

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° : 221

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S. de Dermatologie et Vénérologie

PAR

Sarah Kieffer

Née le 15 juillet 1996 à Colmar

**DRESS induits par les sartans : étude rétrospective observationnelle des cas déclarés à
la pharmacovigilance entre 1995 et 2024 et revue de la littérature**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Bernard Cribier

Directeurs de thèse : Madame le Docteur Martine Alt-Tebacher (PH) et

Monsieur le Docteur Cédric Lenormand (MCU-PH)



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition AVRIL 2024
Année universitaire 2023-2024

- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Première Vice Doyenne de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
Mme CHARLOUX Anne
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LODES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général : M. HENNI Samir

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique
DOLLFUS Héloïse Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Séiamak	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle Hépatito-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute pierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Héléne	NRPô NCS	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute pierre	54.03 Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Héléne	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	• Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDALHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - Csp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS ⁹	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PFUFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédiopsychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVIANO Antonio		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Dr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	-----	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLENSEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr Ass. DUMAS Claire
 Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne
 Pr Ass. GUILLOU Philippe
 Pr Ass. HILD Philippe
 Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
 Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr DELACOUR Chloé
 Dr GIACOMINI Antoine
 Dr HERZOG Florent
 Dr HOLLANDER David
 Dre SANSELME Anne-Elisabeth
 Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr LEPAGE Tristan	- USN1 (UF9317) - Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg
Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Dr WAECHTER Cédric	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - MOULIN Bruno (Néphrologie)
 - PINGET Michel (Endocrinologie)
 - ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
 - ROUL Gérard (Cardiologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOQ Jéhan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Pre RONGIERES Catherine	54-03
Pre SEELIGER Barbara	52-02

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BECMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGBMC) / 01.07.23
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSSTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFORD Patrick (Centre Paul Straus) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEB ANICK (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VEILLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Denis (Méd. interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de HautePierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

ICANS - Institut de CANcérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMEN D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Bernard Cribier

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour la qualité de vos enseignements et votre investissement à l'égard de notre formation. Vous avez l'art de transmettre votre passion pour notre belle spécialité. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Dan Lipsker

Je souhaite vous exprimer ma gratitude pour la richesse de vos enseignements. Votre rigueur et votre savoir sont une source d'inspiration et ne cesseront de me guider au quotidien. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Docteur Cédric Lenormand

Merci de m'avoir fait l'honneur de me confier ce travail et de m'avoir accompagnée dans sa réalisation tout comme tu le fais au quotidien. Ton savoir et ta pédagogie sont d'une valeur inestimable et ont été d'un réel soutien tout au long de mon internat.

Madame le Docteur Martine Alt-Tebacher

Je tiens à vous remercier de m'avoir accompagnée et épaulée dans la réalisation de ce travail. Vous avez su me transmettre les clés de votre spécialité, que je découvrais, et m'avez apporté une expertise sans égale. Ce fut un honneur de travailler avec vous.

A mes maîtres de stages, Madame le Docteur Catherine Michel, Madame le Docteur Caroline Hannedouche, Monsieur le Professeur Antoine Mahé et Monsieur le Docteur Alpha Diallo

Je vous prie de trouver ici ma gratitude pour l'accueil, la bienveillance et l'enseignement dont j'ai bénéficié lors de mes semestres dans vos services.

A mes parents, que j'aime tant. A ma maman, qui sait trouver les mots justes pour m'apaiser et me guider. A mon papa, dont les conseils sont toujours si avisés.

A mes trois petits frères, pour leur soutien.

A mes mamies et mon papi, dont la fierté a toujours fait la mienne.

A ma marraine qui, je sais, sera toujours là.

A mes co-internes, qui ont illuminé mon quotidien.

Aux équipes soignantes, qui rendent les journées plus douces.

A mes incroyables amis de médecine, avec qui on a tant partagé. Merci pour ces rires et ces moments de folie et pour tous ceux à venir.

A mes merveilleuses amies du lycée, ma deuxième famille.

A ma moitié, que j'aime tant. A tes côtés, je gravirais des montagnes. Merci de me soutenir comme tu le fais, merci pour ces mots et ces gestes, qui embellissent mon quotidien et qui me donnent la force de faire toujours plus. Merci pour tout.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	19
GLOSSAIRE	20
I. Introduction	23
A. L'histoire du DRESS	23
B. Physiopathologie	24
1) Le rôle de l'immunité innée et adaptative.....	25
2) Prédispositions génétiques	26
3) Réactivations des virus du groupe Herpès	27
4) Médicaments imputables.....	28
C. Les manifestations cliniques et biologiques.....	29
1) Clinique	29
2) Manifestations biologiques	30
3) Anatomopathologie	31
D. Modalités diagnostiques.....	31
1) Scores diagnostiques	31
2) Imputabilité du médicament.....	32
E. Prise en charge et évolution.....	35
F. Les sartans	38
1) Mécanisme d'action	38
2) Les sartans et leurs indications.....	39

3) Effets indésirables	40
G. La pharmacovigilance	41
1) Qui peut déclarer et comment déclarer ?.....	42
2) Notion de signal de sécurité	43
3) Etude de l'imputabilité	45
H. Objectifs de l'étude	45
II. Matériel et méthodes	47
A. Interrogation de la BNPV	47
B. Revue de la littérature scientifique.....	48
C. Calcul du score RegiSCAR.....	50
D. Analyse descriptive	51
III. Résultats	53
A. Identification des cas	53
B. Caractéristiques des cas.....	56
1) Données générales des cas	59
2) Répartition des cas de la BNPV selon l'année de notification et la date de survenue du DRESS	59
3) Score RegiSCAR.....	61
4) Sartan imputé.....	62
5) Délai de survenue	63
6) Imputabilité des cas issus de la BNPV.....	64
C. Caractéristiques cliniques et paracliniques	70

1) Fièvre.....	72
2) Données de l'examen clinique	73
3) Paramètres paracliniques.....	75
4) Type d'atteinte systémique.....	77
5) Réactivations virales	79
6) Gravité.....	81
7) Prise en charge.....	83
IV. Discussion.....	86
V. Conclusions	100
ANNEXES.....	103
BIBLIOGRAPHIE.....	106

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Diagramme de flux	55
Figure 2 : Effectifs des cas de la BNPV par année de notification et année de survenue des DRESS	60
Figure 3 : Répartition des sartans impliqués dans les DRESS	62
Figure 4 : Répartition des atteintes hépatiques et rénales selon le sartan	93
Figure 5 : Informations disponibles dans l'analyse restreinte concernant la sémiologie de l'atteinte cutanéomuqueuse.....	94

Tableaux

Tableau 1 : Facteurs de risque de DRESS aux médicaments et haplotypes HLA impliqués..	27
Tableau 2 : Association des critères chronologiques et sémiologiques en score d'imputabilité intrinsèque	33
Tableau 3 : Tableau général des cas de DRESS	57
Tableau 4 : Répartition des cas de DRESS selon le score RegiSCAR	61
Tableau 5 : Imputabilité intrinsèque (I) des sartans et des médicaments cosuspects (n = 39)	65
Tableau 6 : Médicaments cosuspects répartis selon le risque de DRESS d'après Hansen et coll.	67
Tableau 7 : Répartition des cas de DRESS selon leur imputabilité	68
Tableau 8 : Caractéristiques clinico-biologiques mentionnées dans les cas	71

GLOSSAIRE

ALDEN : Algorithm of drug causality for epidermal necrolysis

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARA II : Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

ASAT/ALAT : Aspartate aminotransférase / alanine aminotransférase

AT1/AT2 : Récepteurs de type 1 et de type 2 de l'angiotensine II

AVC : Accident vasculaire cérébral

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CD4+ : Lymphocyte T exprimant la protéine de surface CD4

CD8+ : Lymphocyte T exprimant la protéine de surface CD8

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : *Cytomegalovirus (Human herpes virus-5)*

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DIHS : *Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*

DRESS : *Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EBV: *Epstein-Barr virus (Human herpes virus-4)*

EMA : *European Medicines Agency*

GGT : Gamma-glutamyltranspeptidase

HHV-6 : *Human herpes virus-6*

HHV-7 : *Human herpes virus-7*

HLA : *Human leukocyte antigen*

ICH : *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IFN : Interféron

IgA/IgG/IgM : Immunoglobulines A/G/M

IL : Interleukine

ISoP : *International Society of Pharmacovigilance*

IV : Intra-veineux

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

Valeur N : Valeur normale

NC : Non concerné

NM : Non mentionné

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : Phosphatases alcalines

PCI : Produits de contraste iodés

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PNE : Polynucléaires éosinophiles

PT : *Preferred Terms*

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RegiSCAR : *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions*

SAI : Sans autre information

SAM : Syndrome d'activation macrophagique

SOC : *System Organ Class*

TCR : *T-cell Receptor*

TNF : Facteur de nécrose tumorale

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

I. Introduction

Le syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), également connu sous le nom de DIHS (*Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*), est une réaction médicamenteuse grave, caractérisée par une éruption cutanée étendue, une fièvre, une éosinophilie sanguine et une atteinte systémique d'organes d'évolution potentiellement mortelle.

Elle fait partie des réactions cutanées aux médicaments (toxidermies) de type retardées, reposant sur un mécanisme d'hypersensibilité du groupe IV selon la classification de Gell et Coombs.

A. L'histoire du DRESS

Depuis les premiers cas décrits dans la littérature, le DRESS a constitué un défi clinique et nosologique majeur pour les professionnels de santé et chercheurs à travers le monde.

Décrit pour la première fois en 1940 [1], il a tout d'abord été nommé « *Dilantin hypersensitivity syndrome* » puis « *anticonvulsivant hypersensitivity syndrome* » dans un contexte d'utilisation croissante des antiépileptiques aromatiques [2,3]. En 1959, Saltzstein et coll. ont décrit plusieurs cas qui associaient une fièvre, une éruption cutanée et une polyadénopathie dont l'examen anatomopathologique était évocateur d'un lymphome,

proposant le nom de « *drug-induced pseudolymphoma* » [4]. La confusion a persisté pendant de nombreuses années encore car la phénytoïne est à l'origine d'authentiques pseudolymphomes médicamenteux mais également de réactions d'hypersensibilité. Des réactions similaires ont ensuite été décrites lors de l'administration de médicaments ne faisant pas partie des anticonvulsivants, générant autant de syndromes différents qu'il y avait de nouvelles molécules impliquées. En 1993, Bonnetblanc définit le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (*drug induced hypersensitivity syndrome* ou *DIHS*) [5] pour regrouper ces descriptions.

Finalement, Bocquet et coll. différencient clairement en 1996 deux entités : d'authentiques pseudolymphomes cutanés médicamenteux induits par la phénytoïne, et un tableau d'hypersensibilité avec fièvre et atteinte d'organes qu'ils dénomment « *DRESS syndrome* » [6].

Les acronymes « *DRESS* » et « *DIHS* » sont ceux encore utilisés régulièrement actuellement.

B. Physiopathologie

Même si son mécanisme physiopathologique est complexe et demeure mal compris, plusieurs hypothèses semblent intriquées et reflètent l'interaction entre le médicament et le système immunitaire du patient.

1) Le rôle de l'immunité innée et adaptative

L'implication du système immunitaire dans la pathogenèse du DRESS est de mieux en mieux comprise, impliquant à la fois l'immunité innée et le système immunitaire adaptatif du patient [7].

La manière dont le médicament, à l'origine de la réaction d'hypersensibilité, aboutit à la formation de populations de lymphocytes T spécifiques n'est pas clairement établie. Plusieurs modèles ont été proposés, et il est possible que certains s'appliquent plus spécifiquement à certaines molécules. Le modèle le plus ancien est celui de l'*haptène*, dans lequel le médicament ou un de ses métabolites, non immunogène en soi, se lie de manière covalente à une protéine du soi pour former un haptène complexe, qui va être capté par les cellules présentatrices d'antigènes, apprêté dans les voies de l'endocytose, pour aboutir à la présentation d'un peptide antigénique issu de l'haptène par les molécules HLA aux lymphocytes T. Ce modèle pourrait s'appliquer notamment à la classe des bêta-lactamines [8]. Un modèle alternatif d'*interaction pharmacologique* a été proposé pour d'autres molécules (sulfaméthoxazole, allopurinol [9]) dans lequel le médicament ou son métabolite, non immunogène en soi, ne nécessite pas d'être apprêté mais va se lier directement de manière non covalente et réversible aux récepteurs immunitaires (HLA ou TCR), pour aboutir à l'activation des lymphocytes T. Le troisième modèle est celui de la *modification du répertoire d'auto-peptides*, dans lequel le médicament ou son métabolite se lie directement de manière non covalente aux molécules HLA de la cellule présentatrice d'antigène en entraînant une modification de la conformation de leur poche fixant les peptides, altérant ainsi le répertoire de ces derniers, qui seront reconnus comme des néo-antigènes aboutissant à une réaction de type auto-immune dirigée contre les organes concernés. Ce modèle pourrait s'appliquer aux DRESS induits par la dapsonsone [10].

Le système immunitaire inné intervient également via l'activation des mastocytes, des monocytes et des polynucléaires neutrophiles qui vont contribuer à l'initiation de la réaction immunitaire lors de la présentation de l'antigène du médicament aux lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes [11] mais également via l'activation des macrophages aboutissant à la libération du facteur de nécrose tumorale pouvant contribuer à la sévérité de l'atteinte systémique.

Les lymphocytes T spécifiques CD4+ (de type Th1 et Th2) et CD8+ cytotoxiques vont sécréter de nombreuses cytokines pro-inflammatoires dont le facteur de nécrose tumorale (TNF-) alpha, l'interféron (IFN-) gamma et l'interleukine (IL-) 5 [12]. Le rôle pathogénique de l'IL-5, contribuant notamment à l'éosinophilie observée, représente d'ailleurs une piste thérapeutique prometteuse dans les formes graves cortico-résistantes de DRESS où des biomédicaments anti-IL-5 semblent potentiellement très efficaces [13].

2) Prédispositions génétiques

Certains haplotypes HLA ont été identifiés comme facteurs prédisposants au DRESS en cas d'administration de certains médicaments dans des populations spécifiques. Le **Tableau 1** résume quelques associations fréquentes de haplotypes HLA prédisposants à un DRESS en cas d'exposition à certains médicaments.

Par ailleurs, bien que l'existence de mécanismes dose-dépendants ne soit pas démontrée de manière formelle dans tous les cas de DRESS, des polymorphismes génétiques hérités, codant pour des enzymes de détoxification des médicaments, pourraient également contribuer à la prédisposition ethnique ou familiale aux DRESS induits par certains médicaments, à travers

l'accumulation de métabolites pathogéniques [14]. De plus, par réactivité croisée entre les virus et les composant du cytochrome P450, des anticorps anti-CYP-450 peuvent être produits et ainsi modifier le métabolisme du médicament. [15,16].

Tableau 1 : Facteurs de risque de DRESS aux médicaments et haplotypes HLA impliqués [17],[18]

Médicaments	Haplotypes HLA
Abacavir	B*57:01
Carbamazépine	A*31:01 B*15:02 (Asie du Sud-Est) DR3 et DQ2
Allopurinol	B*58:01
Minocycline	DRB1:0101
Phénobarbital	B*13:01
Dapsone	B*13:01 (Chine)
Sulfasalazine	B*15:13
Phénytoïne	B*35:05 A*02:07 A*33:03 (Asie) A*24:02 (Asie) B*46:01 (Europe)
Sulfaméthoxazole	B*35:01
Névirapine	B*56:02
Lamotrigine	A*33:03 B*46:01 (Europe) Cw*01:02 B*44:03
Vancomycine	A*32:01 B*57:01

3) Réactivations des virus du groupe Herpès

La survenue de réactivations de certains virus au cours du DRESS est un phénomène reconnu, qui pourrait concerner jusqu'à 75% des cas. Il s'agit pour l'essentiel de virus de la famille des *Herpesviridae*, qui peuvent persister à l'état latent dans certaines cellules immunitaires de l'organisme des individus pour le reste de la vie après la primo-infection. La temporalité de cette réactivation au cours du DRESS n'est pas complètement établie, et des

réactivations séquentielles de différents virus ont été décrites dans un certain nombre de cas, débutant souvent par le HHV-6 ou l'EBV (HHV-4) suivis par le HHV7 et enfin le CMV (HHV-5). Le rôle précis de ces réactivations virales dans la pathogénie du DRESS reste débattu, et il reste possible qu'il ne s'agisse que d'un épiphénomène. Une lymphopénie B et une baisse du taux d'immunoglobulines ayant été décrits chez les patients à la phase aiguë du DRESS [15], il est possible que cette immunosuppression relative contribue à la réactivation des virus. Une autre hypothèse est que certains médicaments activent de manière directe la réplication virale.

On notera que les japonais ont intégré aux critères diagnostiques du *DIHS* la positivité de la PCR HHV6 [19], alors que ce n'est pas le cas du score RegiSCAR. .

4) Médicaments imputables

Les médicaments le plus souvent impliqués dans les DRESS sont certains antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine), la minocycline (désormais d'utilisation très restreinte en France), l'allopurinol, la dapsons, certains antirétroviraux (névirapine, abacavir), les sulfamides antibactériens comme la sulfasalazine, la sulfadiazine et le sulfaméthoxazole, les sels d'or, ou plus rarement, les inhibiteurs de la pompe à protons [20].

Un phénomène particulier du DRESS, parmi les différents types de réactions cutanées médicamenteuses, est que différents médicaments co-administrés dans un délai compatible avec le déclenchement de la réaction sont susceptibles de contribuer en même temps à la réaction (*multiple drug reactivity*). En effet, les tests épicutanés peuvent être positifs à plusieurs molécules de classes différentes dans les suites d'un même épisode de DRESS [21]. La

possibilité de sensibilisations multiples complexifie grandement l'identification des médicaments inducteurs et les décisions de contre-indications en pratique allergologique.

C. Les manifestations cliniques et biologiques

1) Clinique

Les manifestations cliniques débutent par des symptômes non spécifiques tels qu'une asthénie, une fièvre, une polyadénopathie et une sensation de malaise. Il apparaît ensuite un exanthème maculopapuleux infiltré et prurigineux d'extension rapide et confluent jusqu'à toucher généralement plus de 50% de la surface corporelle. La sémiologie de l'éruption peut être assez variable et comprendre des lésions pustuleuses, bulleuses, purpuriques ou bien encore des lésions en cocardes. S'y ajoutent de manière très évocatrice un œdème de la face prédominant dans les régions périorbitaires et médiofaciales et un œdème des extrémités. L'atteinte muqueuse, présente dans environ 50% des cas, peut comprendre une chéilite, des érosions buccales et génitales, une xérostomie, un érythème du pharynx, voire une hypertrophie amygdalienne. Un gonflement bilatéral des glandes salivaires peut être observé au début de la maladie.

