmenté fixe :

Comme ce qui est décrit (20, 21), dans l'épiderme, nous observons la présence de nombreuses nécroses kératinocytaires (70%) (également décrit par Brahimi *et al.* (26)) et une fréquente vacuolisation de la basale (80%). Dans le derme, l'infiltrat inflammatoire est constitué majoritairement de lymphocytes et de nombreux PNE. Nous notons la présence de pigment dans le derme dans 50% des cas, ce qui montre que ce signe très important est souvent absent.

Par contre, nous avons noté fréquemment dans l'épiderme des signes additionnels : une spongiose (70%) et une exocytose (70%).

3.1.3 - Syndrome de Lyell :

Les signes histologiques que nous avons notés dans cette étude sont semblables à ceux des ouvrages de références (20, 21) : des nécroses kératinocytaires toujours présentes, une forte vacuolisation de la basale conduisant à un et la formation de décollements de l'épiderme (50%). L'infiltrat inflammatoire est préférentiellement périvasculaire, fait majoritairement de cellules mononucléées. Habituellement les PNE sont en faible nombre, dans notre étude ils sont même absents.

3.1.2 - Pustulose exanthématique aiguë généralisée :

Concernant les signes histologiques des cas de PEAG, nous nous intéresserons principalement aux éléments discutés dans les études précédentes et tout particulièrement celle de Halevy *et al.*(31).

La présence de signe de vascularite dans la PEAG est l'objet de discussion depuis de nombreuses années. Beylot *et al.* (17) ont décrit 4 cas nommés pour la première fois « PEAG ». Parmi ces 4 cas, 2 cas comportaient des cellules endothéliales turgescents, 1 cas avec des vaisseaux dilatés et le 4^{ème} cas avait de véritables signes de vascularite avec la présence de nécrose fibrinoïde des parois.

Dans l'étude de Roujeau *et al.* (29) étaient observés 13 cas sur 64 avec des signes de vascularite leucocytoclasique comportant tous des dépôts fibrinoïdes des parois vasculaires.

Par contre, Halevy *et al.* (31) n'observaient qu'un seul véritable cas de vascularite. Dans l'étude de Kardaun *et al.*(30) 1 seul cas de vascularite était rapporté, par contre dans 6 cas de PEAG, il était noté la présence de vaisseaux dilatés et tortueux. Mais les vaisseaux dilatés sont beaucoup plus souvent présents dans les cas de psoriasis pustuleux que de PEAG, de manière significative, faisant conclure à un signe bien plus en faveur du diagnostic de psoriasis pustuleux.

Dans notre étude, nous n'observons aucun signe de vascularite. Mais des anomalies vasculaires sont notées parmi les cas de PEAG : dans 1 cas la présence de cellules endothéliales turgescentes et dans 2 cas la présence de vaisseaux dilatés.

Dans les études récentes avec des PEAG définies selon les critères de Sidoroff, la présence de vascularite n'est pas un signe en faveur du diagnostic de PEAG. Par contre il ne l'exclut pas. Ainsi, des anomalies vasculaires peuvent être observées dans les PEAG, mais ce signe à lui seul serait plus en faveur du diagnostic de psoriasis pustuleux selon Kardaun *et al.* Enfin, il paraît difficile de retenir comme signe en faveur d'une PEAG la présence de véritables signes de vascularite.

D'autre part, nous avons également été interpellés par le grand nombre de PNE (8% dans l'épiderme, 92% dans le derme superficiel et 17% dans le derme profond).

Dans l'étude de Halevy *et al.* la présence de nombreux PNE faisait partie des points clefs de l'étude, avec des PNE dans le derme dans 73% des cas de PEAG. La présence de PNE pourrait être un argument fort en faveur du diagnostic de PEAG pour le différencier du psoriasis pustuleux.

Ainsi, dans les cas de PEAG que nous avons observé, nous n'avons pas relevé de différence avec les études récentes de Halevy *et al.* et Kardaun *et al.*

3.2 - Divergences :

Nous notons par contre des différences et des singularités pour le SSJ et le DRESS.

3.2.1 - DRESS :

Aucune étude s'intéressant exclusivement aux signes histologiques des DRESS n'a été publiée pour le moment. Les descriptions histologiques étaient associées à des études rapportant des séries de cas de DRESS. Nous avons relevé les signes décrits dans ces études (tableau 8).

Tableau 8 : Signes histologiques des DRESS dans la littérature.