L'atteinte systémique peut toucher l'ensemble des organes. L'atteinte hépatique figure parmi les plus fréquentes avec plus de 70% d'hépatites cytolytiques ou cholestatiques, généralement anictériques ; l'apparition d'un ictère est cependant associée à un pronostic plus sombre. Une néphropathie interstitielle aiguë ou une pneumopathie interstitielle ne sont pas rares non plus. D'autres atteintes viscérales sont possibles comme des myocardites, des péricardites, des pancréatites, des thyroïdites, des atteintes du système nerveux central, voire parfois un syndrome de lymphohistiocytose hémophagocytaire (ou syndrome d'activation

macrophagique), contribuant à la fois à la complexité du diagnostic, de la prise en charge et à la gravité du syndrome [22].

L'atteinte cutanée évolue vers une desquamation diffuse en passant souvent par une teinte violacée, après au moins 15 jours d'évolution, et des poussées inflammatoires peuvent se réitérer à distance pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, malgré l'arrêt du médicament suspect.

2) Manifestations biologiques

Le bilan biologique peut montrer une éosinophilie, caractéristique bien que non systématique et souvent retardée d'une ou deux semaines après l'apparition des signes cliniques, une lymphocytose avec des lymphocytes activés hyperbasophiles correspondant à des lymphocytes T CD8+ activés, une élévation des polynucléaires neutrophiles, une monocytose, une insuffisance rénale aiguë, une cytolyse hépatique, une cholestase, une élévation des lipases et des troponines, ou bien refléter toute autre atteinte d'organe. De plus, il est constaté une baisse importante des taux sériques d'IgA, IgG et IgM persistant encore des jours après l'arrêt du médicament imputable et témoignant de l'immunodépression associée à cette pathologie [22]. La réplication de différents *Herpesviridae* peut être objectivée par PCR dans le sang. Il s'agit surtout du CMV, d'EBV, HHV6 et HHV7.

3) Anatomopathologie

L'examen microscopique d'une biopsie cutanée ne permet généralement pas d'affirmer le diagnostic, en l'absence d'image spécifique. Il montre des anomalies essentiellement dermiques. Une discrète spongiose et des nécroses kératinocytaires peuvent néanmoins se voir dans l'épiderme. Le derme est œdémateux, siège d'un infiltrat inflammatoire variable, le plus souvent lymphocytaire, périvasculaire et parfois lichénoïde, pouvant contenir des lymphocytes T CD8+ activés au noyau atypique ainsi que des polynucléaires éosinophiles [23]. Cet infiltrat est parfois dense, et peut être épidermotrope, avec des atypies cellulaires pouvant alors faire évoquer un diagnostic de lymphome (pseudo-lymphome médicamenteux) [24].

D. Modalités diagnostiques

1) Scores diagnostiques

Du fait de sa complexité physiopathologique et sa grande variabilité clinique, le diagnostic de DRESS n'a cessé de constituer un défi pour les cliniciens qui y sont confrontés. Nombreux ont été les essais de produire des critères clinico-biologiques diagnostiques ; cependant, il n'existe toujours pas de consensus mondial. Deux scores diagnostiques rétrospectifs sont encore utilisés : le score RegiSCAR (**Annexe 1**) issu de l'étude prospective de l'*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions* [20] et le score du groupe de consensus japonais créé en 2006 suite aux travaux de Shiohara et coll. (**Annexe 2**).

2) Imputabilité du médicament

L'enquête médicamenteuse est primordiale afin d'identifier le médicament imputable chez des patients souvent polymédiqués. En 1978, quelques années après la création des premiers centres de pharmacovigilance en France, a été développée la première méthode française d'imputabilité médicamenteuse par Dangoumau et coll. [25]. Celle-ci a été actualisée en 1985 par Bégaud et coll. [26]. La méthode Bégaud est la méthode actuelle de référence des centres de pharmacovigilance français. Elle associe l'étude de l'imputabilité intrinsèque et de l'imputabilité extrinsèque des médicaments. Sa dernière version a été actualisée en 2011 [27].

L'imputabilité intrinsèque représente le lien de cause à effet entre le médicament et l'effet indésirable et se mesure à l'aide de critères chronologiques (délai de survenue, effet de l'arrêt du médicament ou de sa reprise) et sémiologiques (prenant en compte non seulement la clinique, mais aussi la pharmacodynamie, d'éventuelles anomalies paracliniques, et la présence de facteurs favorisants ou de diagnostics différentiels non médicamenteux plausibles). Le score chronologique se décline en 4 catégories, allant de C0 (chronologie incompatible) à C3 (chronologie vraisemblable) et le score sémiologique se décline en 3 catégories, allant de S1 (sémiologie douteuse) à S3 (sémiologie vraisemblable). La combinaison du score chronologique (C) et du score sémiologique (S) permet d'obtenir le score d'imputabilité intrinsèque (I), se déclinant également en imputabilité très vraisemblable (I4), vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1) et incompatible (I0). Les différentes combinaisons sont détaillées dans le **Tableau 2**. Les détails sur la composition du score chronologique et sémiologique sont précisés en **Annexe 3** et **Annexe 4**.

Tableau 2 : Association des critères chronologiques et sémiologiques en score d'imputabilité intrinsèque [27]

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

En pharmacovigilance, la résolution des symptômes lors de l'arrêt du médicament suspect est appelée « *dechallenge* positif » et constitue un critère majeur dans l'estimation de l'imputabilité du médicament. De même, en cas de réapparition des symptômes ou de certains symptômes lors d'une réintroduction fortuite ou contrôlée dans le cadre de tests allergologiques, il s'agit alors d'un « *rechallenge* positif » (ou réintroduction positive) qui renforce davantage l'imputabilité du médicament dans la survenue de l'effet indésirable en majorant le score chronologique. A contrario, un « *rechallenge* négatif » (ou réintroduction négative) permettra de ne pas imputer un médicament.

L'imputabilité extrinsèque est représentée par les cas similaires publiés dans la littérature et constitue le score supplémentaire bibliographique (B). Il se décline en B1 (aucune référence dans la littérature), B2 (publications rares et incertaines), B3 (effets indésirables référencés ou largement publiés, dans les ouvrages de référence ou bases de données bibliographiques) et B4 (informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit ou RCP). Ce score est attribué lors de l'expertise pharmacologique au moment de la déclaration de l'effet indésirable et dépend donc de l'état des connaissances et de la littérature à un moment donné.

Une étude récente réalisée par Hansen et coll. [28], basée sur la fréquence de publication des cas de DRESS dans la littérature, a permis de faire émerger une liste de médicaments à haut risque, risque intermédiaire ou faible risque d'induire des DRESS. Les données présentes dans la littérature sont à prendre en compte pour une analyse critique de l'imputabilité extrinsèque de chaque médicament cosuspect impliqué dans l'effet indésirable considéré.

D'autres méthodes d'évaluation de l'imputabilité existent. L'une d'entre-elles est la méthode de Naranjo, très utilisée aux Etats-Unis et au Canada, qui se compose d'un questionnaire à 10 questions. Les questions concernent des éléments d'imputabilité interne (*dechallenge*, *rechallenge*, chronologie...) mais également de bibliographie permettant d'obtenir une imputabilité qualifiée de « douteuse » (score ≤ 0), « possible » (score entre 1 et 4), « probable » (score entre 5 et 8) ou « définie » (score ≥ 9) [29]. Une autre méthode existante est celle proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), créée en 1987 et utilisée par plus de 75% des pays du monde. Elle se compose de 6 degrés de causalité : certaine, probable, possible, improbable ou peu probable, conditionnelle/non classée et non évaluable/non classée [30].

Dans l'enquête médicamenteuse, l'interrogatoire du patient et/ou de l'entourage est crucial, devant s'attacher à recueillir méticuleusement les dates de début des prises médicamenteuses et des symptômes. Cette enquête permet généralement de n'arrêter que les médicaments imputables, et de rationaliser les contre-indications médicamenteuses des patients à l'issue de la toxidermie.

Des tests allergologiques de type épicutanés explorant l'hypersensibilité retardée sont parfois pratiqués à distance de l'épisode aigu, plusieurs mois après la guérison, et après vérification de la régression des réactivations virales, afin de confirmer l'implication de la molécule suspecte et d'identifier des alternatives supportées par le patient en cas de besoin vital d'une thérapeutique similaire. La valeur prédictive de ces tests est hétérogène, et varie selon les molécules testées (faux négatifs systématiques avec l'allopurinol par exemple [31]).

De plus, des réactions vis-à-vis de plusieurs médicaments ne sont pas rares, complexifiant la tâche du dermato-allergologue [21]. Dans le cadre d'une autre toxidermie grave, la nécrolyse épidermique toxique, un algorithme d'imputabilité relative des différents médicaments suspects a été proposé, le score ALDEN [32]. Aucun algorithme décisionnel n'est actuellement validé concernant le DRESS, ce qui constitue un réel manque en pratique. L'équipe de Stewart et coll. s'est tout récemment attachée à en proposer un en avril 2024, nommé « *ALDRESS* », à travers une étude pilote. Ce dernier comporte 11 items dont le délai d'apparition des symptômes, l'évolution après *dechallenge*, après *rechallenge*, les résultats des tests allergologiques, la présence de facteurs de risques et de diagnostics différentiels [33] ; il reste cependant à évaluer de manière convaincante dans des cohortes de plus grande ampleur.

E. Prise en charge et évolution

L'arrêt des médicaments suspects est primordial et constitue une urgence. Le patient doit souvent être hospitalisé en service conventionnel, voire en service de soins intensifs ou réanimation en cas d'atteinte systémique grave. En fonction de l'atteinte clinique et biologique, le DRESS peut être qualifié de léger, modéré ou sévère [34].

Le DRESS est qualifié de léger si l'élévation des transaminases est absente ou ne dépasse pas 4 fois la normale, sans atteinte rénale, cardiaque ou pulmonaire. Un traitement par dermocorticoïdes de classe très forte peut être mis en place à visée symptomatique, pour soulager le prurit, sans nécessité d'autre traitement.

Le DRESS est qualifié de modéré en cas d'insuffisance rénale aiguë avec une élévation de la créatininémie supérieure 26,4 mmol/l ou supérieure à 1,5 fois la normale, d'élévation des transaminases entre 4 et 15 fois la normale et/ou des phosphatases alcalines entre 3 et 5 fois la normale, ou en cas d'anomalies hématologiques comprenant une anémie entre 7 et 10 g/dl, une neutropénie entre 0,5 et 1,5 G/l ou une thrombopénie entre 50 000 et 100 000 G/l. Dans ces situations, l'arrêt du médicament imputable et le traitement symptomatique (dermocorticoïdes très forts) peuvent suffire ; d'autant plus que des études rétrospectives suggèrent qu'en l'absence d'atteinte viscérale allant en s'aggravant, les corticoïdes systémiques pourraient avoir un rôle délétère en contribuant à aggraver les réactivations virales, rallonger la durée d'hospitalisation et favoriser la corticodépendance [35]. Cependant, le recours à une corticothérapie systémique peut être nécessaire en cas d'aggravation d'une atteinte viscérale.

Le DRESS est qualifié de sévère en cas d'insuffisance rénale aiguë rapidement progressive et/ou d'oligo-anurie, d'élévation des transaminases au-delà de 15 fois la normale ou des PAL au-delà de 5 fois la normale, en cas de cytopénies majeures (anémie inférieure à 7 g/dl, neutropénie inférieure à 0,5 G/l, thrombopénie inférieure à 50 000 G/l), d'hémophagocytose, d'hyperéosinophilie ou de lymphocytose à lymphocytes activés majeures, ou de toute autre atteinte d'organe incluant notamment le cœur, le poumon ou le système nerveux central. Dans ce cas, la corticothérapie systémique (0,5 à 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone) doit être

considérée en première intention. La réalisation de bolus de corticoïdes est découragée, car associée dans une étude rétrospective japonaise à un pronostic plus sombre [36]. Dans tous les cas, la corticothérapie, locale ou systémique, doit être arrêtée en suivant un schéma de décroissance lente sur 6 semaines à 3 mois et le patient doit faire l'objet d'une surveillance régulière clinique et biologique dans les premiers mois à la recherche d'une récurrence et au long cours à la recherche d'une pathologie auto-immune induite (anticorps anti-nucléaires, dysthyroïdie auto-immune etc...).

En cas de DRESS réfractaire à la corticothérapie, les immunoglobulines intraveineuses et la ciclosporine sont des alternatives envisageables. Les anti-IL-5 sont en cours d'étude et semblent donner des résultats encourageants. En cas de réactivation virale avec charges élevées (CMV, EBV, HH6), un traitement antiviral par ganciclovir ou valganciclovir est parfois discuté, notamment lorsqu'il existe des arguments en faveur d'une implication directe du virus dans l'atteinte d'organe.

L'évolution du DRESS est fatale dans 5 à 10 % des cas et la mortalité est corrélée au degré d'atteinte hépatique et rénale [20,37].

L'évolution du DRESS peut être prolongée de quelques mois à un an, même après arrêt du médicament inducteur, entrecoupée de rémissions et de rechutes cliniques et biologiques. Cette évolution peut être expliquée en partie par les réactivations virales et la persistance d'une activation lymphocytaire par des haptènes formés par des métabolites actifs des médicaments liés à des macromolécules.

Le DRESS peut être un facteur favorisant l'apparition de maladies auto-immunes auxquelles il convient d'être vigilant au cours du suivi. Il s'agit entre autres de dysthyroïdies, de pelades, de vitiligo, de diabètes de type 1 ou de lupus érythémateux systémiques [38].

F. Les sartans

1) Mécanisme d'action

Les sartans agissent via le système rénine-angiotensine-aldostérone ; ce sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.

La rénine circulante, produite par les cellules juxtaglomérulaires rénales, agit sur l'angiotensinogène produit par le foie pour former l'angiotensine I. Celle-ci est ensuite transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion. Il existe également d'autres moyens de synthèse d'angiotensine II via des protéines différentes de la rénine et l'enzyme de conversion. L'angiotensine II circule dans le sang et va se fixer sur des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G. Il y a deux sous-types de récepteurs, les récepteurs AT1 et AT2. La plupart des effets de l'angiotensine II sont médiés par les récepteurs AT1. Les récepteurs AT2 sont plutôt cardioprotecteurs.

Ainsi, l'angiotensine II entraîne l'activation du système sympathique, une vasoconstriction périphérique, une réabsorption du sodium et du chlore, une excrétion de potassium et une rétention d'eau par les tubules rénaux, ainsi qu'une sécrétion d'aldostérone et de vasopressine.

De plus, l'angiotensine II entraîne une hypertrophie vasculaire et cardiaque ainsi qu'une augmentation de la synthèse et des dépôts de collagène. Tous ces mécanismes contribuent à une augmentation des résistances artérielles périphériques.

En bloquant les effets de la liaison de l'angiotensine II sur les récepteurs AT1, les sartans entraînent notamment une vasodilatation et une réduction des résistances artérielles périphériques ce qui leur confère un effet antihypertenseur et néphroprotecteur.

2) Les sartans et leurs indications

Ils sont aussi appelés ARA II ou antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Malgré leur inhibition compétitive, leur dissociation du récepteur AT1 est lente. Leur affinité est 10 000 fois supérieure pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2, ce qui permet le maintien de leurs effets bénéfiques antiproliférant, proapoptotique, vasodilatateur et antihypertenseur via l'activation des récepteurs AT2 par l'angiotensine II disponible.

Sept molécules de la classe des sartans sont commercialisées en France depuis 1995. Il s'agit du candésartan, de l'éprosartan, de l'irbésartan, du losartan, de l'olmésartan, du telmisartan et du valsartan. Ils sont commercialisés seuls ou en combinaison avec d'autres anti-hypertenseurs. L'éprosartan n'est plus commercialisé depuis février 2021.

Les principales indications thérapeutiques des sartans sont :

- le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes, les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans,

- le traitement des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque avec une réduction de la fonction musculaire cardiaque lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou, en association avec des IEC, quand des symptômes persistent malgré le traitement et que des antagonistes de l'aldostérone ne peuvent pas être utilisés,
- la protection de la fonction rénale des patients ayant une élévation de la pression artérielle, un diabète de type 2 et ayant une preuve biologique d'altération de la fonction rénale (insuffisance rénale et une protéinurie $\geq 0,5$ g/jour),
- le traitement de patients adultes après infarctus du myocarde récent
- la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients ayant une hypertension et un épaissement du ventricule gauche.

3) Effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans les RCP jusqu'à présent sont principalement d'ordre pharmacodynamique ; il s'agit de vertiges comme cela est fréquemment rapporté lors d'un traitement antihypertenseur, d'une hypotension orthostatique, de troubles digestifs à type de nausées, diarrhées et douleurs abdominales, d'une asthénie, d'une insuffisance rénale aiguë avec hyperkaliémie et de douleurs musculaires. Sur le plan cutané, il est mentionné la possibilité d'un prurit, d'éruptions cutanées non spécifiques, d'urticaire et de dermatoses bulleuses. Des cas de dysgueusies ont été rapportés principalement sous éprosartan et losartan [39]. Les sartans peuvent être rarement à l'origine d'angioedèmes. Le récepteur AT2 de l'angiotensine II entraînant une augmentation de la prolifération kératinocytaire, ceci pourrait expliquer que des cas de psoriasis aient été décrits comme induits par les sartans [40].

G. La pharmacovigilance

La pharmacovigilance est une discipline cruciale dans le domaine de la santé publique qui se concentre sur la surveillance, la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables des médicaments. Faisant suite au scandale des malformations congénitales dues à la thalidomide dans les années 1960, de nombreux projets de surveillance des effets indésirables des médicaments ont été mis en place sous la direction de l'OMS. En France, c'est en 1973 que le premier centre national de pharmacovigilance est créé, suivi de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) en 1985. Son objectif principal est d'assurer la sécurité et l'efficacité des médicaments tout au long de leur cycle de vie, de leur développement à leur utilisation sur le marché, que ce soit dans le cadre de leur utilisation conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou non (surdosage, mésusage, abus ou erreurs médicamenteuses). Ce domaine implique la collecte et l'analyse systématiques des rapports d'effets indésirables provenant des professionnels de santé, des patients et des fabricants de médicaments, la réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments. Ces données sont examinées pour identifier les risques et les interactions médicamenteuses, afin de prendre des mesures préventives ou correctrices lorsque nécessaire. La pharmacovigilance joue un rôle essentiel dans la réglementation des médicaments destinés à l'être humain, y compris les produits à base de plantes et les préparations magistrales ou hospitalières, en fournissant des informations décisives aux autorités sanitaires pour prendre des décisions éclairées sur l'approbation, la surveillance et même le retrait de médicaments du marché si leur profil de sécurité devient préoccupant.