	Chiou et al.(35) N = 8/moy (%)	Ang et al.(36) N = 16/moy (%)	Descamps et al. (7) N = ?	Notre étude N =19/moy (%)
Parakératose				4 (21)
Pustule sous-cornée				2 (11)
Dyskératoses	4 (50)			/
Vacuolisation	4 (50)	Fqt		9 (47)
Nécroses kératinocytaires		Fqt		2 (11)
Dermatite lichénoïde	3 (38)			/
Spongiose		Fqt		15 (79)
Exocytose				15 (79)
Epidermotropisme			Parfois	/
Décollement sous- épidermique				2 (11)
Œdème dermique				12 (63)
Incontinence pigmentaire	4 (50)			1 (5)
Infiltrat inflammatoire :				
- périvasculaire	5 (63)	14 (88)		9 (47)
- lichénoïde			Présent	3 (16)
- avec lymphocytes	6 (75)		Présent	15 (79)
- avec PNE		8 (50)	Présent	12 (63)
Cellules atypiques pseudolymphomateuses	1 (13)			/
Anomalie vasculaire, leucocytoclasie		2 (13)		6 (32)

N = nombre ; moy = moyenne ; fqt = fréquent

En 2007, Chiou *et al.* ont rapporté une série de 30 cas de DRESS avec description histologique de 8 cas. Les signes sont très variés : dans 3 cas il était observé une dermatite lichénoïde, dans 4 cas des dyskératoses, dans 4 cas des cellules basales vacuolisées, dans 1 cas des signes de leucocytoclasie, dans 4 d'entre eux une incontinence pigmentaire, dans 4 cas un œdème papillaire et pour 6 cas un infiltrat inflammatoire de cellules mononuclées dans le derme en situation périvasculaire pour 5 d'entre eux. Enfin dans un cas les cellules lymphocytaires paraissaient atypiques et de plus grande taille prenant un caractère pseudolymphomateux (35). Une autre étude de 27 patients avec analyse histologique de 16 cas, mettait également en évidence des signes polymorphes. Les plus fréquents étaient un infiltrat inflammatoire périvasculaire du derme superficiel (14 sur 16 cas) et pour la moitié un grand nombre de PNE. Ces signes étaient accompagnés parfois d'une spongiose, de nécroses kératinocytaires focales, d'une altération vacuolaire de la basale (la fréquence de ces signes n'était pas indiquée). Il était également rapporté une dermite de l'interface dans 1 cas et des signes d'atteinte vasculaire (leucocytoclasie avec PNN autour, cellules endothéliales turgescentes, extravasation d'hématies et thrombus de fibrine) dans 2 cas (36).

Pour Descamps *et al.*(7) les images histologiques dépendent du moment de la réalisation de la biopsie cutanée avec des signes tels qu'un infiltrat lymphocytaire avec parfois un épidermotropisme, un infiltrat dermique à PNE ou un aspect lichénoïde (la fréquence de ces signes n'est pas indiquée). L'aspect histologique est pour lui un des critères aidant au diagnostic et surtout un critère négatif en cas de résultat en défaveur du diagnostic de DRESS. L'histologie cutanée aurait ainsi pour le moment comme intérêt d'écarter un diagnostic différentiel, mais par son caractère polymorphe ne permet pas d'affirmer le diagnostic de DRESS.

Dans notre étude, nous avons relu 19 lames de DRESS, dont le diagnostic était certain selon les critères diagnostiques établis par le groupe Regiscar (7). Les signes sont très polymorphes, mais on observe effectivement fréquemment la présence d'une spongiose (79%) et d'un œdème dermique (63%). Nous notons également dans de nombreux cas une vacuolisation de la basale (47%). Contrairement à ce qui avait été décrit par Chiou *et al.* et Ang *et al.* les nécroses kératinocytaires étaient peu observées (11%). Nous observons un infiltrat

inflammatoire constitué majoritairement de lymphocytes associés à des PNE, mais dans notre étude la disposition de cet infiltrat était très variable.

Comme Ang *et al.* nous observons des anomalies des vaisseaux sans réel signe de vascularite correspondant à une turgescences des cellules endothéliales (3 cas), des thrombus intra pariétaux (1 cas), une leucocytoclasie (1 cas), et des PNN dans la lumière des vaisseaux (1 cas). Dans ces 6 cas, il est incorrect de parler de vascularite car la paroi vasculaire n'est pas altérée. Ces signes paraissent intéressants et plus en faveur du diagnostic de DRESS. Des cellules endothéliales turgescents n'ont été observées que dans un autre cas correspondant à un cas de PEAG.

La présence d'altérations des vaisseaux pourrait correspondre cliniquement à des lésions purpuriques. Le caractère purpurique des lésions a pu être confirmé dans 2 cas sur 6 à l'aide des descriptions cliniques.

Par ailleurs, il est parfois observé cliniquement des pustules, rendant difficile le diagnostic différentiel avec d'autres toxidermies sévères et notamment la PEAG. La présence de pustules à l'examen histologique a été mise en évidence, certes avec une faible prévalence, mais non rarement jusqu'à présent (21). Ainsi, la présence de pustules (cliniquement et histologiquement) ne doit pas faire écarter le diagnostic de DRESS.

3.2.2 - Comparaison des signes histologiques du DRESS et de l'EMP :

Il n'est pas toujours aisé de différencier un EMP sévère d'un DRESS lorsque les patients sont vus précocement. En effet, le DRESS débute souvent par un exanthème maculo-papuleux associé à de la fièvre et les autres signes s'ajoutent ensuite.

Nous nous sommes ainsi demandés si des signes histologiques pourraient les distinguer. Certes nos échantillons sont constitués de petits effectifs, ce qui rend difficile la comparaison statistique entre les 2 groupes.

Dans le DRESS, on observe plus souvent une exocytose (confirmée par une différence statistiquement significative). Il semblerait également qu'on note plus souvent une vacuolisation de la basale et un infiltrat inflammatoire du derme

superficiel plus souvent riche en PNE. L'infiltrat inflammatoire de l'EMP est préférentiellement périvasculaire alors que la disposition de l'infiltrat du DRESS est plus variable. Aucune pustule n'a été observée dans les cas d'EMP, ni d'anomalies vasculaires. On note des distinctions histologiques entre ces 2 types de toxidermie, une seule est confirmée statistiquement par une différence significative, mais nos échantillons sont de petites tailles.

3.2.3 - Observation :

Cette discussion concernant la distinction histologique entre EMP et DRESS, s'applique tout particulièrement à un cas inclus de cette étude.

En effet, un des patients inclus a eu 2 biopsies, les 2 biopsies ayant été incluses parmi les cas d'EMP. Le tableau clinique et biologique initial évoquait un EMP, avec une éruption maculo-papuleuse touchant les membres et le tronc associé à un renforcement dans les plis. Ces lésions étaient prurigineuses. Aucun autre signe clinique n'était associé. Une première biopsie cutanée avait alors été réalisée (*fig. 14a+ 14b*). Mais l'éruption persistait malgré l'arrêt des médicaments supposés imputables et il apparaissait un oedème des paupières, du visage et des bras (*fig. 15*), associé à une hyperéosinophilie ($>1500 \text{ mm}^3$) et une légère cytolysé hépatique. Une seconde biopsie cutanée a alors été réalisée (*fig. 16 a+b+c*). Selon le score de Regiscar (7) le diagnostic de DRESS était probable. Mais la chronologie médicamenteuse faisait suspecter principalement les antibiotiques pris depuis moins d'une semaine. Cette chronologie était trop courte pour affirmer le diagnostic de DRESS. De plus, la sensibilisation à cet antibiotique a été confirmée par la positivité du patch test (*fig. 17*).

La relecture de ces 2 biopsies fait mettre en évidence des différences compatibles avec les différences observées entre l'EMP et le DRESS. Sur la seconde biopsie apparaissaient des nécroses kératinocytaires et un décollement sous-épidermique induit par un œdème dermique beaucoup plus intense (*fig. 16 a+b+c*). L'infiltrat inflammatoire était initialement à la fois superficiel et profond pour devenir uniquement superficiel. Cet œdème observé cliniquement pourrait dans certains cas être corrélé à l'intensité de l'œdème visible histologiquement. Bien entendu il faudrait d'autres cas pour pouvoir affirmer cette hypothèse.