Le système de pharmacovigilance est piloté au niveau national par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) assistée par 30 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ce système s'intègre au niveau international dans le système européen via l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et mondial via l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

1) Qui peut déclarer et comment déclarer ?

Les médecins, chirurgiens-dentistes, sage-femmes et pharmaciens ont l'obligation réglementaire de déclaration immédiate des effets indésirables. Le manquement à cette obligation est passible d'une contravention de 5^{ème} classe (1500 € d'amende) [41]. Les autres professionnels de santé, les patients eux-mêmes, ainsi que leurs représentants et les associations de patients peuvent également signaler les effets indésirables qu'ils observent ou ressentent. Cette possibilité de déclaration élargie vise à capter un maximum de données réelles et diversifiées sur les réactions médicamenteuses, enrichissant ainsi le système de pharmacovigilance. Les déclarations peuvent être effectuées via le portail en ligne "signalement-sante.gouv.fr", par courrier, par téléphone, par mail, par visite, etc.

Par ailleurs, les entreprises pharmaceutiques ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable suspecté à la base de données européenne, Eudravigilance[®], pour tous les médicaments dont ils sont titulaires de l'AMM.

En France, lorsqu'un effet indésirable est notifié à un CRPV, cette déclaration va faire l'objet d'une expertise pharmacologique et d'une validation, puis être enregistrée dans la BNPV. Ainsi, les bases de pharmacovigilance permettent de recenser anonymement et

centraliser tous les effets indésirables déclarés des médicaments afin de générer des signaux de pharmacovigilance lorsqu'un nouvel effet indésirable potentiel est détecté. Ces bases sont un réel atout mais comportent certaines limites que sont essentiellement la sous-notification, le manque d'information et de précisions dans certains dossiers de notification, une fluctuation des déclarations en fonction de la médiatisation entraînée par certains effets indésirables ou un possible effet « centre » en fonction des habitudes de prescriptions dans certaines régions.

2) Notion de signal de sécurité

Dans le milieu de la pharmacovigilance, lorsqu'une information issue d'une ou de plusieurs sources (notamment des notifications ou des études) suggère une nouvelle association causale potentielle ou une nouvelle perspective sur une association connue entre un médicament et un événement indésirable, le CRPV concerné génère un signal de pharmacovigilance ou signal de sécurité. Ce signal représente le premier indicateur d'un risque d'effet indésirable qui nécessite une investigation plus approfondie pour comprendre son ampleur et ses conséquences. Les CRPV et les autorités de santé comme l'ANSM sont chargés de détecter, évaluer et gérer ces signaux. Cela peut conduire à des mesures telles que la modification des informations sur le produit, des restrictions d'utilisation, des avertissements aux professionnels de santé et aux patients, voire exceptionnellement le retrait du marché du médicament concerné.

Pour garantir une uniformité des déclarations d'effets indésirables, les informations recueillies par les centres de pharmacovigilance sont codées selon le dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Il s'agit d'un dictionnaire de terminologie médicale, créé en 1994 par l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), validé médicalement et utilisé par

les autorités réglementaires et l'industrie biopharmaceutique pour classer les informations médicales telles que les effets indésirables, les indications de traitement et les résultats d'examens de laboratoire [42].

Le dictionnaire MedDRA est organisé en un système hiérarchique à 5 niveaux [43] :

1. **System Organ Class (SOC)** : classification par discipline médicale
2. **High Level Group Terms (HLGT)** : groupes de termes de haut niveau
3. **High Level Terms (HLT)** : termes de haut niveau
4. **Preferred Terms (PT)** : termes préférentiels, utilisés pour les déclarations de cas individuels
5. **Lowest Level Terms (LLT)** : termes le plus bas niveau, les plus détaillés qui peuvent inclure des synonymes et des variantes orthographiques.

Un effet indésirable signalé est codé au niveau le plus approprié du MedDRA, le plus souvent au niveau LLT ou par défaut au niveau du PT. Ce codage permet une comparaison des données au niveau national et international, facilitant ainsi l'identification rapide de signaux de sécurité potentiels. Les informations codées sont ensuite analysées par les CRPV et l'ANSM pour évaluer les risques et prendre des mesures appropriées si nécessaire.

Le terme « DRESS » (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) a été introduit dans le MedDRA à partir de la version 5.1, publiée en septembre 2002.

Lorsqu'un signal de sécurité est généré, une étude est réalisée à partir des données de la BNPV afin d'estimer et de préciser le lien de cause à effet entre le ou les médicaments suspects et l'effet indésirable rapporté et de prendre des mesures nécessaires le cas échéant.

3) Etude de l'imputabilité

Chaque notification va faire l'objet d'une expertise pharmacologique mais également clinique par les professionnels de santé composant le CRPV afin d'établir l'imputabilité du médicament dans la survenue de l'effet indésirable rapporté. A l'issu de cette expertise, un score d'imputabilité est attribué à chaque médicament administré lors de la survenue de l'effet indésirable selon la méthode française par Bégaud et coll. [26].

H. Objectifs de l'étude

Malgré de nombreux effets indésirables cutanés décrits dans la littérature et le grand nombre de sartans prescrits au quotidien, le DRESS ne figure pas parmi les effets indésirables cités dans les RCP des différents sartans. Des cas de DRESS pour lesquels un sartan figurait parmi les médicaments imputables ont pourtant été déclarés au niveau international et via la base de pharmacovigilance de l'OMS, appelée VigiBase®, et presque un tiers sont des cas déclarés à des centres de pharmacovigilance français. Aucune étude ne s'est intéressée jusqu'ici, à notre connaissance, à l'imputabilité réelle des sartans dans ces cas de DRESS, ni aux caractéristiques de ces derniers.

L'objectif principal de cette étude était de recenser les cas de DRESS attribuables aux sartans afin d'en analyser le niveau de causalité.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des cas de DRESS attribués aux sartans, d'identifier si un sartan est plus représenté

qu'un autre, et enfin de proposer une modification éventuelle du RCP en fonction de nos résultats.

II. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective avec analyse descriptive des cas de DRESS imputés aux sartans enregistrés dans la BNPV depuis la date de commercialisation du premier sartan en France en 1995 jusqu'au 25/04/2024, ainsi que des cas décrits dans la littérature.

A. Interrogation de la BNPV

Nous avons interrogé la BNPV afin d'obtenir les cas de DRESS notifiés en France, à partir de 1995 jusqu'au 24 avril 2024 dans lesquels un sartan était codé en « suspect ». Nous avons couplé deux requêtes avec comme substances actives suspectées, les sartans prescrits en France, soit le candésartan, l'éprosartan, l'irbésartan, le losartan, l'olmésartan, le telmisartan et le valsartan.

Ces deux requêtes ont été faites selon les termes du dictionnaire MedDRA :

- la première en interrogeant la base avec le PT : « réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques »
- la seconde en interrogeant le narratif des cas saisis dans le SOC « affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec les termes « DRESS », « syndrome d'hypersensibilité avec éosinophilie et symptômes systémiques », « RegiSCAR », « Kardaun ».

Les données de l'extraction de la BNPV de ces deux requêtes ont été exportées sur un tableau Excel que nous avons complété par la suite. Le tri et la sélection des cas ont été faits manuellement, conjointement avec le CRPV de Strasbourg. Si nécessaire, en cas de manque de données, un retour aux dossiers de pharmacovigilance a été réalisé en sollicitant chaque centre.

Nous avons considéré le sartan comme imputable lorsqu'il avait été codé comme « suspect », après double relecture des narratifs, en considérant une borne chronologique supérieure de 3 mois. Nous n'avons pas utilisé de borne chronologique inférieure étant donné que des études récentes publiées sur le DRESS remettent en question la pertinence d'un délai minimum de 14 jours [44]. Lorsque la date d'introduction ou d'arrêt du sartan n'était pas disponible, nous avons tout de même considéré le sartan comme imputable si l'expertise du CPRV et le notificateur l'avaient considéré comme suspect.

B. Revue de la littérature scientifique

Parallèlement, nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique avec interrogation des bases de recherche MEDLINE via PubMed[®], EMBASE via Embase[®], LiSSa via LiSSa[®] et en utilisant le moteur de recherche Google Scholar. Notre équation de recherche a été élaborée à l'aide des MeSH (*Medical Subject Headings*), qui sont un thésaurus de vocabulaire contrôlé utilisé par la *National Library of Medicine* (NLM) pour indexer les articles de revues médicales et biologiques. Le DRESS et ses synonymes tels que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse étaient regroupés sous le MeSH « *drug hypersensitivity syndrome* » et les

sartans, aussi appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, étaient regroupés sous le MeSH « *angiotensin ii type I receptor blockers* », formant l'équation de recherche suivante :

(("drug hypersensitivity syndrome"[All Fields])) AND ("*angiotensin ii type I receptor blockers*"[All Fields]).

Pour optimiser l'exhaustivité de notre revue de la littérature, nous avons effectué une seconde recherche avec les termes « DRESS syndrome » en considérant uniquement les *case report*, *classical article*, *clinical study*, *review*, *systematic review*, *letter* et *multicentric study* sur la base de recherche MEDLINE® à partir de 2009, date à laquelle s'était arrêtée une revue systématique des médicaments imputés dans la survenue de DRESS réalisée par l'équipe de Cacoub et coll. [37].

De plus, nous avons effectué une recherche avec le terme « DRESS » associé à chaque molécule de sartan individuellement dans les différentes publications du journal médical *Reactions Weekly*, revue internationale dédiée aux effets indésirables intégrant des publications non indexées dans les bases de recherche suscitées.

Nous avons retenu les cas dont l'histoire clinique et la chronologie étaient compatibles, le score RegiSCAR était supérieur ou égal à 2 (DRESS non exclu), et quand un sartan figurait parmi les médicaments imputables. Lorsque les informations disponibles étaient insuffisantes pour calculer un score ou un délai compatible, nous avons tout de même retenu le cas lorsque l'auteur l'annonçait comme un DRESS imputable à un sartan. La dernière mise à jour a été faite le 22 juillet 2024.

C. Calcul du score RegiSCAR

Nous avons calculé les scores RegiSCAR (**Annexe 1**) [20] de tous les cas obtenus à l'issue de ces requêtes et considéré ceux qui avaient un score supérieur ou égal à 2 (DRESS non exclu). Lorsque que le calcul du RegiSCAR était douteux du fait d'un manque de précision sur les critères, nous avons considéré la valeur la plus faible. Nous avons pris en compte la fièvre lorsque la température était supérieure ou égale à 38,5°C, ou lorsque mentionnée comme présente. Une éruption cutanée était considérée comme évocatrice en cas de desquamation, infiltration sous-cutanée, œdème des extrémités ou purpura, selon les critères du score RegiSCAR [20]. Concernant la définition des atteintes systémiques, une atteinte hépatique était définie par une augmentation des ALAT, ASAT, Gamma GT ou phosphatases alcalines supérieure à deux fois la normale, et une atteinte rénale était définie par une élévation de la créatininémie supérieure à 1,5 fois la normale ou l'apparition d'une protéinurie supérieure à 1 g / 24h ou d'une hématurie. Nous avons également considéré ces atteintes lorsque celles-ci étaient mentionnées sans valeur précisée dans le narratif. Toutes les autres atteintes systémiques étaient considérées dès lors que l'anomalie clinique ou paraclinique n'était pas explicable par une autre cause.

Ainsi, nous avons classé les cas identifiés en fonction du score RegiSCAR selon Kardaun [20], en 3 catégories :

- DRESS possible : score de 2 ou 3
- DRESS probable : score de 4 ou 5
- DRESS certain : score strictement supérieur à 5.

Nous avons finalement retenu les cas évocateurs de DRESS dont le score RegiSCAR était supérieur ou égal à 2 et dont un sartan était codé en médicament « suspect ».

D. Analyse descriptive

Nous avons réalisé une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de tous les cas de DRESS attribuables aux sartans, retenus dans la BNPV et la littérature. Les critères d'évaluation pour cette analyse étaient le sexe, l'âge, les antécédents médicochirurgicaux, le score RegiSCAR recalculé, le sartan et son imputabilité, la présence de médicaments cosuspects et leur score d'imputabilité, le délai de survenue, le type d'atteinte systémique, la présence d'une réactivation virale, la présence d'une fièvre supérieure ou égale à 38,5°C, la présence d'un œdème des extrémités, le type de lésions cutanées (bulles, exanthème, purpura, pustules), la présence d'une atteinte muqueuse, le taux de polynucléaires éosinophiles sanguin, l'hospitalisation en soins intensifs, le décès.

L'analyse de l'imputabilité intrinsèque a été réalisée en suivant la méthode Bégau actualisée en 2011 [27]. Concernant l'analyse de l'imputabilité extrinsèque, le critère (B) dépendant des modifications des RCP et évoluant dans le temps, nous avons choisi d'utiliser la classification proposée par Hansen et coll. [28], basée sur la revue la plus récente de la littérature et recensant des molécules classées à haut risque (*high risk*), à risque intermédiaire (*intermediate risk*) et à bas risque (*low risk*) de DRESS.

Ainsi, nous avons pu individualiser 3 catégories de cas en tenant compte de l'imputabilité des médicaments cosuspects dans la littérature d'après le tableau d'Hansen [28] :

- Catégorie 1 : DRESS avec imputabilité du seul sartan (seul médicament suspect)
- Catégorie 2 : DRESS avec présence de médicaments cosuspects non connus pour être pourvoyeurs
- Catégorie 3 : DRESS avec présence de médicaments cosuspects connus pour être pourvoyeurs.

Les analyses statistiques descriptives ont été réalisées via le logiciel Microsoft Excel 2016.

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes, médianes, étendues et écarts interquartiles. Pour les variables qualitatives, nous avons comptabilisé les effectifs et calculé les fréquences et pourcentages à partir de l'effectif total ou des effectifs connus.

III. Résultats

A. Identification des cas

Nos deux requêtes couplées de la BNPV réalisées en avril 2024 (date de la dernière interrogation) nous ont permis d'identifier au total 123 cas.

Après une analyse conjointe de l'ensemble des dossiers, nous avons exclu 73 cas et retenu 50 cas parmi les 123 identifiés. A l'issue de ce premier tri manuel, nous avons sollicité les CRPV afin d'obtenir des informations supplémentaires de 44 dossiers pour nous permettre d'affiner le score RegiSCAR et l'imputabilité des médicaments incriminés. Nous avons exclu 11 cas supplémentaires après une deuxième analyse et la collecte des informations complémentaires. Les motifs d'exclusion sont détaillés dans le diagramme de flux (**Figure 1**).

Les autres diagnostics comprenaient les diagnostics suivants : vasculite, angioœdème, exanthème maculo-papuleux sans signe de gravité, pustulose exanthématique aiguë généralisée, psoriasis ou bien pemphigoïde.

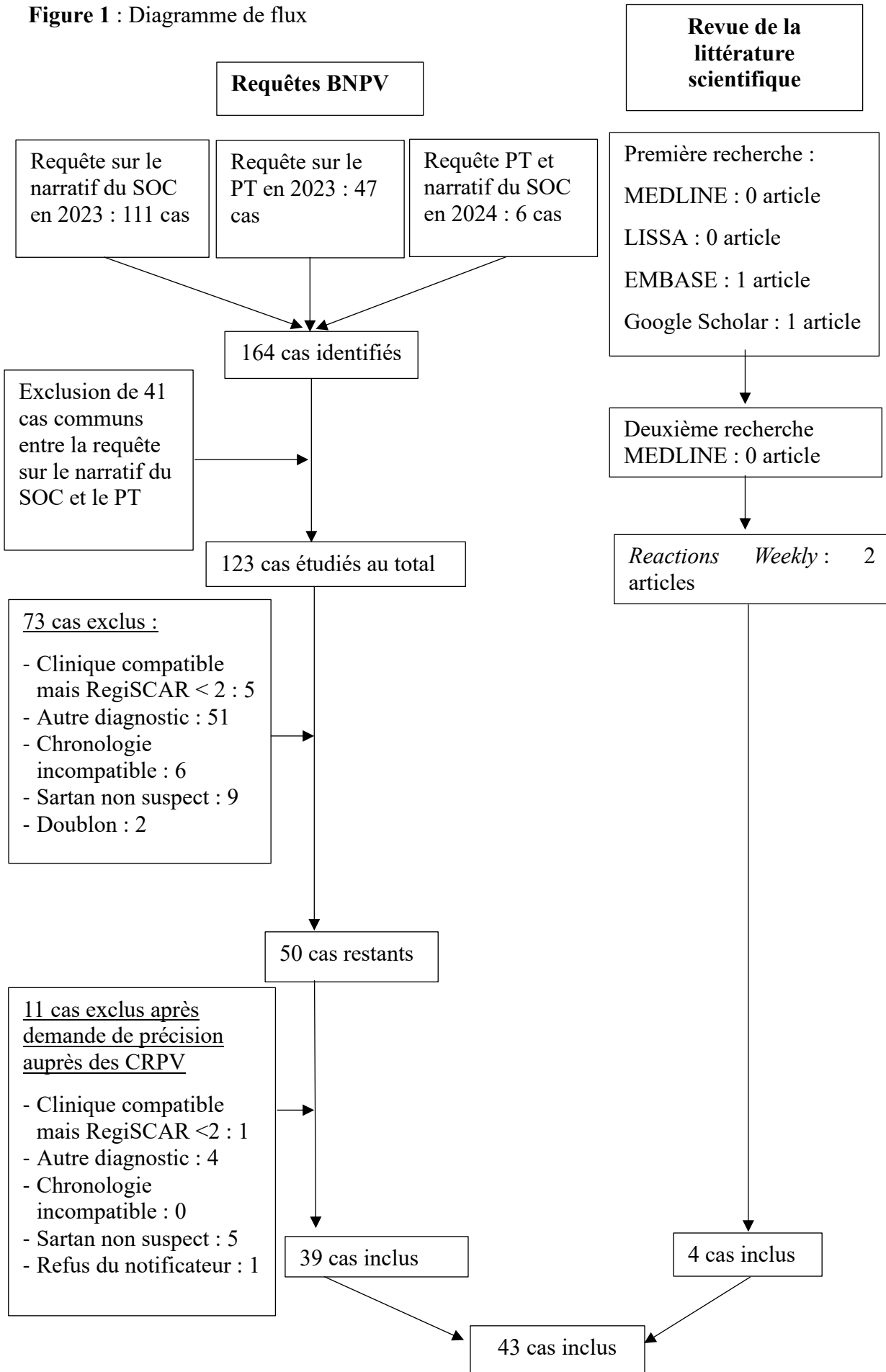
Finalement, nous avons pu retenir 39 cas issus de la BNPV.