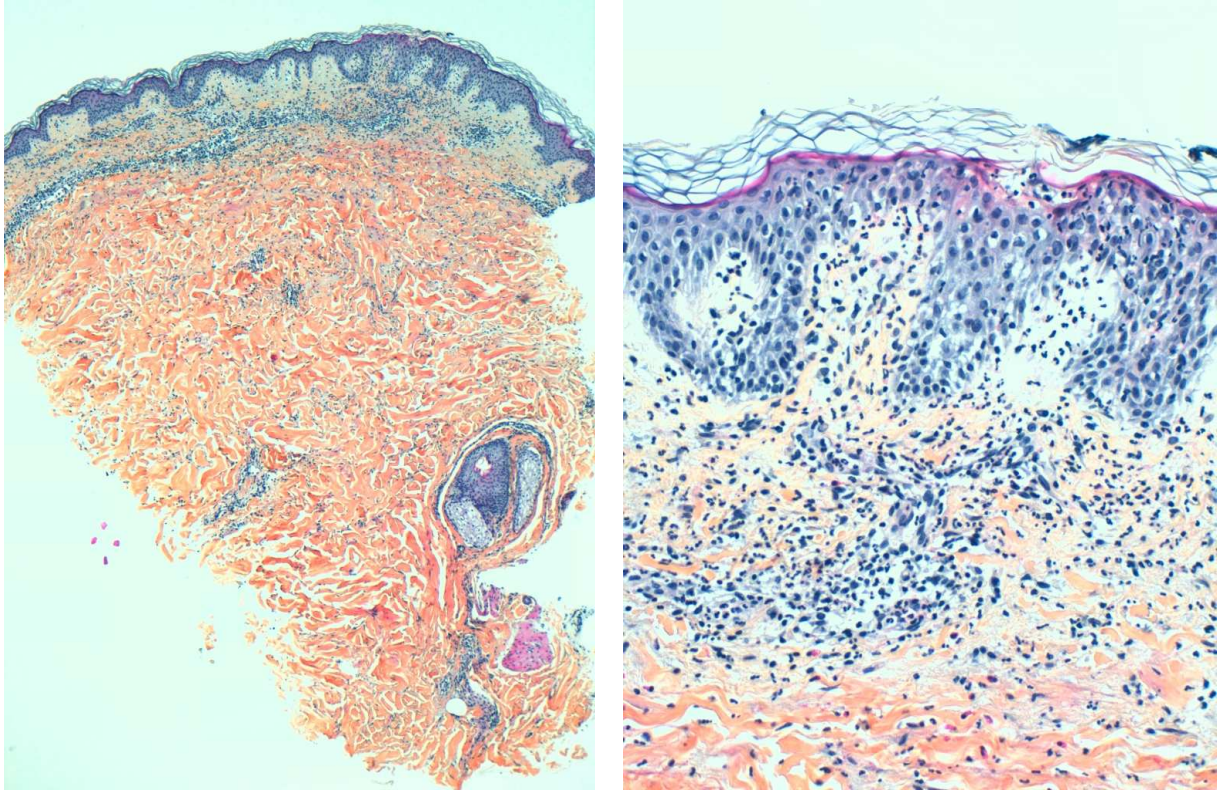


Figure 14a + 14b. Première biopsie. Signes histologiques observés : exocytose, spongiose, intense infiltrat inflammatoire du derme superficiel, également de manière moins sévère infiltrat du derme plus profond, constitué majoritairement de lymphocytes et de nombreux PNE.



Figure 15. Evolution clinique avec apparition d'un œdème des membres associé à l'érythème persistant.

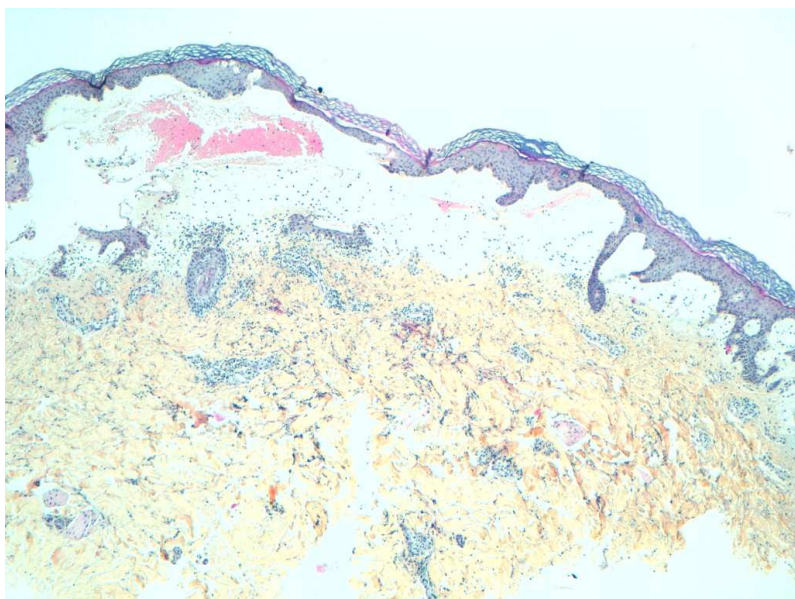


Figure 16a

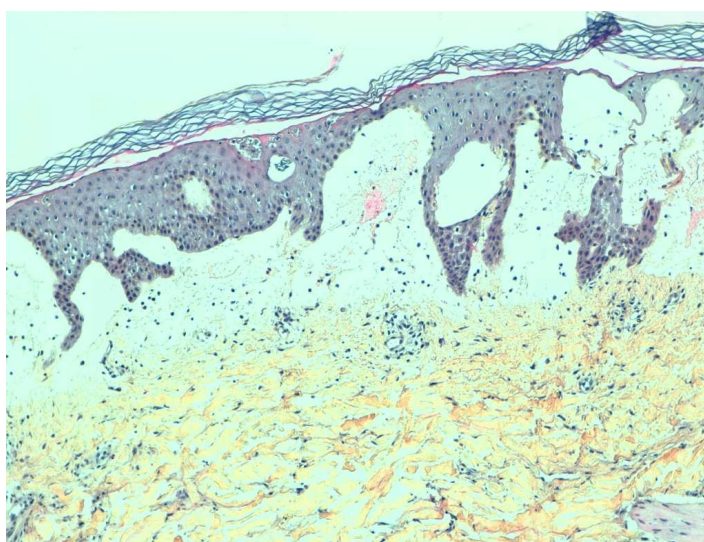


Figure 16b

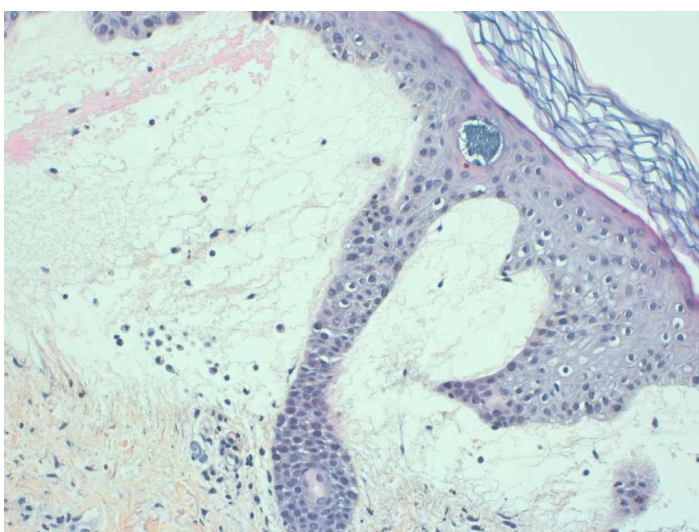


Figure 16c

Figure 16a + 16b + 16 c. Important oedème du derme superficiel, léger infiltrat inflammatoire superficiel.



Figure 17. Patch test positif à la pénicilline G.

Ainsi, la distinction entre l'EMP et le DRESS n'est pas toujours aisée malgré les critères diagnostiques établis, et la distinction histologique n'est pas évidente.

3.2.4 - Mise en évidence d'une différence entre le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell :

Dans les ouvrages de références de dermatopathologie (20, 21), le syndrome de Stevens-Johnson est décrit sans distinction histologique du syndrome de Lyell.

Certes il existe une continuité entre ces 2 syndromes, avec des formes frontières, mais nous notons des différences histologiques dans notre étude.

Dans les cas de syndrome de Stevens-Johnson, il semblerait qu'une spongiose et un œdème dermique soient plus fréquemment observés que dans le syndrome de Lyell.

Par contre, dans le syndrome de Lyell on observe dans tous les cas des nécroses kératinocytaires (100%) ce qui n'est pas le cas dans le SSJ (69%). Ces nécroses sont plus intenses dans le syndrome de Lyell (50% sont majeures contre 22%), et s'étendent plus souvent à l'ensemble de l'épiderme (67%). L'atteinte nécrotique semble plus souvent superficielle dans le SSJ, contrairement au syndrome de Lyell, pour lequel on observe toujours des nécroses basales (100%) plus ou moins associées à des nécroses superficielles (67%) (tableau 6).