Notre algorithme de recherche bibliographique nous a permis d'identifier deux articles. Il s'agissait de deux *case report* datant de 2020 et 2021 décrivant chacun un cas isolé de DRESS induit par le losartan. Le premier mentionnait les termes « DRESS syndrome » directement dans le titre [45] tandis que le second faisait mention d'une érythrodermie fébrile [46].

L'ensemble des articles obtenus avec notre deuxième recherche sur PubMed réalisée de 2009 jusqu'à janvier 2024 n'a pas permis de mettre en évidence d'article dans lequel un cas de DRESS pouvait être attribué à la prise d'un sartan parmi les 515 articles identifiés.

La recherche faite dans *Reactions Weekly* a permis d'identifier 2 articles supplémentaires. Il s'agissait d'un *case report* d'un cas de « *DRESS-like* » au losartan [47] présenté au congrès annuel de l'*International Society of Pharmacovigilance* (ISoP) sous la forme d'un poster en 2012 et d'une étude rétrospective de 62 cas de DRESS publiée en 2019 contenant un cas, non détaillé, imputé à l'irbésartan [48].

Ces 4 cas identifiés dans la littérature ont été ajoutés aux 39 cas issus de nos requêtes à la BNPV, portant le nombre de cas inclus à 43 cas au total.

Figure 1 : Diagramme de flux

Parmi les cas issus de la BNPV, 28 cas avaient été codés initialement comme LLT « DRESS syndrome », 2 cas avaient été codés comme LLT « syndrome d'hypersensibilité », 5 cas avaient été codés comme rash/ exanthème maculopapuleux/ érythrodermie et 2 cas comme toxidermie. Les 2 cas restants avaient été codés urticaire/dermographisme et dermite de type lichénoïde avec hyperéosinophilie.

Parmi les 11 cas non codés sous le LLT « DRESS syndrome », 3 étaient des DRESS possibles, 7 étaient des DRESS probables et un cas était un DRESS certain.

B. Caractéristiques des cas

Les données générales de l'ensemble des cas inclus dans notre étude sont résumées dans le **Tableau 3**.

L'analyse restreinte se concentrait sur les cas des catégories 1 et 2 ne comportant aucun cosuspect cité dans l'étude de Hansen et coll. [28]. Elle se composait des 8 cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan (catégorie 1) dont 4 cas provenant de la BNPV et les 4 cas de la littérature, auxquels ont été ajoutés 6 cas de DRESS avec présence de médicaments cosuspects non connus comme pourvoyeurs (catégorie 2) issus de la BNPV, portant le total à 14 cas analysés.

Tableau 3 : Tableau général des cas de DRESS

Caractéristiques générales des cas	Cas BNPV (n = 39)	Cas littérature (n = 4) ^a	Analyse restreinte (n = 14) ^b
Femmes, N (%)	18 (46 %)	2 (50 %)	7 (50 %)
Hommes, N (%)	21 (54 %)	1 (25 %)	6 (43 %)
Sexe ratio (M/F)	1,17	0,5	0,85
Age médian (étendue)	73 (45-94 ans)	65 (62-74 ans)	72 (50-86 ans)
Non mentionné	2	1	1
Age médian Hommes	72,5	62	76,5
Age médian Femmes	73	69,5	69
Age moyen	72	67	70
Tranches d'âge (%)			
45-64 ans	8 (21 %)	1 (25 %)	4 (29 %)
65-74 ans	13 (33 %)	2 (50 %)	5 (35 %)
≥ 75 ans	16 (41 %)	/	4 (29 %)
Antécédents, N (%)^c			
Cardiovasculaires^d	32 (82 %)	/	9 (64 %)
Hypertension artérielle	27 (69 %)	1 (25 %)	7 (50 %)
Cardiopathie ischémique	11 (28 %)	/	4 (29 %)
Insuffisance cardiaque chronique	2 (5 %)	/	1 (7 %)
Troubles du rythme cardiaque	6 (15 %)	/	2 (14 %)
AOMI	3 (8 %)	/	/
AVC	2 (5 %)	/	/
Métaboliques^d	20 (51 %)	/	6 (43 %)
Diabète	10 (26 %)	/	3 (21 %)
Dyslipidémie	14 (36 %)	/	4 (29 %)
Obésité	5 (13 %)	/	2 (14 %)
Insuffisance rénale chronique	9 (23 %)	/	3 (21 %)
Dermatologiques^d	5 (13 %)	/	3 (21 %)
Eruption cutanée (SAI)	1 (2,5 %)	/	1 (7 %)
Dermatite atopique	1 (2,5 %)	/	1 (7 %)
Psoriasis	2 (5 %)	/	1 (7 %)
Lichen plan	1 (2,5 %)	/	/
Allergiques/Médicamenteux^d	3 (8 %)	/	/
Allergie aux PCI	1 (2,5 %)	/	/
Hypersensibilité (SAI)	1 (2,5 %)	/	/
Entérocolite à l'olmésartan	1 (2,5 %)	/	/
Autres			
Toux sous IEC	1 (2,5 %)	/	1 (7 %)
VIH	1 (2,5 %)	/	/
Sclérose en plaques	1 (2,5 %)	1 (25 %)	1 (7 %)
Goutte	/	/	1 (7 %)
Non mentionnés	3 (8 %)	2 (50 %)	2 (14 %)
Evolution, N (%)			
En cours de rétablissement/résolution	11 (28 %)	1 (25 %)	6 (43 %)

Rétabli/résolu	24 (61,5 %)	1 (25 %)	6 (43 %)
Rétabli/résolu avec séquelles	1 (2,5 %)	/	/
Non rétabli/non résolu	3 (8 %)	/	/
Inconnue	/	2 (50 %)	2 (14 %)
Critères de gravité OMS, N (%)			
Mise en jeu du pronostic vital	3 (8 %)	/	/
Hospitalisation	37 (95 %)	3 (75 %)	13 (39 %)
Médicalement significatif	1 (2,5 %)	/	/
Sartan imputé^e (%)			
Candésartan	6 (15 %)	/	1 (7 %)
Irbésartan	14 (36 %)	1 (25 %)	5 (35 %)
Losartan	3 (8 %)	3 (75 %)	4 (29 %)
Olmésartan	2 (5 %)	/	/
Telmisartan	3 (8 %)	/	/
Valsartan	11 (28 %)	/	4 (29 %)
Indications (%)			
Hypertension artérielle	18 (46 %)	1 (25 %)	7 (50 %)
Insuffisance cardiaque chronique	2 (5 %)	/	2 (14 %)
Infarctus du myocarde	1 (3 %)	/	/
Non mentionné	18 (46 %)	3 (75 %)	4 (29 %)
Délai de survenue,			
Délai de survenue médian (2 jours - 4 mois)	32 jours (n = 34)	30 jours	30 jours
Délai de survenue moyen	40 jours (n = 34)	30 jours	40 jours
Non précisé	5 (13 %)	2 (50 %)	2 (14 %)
Cas Réintroduction, (%)			
Réintroduction positive	2 (5 %)	/	1 (7 %)
Nombre de médicaments cosuspect(s) (%)			
Aucun cosuspect	4 (10 %)	4 (100 %)	8 (58 %)
1 cosuspect	15 (39 %)	/	5 (35 %)
2 cosuspects	7 (18 %)	/	/
3 cosuspects	6 (15 %)	/	1 (7 %)
≥ 4 cosuspects	7 (18 %)	/	/
Score RegiSCAR			
DRESS possible (2-3)	10 (26 %)	/	3 (21 %)
DRESS probable (4-5)	18 (46 %)	3 (75 %)	8 (58 %)
DRESS certain (≥ 6)	11 (28 %)	/	2 (14 %)
Non renseigné	/	1 (25 %)	1 (7 %)

^a Dont un cas à l'irbésartan sans précision

^b Cas de DRESS avec imputable du seul sartan ou absence de médicament cosuspect déjà décrit comme pourvoyeur

^c Un cas peut comporter plus d'un antécédent

^d Au moins un des antécédents ci-dessous

^e Aucun cas avec l'éprosartan

1) Données générales des cas

Le sexe ratio montrait une légère prédominance masculine dans notre série issue de la BNPV tandis que cette tendance d'inversait dans notre analyse restreinte.

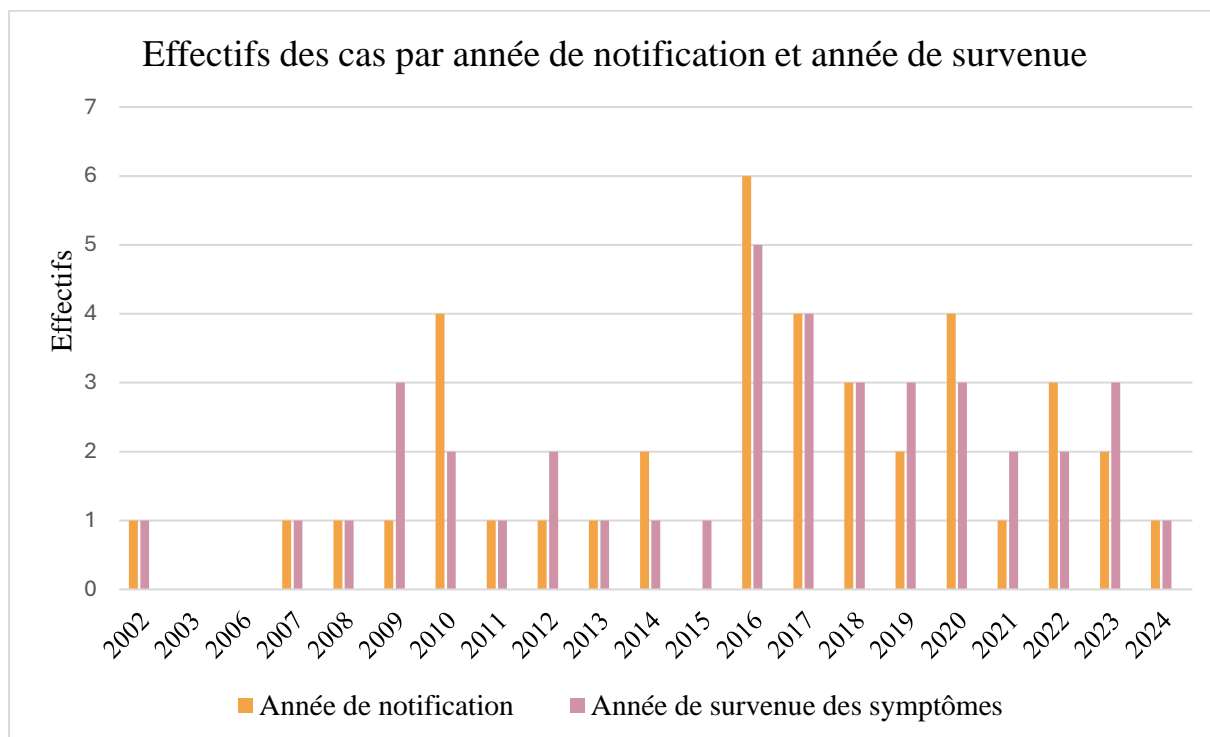
Le cas le plus jeune était âgé de 45 ans et le plus vieux était âgé de 94 ans. Dans notre série totale (n = 43), 67 % patients étaient âgés de plus de 70 ans et 38 % de plus de 80 ans.

Les antécédents médicaux des patients étaient essentiellement d'ordre cardiovasculaire et métabolique. Il est à noter que 27 (69 %) patients avaient plus de 4 antécédents médicaux.

2) Répartition des cas de la BNPV selon l'année de notification et la date de survenue du DRESS

La répartition des cas de la BNPV selon l'année de notification et l'année de survenue des symptômes est représentée dans la **Figure 2**.

Figure 2 : Effectifs des cas de la BNPV par année de notification et année de survenue des DRESS



Les cas inclus ont été notifiés entre 2002 et 2024 et on note que le premier quartile se situe à l'année 2012.

Le diagramme permet de noter une légère augmentation des notifications à partir de 2016. La répartition des cas selon l'année de survenue des DRESS ou l'année de notification ne diffère pas.

Les notificateurs étaient des médecins spécialistes dans 34 cas, soit 87%. Il s'agissait d'un dermatologue dans 22 (56 %) cas. Parmi les 17 autres cas, un avis dermatologique avait été

recueilli dans 9 cas. Les autres notificateurs étaient notamment des médecins internistes dans 3 cas, un néphrologue dans un cas et des pharmaciens dans 5 cas.

3) Score RegiSCAR

Les données concernant le calcul des scores RegiSCAR sont résumées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4: Répartition des cas de DRESS selon le score RegiSCAR

RegiSCAR	Effectif BNPV (n = 39)	Effectifs littérature (n = 4)	(n = 43)
2	5	/	DRESS possible : 10 (23 %)
3	5	/	
4	6	2	DRESS probable : 21 (49 %)
5	12	1	
6	3	/	DRESS certain : 11 (26 %)
7	6	/	
8	2	/	
Non calculable	0	1	1 (2 %)

Dans notre série issue de la BNPV, 74 % des cas étaient des DRESS probables ou certains et les scores 4, 5 et 7 étaient les plus représentés. Nous ne disposons de l'ensemble des critères pour calculer le score RegiSCAR que dans 6 dossiers. Les données non mentionnées étaient essentiellement la présence ou l'absence de lymphocytes activés et la valeur chiffrée de la fièvre. Parmi les 10 cas de DRESS possibles, 60 % étaient des dossiers succincts pour lesquels certains éléments n'étaient pas mentionnés.

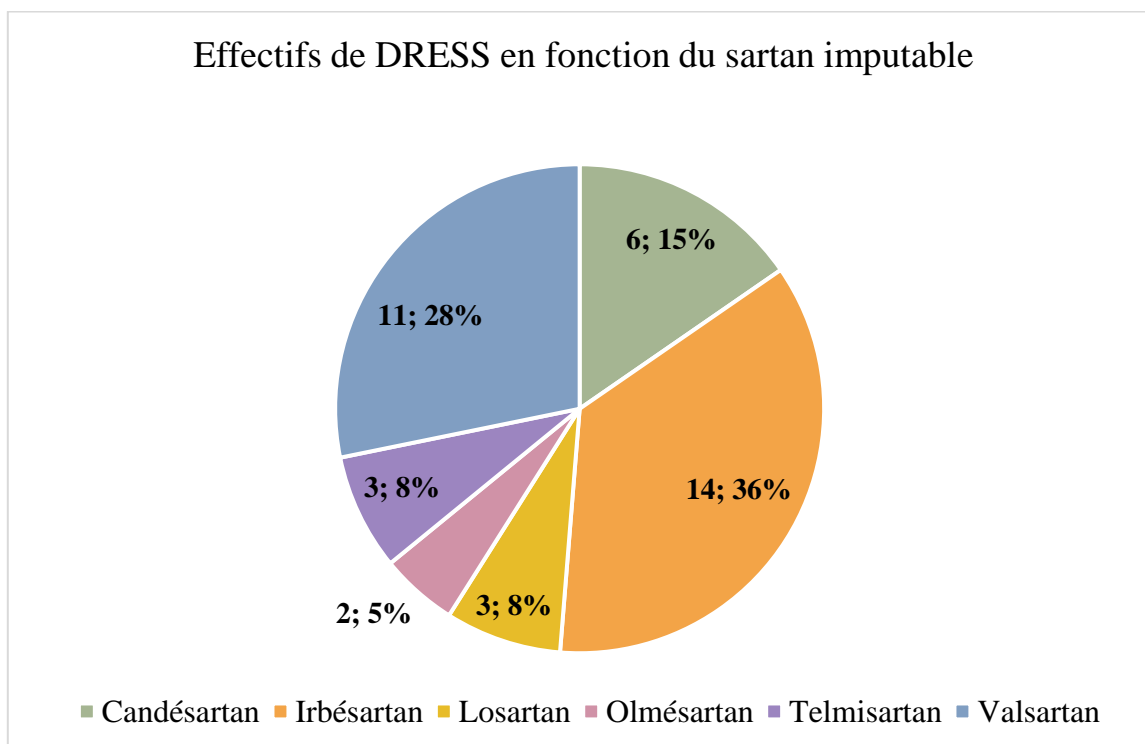
Concernant les cas issus de la littérature, les 3 (75 %) cas pour lesquels le score RegiSCAR était établi concernaient des DRESS probables.

4) Sartan imputé

a. Cas de la BNPV

Parmi les sartans impliqués dans les DRESS de notre série, l'irbésartan et le valsartan étaient les plus représentés composant 64 % des cas. Aucun cas n'avait été déclaré sous éprosartan jusqu'à son retrait du marché en 2021 (**Figure 3**).

Figure 3 : Répartition des sartans impliqués dans les DRESS



On notait une prise antérieure d'un autre sartan dans 8 cas (valsartan : 2 cas, candésartan : 2 cas, telmisartan : 2 cas, olmésartan : 2 cas), sans antécédent de réaction cutanée.

A noter une entérocolite à l'olmésartan dans un cas et un antécédent de DRESS sous IEC dans un autre cas.

Les 5 cas pour lesquels le délai de survenue était inférieur à 14 jours avaient une exposition antérieure à un autre sartan.

b. Cas issus de la littérature

Concernant les cas issus de la littérature, le losartan était le plus fréquemment impliqué.

c. Cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence de médicament cosuspect déjà décrit comme pourvoyeur

En restreignant l'analyse aux cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence d'autre médicament connu comme pourvoyeur (n = 14), la répartition différait légèrement de celle de notre population totale (n = 43), montrant que l'irbésartan était le plus fréquemment impliqué puis le valsartan et le losartan, tandis que le candésartan n'était impliqué que dans un seul cas.

5) Délai de survenue

Dans notre série issue de la BNPV, le délai de survenue des symptômes n'était pas évaluable dans 5 cas et était imprécis dans 3 autres cas. Le délai de survenue des symptômes après

introduction du médicament était très variable, allant de 2 jours à 4 mois. Pour 5 cas, le délai d'apparition était inférieur à 14 jours.

En restreignant l'analyse aux cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence d'autre médicament connu comme pourvoyeur ($n = 14$), les délais médians et moyens de survenue des symptômes ne différaient pas de l'analyse de l'ensemble des cas ($n = 43$) et l'étendue était la même.

6) Imputabilité des cas issus de la BNPV

a. Imputabilité intrinsèque du sartan et des médicaments cosuspects

Les imputabilités intrinsèques des sartans et de leurs médicaments cosuspects sont résumées dans le **Tableau 5**.