Les vacuolisations de la basale paraissent également plus fréquentes dans le syndrome de Lyell.

L'infiltrat inflammatoire dermique semblerait s'étendre plus profondément dans les SSJ. Les PNE sont très souvent présents dans les cas de SSJ (62% dans le derme superficiel) contrairement aux cas de syndrome de Lyell étudiés (0%). Cette différence entre ces 2 toxidermies est statistiquement significative ($p=0,018$). Certes dans les 2 syndromes sont observés des signes de souffrance des cellules kératinocytaires conduisant à des nécroses, mais contrairement à ce qui a été décrit jusqu'à présent il serait possible de différencier également sur le plan histologique ces 2 syndromes. Une étude de plus grand effectif, constituée de 2 groupes, ne s'intéressant uniquement qu'aux signes histologiques du SSJ et du syndrome de Lyell pourrait être envisagée afin de confirmer ces différences qui n'ont pu être toutes affirmées par nos analyses statistiques.

3.3 - Distinction des types de décollements :

Dans notre étude nous avons pu observer 2 types de décollements : ceux induits par les nécroses kératinocytaires et ceux induits par un œdème dermique majeur. Des décollements provoqués par les nécroses kératinocytaires étaient observés dans les cas de SSJ, syndrome de Lyell et EPF. Par ailleurs, nous avons observé un autre type de décollement. Dans certains cas, nous notions un œdème dermique majeur pouvant générer un décollement sous-épidermique. Nous avons pu observer ce type de décollement dans quasiment chaque type de toxidermie sauf le syndrome de Lyell (dans 1 cas de SSJ, dans 1 cas de PEAG, dans 1 cas d'EPF, 2 DRESS, 1 EMP sévère). Ainsi les décollements et les bulles pourraient être induits par 2 types de mécanisme : les nécroses kératinocytaires ou un œdème dermique majeur.

3.4 - Proposition d'un classement histologique :

Cette étude nous permet de renforcer l'hypothèse que toutes les toxidermies ne se ressemblent pas histologiquement. En effet, nous observons une association de signes distincts pour chaque type de toxidermie. De plus, il nous semble que ces différences histologiques suivent les différents tableaux cliniques, ce qui renforce l'hypothèse d'une corrélation anatomo-clinique.

Ces différences histologiques témoignent de mécanismes différents. Certaines toxidermies ont une forte prédominance de nécroses kératinocytaires, aboutissant à des décollements épidermiques cliniques, d'autres sont caractérisées par la présence de pustules histologiques, également visibles cliniquement. Dans l'EPF, on observe histologiquement du pigment, qui se traduit cliniquement par des séquelles pigmentaires. D'autre part, nous observons parfois cliniquement des plaques ou papules relativement fermes mais dépressibles, voire un véritable œdème du visage et des extrémités des membres. Cet aspect clinique peut correspondre dans certains cas à un important œdème du derme observé à l'examen histologique.

Nous souhaitons proposer un classement histologique des toxidermies en fonction de certaines caractéristiques histologiques :

- les toxidermies à nécrose prédominante
- les toxidermies à pustule prédominante
- les toxidermies à œdème prédominant
- les toxidermies à PNE prédominant.

Malheureusement les résultats de notre étude ne sont pas compatibles avec cette classification. En effet, nous aurions pu classer le SSJ, le syndrome de Lyell et les cas d'EPF parmi les « toxidermies à nécrose prédominante » et les cas de PEAG principalement dans le type « toxidermie à pustule prédominante ». Mais pour les 2 autres classes, nous observons de l'œdème dans les 6 types de toxidermie étudiés et des PNE dans 5 types (les PNE n'étaient pas observés dans le syndrome de Lyell). Ainsi, la quasi totalité de ces 6 types de toxidermie étudiés aurait pu être classée dans ces 2 derniers tableaux.

3.5 - Poursuite de l'étude :

Nous souhaitons poursuivre cette étude en étudiant la présence ou non de certaines caractéristiques immunohistochimiques. Pour cela nous déterminerons les caractéristiques des cellules inflammatoires des infiltrats et tout particulièrement des lymphocytes en cherchant la présence ou non du marquage de CD3, CD4, CD8 et CD 20.

Certes cette recherche a déjà été effectuée pour de nombreuses toxidermies (EPF, EMP, syndrome de Lyell, PEAG) (8, 32, 37, 38), mais aucune de ce type n'a été réalisée pour le DRESS. Nous souhaiterions ensuite comparer les résultats pour les différents types de toxidermie.

Puis nous tenterons de caractériser la présence ou non de granzyme B et du Fas-Ligand pour ces 6 toxidermies et de les comparer. La recherche de la présence du Fas et Fas-ligand n'a été réalisée que pour l'EPF (39), la recherche de l'expression du Fas-ligand dans l'EMP (32) et de l'expression du granzyme B et du Fas-Ligand uniquement dans le syndrome de Lyell (40, 15).

Ainsi la poursuite de cette étude permettra de mieux déterminer les caractéristiques de l'infiltrat inflammatoire et tout particulièrement du DRESS (infiltrat polymorphe) et de caractériser de manière plus approfondie le mécanisme de souffrance de la basale et des nécroses kératinocytaires.

CONCLUSION

Dans la littérature, il existe peu de larges séries étudiant l'histologie des toxidermies médicamenteuses et encore moins confirmées par des tests allergologiques. Le but de cette étude est de caractériser les signes histologiques de 6 types de toxidermie (EMP, DRESS, EPF, SSJ, syndrome de Lyell, PEAG) dont le diagnostic est certain. Nous avons réalisé une étude histologique rétrospective avec relecture de lames anonymisées en relevant des signes histologiques préalablement établis. Il s'agissait de biopsies cutanées réalisées chez des patients lors d'une poussée de toxidermie certaine (enquête chronologique réalisée, un seul médicament imputable ou tests allergologiques réalisés).

L'analyse a porté sur 77 biopsies provenant de 75 patients.

Elle a permis de conforter la présence de certains signes histologiques :

- Dans l'exanthème maculo-papuleux sont observés : des signes fréquents de spongiose, dans le derme de l'œdème et un infiltrat inflammatoire majoritairement périvasculaire, constitué de lymphocytes. Des PNE sont notés dans la moitié des cas. Malheureusement ces signes sont très peu spécifiques.
- Dans l'érythème pigmenté fixe, on note la présence de nombreuses nécroses kératinocytaires, une fréquente vacuolisation de la basale, une spongiose et une exocytose. L'infiltrat inflammatoire est constitué majoritairement de lymphocytes et de nombreux PNE. Il est observé la présence d'une incontinence pigmentaire dans seulement la moitié des cas.
- Dans le syndrome de Lyell, la présence de nécroses kératinocytaires est un signe constant, ainsi qu'une forte vacuolisation de la basale conduisant à un décollement de l'épiderme. L'infiltrat inflammatoire est préférentiellement périvasculaire et constitué de cellules mononucléées. Les PNE sont absents dans notre étude.
- Dans la PEAG, les résultats de notre étude sont tout à fait compatibles avec les 2 études publiées récemment et renforce l'hypothèse de l'absence de signe de vascularite. Par contre, des anomalies vasculaires peuvent être observées sans exclure le diagnostic de PEAG. La présence d'une forte infiltration de PNE renforce cette hypothèse diagnostique.

Par ailleurs, cette étude a permis d'affiner les critères histologiques du DRESS. Des signes variés sont observés mais nous notons principalement une spongiose, un œdème dermique et une vacuolisation de la basale. Par contre les nécroses kératinocytaires étaient peu observées. L'infiltrat inflammatoire dans le derme superficiel est constant ; dans la majorité des cas il est constitué de lymphocytes associés à des PNE. Des anomalies vasculaires et périvasculaires sans vraie vascularite étaient également observées. La présence de pustules n'exclut pas le diagnostic de DRESS.

Nous avons aussi montré des signes histologiques distincts dans le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell : les nécroses kératinocytaires sont constamment présentes pour le syndrome de Lyell mais pas dans le SSJ. Par contre, on observe un œdème dermique plus fréquemment dans le SSJ ; il semblerait également qu'une spongiose est plus souvent observée dans le SSJ. Les PNE sont très souvent présents dans les cas de SSJ contrairement aux cas de syndrome de Lyell étudiés où ils étaient absents.

Ce premier travail sera complété dans un second temps par une étude immunohistochimique.