Tableau 5 : Imputabilité intrinsèque (I) des sartans et des médicaments cosuspects (n = 39)

Imputabilité intrinsèque (I) du sartan		Médicaments cosuspects		
		Imputabilité intrinsèque	Nombre de médicaments cosuspects	Effectifs
I1	C1S1	C1S1	4	1
		C1S2	1	2
	C1S2		2	1
			3	1
			5	1
			6	1
	C2S1	C2S1	0	2
			1	5
			5	1
			7	1
I2	C2S2	C2S2	0	2
			1	7
			2	5
			3	5
			4	2
I3	C3S1	C3S1	1	1
	C3S2	C3S2	2	1

Dans notre série issue de la BNPV, le sartan était le seul médicament imputable dans 4 cas (valsartan : 2 cas, candésartan : 1 cas, irbésartan : 1 cas). Ces cas étaient des DRESS avec imputabilité du seul sartan (appartenant à la catégorie 1). Les scores RegiSCAR recalculés de ces 4 cas étaient de 5 dans 3 cas et de 2 dans un cas.

L'évolution après le *dechallenge* du sartan était positive dans 36 cas. Parmi les 3 cas restants, l'évolution après le *dechallenge* était en cours de rétablissement dans 2 cas, et non rétablie en raison de l'attente d'informations complémentaires dans un cas. Lorsque des médicaments cosuspects étaient présents, ils étaient également arrêtés dans des délais similaires.

Seuls 2 cas de *rechallenge* positifs étaient rapportés dans notre étude. L'un concernait l'irbésartan, comportant une réapparition du DRESS lors de la réintroduction fortuite de trois molécules déjà suspectées lors d'un DRESS survenu 3 ans auparavant (l'irbésartan, la teicoplanine et l'énoxaparine). L'autre concernait le valsartan sous la forme combinée au sacubitril (Entresto®) avec une réapparition précoce du prurit justifiant, à juste titre, l'arrêt rapide du médicament.

Les scores d'imputabilité intrinsèque des sartans imputables étaient codés I3 (vraisemblable) dans 2 cas du fait de *rechallenge* positifs. L'un était codé C3S1 et l'autre était codé C3S2 [27]. La majorité des cas étaient codés C2S2, comprenant 21 cas et donnant un score d'imputabilité intrinsèque I2 (plausible). Ils étaient codés I1 (douteux) dans 16 cas. Il s'agissait de C1S1 dans 1 cas, C1S2 dans 6 cas et C2S1 dans 9 cas.

Dans tous les cas, l'imputabilité intrinsèque était la même pour toutes les molécules cosuspectes.

Parmi les 16 cas codé I1, un des médicaments cosuspects appartenait à la liste des médicaments à haut risque (*high risk*) de DRESS dans 7 cas [28]. Ce médicament était l'unique cosuspect dans 3 cas.

Parmi les 21 cas codés I2, un des médicaments cosuspects appartenait à la liste des médicaments à haut risque de DRESS dans 12 cas. Ce médicament était l'unique cosuspect dans 4 cas.

Parmi les 2 cas codés I3, aucun médicament cosuspect ne figurait sur la liste des médicaments à haut risque.

b. Médicaments cosuspects et risque de DRESS selon Hansen et coll. [28]

La répartition des médicaments cosuspects selon les 3 catégories proposées par Hansen et coll. [28] est représentée par le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Médicaments cosuspects répartis selon le risque de DRESS d'après Hansen et coll.

Médicaments cosuspects*	Effectifs
<i>High risk</i>	
Allopurinol	10
Amoxicilline	4
Carbamazépine	2
Cotrimoxazole	1
Lamotrigine	1
Piperacilline-tazobactam	1
Vancomycine	1
<i>Intermediate risk</i>	
Amlodipine	6
Amoxicilline-acide clavulanique	2
Atorvastatine	4
Ceftriaxone	1
Clopidogrel	1
Enoxaparine	2
Fluindione	3
Furosémide	4
Teicoplanine	1
Vémurafénib	1
<i>Low risk</i>	
Acétazolamide	1
Lercanidipine	1

*un cas pouvant avoir plus d'un médicament cosuspect

Dans 20 cas (51 %), les patients prenaient au moins 5 médicaments par jour. Dans aucun cas, le sartan n'était pris en monothérapie.

Le nombre médian de médicaments cosuspects était de 2 pour une étendue allant de 1 à 7 et pour une moyenne de 2,5 médicaments cosuspects. Il y avait plus de 4 médicaments cosuspects dans 18% des cas.

Au moins un des médicament cosuspect appartenait à la liste des médicaments à haut risque (*high risk*) de DRESS dans 19 cas. L'allopurinol était l'unique médicament cosuspect dans 4 cas, l'amoxicilline dans 2 cas, la lamotrigine et la carbamazépine chacune dans un cas.

Le **Tableau 7** résume les effectifs répartis en 3 catégories sur la base de la littérature selon Hansen et coll. [28]

Tableau 7 : Répartition des cas de DRESS selon leur imputabilité

	Effectifs BNPV (n = 39)	Effectifs littérature (n = 4)	Total (n = 43)
Catégorie 1 : DRESS avec imputabilité du seul sartan	4	4	8
Catégorie 2 : DRESS sans médicament cosuspect connu comme pourvoyeur	6	/	6
Catégorie 3 : DRESS avec médicament cosuspect connu comme pourvoyeur	29	/	29

Dans notre étude, seuls 6 cas de DRESS sous sartan ne comportaient pas l'un des 193 médicaments répertoriés par Hansen et coll. [28] parmi leurs médicaments cosuspects

(l'irbésartan : 2 cas, le valsartan : 2 cas, le candésartan : 1 cas, le losartan : 1 cas) et ont, par conséquent, été classés dans la catégorie 2.

Parmi ces 6 cas, 5 cas n'avaient qu'un seul médicament cosuspect (l'hydrochlorothiazide : 2 cas, le sacubitril : 2 cas, la colchicine associée à de la poudre d'opium et au tiémonium méthylsulfate (Colchimax[®]) : 1 cas).

Le dernier cas, parmi ces 6 cas, avait 3 médicaments cosuspects (l'alprazolam, le sotalol et le bromure de clidinium associé au chlordiazépoxyde (Librax[®])). Les scores RegiSCAR recalculés de ces 6 cas étaient de 2, 3, 4, 5, 7 et 8.

Les 29 cas restants, comportant au moins un médicament cosuspect classé en haut risque, risque intermédiaire ou bas risque [28], composaient la catégorie 3 « DRESS avec cosuspect connu comme pourvoyeur ».

Concernant les 4 cas issus de la littérature, le losartan était le seul suspect dans 3 cas [45–47]. Dans le dernier article, issu d'une série de 62 cas, l'irbésartan était considéré comme seul suspect [48]. Dans ces 4 cas, seul le sartan était considéré comme imputable. Ils s'ajoutaient à la catégorie 1 (DRESS avec imputabilité du seul sartan).

Les scores d'imputabilité extrinsèque des sartans d'après la méthode Bégau [27] étaient de B1 pour l'ensemble des cas décrits au valsartan, candésartan, olmésartan et telmisartan, soit 22 cas, étant donné qu'il n'y avait pas eu de cas rapporté dans la littérature pour ces molécules. Les 14 cas décrits à l'irbésartan et les 3 cas décrits au losartan ont été codés

B2 (publications rares et incertaines) en raison des cas identifiés dans notre recherche. Concernant les cosuspects, seuls 8 cas ne comportaient pas un cosuspect codé au moins B3.

C. Caractéristiques cliniques et paracliniques

En notification spontanée, tous les items concourant à l'établissement du score RegiSCAR n'étaient pas toujours mentionnés ou disponibles dans les commentaires ; dans la présentation des caractéristiques cliniques et paracliniques, nous ne parlerons des données que lorsqu'elles étaient disponibles.

L'ensemble des caractéristiques cliniques et paracliniques des cas sont résumées dans le **Tableau 8**.

Tableau 8: Caractéristiques clinico-biologiques mentionnées dans les cas

Clinique	Effectif BNPV (n = 39)	NM	Effectif littérature (n = 4)	NM	Analyse restreinte ^a (n = 14)	NM
Fièvre	21 (54 %)	7	2 (50 %)	1	6 (43 %)	4
Polyadénopathie	13 (33 %)	14	/	4	3 (21 %)	9
Etendue de l'éruption cutanée >50%	34 (87 %)	4	2 (50 %)	2	12 (86 %)	2
Eruption cutanée évocatrice ^a	9 (23 %)	NC ^c	/	4	6 (43 %)	8
Atteinte muqueuse	6 (15 %)	25	1 (25 %)	2	2 (14 %)	7
Biologiques et anatomopathologiques						
Eosinophilie (PNE 0.5-1.49 G/l)	12 (31 %)	3	2 (50 %)	1	7 (50 %)	1
Hyperéosinophilie (PNE ≥1.5G/l)	21 (54 %)		1 (25 %)		6 (43 %)	
Lymphocytes activés	7 (18 %)	29	1 (25 %)	3	2 (14 %)	12
Réactivations <i>Herpesviridae</i> ^d	5 (13 %) ^e	NC ^c	/	4	4 (29 %) ^e	11
Biopsie cutanée évocatrice	25 (64 %)	11	3 (75 %)	1	10 (71 %)	3
Atteintes systémiques	34 (87 %)		2 (50 %)		10 (71 %)	
Rénale	26 (66 %)	1	/	1	5 (35 %)	1
Hépatique	18 (46 %)		2 (50 %)		4 (29 %)	
Autre ^b :	16 (41 %)		/		4 (29 %)	
Aucune	4 (10 %)		1 (25 %)		3 (21 %)	
Gravité						
DRESS léger	13 (33 %)	NC ^c	2 (50 %)	1	5 (35 %)	1
DRESS modéré	14 (36 %)		1 (25 %)		4 (29 %)	
DRESS sévère	12 (31 %)		/		4 (29 %)	
Traitement						
Dermocorticoïdes ^f	10 (26 %)	15	/	2	4 (29 %)	7
Corticoïdes systémiques	12 (31 %)		2 (50 %)		3 (21 %)	
Immunoglobulines IV	1 (2.5 %)		/		/	

^a ≥ 2 parmi : desquamation, infiltration sous-cutanée, œdème des extrémités, purpura

^b Les autres atteintes comprennent : atteinte cardiaque, pulmonaire, digestive, cytopénies, SAM

^cnon concerné

^dcomprenant HHV6, HHV7, EBV et CMV

^edont un comprend une réactivation concomitante EBV et CMV

^fdont 2 cas ont nécessité un relais par corticothérapie systémique

1) Fièvre

a. Cas issus de la BNPV

Une fièvre était rapportée dans 21 cas, soit 65 % des cas pour lesquels nous disposions de l'information. Dans 11 (28 %) cas, l'absence de fièvre était mentionnée. Parmi eux, 3 (8 %) rapportent tout de même des signes de troubles de la régulation thermique avec des frissons, une hypothermie ou une sensation de froid.

b. Cas issus de la littérature

Une fièvre était rapportée dans 2 cas [46,47]. L'absence de fièvre était précisée dans un cas [45]. L'existence ou non d'une fièvre n'était pas mentionnée dans un cas [48].

c. Cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence de médicament cosuspect connu comme pourvoyeur

En restreignant l'analyse aux cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence d'autre médicament connu comme pourvoyeur (n = 14), une fièvre était rapportée dans 6 cas, soit 60 % des cas pour lesquels nous disposions de l'information. L'absence de fièvre était mentionnée dans 4 (29 %) cas.

2) Données de l'examen clinique

a. Cas issus de la BNPV

Dans tous les cas de notre étude, une éruption cutanée était mentionnée. Celle-ci touchait plus de 50 % de la surface cutanée chez 34 (87 %) d'entre eux. Une infiltration sous-cutanée était précisée dans 3 (8 %) cas.

Des pustules étaient décrites dans 4 (10 %) cas. Un cas avec aspect de cocardes était également rapporté. Six (15 %) cas relevaient la présence d'un purpura dont un cas précisait une localisation au voile du palais. Un seul cas mentionnait la présence de bulles sur les paumes et plantes.

Un œdème des extrémités était décrit chez 18 (46 %) cas avec une prédominance d'œdèmes du visage chez 13 (33 %) d'entre eux. Trois cas avaient un œdème du visage et des membres et 2 cas avaient un œdème des membres uniquement. La précision sur le siège de l'œdème manquait dans 3 cas.

Une atteinte muqueuse était rapportée dans 6 (15 %) cas et il s'agissait essentiellement de chéilites, d'érosions buccales ou de mucites.

Une polyadénopathie clinique était rapportée dans 13 (33 %) cas. Dans 12 cas, l'absence d'adénopathies palpées était précisée et dans 2 cas il était décrit la présence d'une seule adénopathie.

b. Cas issus de la littérature

Une éruption cutanée était présente dans tous les cas. Celle-ci était décrite comme un exanthème morbilliforme prurigineux touchant plus de 50% de la surface corporelle dans 2 cas [45,46]. La description de l'éruption cutanée n'était pas disponible dans les 2 autres cas. Un érythème était présent dans un cas [47]. Les informations sur la présence d'un œdème de la face ou d'un purpura n'étaient pas présentes. Une polyadénopathie était présente dans un cas [47]. Dans un autre cas, l'absence d'adénopathie et d'atteinte muqueuse était précisée [46].

c. Cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence de médicament cosuspect connu comme pourvoyeur

En restreignant l'analyse aux cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence d'autre médicament connu comme pourvoyeur (n = 14), l'information sur l'étendue de l'atteinte cutanée était précisée dans 12 (86 %) cas et celle-ci était toujours supérieure à 50% de la surface cutanée lorsque l'information était disponible.

Un purpura était présent dans 2 cas et l'absence de purpura était précisée dans 2 cas. Des pustules étaient présentes dans 1 cas et absentes dans un cas. Des bulles étaient présentes dans 1 cas et absentes dans un cas.

Un œdème des extrémités était présent dans 6 cas, soit 86% des cas pour lesquels l'information était disponible. Il s'agissait d'un œdème du visage dans 3 cas et d'un œdème des membres ou des organes génitaux externes dans 3 cas. Une atteinte muqueuse était présente

dans 2 cas. Elle était non précisée (« énanthème ») dans un cas et il s'agissait d'ulcérations buccales dans le second. L'absence d'atteinte muqueuse était précisée dans 5 cas.

Une polyadénopathie était palpée dans 3 cas. L'absence d'adénopathie était précisée dans 2 cas.

3) Paramètres paracliniques

a. Cas issu de la BNPV

Lors de la réalisation du bilan biologique au cours de leur prise en charge, tous les cas avaient des anomalies biologiques.

Il était noté une élévation du taux de PNE sanguin dans 33 (85 %) cas. Il s'agissait d'une éosinophilie (PNE entre 0,5 et 1,5 G/l) dans 12 (31 %) cas et d'une hyperéosinophilie (PNE \geq 1,5 G/l) dans 21 (54 %) cas. L'hyperéosinophilie maximale était de 14,9 G/l. Dans 3 cas, le taux de PNE était normal.

Des lymphocytes activés étaient présents au bilan biologique dans 7 (18 %) cas. Dans un cas, leur présence était précisée uniquement dans le résultat anatomopathologique de la biopsie cutanée. Dans 2 cas, leur absence était précisée. L'information n'était pas disponible dans 29 cas.

La biopsie cutanée était compatible avec un DRESS dans 25 (64 %) cas. Les anomalies anatomopathologiques étaient non spécifiques dans 3 cas. La réalisation d'une biopsie cutanée n'était pas mentionnée dans 11 cas.

b. Cas issus de la littérature

L'information sur le taux de PNE manquait dans un cas. Une élévation des PNE sanguins était rapportée dans 3 cas. Il s'agissait d'une éosinophilie mesurée à 0,83 G/l dans un cas [46], décrite comme légère à modérée sans valeur précisée dans un autre cas [47] et d'une hyperéosinophilie mesurée à 2,64 G/l dans un cas [45]. On notait la présence de lymphocytes atypiques dans un cas [46]

Une biopsie cutanée avait été réalisée dans 3 cas et l'examen anatomopathologique était compatible avec une toxidermie dans les 3 cas. Un cas comprenait des éléments plus spécifiques de DRESS avec une atteinte lichénoïde de la couche basale épidermique et la présence de quelques polynucléaires éosinophiles dans le derme superficiel [45].

c. Cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence de médicament cosuspect connu comme pourvoyeur

Une éosinophilie était constatée dans 7 cas et une hyperéosinophilie dans 6 cas avec un maximum mesuré à 9,4 G/l. La présence de lymphocytes activés était rapportée dans 2 cas. La biopsie cutanée était compatible avec le diagnostic de DRESS dans 10 cas et non spécifique dans un cas.

4) Type d'atteinte systémique

a. Cas issus de la BNPV

Dans 34 (87 %) cas, au moins une atteinte d'organe était rapportée, tandis que 4 (10 %) cas n'avaient aucune atteinte systémique. L'information manquait pour un cas.

Une atteinte rénale était rapportée dans 26 (66 %) cas dont 3 ayant nécessité des séances de dialyse. Aucun cas ne mentionnait la présence d'une leucocyturie, d'une hématurie ou d'une protéinurie supérieure à 1 g/24h.

Une atteinte hépatique était rapportée dans 18 (46 %) cas. Il s'agissait d'une cytolyse hépatique dans 16 (41 %) cas avec une prédominance d'élévation des ALAT, parmi lesquels 5 cas avaient une cytolysse supérieure à 5 fois la normale. Une élévation des PAL ou GGT était associée dans 13 (33 %) cas. Celle-ci était isolée sans cytolysse dans 2 cas (5 %). Une baisse du TP était rapportée dans 3 (8 %) cas.

Les autres atteintes systémiques étaient par ordre de fréquence décroissant : atteinte cardiaque (n = 4), pulmonaire (n = 3), musculaire (n = 3), thrombopénie (n = 2), atteinte articulaire (n = 1), digestive (n = 1) et syndrome d'activation macrophagique (n = 1). Aucune atteinte neurologique n'a été rapportée.

Le valsartan et le candésartan étaient les molécules imputables dans plus de 50 % des cas d'atteinte hépatique avec respectivement 6 et 4 cas tandis que le valsartan et l'irbésartan étaient les molécules imputables dans plus de 50 % des atteintes rénales avec respectivement 9 et 8 cas.

b. Cas issus de la littérature

Une atteinte hépatique était rapportée dans 2 cas. Il s'agissait d'une cytolyse hépatique prédominant sur les ASAT (élevées à 7 fois la normale contre 3,5 fois la normale pour les ALAT) associée à une élévation des phosphatases alcalines à 2 fois la normale dans un cas [46] et d'une cytolyse hépatique à 3 fois la normale prédominant légèrement sur les ALAT dans le second cas [45]. Aucune atteinte rénale n'était rapportée. Dans un cas, une atteinte neurologique était décrite, mais il était difficile de différencier symptômes d'une crise hypertensive et atteinte spécifique du DRESS [47].

Quatre-vingt-trois pour cent des cas de DRESS induits par le losartan, issus de la littérature et de la BNPV, avaient une atteinte hépatique.

c. Cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence de médicament cosuspect connu comme pourvoyeur

En restreignant l'analyse aux cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence d'autre médicament connu comme pourvoyeur (n = 14), seuls 3 cas n'avaient pas d'atteinte

systémique. L'information concernant la présence ou non d'une atteinte systémique manquait dans un cas.

Une atteinte rénale était rapportée dans 5 (35 %) cas sans nécessité de dialyse. Une atteinte hépatique était rapportée dans 4 (29 %) cas. Il s'agissait de cytolyses hépatiques supérieures à 2 fois la normale dans 2 cas et supérieure à 4 fois la normale dans 2 cas. Une élévation des phosphatases alcalines était associée dans 2 cas.

Une atteinte cardiaque était rapportée dans 3 cas sous la forme de deux décompensations cardiaques et d'une myopéricardite. Une atteinte pulmonaire avec pneumopathie interstitielle diffuse a été rapportée dans un cas.

5) Réactivations virales

a. Cas issus de la BNPV

Un seul cas précisait la présence d'une PCR HHV6 positive. Dans 13 cas, la PCR HHV6 était négative. Une réactivation du virus EBV était rapportée dans 3 cas dont un cas qui rapportait une réactivation CMV concomitante (seul cas avec une réactivation CMV). Les PCR EBV et CMV étaient négatives dans respectivement 10 et 12 cas. La réactivation du virus HHV7 n'a été recherchée que dans un seul cas et était négative. La mention de PCR virales manquait dans 24 cas.

Sur les 5 réactivations virales positives mises en évidence dans notre étude, 4 concernaient un DRESS associé au valsartan et une au candésartan.

b. Cas issus de la littérature

En ce qui concerne les cas issus de la littérature, l'information sur les réactivations virales manquait dans l'ensemble des cas.

c. Cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence de médicament cosuspect connu comme pourvoyeur

En restreignant l'analyse aux cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence d'autre médicament connu comme pourvoyeur (n = 14), une réactivation de l'EBV était rapportée dans 3 cas dont un comportait une réactivation concomitante du CMV. Les PCR étaient négatives dans 1 cas pour l'EBV et 2 cas pour le CMV.

L'information manquait dans 6 cas en ce qui concerne l'EBV et 7 cas en ce qui concerne le CMV. Concernant les virus HHV6 et HHV7, l'information n'était pas renseignée dans respectivement 9 et 10 cas.

6) Gravité

a. Cas issus de la BNPV

Tous les cas étaient des cas graves selon la codification OMS car ils ont entraîné une hospitalisation.

Quatre cas ont nécessité un transfert en réanimation dont 3 pour la réalisation de séances de dialyse dans un contexte d'atteinte rénale sévère. Dans 2 cas, un transfert en soins continus a été nécessaire dont un enUSIC.

Il y a eu 2 décès, qui n'étaient pas attribuables de manière directe à l'atteinte d'organe du DRESS : l'un d'un choc septique à point de départ urinaire dans un contexte de corticothérapie systémique à fortes doses (1 mg/kg/j), et l'autre des complications d'une hypoventilation dans un contexte de carcinome épidermoïde pulmonaire en progression.

Le DRESS était considéré comme léger dans 13 (33 %) cas, modéré dans 12 (31 %) cas, et sévère dans 14 (36 %) cas [34]. Soixante-quatre pour cent des cas étaient des DRESS légers ou modérés.

Les DRESS étaient classés comme modérés du fait d'une élévation de la créatininémie supérieure à 1.5N (n = 6), d'une cytolyse hépatique supérieure à 4N, d'une élévation des phosphatases alcalines supérieure à 3N (n = 4) ou d'une thrombopénie inférieure à 80 000G/l (n = 2).

Les DRESS étaient classés comme sévères du fait de la nécessité de dialyse (n = 3), d'un TP abaissé (n = 1), d'une élévation des ALAT à plus de 15 fois la normale (n = 1), d'une atteinte pulmonaire (n = 3 ; pneumopathie interstitielle diffuse : 1 cas, dyspnée : 2 cas), d'une atteinte cardiaque (n = 4 ; myopéricardite : 1 cas, décompensation cardiaque : 3 cas), d'une atteinte digestive (n = 1) ou de signes de syndrome d'activation macrophagique (n = 1).

b. Cas issus de la littérature

A la lumière des informations disponibles dans les articles, un cas pouvait être classé comme DRESS modéré du fait de l'atteinte hépatique [46] et 2 cas étaient des DRESS légers [45,47].

c. Cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence de médicament cosuspect connu comme pourvoyeur

En restreignant l'analyse aux cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence d'autre médicament connu comme pourvoyeur (n = 14), 10 cas avaient une atteinte systémique. Il y avait 5 cas de DRESS légers, 4 des DRESS modérés et 4 cas de DRESS sévères [49]. Un cas de la littérature n'a pas pu être classé en l'absence d'information suffisante.

Les DRESS étaient qualifiés de modérés en raison d'atteintes hépatiques (n = 2), rénales (n = 2) et d'une thrombopénie (n = 1).

Les DRESS étaient qualifiés de sévères en raison d'atteintes cardiaques (n = 3, myopéricardite : 1 cas ; décompensation cardiaque : 2 cas) et d'une pneumopathie interstitielle diffuse (n = 1). Aucun patient n'avait nécessité de transfert en réanimation ou n'était décédé.

7) Prise en charge

a. *Cas issus de la BNPV*

Dans tous les cas, la prise en charge principale a consisté en l'arrêt précoce des médicaments suspects. L'information concernant les traitements administrés n'était pas disponible pour 15 cas.

Dans 12 (31 %) cas au total, un traitement par dermocorticoïdes de classe très forte a permis un soulagement des symptômes. Dans 2 autres cas, un relais par corticothérapie systémique a été réalisé après essai initial des dermocorticoïdes, dont un cas en raison d'une aggravation avec l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë dans un cas et d'une myopéricardite dans l'autre cas.

Dans 10 (26 %) cas, un traitement par corticothérapie générale a été introduit d'emblée. Parmi ces cas, un relais par immunoglobulines intraveineuses a été nécessaire dans un cas en raison d'une aggravation de l'atteinte viscérale (rénale et hépatique) ; dans 2 cas, des dermocorticoïdes étaient associés d'emblée et dans 1 autre cas un relais par dermocorticoïdes a pu être réalisé dans un second temps.

Parmi les 13 (33 %) cas de DRESS qualifiés de légers selon Brügggen et coll. [34], les dermocorticoïdes de classe très forte ont été la thérapeutique principalement utilisée.

Parmi les 12 cas de DRESS qualifiés de modérés, les dermocorticoïdes de classe très forte ont permis un soulagement des symptômes en lien avec les lésions cutanées dans 5 cas, les corticoïdes systémiques ont été introduits d'emblée dans 3 cas. Dans un cas, un relais par dermocorticoïdes a pu être réalisé après 48h de traitement.

Parmi les 14 cas de DRESS qualifiés de sévères, les corticoïdes systémiques ont été introduits d'emblée dans 7 cas dont deux cas associés à des dermocorticoïdes. Parmi eux, un cas a nécessité un relais thérapeutique par immunoglobulines intraveineuses. Dans 3 cas, des dermocorticoïdes ont été initié en première intention dont un cas où un relais par bolus de corticoïdes systémiques a été réalisé.

b. Cas issus de la littérature

Une corticothérapie systémique a été introduite dans deux cas [45,46] et l'information concernant la prise en charge thérapeutique n'était pas précisée dans les 2 autres cas.

c. Cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou absence de médicament cosuspect connu comme pourvoyeur

En restreignant l'analyse aux cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan ou avec absence d'autre médicament connu comme pourvoyeur (n = 14), après arrêt des médicaments suspects, la prise en charge a consisté en l'application de dermocorticoïdes dans 4 cas, de

corticoïdes systémiques dans 3 cas dont un en relais après dermocorticoïdes. Les précisions concernant la prise en charge manquaient dans les autres cas.

IV. Discussion

Les principaux médicaments impliqués dans les DRESS sont les anticonvulsivants tels que la phénytoïne ou la carbamazépine, l'allopurinol, certains antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme le montrent les grandes séries de cas publiées dans la littérature [20,37].

La notification assez récente au système de pharmacovigilance français de cas de DRESS dans lesquels un sartan figurait parmi les éventuels suspects nous a conduit à recenser les cas de DRESS attribuables à ces molécules, qui constituent une classe d'antihypertenseurs très largement prescrite au quotidien notamment dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale chronique. En effet, jusqu'à présent, les antihypertenseurs de la classe des sartans n'étaient pas considérés comme des agents potentiellement imputés dans les DRESS et ne figuraient pas parmi les médicaments identifiés dans les principales revues de la littérature. Ce n'est qu'en juillet 2024, après le début de notre travail, qu'une nouvelle revue systématique a fait mention pour la première fois de l'implication d'un sartan, le losartan, à partir d'une unique publication, parmi une liste de 193 molécules imputables identifiées dans la littérature [28].

Notre travail d'analyse des notifications enregistrées dans la BNPV entre 1995 et 2024 a confirmé que le DRESS imputable aux sartans existe, mais reste un événement très rare, dans la mesure où parmi les 39 cas impliquant ce type de molécules parmi les suspects, seuls 4 cas impliquaient un sartan comme seul suspect. Cette rareté est corroborée par notre revue systématique de la littérature, avec seulement 4 cas identifiés et dont l'identification était

difficile avec une simple recherche dans PubMed[®]. Parmi ces articles, deux mentionnaient le diagnostic de DRESS directement dans le titre. Les deux autres faisaient mention d'une érythrodermie fébrile [46] ou d'un « *DRESS-like* » dont la description nous a semblée compatible avec un DRESS [47] et qui ont été qualifiés de « probables » après calcul des scores RegiSCAR.

Si ces 8 cas sans médicament cosuspect démontrent l'implication de ces molécules dans d'authentiques cas de DRESS, la question de leur rôle dans les autres cas inclus dans notre étude est plus difficile à résoudre.

La polymédication est définie de manière non consensuelle comme la prise d'au moins 5 médicaments par jour. Elle accroît le risque d'effets indésirables, complique leur identification et l'évaluation de la causalité des médicaments cosuspects. Dans notre série, il est particulièrement notable que 51% des patients étaient polymédiqués et que plus de 60 % prenaient concomitamment un autre médicament, également imputable, déjà connu pour être à haut risque de DRESS [28]. L'utilisation d'une méthode standardisée était indispensable pour s'affranchir de l'influence de la notoriété de certains médicaments cosuspects. Grâce à l'application de la méthode Bégau [27], nous avons mis en évidence que dans l'ensemble de nos cas, le sartan avait la même imputabilité intrinsèque que ses médicaments cosuspects et n'était, par conséquent, pas moins susceptible d'être la cause du DRESS qu'un autre médicament.

Par ailleurs, certains éléments permettent de renforcer nos arguments en faveur de l'imputabilité du sartan. Il est important de souligner que deux cas avec *rechallenge* positif au

sartan ont été observés, permettant d'attribuer une imputabilité intrinsèque I3 (vraisemblable) au médicament, ce qui est rare dans les études de pharmacovigilance. Dans le premier cas, 3 médicaments cosuspects avaient été réintroduits, entraînant la réapparition des symptômes, cependant, seul l'Entresto® (association de valsartan et sacubitril) a été ensuite à nouveau arrêté, permettant à nouveau la régression des symptômes et conduisant ainsi à réduire la liste des suspects à cette association de molécules. Dans le second cas, le sartan et deux autres molécules avaient été réintroduites, puis arrêtées devant la survenue de nouveaux symptômes. Ces 2 autres médicaments cosuspects étaient classés comme à « risque intermédiaire » par la revue d'Hansen et coll. [28], et ce *rechallenge* ne permet donc aucune conclusion supplémentaire quant à la causalité relative des trois molécules.

De manière intéressante, les 5 patients chez qui le délai d'apparition des symptômes de DRESS était inférieur à 14 jours avaient tous déjà été traités par un autre sartan auparavant. Ces données suggèrent une sensibilisation antérieure à cette classe médicamenteuse, entraînant une réaction immunologique plus rapide qu'habituellement lors de la prise d'un autre sartan. Ces observations justifient de considérer le sartan comme imputable en cas de DRESS, même si celui-ci a été initié avant le délai classique de 14 jours, et renforcent de manière indirecte la pertinence de l'imputabilité de ces molécules dans notre étude.

Lorsque des médicaments cosuspects partagent une imputabilité intrinsèque égale, le bon sens incite à considérer leur imputabilité extrinsèque pour essayer de les départager. Cependant, en pharmacovigilance, se laisser influencer par la notoriété de certains médicaments est susceptible d'empêcher la mise en évidence de l'implication de nouvelles molécules dans la survenue de DRESS, et peut conduire à des drames cliniques en cas de réintroduction d'une

molécule jugée non plausible mais pourtant authentiquement impliquée (ex : nécrolyse épidermique toxique au paracétamol). En l'absence de résultats d'éventuels tests allergologiques ou de données de *rechallenge*, il ne nous est pas possible d'affirmer formellement l'implication du sartan dans tous les cas où des médicaments cosuspects de même imputabilité intrinsèque étaient présents. Le principe de précaution nous oblige néanmoins à considérer que cela puisse avoir été le cas à chaque fois.

Nous nous étions fixés pour objectif secondaire de décrire d'éventuelles spécificités des DRESS induits par les sartans. Ceci nous a conduit à séparer nos cas en trois catégories en fonction du degré d'imputabilité du sartan afin d'augmenter la pertinence de notre analyse descriptive.

La première catégorie est représentée par les 8 cas de DRESS avec une imputabilité du seul sartan. La seconde catégorie se compose de 6 cas de DRESS avec une imputabilité du sartan jugée assez élevée dans la mesure où les médicaments cosuspects ne sont pas connus pour être pourvoyeurs de DRESS d'après la revue systématique la plus récente publiée par Hansen et coll. [28]. Ces cas supplémentaires portent au total de 14 cas de DRESS dans lesquels l'imputabilité du sartan est certaine ou élevée sur la base d'une analyse objective avec des critères standardisés. La troisième catégorie se compose des 29 cas restants, où l'imputabilité du sartan est possible, mais où on note la présence de médicaments cosuspects déjà connus comme pourvoyeurs de DRESS. Ils n'ont pas été inclus dans notre analyse descriptive restreinte étant donné qu'ils faisaient courir le risque d'attribuer à tort l'imputabilité de la toxidermie au sartan, ce qui aurait alors limité la spécificité de notre analyse.

Parmi ces 14 cas qui nous semblaient les plus à même de refléter les spécificités des DRESS induits par les sartans, l'irbésartan, le valsartan et le losartan étaient les molécules pour lesquelles nous avons identifié le plus grand nombre de cas de DRESS, représentant à elles seules plus de 90 % des cas de notre série. Ces données diffèrent légèrement de celles mises en évidence dans notre série complète issue de la BNPV (n = 39), qui rapportait, après l'irbésartan, un plus grand nombre de cas au valsartan (28 %) puis au candésartan (15 %) alors que le losartan n'était représenté qu'à hauteur de 8 %. Ce décalage survient car 75% des cas issus de la littérature impliquaient le losartan. La différence entre les cas issus de la BNPV et ceux de la littérature pourrait s'expliquer par des différences dans les pratiques de prescription à l'étranger, où le losartan est peut-être plus largement prescrit qu'en France. En effet, en 2012, le sartan le plus prescrit en France était le valsartan avec 1 356 628 patients traités, suivi de près par l'irbésartan avec 1 298 531 patients puis le candésartan avec 1 008 653 patients [50]. Le losartan se classait en 5^{ème} position avec seulement 520 664 patients traités. Cependant, ces tendances de prescriptions se sont possiblement modifiées depuis 2012 étant donné que l'irbésartan, le losartan et le valsartan ont fait l'objet de retraits temporaires du marché en raison de la présence d'impuretés potentiellement cancérigènes [51,52]. De plus, l'olmésartan a vu sa prescription baisser depuis qu'il n'est plus remboursé par l'assurance maladie, ce qui a pu modifier le nombre de patient traités ainsi que les tendances de prescriptions en France.

Au final, nos résultats ne nous permettent pas de suggérer d'association spécifique entre le DRESS et certains sartans au vu du faible nombre de cas concernés, et dans tous les cas en l'absence de données récentes concernant les volumes respectifs de prescriptions.

Concernant les caractéristiques épidémiologiques des cas de notre analyse restreinte, notre étude a révélé que les DRESS attribuables aux sartans touchaient à la fois les femmes et les

hommes avec une discrète prédominance féminine, d'un âge avancé, polymédiqués et aux nombreux antécédents, notamment cardiovasculaires. Toutefois, l'âge médian avancé de 72 ans, avec près d'un tiers des cas âgés de plus de 80 ans, est discordant avec les résultats rapportés dans la littérature. En effet, Cacoub et coll. [37] rapportent un âge moyen de 41 ans et Kardaun et coll.[20] un âge médian de 48 ans. Cette discordance avec les grandes études n'est pas surprenante et s'explique par les indications principales des sartans, à savoir l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale chronique, apparaissant en général avec l'avancée en âge. Les indications spécifiques de prescription des sartans expliquent également que les principaux antécédents de nos patients soient d'ordre cardiovasculaire ainsi que la grande prévalence de la polymédication dans notre série.

Sous réserve du manque de données concernant les dates d'introduction de certains médicaments, le délai moyen de 40 jours constaté dans notre analyse restreinte était comparable au délai moyen d'environ un mois rapporté par Cacoub et coll. [37].

Cliniquement, 6 (43 %) cas avaient une fièvre supérieure ou égale à 38,5°C ce qui semble légèrement inférieur aux données des grandes séries de la littérature, qui trouvent plutôt entre 64 % et 100 % de patients fébriles [18,20,37]. L'atteinte cutanée était majoritairement décrite comme maculopapuleuse et prurigineuse. La surface touchée était supérieure à 50 % dans tous les cas pour lesquels l'information était disponible, ce qui rejoint la borne supérieure de ce qu'ont décrit Kardaun et coll. [20]. Un œdème du visage était décrit dans 25 % des cas, ce qui est légèrement inférieur aux chiffres de Cacoub et coll. [37]. Dans notre analyse restreinte, seul un cas avait des pustules et 2 cas comportaient des éléments purpuriques. De même, une atteinte muqueuse était rapportée dans seulement 2 cas et une polyadénopathie dans 3 cas. En

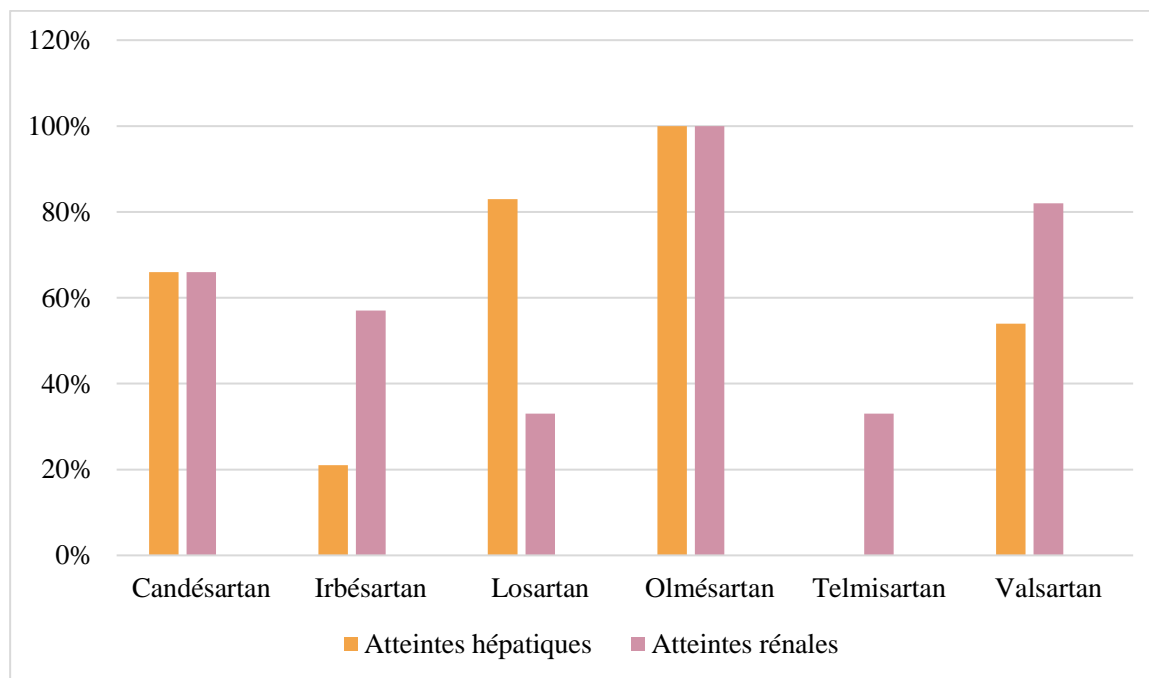
comparaison à la cohorte décrite par Kardaun et coll., cette sous-représentation [20] suggère une atteinte clinique moins grave dans les DRESS attribuables aux sartans.

Biologiquement, une élévation du taux sérique de PNE était constatée dans 93 % des cas, ce qui est plus élevé que dans l'étude de Cacoub et coll.[37], mais rejoint les résultats de Kardaun et coll. [20] qui rapportent respectivement 66 % et 95 % de cas avec PNE augmentés. Une atteinte systémique était rapportée chez 71 % des cas avec une prédominance d'atteintes rénales dans 36 % des cas, puis d'atteintes cardiaques et hépatiques dans 29 % des cas chacune. Ces résultats sont discordants avec les atteintes majoritairement hépatiques rapportées dans la littérature [20,37]. Cette discordance peut s'expliquer par le terrain prédisposant aux fragilités rénales chez les patients traités par sartan, en plus d'un éventuel mécanisme immunoallergique. En effet, l'atteinte rénale des cas de notre étude était de gravité variable, parfois multifactorielle dans le contexte d'atteinte multiviscérale et d'insuffisance rénale chronique préexistante. Nous n'avions pas suffisamment de données pour en préciser le mécanisme et notamment la présence ou non d'une néphrite interstitielle aiguë immunoallergique spécifique, ce qui amène à considérer ces résultats avec précaution. De même, le grand nombre d'atteintes cardiaques est discordant avec les données de la littérature qui rapportent une fréquence plus faible entre 2% et 13% [20,37]. Si une des atteintes cardiaques dans notre série était une péricardite probablement directement en rapport avec le DRESS, les données concernant les décompensations cardiaques sont à nuancer en raison des antécédents cardiovasculaires des patients traités par sartans.

Par ailleurs, lors de l'analyse des atteintes systémiques en fonction du sartan dans notre population totale de 43 cas, une différence de répartition des atteintes hépatiques et rénales a été mise en évidence. L'irbésartan semblait donner le plus souvent une atteinte rénale, tandis

que le losartan semblait donner plus d'atteintes hépatiques. Celle-ci était rapportée dans 83 % des cas de DRESS au losartan. La répartition des atteintes hépatique et rénale selon le sartan est détaillée dans la **Figure 4**.

Figure 4 : Répartition des atteintes hépatiques et rénales selon le sartan

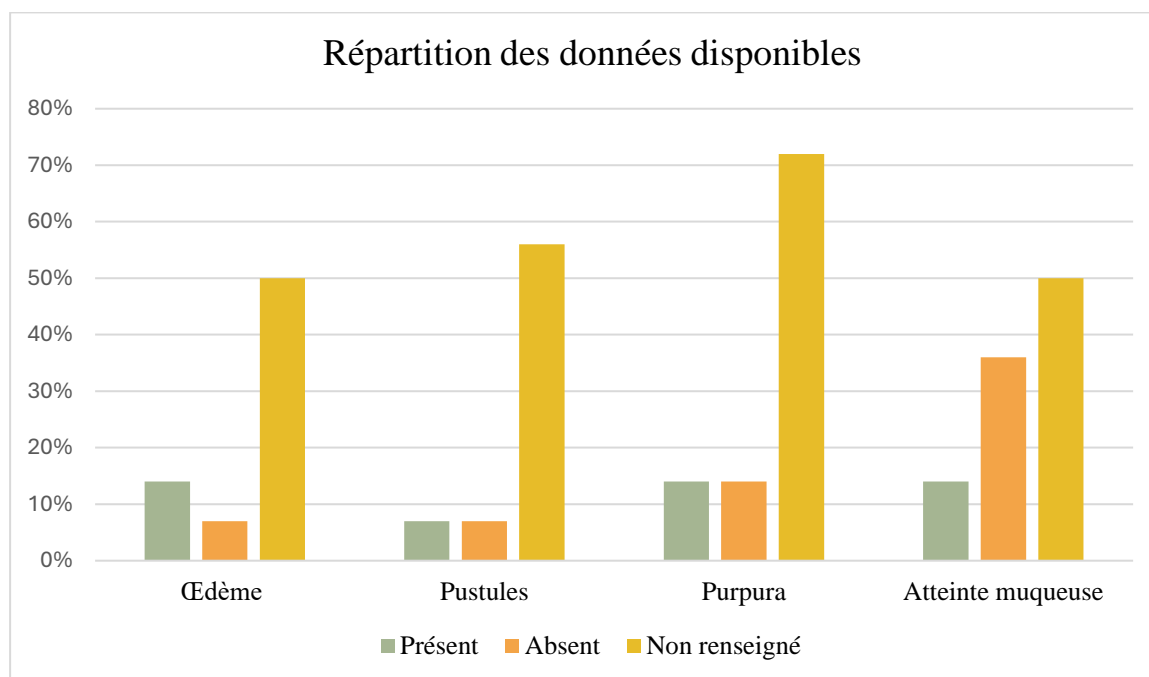


Dans notre analyse restreinte, l'ensemble des cas ont été enregistrés comme graves selon la classification OMS lors de l'expertise pharmacologique réalisée après la notification au CRPV. Ceci n'est pas surprenant pour une pathologie comme le DRESS pour laquelle il est décrit un taux de mortalité pouvant atteindre les 10%. Cependant, nos résultats mettent en évidence que les DRESS attribuables aux sartans sont majoritairement de gravité légère ou modérée (64 %) selon Brügggen et coll. [49]. Seuls 3 cas ont nécessité une corticothérapie systémique, dont un en raison de l'aggravation d'une atteinte cardiaque en rapport avec le DRESS. Aucun cas n'a nécessité d'autre traitement immunosuppresseur, et des dermocorticoïdes ont été appliqués à visée symptomatique dans 90 % des cas.

Toutefois, ces résultats sont à interpréter avec prudence, au vu du faible effectif de cas et du nombre important de données non mentionnées, variant de 30 % à 80 % des cas selon le critère concerné.

Concernant les spécificités de l'atteinte cutanée du DRESS attribuable aux sartans dans notre étude, la répartition des données disponibles décrivant l'atteinte cutanéomuqueuse est précisée dans la **Figure 5**.

Figure 5 : Informations disponibles dans l'analyse restreinte concernant la sémiologie de l'atteinte cutanéomuqueuse



La présence d'une fièvre est un critère majeur dans le diagnostic de DRESS dont l'importance est matérialisée par l'attribution de points négatifs dans le score RegiSCAR en cas d'absence ou de manque d'information la concernant. De même, la présence de lymphocytes

activés est un élément discriminant du diagnostic. Dans notre série, ces données manquaient dans respectivement 29 % et 86 % des cas, ce qui a pu contribuer à une sous-estimation des scores RegiSCAR. En effet, bien que la prévalence de lymphocytes activés varie en fonction des séries, elle était présente dans 67 % des cas chez Kardaun et coll. [20] et le point supplémentaire attribué en cas de présence a manqué dans un certain nombre de nos cas.

Ce manque de données dans certains dossiers est une des principales limites de notre travail. En effet, nos analyses des cas de la BNPV reposent sur des données de pharmacovigilance soumises au risque systématique de sous-déclaration puisqu'il est estimé que seuls 5 à 10 % des effets indésirables sont déclarés en France [53]. Les principales raisons de ce manque de déclarations sont principalement le manque de temps, la croyance qu'il faut être certain de l'imputabilité du médicament pour le déclarer et la certitude que les effets indésirables graves sont déjà documentés et ne nécessitent pas de nouvelle déclaration [54]. Afin de rendre les déclarations facilement accessibles à un grand nombre de personnes et tenter de lutter contre le nombre important de sous-déclarations, les modalités de notifications aux CRPV ont été progressivement élargies et sont relativement libres et multiples. De ce fait, la qualité des informations disponibles est assez variable. Une étude de 2016 portant sur la qualité des déclarations d'effets indésirables en médecine générale rapporte que seuls 16,4 % des notifications sont considérées comme « bien renseignées » [55]. Ce manque d'information a impacté notre étude dès le recrutement des cas et, du fait de la large plage temporelle d'inclusion de ceux-ci, les dossiers les plus anciens n'étaient plus accessibles lorsque nous avons sollicité les CRPV pour compléter nos données. S'y ajoute le fait qu'un certain nombre de données manquaient également en raison des différences de pratiques lors du diagnostic et de la prise en charge du DRESS. Les cas de DRESS possibles, correspondant à des scores RegiSCAR de 2 ou 3, étaient en général des cas succincts et il nous semble plus que probable que de vrais cas

aient été exclus par manque de précision. Ces données soulignent l'importance de réaliser une notification précise aux CRPV lorsqu'il s'agit d'effets indésirables, même s'ils ont déjà été décrits et même s'ils semblent incertains. Par conséquent, il est primordial de poursuivre l'information des patients, du corps médical et paramédical afin de promouvoir les déclarations et de lutter contre le nombre encore trop important de sous-déclarations.

Toutefois, nous avons réussi à diminuer l'impact de ce manque d'information en sollicitant les CRPV individuellement dans un second temps pour obtenir des informations complémentaires. Cette étape a permis de rectifier certaines données manquantes pour ajuster les scores RegiSCAR et les scores d'imputabilité et assurer une plus grande précision dans les analyses de nos cas.

Une autre limite réside dans le faible effectif de cas inclus qui impacte nos résultats car certaines données ne pourront pas être généralisées du fait de leur fréquence trop faible. Toutefois, cela découle du fait que le DRESS est une pathologie rare, à fortiori lorsqu'il est induit par les sartans. Le fait que le DRESS soit une entité définie assez récemment [6], qui ait mis du temps à être reconnue (notamment par les non-dermatologues) puis introduite dans le système de pharmacovigilance, a pu contribuer à notre faible effectif de cas. Ceci est assez bien illustré par le fait que la majorité des cas aient été notifiés à partir de 2007, année de publication du score RegiSCAR par Kardaun et coll.[20], avec au final un seul cas antérieur identifié en 2002, qui avait été codé sous le LLT « érythrodermie » alors que le code « DRESS » venait à peine d'être introduit dans le dictionnaire MedDRA la même année. Il est remarquable que dans les deux grandes revues de la littérature s'étant intéressées aux DRESS, les effectifs étaient de 117 cas pour Kardaun et coll. [20] et de 165 cas pour Cacoub et coll. [37]. L'équipe de Hansen

et coll. [28] a certes recensé 630 articles mais n'a étudié que les molécules suspectes sans décrire les caractéristiques des cas. De plus, ces trois grandes études se sont intéressées aux DRESS en général, dans le monde entier. Or, dans notre étude, nous nous sommes concentrés sur la classe médicamenteuse des sartans uniquement et avons recensé les cas principalement français issus de la BNPV. En y associant 4 cas issus de la littérature internationale, nous sommes parvenus à rassembler 43 cas malgré la sous-déclaration majeure des effets indésirables et le manque d'informations disponibles dans les notifications. Finalement, cet effectif représente un tiers de l'effectif de Kardaun et coll. [20] ce qui apporte un complément d'information non négligeable pour l'évaluation de la sécurité d'administration des sartans en France.

Notre étude comporte également plusieurs forces notables. En effet, son caractère multicentrique permet de s'affranchir d'un potentiel effet centre qui aurait été présent en cas d'étude portée sur un seul CRPV. Ainsi, les cas de notre étude reflètent des pratiques différentes tant sur le plan médical que sur le plan de l'expertise pharmacologique ce qui augmente la validité externe de nos résultats. De plus, notre revue de la littérature apporte une vision internationale et permet une ouverture d'esprit à l'égard des pratiques de nos confrères d'autres pays.

L'utilisation de scores standardisés pour l'inclusion et l'évaluation de l'imputabilité a renforcé la robustesse et l'objectivité de nos résultats. Les requêtes larges et le tri manuel, conjoint, mis en pratique pour identifier les cas, nous ont permis d'améliorer l'exhaustivité de la collecte des données en augmentant ainsi la validité interne de notre étude. En effet, malgré un effectif restreint et un effet délétère du manque d'information lors du calcul des scores RegiSCAR à l'inclusion de nos cas, nous avons obtenu une majorité de cas de DRESS probables

ou certains, représentant 74% des cas de notre étude. Nous avons pu repérer 11 (28 %) cas qui n'étaient pas codés comme LLT « DRESS syndrome » et dont les scores RegiSCAR permettaient également de qualifier le DRESS comme au moins probable.

De plus, la double lecture et l'association de cliniciens dermatologues à une spécialiste en pharmacovigilance dans la sélection des dossiers a permis une interprétation spécifique complémentaire dans ces deux domaines et un regard différent dans la sélection des dossiers.

Pour finir, cette étude inédite vient enrichir le corpus limité de données disponibles dans la littérature sur le DRESS imputable aux sartans. Elle permet d'informer les instances décisionnaires, les prescripteurs et les patients sur un risque certes rare mais réel. En effet, dans le Vidal[®], ouvrage fréquemment utilisé par les cliniciens lors de la prescription d'un nouveau médicament, le risque d'éruption cutanée est mentionné pour le candésartan, le losartan, l'olmésartan, le telmisartan et le valsartan. En revanche, seul le risque de vasculite est mentionné pour l'irbésartan, qui est pourtant la molécule la plus représentée dans notre étude. De plus, l'irbésartan est imputé dans l'un des 4 cas où seul le sartan est suspect, dans un autre cas avec un *rechallenge* positif, et fait partie des suspects décrits dans la littérature, ce qui renforce nos arguments en faveur de son imputabilité dans le DRESS et l'intérêt d'envisager une révision des RCP avec une attention particulière pour l'irbésartan.

Au total, notre étude, à travers un nombre non négligeable de cas impliquant potentiellement ou de manière certaine des sartans dans des cas de DRESS, incite à la réalisation d'études complémentaires à l'échelle internationale. Il conviendrait à la fois de solliciter les départements de pharmacovigilance interne des laboratoires pharmaceutiques commercialisant

ces molécules, et les structures officielles d'autres pays. Ceci permettrait de mieux appréhender l'incidence réelle de cet effet indésirable grave, et d'obtenir une meilleure vision des spécificités cliniques du DRESS aux sartans. Les sartans prescrits en France le sont également dans le monde entier et une analyse des cas mondiaux déclarés à la base de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase[®]) permettrait de compléter nos données avec des cas supplémentaires de DRESS imputables aux sartans afin de mieux appréhender l'incidence de cet effet indésirable et contribuer à une description plus représentative des caractéristiques de ces patients.

V. Conclusions

Le DRESS est une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse retardée rare, potentiellement mortelle, dont la nosologie a suscité de nombreuses controverses jusqu'à la définition consensuelle proposée par Bocquet *et coll.* en 1996. Sa présentation clinique se caractérise généralement par une éruption cutanée étendue, fébrile, avec œdème cutané, associée à une élévation des polynucléaires éosinophiles et à une atteinte systémique avec risque de défaillance multiviscérale. La surveillance des effets indésirables médicamenteux via le système de pharmacovigilance joue un rôle fondamental dans la sécurité d'utilisation des médicaments. Ces dernières années, des cas de DRESS possiblement induits par les sartans ont été identifiés, ce qui a alerté le système de pharmacovigilance français. En effet, jusqu'à présent, cet effet indésirable grave n'est pas mentionné dans les résumés des caractéristiques du produit des antihypertenseurs de la classe des sartans commercialisés en France.

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, avec analyse descriptive des cas de DRESS potentiellement attribuables aux sartans notifiés à la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre 1995 et 2024, complétée d'une revue systématique de la littérature afin d'analyser l'imputabilité des sartans dans la survenue de DRESS.

Nous avons identifié 39 cas de DRESS attribuables aux sartans notifiés à la BNPV entre 2002 et 2024 et 4 articles issus de la littérature internationale décrivant un cas chacun, portant le total à 43 cas analysables. Les sartans les plus représentés étaient l'irbésartan et le valsartan en France et le losartan dans le reste du monde. Nous avons identifié 4 cas parmi les 39 où seul le sartan était imputable, portant à 8 les cas de DRESS avec imputabilité du seul sartan, et 6 cas supplémentaires dans lesquels les médicaments cosuspects n'étaient pas connus comme pourvoyeurs. Parmi ces derniers figure un cas pour lequel un *rechallenge* positif a eu lieu,

confortant l'imputabilité du sartan (même s'il était administré en association au sacubitril). Nous nous sommes attachés à décrire les caractéristiques de ces 14 cas plus spécifiquement.

Les patients avaient un âge médian de 72 ans, étaient polymédiqués et avaient de multiples antécédents, notamment cardiovasculaires. Le tableau clinique était majoritairement celui d'un exanthème maculopapuleux prurigineux s'étendant à plus de 50% de la surface corporelle, associé à une élévation des polynucléaires éosinophiles ainsi qu'à des atteintes systémiques principalement rénales, cardiaques et hépatiques, sans spécificité clinique majeure. Le délai médian de survenue était de 30 jours mais était plus court en cas d'exposition antérieure à un autre sartan, ce qui peut représenter un argument supplémentaire en faveur de l'imputabilité (notion de pré-sensibilisation). Les DRESS induits par les sartans étaient d'une gravité faible ou modérée avec peu de cas d'utilisation d'immunosuppresseurs systémiques pour traiter l'atteinte viscérale. Les cas les plus graves étaient essentiellement rencontrés alors que d'autres médicaments cosuspects d'imputabilité extrinsèque supérieure comme l'allopurinol étaient aussi présents.

Cette étude multicentrique est la première à mettre en lumière de manière indiscutable l'existence de DRESS induits par des sartans. Au vu de la fréquence d'utilisation de ces molécules anti-hypertensives dans le monde, le très petit nombre de cas publiés dans la littérature en fait une situation peu fréquente, mais ceci pourrait sous-estimer la réalité. Une majoration de la vigilance dans les prochaines années est justifiée.

Les caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques des DRESS attribuables aux sartans ont certaines spécificités, notamment un âge médian de plus de 70 ans et une atteinte cardiaque plus fréquente, liées avant tout aux indications de prescription. La limite principale de notre étude repose sur la difficulté à disposer de certaines données, malgré les relances effectuées, le petit nombre de cas étant avant tout le reflet de la rareté du DRESS. Il est possible

que nous avons inclus des cas ne constituant pas de véritables DRESS, tout comme nous en avons vraisemblablement exclus en raison de données manquantes. Cependant, ces limites sont inhérentes à ce type d'étude et ne doivent pas occulter les forces de notre travail, qui constitue une contribution inédite, avec une série de cas pertinents. Pour répondre à la complexité induite par la présence de nombreux médicaments cosuspects connus pour être des pourvoyeurs habituels de DRESS, nous avons réalisé une évaluation objective de l'imputabilité de chaque molécule en nous basant sur un score standardisé, avec une majorité de cas à imputabilité intrinsèque qualifiées de « plausible ».

Le DRESS induit par les sartans existe donc de manière indiscutable. Sa rareté apparente est possiblement liée, en partie au moins, à une sous-déclaration. Une modification des résumés des caractéristiques du produit des molécules en question nous semble à discuter. Ces travaux nécessitent idéalement d'être reproduits en sondant les principales bases de données internationales de pharmacovigilance, afin de mieux appréhender l'incidence réelle de cet effet indésirable.

VU

Strasbourg, le... 5/9/24.....

Le président du jury de thèse

Professeur Bernard CRIBIER

VU et approuvé

Strasbourg, le... 10 SEP 2024.....

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Maieutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



ANNEXES

Annexe 1 : Score RegiSCAR rétrospectif du DRESS [20]

Score final <2, exclu; score final 2-3, possible; score final 4-5, probable; score final >5, certain.
U: non connu; VHA: virus de l'hépatite A; VHB: virus de l'hépatite B; VHC: virus de l'hépatite C. *Après exclusion de tout autre diagnostic: 1, un organe; 2, deux organes ou plus.

Scores	-1	0	1	2	Min	Max
Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Non/U	Oui			-1	0
Polyadénopathies (>1 cm)		Non/U	Oui		0	1
Eosinophilie • Eosinophiles • Eosinophiles si leucocytes $< 4 \times 10^9/l$			0,7-1,499 $\times 10^9/l$ 10-19,9%	$\geq 1,5 \times 10^9/l$ $\geq 20\%$	0	2
Lymphocytes atypiques		Non/U	Oui		0	1
Atteinte cutanée • Etendue du rash (% surface corporelle) • Rash évocateur de DRESS • Biopsie cutanée en faveur de DRESS	Non Non	Non/U U Oui/U	>50% Oui		-2	2
Atteinte viscérale* • Foie • Poumon • Rein • Muscle/cœur • Pancréas • Autre organe		Non/U Non/U Non/U Non/U Non/U	Oui Oui Oui Oui Oui		0	2
Régression ≥ 15 jours	Non/U	Oui			-1	0
Evaluations d'autres causes • Anticorps antinucléaires • Hémocultures • Sérologies VHA/VHB/VHC • Chlamydia/Mycoplasma Si aucun positif et ≥ 3 négatifs			Oui		0	1
Score total					-4	9

Annexe 2 : Critères diagnostiques de *Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)*

établis par le groupe de consensus Japonais [19]

1 Maculopapular rash developing > 3 weeks after starting with a limited number of drugs
2 Prolonged clinical symptoms 2 weeks after discontinuation of the causative drug
3 Fever ($> 38^{\circ}\text{C}$)
4 Liver abnormalities (alanine aminotransferase $> 100 \text{ U L}^{-1}$) ^a
5 Leucocyte abnormalities (at least one present)
a Leucocytosis ($> 11 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)
b Atypical lymphocytosis ($> 5\%$)
c Eosinophilia ($> 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)
6 Lymphadenopathy
7 Human herpesvirus 6 reactivation

The diagnosis is confirmed by the presence of the seven criteria above (typical DIHS) or of the five (1~5) (atypical DIHS). ^aThis can be replaced by other organ involvement, such as renal involvement.

Annexe 3 : Calcul du score chronologique selon la méthode Bégau [27]

Administration du médicament Evolution de l'effet	Délai d'apparition de l'effet							
	Suggestif			Compatible			Incompatible	
	Ré-administration du médicament (R)							
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)		
« Suggestive » Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement (avec un recul suffisant et en prenant compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0	
« Non concluante » Lésion irréversible ou décès, évolution inconnue, recul suffisant, persistance de l'effet et médicament non arrêté, persistance de l'effet après administration unique.	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0	
« Non suggestive » Absence de régression de manifestation réversibles malgré l'arrêt du médicament avec un recul suffisant ou régression complète malgré la poursuite du traitement.	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0	

Annexe 4 : Calcul du score sémiologique selon la méthode Bégau [27]

Sémiologie (clinique ou paraclinique)	Evocatrice du rôle du médicament + facteur favorisant bien validé			Evocatrice du rôle du médicament ou facteur favorisant bien validé			Ni sémiologie évocatrice, ni facteur favorisant bien validé		
	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple EI/médicament								
Autre cause non médicamenteuse	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée ou bilan incomplet	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

BIBLIOGRAPHIE

1. Livingston S. Treatment of epilepsy with diphenylhydantoin sodium (dilantin sodium). *Postgrad Med.* 1956;20(6):584-90.
2. Bh C, Bi G, Jp S. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 1950 [cité 2024];242(23). Disponible sur: <http://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov/15416921/>
3. Cc V, Jj M. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* [Internet]. 1995 [cité 2024];155(21). Disponible sur: <http://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov/7487252/>
4. Saltzstein SL, Ackerman LV. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer.* 1959;12(1):164-82.
5. Bonnetblanc JM. Drug Hypersensitivity Syndrome. *Dermatology.* 2009;187(2):84-5.
6. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15(4):250-7.
7. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/ Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1155-1167.e5.
8. Meng X, Al-Attar Z, Yaseen FS, Jenkins R, Earnshaw C, Whitaker P, et al. Definition of the nature and hapten threshold of the β -lactam antigen required for T cell activation in vitro and in patients. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2017;198(11):4217-27.
9. Watkins S, Pichler WJ. Sulfamethoxazole Induces a Switch Mechanism in T Cell Receptors Containing TCRV β 20-1, Altering pHLA Recognition. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e76211.
10. Satapornpong P, Pratoomwun J, Rerknimitr P, Klaewsongkram J, Nakkam N, Rungrotmongkol T, et al. HLA-B*13 :01 Is a Predictive Marker of Dapsone-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions in Thai Patients. *Front Immunol.* 2021;12:661135.
11. Ben Said B. Le *DRESS syndrome* en 2023. *Bull Académie Natl Médecine.* 2023;207(7):903-9.
12. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response. *Sci Transl Med.* 2010;2(46):46ra62-46ra62.
13. Rubin L, Talmon A, Ribak Y, Kessler A, Martin Y, Haran TK, et al. Novel targeted inhibition of the IL-5 axis for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Front Immunol.* 2023;14:1134178.

14. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Update and Review of Recent Literature. *Indian J Dermatol.* 2018;63(1):30.
15. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):693.e1-693.e14.
16. Wolkenstein P. Metabolic Predisposition to Cutaneous Adverse Drug Reactions: Role in Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Sulfonamides and Anticonvulsants. *Arch Dermatol.* 1995;131(5):544.
17. Kloypan C, Koomdee N, Satapornpong P, Tempark T, Biswas M, Sukasem C. A Comprehensive Review of HLA and Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for Clinical Pharmacogenomics and Precision Medicine. *Pharmaceuticals.* 2021;14(11):1077.
18. Stirton H, Shear NH, Dodiuk-Gad RP. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)—Readdressing the DRESS. *Biomedicines.* 2022;10(5):999.
19. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):1083-4.
20. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071-80.
21. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):555-62.
22. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome(DIHS): A Reaction Induced by a Complex Interplay among Herpesviruses and Antiviral and Antidrug Immune Responses. *Allergol Int.* 2006;55(1):1-8.
23. Cribier B, Battistella M. 7 - Dermatoses des états d'hypersensibilité. In: Cribier B, Battistella M, éditeurs. *Dermatologie de la Clinique à la Microscopie* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 2024]. p. 115-53. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294735356000075>
24. Lebrun-Vignes B, Wolkenstein P, Chosidow O. 6–1 - Réactions cutanées aux médicaments. In: Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM, éditeurs. *Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles (Sixième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 2024]. p. 289-98. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294746499000222>
25. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Method for determination of undesirable effects of drugs]. *Therapie.* 1978;33(3):373-81.

26. Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985;40(2):111-8.
27. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégau B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. *Thérapies*. 2016;71(2):179-86.
28. Hansen E, Gallardo M, Yan A, Mital R, Jolley D, McFeeters J, et al. Risk assessment of drugs associated with DRESS syndrome based on publication frequency: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2024;S0190-9622(24)01049-1.
29. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
30. Ouoba K, Lehmann H, Pabst JY, Semde R. Revue de la littérature sur la pharmacovigilance des médicaments issus des pharmacopées traditionnelles. Partie II : évaluation et prévention des risques. *Ann Pharm Fr*. 2022;80(5):635-45.
31. Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis*. 2010;62(1):47-53.
32. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case–Control Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(1):60-8.
33. Stewart S, Gómez López de las Huertas A, Jiménez-González M, Carcas AJ, Borobia AM, Ramírez E. ALDRESS: A Retrospective Pilot Study to Develop a Pharmacological Causality Algorithm for Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). *J Clin Med*. 2024;13(9):2622.
34. Brüggén MC, Walsh S, Ameri MM, Anasiewicz N, Maverakis E, French LE, et al. Management of Adult Patients With Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Delphi-Based International Consensus. *JAMA Dermatol*. 2024;160(1):37-44.
35. Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau JC, et al. Therapeutic management of DRESS: A retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):246-52.
36. Hashizume H, Ishikawa Y, Ajima S. Is steroid pulse therapy a suitable treatment for drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms? A systematic review of case reports in patients treated with corticosteroids in Japan. *J Dermatol*. 2022;49(2):303-7.
37. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med*. 2011;124(7):588-97.
38. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):721-8.

39. Castells X, Rodoreda I, Pedrós C, Cereza G, Laporte JR. Dysgeusia and burning mouth syndrome by eprosartan. *BMJ*. 2002;325(7375):1277.
40. Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Alt M, Lipsker D. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br J Dermatol*. 2002;147(3):617-8.
41. Article R5461-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_1c/LEGIARTI000028542314
42. French | MedDRA [Internet]. [cité 2024]. Disponible sur: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french/welcome>
43. [FRE]_000688_FRENCH_What_is_MedDRA_and_How_is_it_Used_Webinar.pdf [Internet]. [cité 2024]. Disponible sur: https://admin.meddra.org/sites/default/files/page/documents_insert/%5BFRE%5D_000688_FRENCH_What_is_MedDRA_and_How_is_it_Used_Webinar.pdf
44. Soria A, Bernier C, Veyrac G, Barbaud A, Puymirat E, Milpied B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):606-11.
45. Oquendo-Gahona DA, Zamora-Suárez A, Romero-Méndez CC, Cifuentes-González JC. Losartan-induced DRESS syndrome. *Acta Medica Colomb*. 2021;46(4):49-53.
46. Jobarteh R, Peng YE, Soni A, Gelber AC, O'Rourke PD. Generalized Erythroderma with Fever. *Am J Med*. 2020;133(7):805-9.
47. Doodoo A. ISoP Membership incentives include: *Drug Saf*. 2012;
48. Kettani F, Hali F, Baline K, Chiheb F. Dress syndrome : phénotype cutané et atteinte viscérale (étude rétrospective de 62 cas). *Rev Fr Allergol*. 2020;60(2):69-74.
49. Brüggén MC, Walsh S, Ameri MM, Anasiewicz N, Maverakis E, French LE, et al. Management of Adult Patients With Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Delphi-Based International Consensus. *JAMA Dermatol*. 2024;160(1):37.
50. Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P. Exposition aux différents sartans et risque d'entéropathies. 2014;
51. Actualité - Médicaments à base de losartan (seul ou en association) : conduite à tenir dans un contexte de tensions d'approvisionnement [Internet]. ANSM. [cité 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-losartan-seul-ou-en-association-conduite-a-tenir-dans-un-contexte-de-tensions-dapprovisionnement>
52. Actualité - Valsartan et irbésartan : rappel de certains lots en raison d'un défaut qualité [Internet]. ANSM. [cité 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/valsartan-et-irbesartan-rappel-de-certains-lots-en-raison-dun-defaut-qualite>
53. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.

54. Humbert X, Jacquot J, Alexandre J, Sassier M, Robin N, Pageot C, et al. Informativité des déclarations de pharmacovigilance en médecine générale en France. *Santé Publique*. 2019;31(4):561-6.
55. Durrieu G, Jacquot J, Mège M, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Montastruc F, et al. Completeness of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Sent by General Practitioners to a Regional Pharmacovigilance Centre: A Descriptive Study. *Drug Saf*. 2016;39(12):1189-95.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : KIEFFER Prénom : Sarah

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

À STRASBOURG, le 30 août 2024

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

Introduction. Le DRESS (*Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms*) est une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse retardée rare, potentiellement mortelle, dont la nosologie a suscité de nombreuses controverses jusqu'à la définition proposée par Bocquet et coll. en 1996. La reconnaissance de sa présentation clinique, qui associe une éruption cutanée étendue fébrile de sémiologie variable, un œdème cutané, une éosinophilie sanguine et un risque de défaillances multiviscérales, représente un enjeu majeur pour les cliniciens. Le système de pharmacovigilance français a été alerté ces dernières années par plusieurs notifications de DRESS où un sartan figurait sur la liste des médicaments suspects. Cet effet indésirable ne figure pourtant pas dans les Résumés des Caractéristiques du Produit de ces molécules.

Matériel et méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective avec analyse descriptive des cas de DRESS attribuables aux sartans notifiés à la Base Nationale de Pharmacovigilance française (BNPV) entre 1995 et 2024, complétée d'une revue systématique de la littérature afin de recenser les cas et d'en décrire les caractéristiques.

Résultats. Nous avons identifié 39 cas de DRESS attribuables aux sartans notifiés à la BNPV entre 2002 et 2024 et 4 articles issus de la littérature internationale décrivant un cas chacun, aboutissant à 43 cas analysables. L'irbésartan et le valsartan étaient les sartans les plus représentés en France avec respectivement 14 et 11 cas, tandis que le losartan prédominait dans le reste du monde. Dans 4 cas issus de la BNPV et dans les 4 cas issus de la littérature, le sartan était le seul médicament imputable, et dans 6 cas supplémentaires, aucun des médicaments cosuspects n'était réputé pourvoyeur de DRESS. Ces 14 cas, où l'imputabilité du sartan était certaine ou élevée ont fait l'objet de notre analyse descriptive. Les patients étaient des hommes et des femmes d'un âge avancé (âge médian 72 ans), aux nombreuses comorbidités. Le tableau clinique était majoritairement un exanthème maculopapuleux prurigineux étendu, associé biologiquement à une élévation du taux sanguin de polynucléaires éosinophiles et à une dégradation des fonctions rénales, cardiaques et/ou hépatiques. Le délai médian de survenue des symptômes était de 30 jours mais se trouvait raccourci à moins de 14 jours en cas d'exposition antérieure à un autre sartan. Dans notre série, 64% des cas étaient de gravité légère ou modérée, d'évolution favorable après arrêt du médicament suspect.

Discussion. Notre étude confirme que le DRESS induit par les sartans existe de manière indiscutable, même s'il s'agit d'un événement rare. Les caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques observées concordent avec celles de la littérature, avec certaines spécificités inhérentes à notre population et au contexte de prescription des sartans. La principale limite de ce travail est le manque de données lié à la difficulté d'accès à certaines données rétrospectives, ayant vraisemblablement conduit à l'exclusion d'autres cas et limité la portée de notre analyse descriptive. Pour répondre à la complexité induite par la présence des médicaments cosuspects dans deux tiers des cas, nous avons restreint notre analyse descriptive aux 14 cas où l'implication du sartan était certaine ou très probable.

Conclusions. Bien que rare, le DRESS induit par les sartans existe de manière indiscutable. Si la gravité des cas sans autre médicament cosuspect déjà réputé pourvoyeur n'apparaît pas majeure, la possibilité théorique de réactions graves nous semble néanmoins devoir faire l'objet d'une communication aux prescripteurs et aux patients. Cette étude nécessite d'être complétée par une analyse des bases de pharmacovigilance mondiales afin de préciser l'incidence des DRESS aux sartans et leurs caractéristiques.

Rubrique de classement : Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : DRESS, sartans, pharmacovigilance

Président : Monsieur le Professeur Bernard Cribier (PU-PH)

Assesseurs : Madame le Docteur Martine Alt-Tebacher (PH)

Monsieur le Docteur Cédric Lenormand (MCU-PH)

Monsieur le Professeur Dan Lipsker (PU-PH)

Adresse de l'auteur : 18, rue du Nideck, 67000 STRASBOURG