L'addition des signes histologiques permet d'écarter les diagnostics différentiels, d'orienter vers le diagnostic de toxidermie et parfois même d'en définir le type. De plus, il nous semble que ces différences histologiques suivent les différents tableaux cliniques. Ainsi, la confrontation anatomo-clinique et les tests allergologiques sont indispensables pour affirmer le diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 5^e éd. Masson; 2009.
2. Barbaud A. Global management of cutaneous adverse drug reactions. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2007;134:391-401.
3. Martin S, Barbaud A, Schmutz JL, Gobert B, Faure G, Bene MC. Polyclonal T lymphocyte proliferation in drug lymphocyte activation test. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2000;127:268-72.
4. Peyrière H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac J-P, 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.* 2006;155:422-8.
5. Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume J-C, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch. Dermatol.* 2009;145:67-72.
6. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin. Exp. Dermatol.* 2011; 36:6-11.
7. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann. Dermatol. Venereol.* 2010;137:703-8.
8. Teraki Y, Shiohara T. IFN-gamma-producing effector CD8⁺ T cells and IL-10-producing regulatory CD4⁺ T cells in fixed drug eruption. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;112:609-15.
9. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol. Int.* 2006; 55:9-16.
10. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch. Dermatol.* 2002;138:1019-24.
11. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.* 2000;115:149-53.
12. Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch. Dermatol.* 1995;131:1268-72.

13. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch. Dermatol.* 1995;131:539-43.
14. LYELL A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br. J. Dermatol.* 1956; 68:355-61.
15. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br. J. Dermatol.* 2005;153:241-53.
16. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br. J. Dermatol.* 1996;134:710-4.
17. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases). *Ann. Dermatol. Venereol.* 1980;107:37-48.
18. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J. Cutan. Pathol.* 2001; 28:113-9.
19. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur. J. Dermatol.* 2010; 20:425-33.
20. Weedon D. *Skin Pathology*, 3rd Edition. Churchill Livingstone; 2009.
21. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Cutaneous adverse reactions to drugs. *Dans: Pathology of the skin - 3rd ed.* Elsevier Mosby; 2005. p. 2112.
22. Gerson D, Sriganeshan V, Alexis JB. Cutaneous drug eruptions: a 5-year experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59:995-9.
23. Brönnimann M, Yawalkar N. Histopathology of drug-induced exanthems: is there a role in diagnosis of drug allergy? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 5:317-21.
24. Ramdial PK, Naidoo DK. Drug-induced cutaneous pathology. *J. Clin. Pathol.* 2009; 62:493-504.
25. Justiniano H, Berlinger-Ramos AC, Sánchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am. J. Dermatopathol.* 2008; 30:352-69.
26. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy A-F, Pouget-Jasson C, Amarger S, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur. J. Dermatol.* 2010; 20:461-4.
27. Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis. *J. Dermatol.* 2010; 37:407-12.

28. Quinn AM, Brown K, Bonish BK, Curry J, Gordon KB, Sinacore J, et al. Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 2005;141:683-7.
29. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch. Dermatol.* 1991;127:1333-8.
30. Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J. Cutan. Pathol.* 2010; 37:1220-9.
31. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *Br. J. Dermatol.* 2010;163:1245-52.
32. Wang ECE, Lee JSS, Tan AWH, Tang MBY. Fas-ligand staining in non-drug- and drug-induced maculopapular rashes. *J. Cutan. Pathol.* 2011; 38:196-201.
33. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Derm.* 2001; 45:321-8.
34. Waton J, Tréchet P, Loss-Ayav C, Schmutz JL, Barbaud A. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br. J. Dermatol.* 2009;160:786-94.
35. Chiou C-C, Yang L-C, Hung S-I, Chang Y-C, Kuo T-T, Ho H-C, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008; 22:1044-9.
36. 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; 63:219-27.
37. Miyauchi H, Hosokawa H, Akaeda T, Iba H, Asada Y. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. Possible pathogenic mechanism induced by CD8-positive T cells. *Arch. Dermatol.* 1991; 127:851-5.
38. Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, Steiner UC, Yawalkar N, Limat A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am. J. Pathol.* 2002; 161:2079-86.
39. Choi HJ, Ku JK, Kim MY, Kang H, Cho SH, Kim HO, et al. Possible role of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in the pathogenesis of fixed drug eruption. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154:419-25.
40. Nassif A, Bensussan A, Dorothée G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 118:728-33.

VU

NANCY, le 13 septembre 2011
Le Président de Thèse

NANCY, le 15 septembre 2011
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J-L. SCHMUTZ

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3732

NANCY, le 16/09/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON