



# Hypersensibilité médicamenteuse: Données épidémiologiques et pharmacovigilance

**Dr Bénédicte Lebrun-Vignes**  
Praticien Hospitalier  
Dermatologue & Pharmacologue  
**Centre de Pharmacovigilance Pitié-St Antoine**  
**Service de Pharmacologie Médicale Pitié**  
**GH AP-HP.Sorbonne Université**



# L'hypersensibilité dans la iatrogénèse médicamenteuse

## Les effets indésirables médicamenteux

- Sont à l'origine de 3 à 8,5%\* des hospitalisations
  - Surviennent chez 10 à 15% des patients hospitalisés
- Hypersensibilité
    - dans 15–20% des effets indésirables

*\*Laroche ML et al; IATROSTAT study group. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study. Br J Clin Pharmacol. 2023;89:390-400.*

# Hypersensibilité médicamenteuse



- ✓ Tableaux cliniques
- ✓ Mécanismes physiopathologiques

➔ Nombreux et variés



## *Données épidémiologiques générales*

Variet en fonction de la géographie, de la période, de la méthodologie, des conditions de recueil, des termes utilisés (hypersensibilité, allergie, toxidermie, effets indésirables cutanés etc...), de la population ciblée...



# Boston Collaborative Drug Surveillance Program

## Réactions cutanées « allergiques » collection prospective, patients hospitalisés (1966)

### 1981

- 4434 patients hospitalisés
- 5,9% éruption sous ampicilline seule
- 19,9% éruption sous ampicilline + allopurinol

### 1986

- 15438 patients entre 1975 et 1982
- 358 réactions cutanées (2,3 %)
- En moyenne 8 médicaments différents
  - 94% exanthème morbilliforme
  - 5% urticaire

### 2001

- 37665 patients entre 1966 et 1982
- Eruption cutanées chez 2 à 3% des patients (prenant 8-9 médicaments en moyenne)

Table 2. Allergic Cutaneous Reactions to Drugs Received by at Least 1000 Patients (BCDSP)\*

Drug	Reactions, No.	Recipients, No.	Rate, %	95% Confidence Interval
Amoxicillin	63	1225	5.1	3.9-6.4
Ampicillin	215	4763	4.5	3.9-5.1
Co-trimoxazole	46	1235	3.7	2.7-4.8
Semisynthetic penicillins	41	1436	2.9	2.0-3.7
Red blood cells	67	3386	2.0	1.5-2.4
Penicillin G	68	4204	1.6	1.2-2.0
Cephalosporins	27	1781	1.5	0.9-2.1
Gentamicin	13	1277	1.0	0.5-1.6

**Femmes > Hommes**

Jick H, Porter JB. Potentiation of ampicillin skin reactions by allopurinol or hyperuricemia. *J Clin Pharmacol.* 1981;21:456-8.

Bigby M, Jick S, Jock H, Arndt K. *JAMA* 1986; 256: 3358-63

Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001;137:765-70

# Comprehensive Hospital Drug Monitoring (Suisse)

- **Sonntag 1986**

- 19653 patients hospitalisés entre 1974 et 1982
- Exanthème chez
  - 8% des patients sous aminopénicilline (10,1% sans allopurinol, 7,2% sous allopurinol)
  - 2,8% des patients sous cotrimoxazole
  - 4,7% sous autres pénicillines
  - 1,9% sous céphalosporines
  - 3% des patients sous allopurinol

Femmes > Hommes

- **Oberholzer 1993**

- 37392 patients hospitalisés entre 1974 et 1989
- Réaction allergiques ou pseudo-allergiques (73% exanthème/14% urticaire)
  - 0,81% des patients sous AINS
  - 0,23 % des patients sous antalgiques (aspirine, propoxyphène, pyrazolones)

- **Hunziker 1997**

- 48005 patients hospitalisés entre 1974 et 1993
- 1317 Réactions cutanées (2,7%)
  - 91% exanthème maculo-papuleux
  - 6% urticaire
  - 3% autres (vascularite...)

	Reactions, No.	Recipients, No.	Rate, %	95% Confidence Interval
Penicillins	629	14 355	4.4	4.0-4.7
Sulfonamides	142	5789	2.5	2.1-2.9
NSAIDs	24	7188	0.3	0.2-0.5

# Etude française prospective (6 mois) monocentrique hospitalière

- Eruptions cutanées supposées allergiques
- 13294 patients hospitalisés

- ✓ 48 cas: 3,6/1000 patients hospitalisés
- ✓ 0,5% en médecine (infectieux et dermatologie) vs 0,1% en chirurgie (P < 0,001)
- ✓ 31% des patients avaient déjà eu une réaction médicamenteuse allergique
- ✓ 57% exanthèmes, 15% urticaires, 10% DRESS,
- ✓ 34% considérées comme sévères
- ✓ 15% considérés comme évitables

**Table 2.** Clinical aspects of cutaneous drug reactions

Clinical classification	Cases, n (%)
Erythroderma	4 (8)
Exanthema	27 (57)
Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis	1 (2)
Hypersensitivity syndrome (DRESS) <sup>a</sup>	5 (10)
Urticaria	7 (15)
Vasculitis	4 (8)

**Table 3.** Drugs implicated in adverse cutaneous reactions

Drugs	Adverse cutaneous reactions (%)
Antibiotic (amoxicillin)	55.9 (21)
Chemotherapy	10.5
Antiplatelet drug	4.2
Diuretic	4.2
Hydroxychloroquine	4.2
Anticonvulsant	2.1
Antidiabetic	2.1
Antifungal	2.1
Antihypertensive	2.1
Nonsteroidal anti-inflammatory drug	2.1
Antiretroviral	2.1
Sulphone	2.1
Anticoagulant	2.1
Radiographic contrast media	2.1
β <sub>2</sub> agonists	2.1

# Etude mexicaine prospective (10 mois) hospitalière

- Eruptions cutanées médicamenteuses
- 4785 patients hospitalisés

- ✓ 7/1000 patients hospitalisés
- ✓ 1.3/1000 hospitalisations pour une éruption sévère

Table 2. Adverse cutaneous drug reactions in hospitalized patients

Dermatologic diagnoses	%
Morbilloform exanthema	51.2
Urticaria	12.2
Erythema multiforme	4.9
Acute generalized exanthematous pustulosis	2.4
Fixed drug eruption	2.4
Acneiform dermatitis	2.4
Erythroderma* (1 intrahospital 2.45%)	4.9
Erythema multiforme on admission*	2.4
Stevens—Johnson syndrome*	4.9
Toxic epidermic necrolysis***	2.4
Carbamazepine hypersensitivity syndrome*	2.4
Other	7.3

\*Drug-related admissions.

\*\*Patient died.

Table 3. Drugs related to cutaneous reactions and risk of reaction (1000 day-doses Dd)

Drug	Risk of reaction 1000 Day-doses (Dd)
Amoxicillin/Clavulanate	7.7
Amphotericin B	4.8
Dipyron	3.7
Naproxen	3.1
Rifampicin	2.8
Buprenorfin	2.6
Clortalidone	2.3
Vancomycin	2.1
Cefepime	1.7
Omeprazole	1.2

## Etude hollandaise rétrospective, dossiers informatisés médecins généralistes

➤ Eruption cutanées ***sous antibiotiques***

➤ 13679 patients ambulatoires exposés à des antibiotiques

Antibacterial drugs	Cases	Drug users	Exposure period (days)	Users with skin reaction (%)	ID/1000 exposed days
Tetracyclines	23	4,981	46,493	0.5	0.5
Nitrofurantoin	7	1,085	9,071	0.6	0.8
Penicillins	63	5,914	48,815	1.1	1.3
Amoxicillin	40	3,233	25,279	1.2	1.6
Augmentin	12	1,000	8,172	1.2	1.5
Cefalosporins	0	220	2,013	—	—
Trimethoprim	2	915	4,851	0.2	0.4
Trimethoprim and sulfonamides	18	859	8,631	2.1	2.1
Macrolides	5	1,435	9,477	0.3	0.5
Fluoroquinolones	16	1,015	10,774	1.6	1.5

Types de manifestations:

Eruption (56.3%), prurit généralisé (13.3%), urticaire (14,1%) autres (16.3%)

Etude américaine rétrospective, pédiatres (ambulatoire)

- Réactions cutanées ***sous antibiotiques***
- 5923 patients ambulatoires exposés à des antibiotiques

Drug	Reactions, No.	Recipients, No.	Rate, %	95% Confidence Interval
Cefaclor	65	1357	4.8	3.7-5.9
Sulfonamides	187	5402	3.5	3.0-4.0
Penicillins	256	9416	2.7	2.4-3.1
Other cephalosporins	28	2692	1.0	0.7-1.4

Types de manifestations:  
Exanthème et urticaire (47%)

Ratio fille/garçon

- 0,79 avant 3 ans
- 4,72 après 9 ans

## Etude transversale portugaise

### Prévalence de « l'allergie médicamenteuse »

➤ 2309 adultes, auto-questionnaires

### Prévalence 7.8% (181/2309)

- 4.5% pénicilline ou autre bêta-lactamine,
- 1.9% aspirine ou AINS
- 1.5% autre(s) médicament(s)

Réactions immédiates (78,5%), J1 traitement  
50% investigations allergologiques

- 26% analyse sang
- 22,7% tests cutanés

86,8 % éviction du médicament suspect

### Manifestations principales

- cutanées (63,5 %)
- cardiovasculaires (35,9 %)

### Femmes plus souvent concernées

- Globalement: 10,2% vs 5,3% ➔ OR=2.05 p<0.001, 95% (CI=1.04–2.82)
- bêta-lactamines OR=2.08, P=0.001, CI=1.36–3.17)

## **Allergie médicamenteuse auto-rapportée** **Revue systématique et méta-analyse: 53 études**

**126 306 personnes: 8.3% (0.7-38.5%) se déclarant allergique à un médicament**

- Manifestations cutanées 68.2%
- Réactions anaphylactiques ou systémiques 10.8%
- ❖ Antibiotiques
- ❖ AINS
- ❖ Médicaments de l'anesthésie
- ✓ Femmes 11.4% > hommes 7.2%
- ✓ Adultes 10% > enfants 5.1%
- ✓ Patients hospitalisés 15.9% > consultation 11.4% > population générale 5.9%.

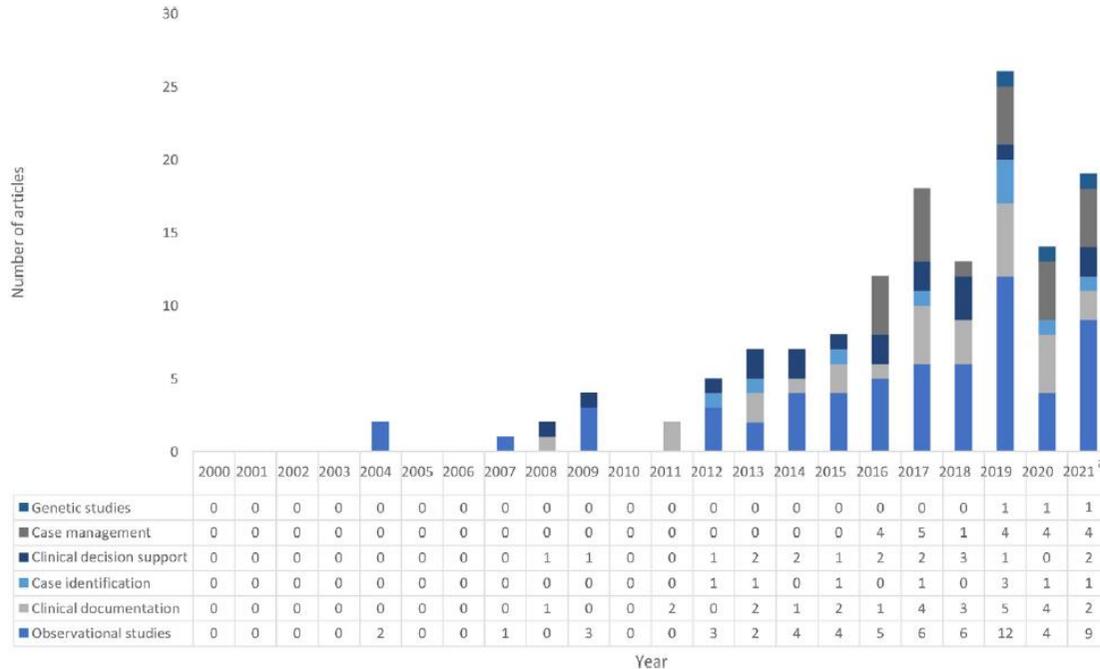
Confirmation de l'allergie par explorations (tests cutanés, in vitro, et provocation): 3 études

Méta-analyse: prévalence poolée 7.9% (CI 95%=6.4-9.6)

Hétérogénéité +++: région, âge, cadre de l'étude (Hosp, ambu, population)

# Hypersensibilité médicamenteuse

## Revue systématique de 140 études utilisant des données de santé électroniques



« *Clinical documentation* »: données incomplètes, diagnostics erronés y compris pour les tableaux les plus sévères.

- 26 SJS/TEN: médicaments impliqués notés dans le dossier 27 % des cas
- 5% des 511 patients SJS/TEN, DRESS ou anaphylaxie: descriptions inexactes, erreurs non identifiées/corrigées

### Dossiers informatisés hospitaliers:

#### Nécessité d'améliorer l'exhaustivité et la précision du diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse.

- Mises à jour des informations sur les allergies médicamenteuses
- Evaluation par interrogatoires, tests allergo validés pour éviter les étiquettes d'allergies médicamenteuses non justifiées
- Limiter la banalisation de l'alerte qui compromet la sécurité des patients

# Types de manifestations

## Les plus fréquentes

- Exanthème maculo-papuleux
- Urticaire
- *Erythème pigmenté fixe (Afrique/Asie>>Occident)*

## Anaphylaxie

- 1.5 à 7.9/100.000/an en Europe/Angleterre
- 50/100.000 aux USA

## Très rares et graves: Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)

- DRESS
  - 1/1000 à 1/10.000 (?)
- Nécrolyse Epidermique Toxique/Sd de Stevens-Johnson
  - incidence annuelle 1-6,5 cas/million → 100 à 400/an en France
- Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) (?)

- Cacoub P et al. *The DRESS syndrome: a literature review. Am J Med. 2011;124:588-97.*

- Chaby G et al. *Incidence of and mortality from epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) in France during 2003-16: a four-source capture-recapture estimate. Br J Dermatol. 2020;182:618-624.*

- M. Mockenhaupt. *Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions Allergologie select, Volume 1, No. 1/2017 (96-108)*

- Hanschmann T et al. *Different phenotypes of drug-induced anaphylaxis-Data from the European Anaphylaxis Registry. Allergy. 2022 Dec 8. doi: 10.1111/all.15612. Epub ahead of print. PMID: 36479710.*

# **Médicaments impliqués**

**Médicaments impliqués**  
**Réactions retardées**

## **Exanthème maculo-papuleux (EMP)**

### **Risque d'EMP > 3% des patients traités**

- ✓ allopurinol
- ✓ aminopénicillines & céphalosporines
- ✓ anti-épileptiques (lamotrigine 8 à 12% dans les essais cliniques)
- ✓ sulfamides anti-bactériens

Tous les médicaments, chez environ 1% des patients traités

## Médicaments impliqués Réactions retardées (SCARs)

## Etudes cas-témoins SCAR/EUROSCAR/RegiSCAR

1600

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Dec. 14, 1995

### MEDICATION USE AND THE RISK OF STEVENS-JOHNSON SYNDROME OR TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

JEAN-CLAUDE ROUJEAU, M.D., JUDITH P. KELLY, M.S., LUIGI NALDI, M.D., BERTHOLD RZANY, M.D., ROBERT S. STERN, M.D., THERESA ANDERSON, R.N., ARIANE AUQUIER, M.S., SYLVIE BASTUJI-GARIN, M.D., OSVALDO CORREIA, M.D., FRANCESCO LOCATI, M.D., MAJA MOCKENHAUPT, M.D., CATHERINE PAOLETTI, SAMUEL SHAPIRO, M.B., F.R.C.P.(E.), NEIL SHEAR, M.D., ERWIN SCHÖPF, M.D., AND DAVID W. KAUFMAN, Sc.D.



## Nécrolyse épidermique toxique/Sd de Stevens-Johnson

- ✓ Sulfamides antibactériens
- ✓ Allopurinol
- ✓ Antiépileptiques: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- ✓ AINS de la famille des oxicams

### Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study

Maja Mockenhaupt<sup>1</sup>, Cecile Viboud<sup>2</sup>, Ariane Dunant<sup>3,8</sup>, Luigi Naldi<sup>4</sup>, Sima Halevy<sup>5</sup>, Jan Nico Bouwes Bavinck<sup>6</sup>, Alexis Sidoroff<sup>7</sup>, Jürgen Schneck<sup>1</sup>, Jean-Claude Roujeau<sup>8</sup> and Antoine Flahault<sup>2</sup>

*Journal of Investigative Dermatology* (2008) 128, 35–44;

- ✓ Névirapine
- ✓ Lamotrigine
- ✓ Sertraline
- ✓ Pantoprazole
- ✓ Tramadol

## **Nécrolyse épidermique toxique/Sd de Stevens-Johnson**

Analyse de la base mondiale de pharmacovigilance (VigiBase)  
2016-2020 vs 1997-2001

➔ Nouvelles molécules à haut risque

- ✓ Nouveaux antiépileptiques (zonisamide, oxcarbazépine, lévétiracétam)
- ✓ Nouveaux anticancéreux (mogamulizumab, vémurafenib, and cobimétinib)

## **Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG)**

- ✓ Pristinamycine
- ✓ Aminopénicillines
- ✓ Quinolones
- ✓ Hydroxychloroquine
- ✓ Sulfamides antibactériens
- ✓ Terbinafine
- ✓ Diltiazem

## Médicaments impliqués Réactions retardées (SCARs)

### DRESS

- ✓ Anti-épileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine)
- ✓ Allopurinol
- ✓ Sulfamides antibactériens
- ✓ Minocycline, dapsonne

Multisensibilisation+++

- ✓ Abacavir: Sd hypersensibilité

*Cacoub P et al. The DRESS syndrome: a literature review. Am J Med. 2011;124:588-97.*

**Table 2** Classification of Published DRESS Cases According to the RegiSCAR's Score<sup>11</sup>

Drugs	Classification of DRESS cases n = 172				Nb of Cases n (%)
	No case n = 13 (8%)	Possible n = 35 (20%)	Probable n = 77 (45%)	Definite n = 47 (27%)	
Abacavir <sup>12-16</sup>	4	1			5 (3)
Allopurinol <sup>17-29</sup>	1	6	8	4	19 (11)
Amoxicillin plus clavulanic acid <sup>30</sup>			1		1 (0.6)
Amitriptyline <sup>31,32</sup>			2		2 (1)
Atovarstatin <sup>33</sup>			1		1 (0.6)
Aspirin <sup>34</sup>				1	1 (0.6)
Captopril <sup>6</sup>			1		1 (0.6)
Carbamazepine <sup>5,18,24,35-63</sup>	3	10	20	14	47 (27)
Cefadroxil <sup>64</sup>			1		1 (0.6)
Celecoxib <sup>65</sup>			1		1 (0.6)
Chlorambucil <sup>66</sup>			1		1 (0.6)
Clomipramine <sup>67</sup>			1		1 (0.6)
Clopidogrel <sup>68</sup>	1				1 (0.6)
Codeine phosphate <sup>69</sup>			1		1 (0.6)
Cotrimoxazole/cefixime <sup>70</sup>			1		1 (0.6)
Cyanamide <sup>71</sup>			1		1 (0.6)
Dapsone <sup>72-75</sup>			4		4 (2)
Diaphenylsulfone <sup>76</sup>		1			1 (0.6)
Efalizumab <sup>77</sup>			1		1 (0.6)
Esomeprazole <sup>78</sup>			1		1 (0.6)
Hydroxychloroquine <sup>79,80</sup>				2	2 (1)
Ibuprofen <sup>5,81</sup>			2		2 (1)
Imatinib <sup>82</sup>			1		1 (0.6)
Lamotrigine <sup>52,83-91</sup>	3	3	2	2	10 (6)
Mexillette <sup>24,92-95</sup>		2	3		5 (3)
Minocycline <sup>96-98</sup>			2	1	3 (2)
Nevirapine <sup>99-104</sup>		3	3	2	8 (5)
Olanzapine <sup>105</sup>				1	1 (0.6)
Oxcarbapazine <sup>106-108</sup>			1	2	3 (2)
Phenobarbital <sup>18,37,47,109-115</sup>		3	4	3	10 (6)
Phenylbutazone <sup>116</sup>				1	1 (0.6)
Phenytoin <sup>24,47,58,117-120</sup>	1	3	3		7 (4)
Quinine and thiamine <sup>121</sup>			1		1 (0.6)
Salazosulfapyridine <sup>5,122</sup>			1	1	2 (1)
Sodium meglumine ioxitalamate <sup>123</sup>			1		1 (0.6)
Sodium valproate/ethosuximide <sup>124</sup>				1	1 (0.6)
Spirolactone <sup>125</sup>				1	1 (0.6)
Streptomycin <sup>126</sup>				1	1 (0.6)
Strontium ranelate <sup>127</sup>			1	1	2 (1)
Sulfalazine <sup>62,93,128-135</sup>		3	2	5	10 (6)
Sulfamethoxazole <sup>14,136</sup>			2		2 (1)
Tribenoside <sup>13</sup>				1	1 (0.6)
Vancomycin <sup>137-140</sup>		1	2	1	4 (2)
Zonisamide <sup>18</sup>				1	1 (0.6)

**Médicaments impliqués**  
**Réactions immédiates IgE médiées**

## **Réactions immédiates**

350 malades explorés (urticaire/angioedème/7 chocs anaphylactiques)

- ✓ **antibiotiques 50%**
- ✓ AINS, aspirine
- ✓ paracétamol
- ✓ anesthésiques locaux
- ✓ morphiniques
- ✓ produits de contraste iodés

### **22 tests cutanés positifs (6,3%)**

20/22 manifestations sévères (choc anaphylactique N=7)

- ✓ céphalosporine (N= 10)
- ✓ pénicilline (N=6)

328 patients avec tests négatifs: réintroduction sans manifestation.

La plupart avec antécédents d'urticaire chronique ou de dermographisme.

## Médicaments impliqués

### Réactions immédiates IgE médiées

## Réactions immédiates per-anesthésiques

10<sup>ème</sup> enquête multicentrique française (GERAP)

N=714 réactions immédiates

Enquête clinique et allergologique:

- Réaction allergique IgE-médiée: 68,5%

- ✓ **Curares 60,6%**
- ✓ **Antibiotiques 18,2%**
- ✓ Colorants (bleu de méthylène) 5,4%
- ✓ Latex 5,2%
- ✓ Hypnotiques (kétamine, propofol, midazolam) 1,4%
- ✓ Opioïdes (morphine, su/rémi-fentanil) 1,4%
- ✓ Gélatines 0,6%
- ✓ Autres (6%): néfopam, paracétamol, pr. sanguins, pr. de contraste, AINS...

**Médicaments impliqués**  
**Réactions immédiates « pseudo-allergiques »**

- ✓ AINS
- ✓ Produits de contraste iodés
- ✓ Vancomycine "Red man syndrom »
- ✓ Pyrazinamide
- ✓ Anticancéreux (sels de platine, taxanes...)
  
- ✓ Ac monoclonaux/Biothérapies
- ✓ CAR-T cell



Peuvent aussi être responsables de réactions IgE médiées

# Pharmacovigilance

Hypersensibilité médicamenteuse

Tableaux cliniques/diagnostics ?

# MedDRA System Organ Classes

SOC assignment: Uni-axial primary PT, Multi-axial primary PT, Multi-axial secondary PT

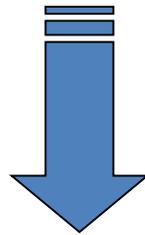
- >  Blood and lymphatic system disorders (SOC)
  - >  Cardiac disorders (SOC)
  - >  Congenital, familial and genetic disorders (SOC)
  - >  Ear and labyrinth disorders (SOC)
  - >  Endocrine disorders (SOC)
  - >  Eye disorders (SOC)
  - >  Gastrointestinal disorders (SOC)
  - >  General disorders and administration site conditions (SOC)
  - >  Hepatobiliary disorders (SOC)
  - ▼  Immune system disorders (SOC)
    - ▼  Allergic conditions (HLGT)
      - >  Allergic conditions NEC (HLT)
      - >  Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals (HLT)
      - >  Anaphylactic and anaphylactoid responses (HLT)
      - >  Angioedemas (HLT)
      - >  Atopic disorders (HLT)
      - >  Urticarias (HLT)
    - >  Autoimmune disorders (HLGT)
    - >  Immune disorders NEC (HLGT)
    - >  Immunodeficiency syndromes (HLGT)
  - >  Infections and infestations (SOC)
  - >  Injury, poisoning and procedural complications (SOC)
  - >  Investigations (SOC)
  - >  Metabolism and nutrition disorders (SOC)
- >  Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (SOC)
  - ▼  Skin and subcutaneous tissue disorders (SOC)
    - >  Angioedema and urticaria (HLGT)
    - >  Cornification and dystrophic skin disorders (HLGT)
    - >  Cutaneous neoplasms benign (HLGT)
    - ▼  Epidermal and dermal conditions (HLGT)
      - >  Bullous conditions (HLT)
      - >  Connective tissue disorders (HLT)
      - >  Dermal and epidermal conditions NEC (HLT)
      - >  Dermatitis and eczema (HLT)
      - >  Dermatitis ascribed to specific agent (HLT)
      - >  Erythemas (HLT)
      - >  Exfoliative conditions (HLT)
      - >  Granulomatous and deep cutaneous inflammatory conditions (HLT)
      - >  Papulosquamous conditions (HLT)
      - >  Photosensitivity and photodermatosis conditions (HLT)
      - >  Pruritus NEC (HLT)
      - >  Psoriatic conditions (HLT)
      - >  Pustular conditions (HLT)
      - >  Rashes, eruptions and exanthems NEC (HLT)
      - >  Scaly conditions (HLT)
      - >  Skin injuries and mechanical dermatoses (HLT)
    - >  Pigmentation disorders (HLGT)
    - >  Skin and subcutaneous tissue disorders NEC (HLGT)

# Base mondiale de pharmacovigilance (mars 2023)



VigiLyze

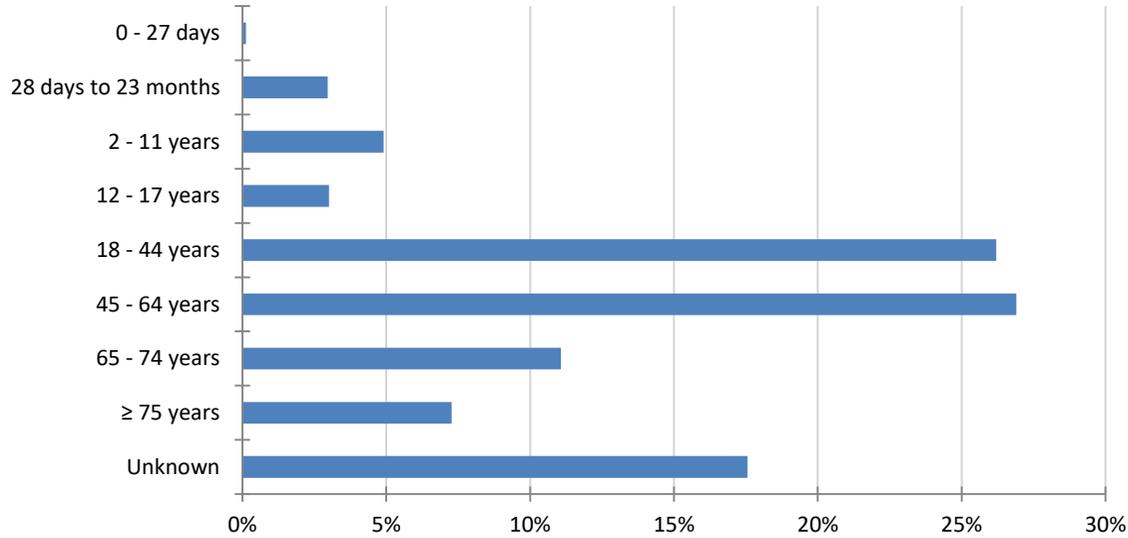
≈ 34 millions de cas de suspicion d'effets indésirables



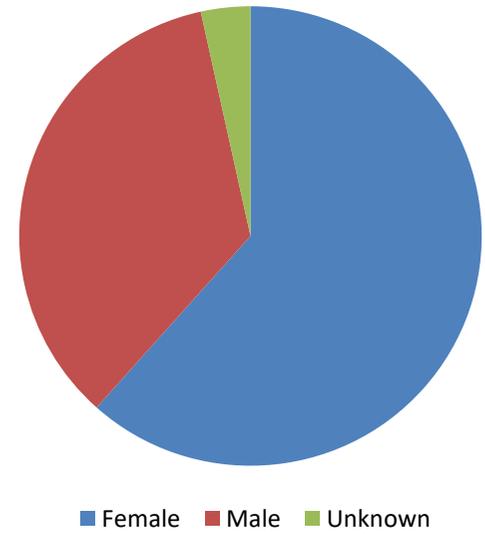
« Hypersensibilité »

7,25 millions de cas (≈21%)

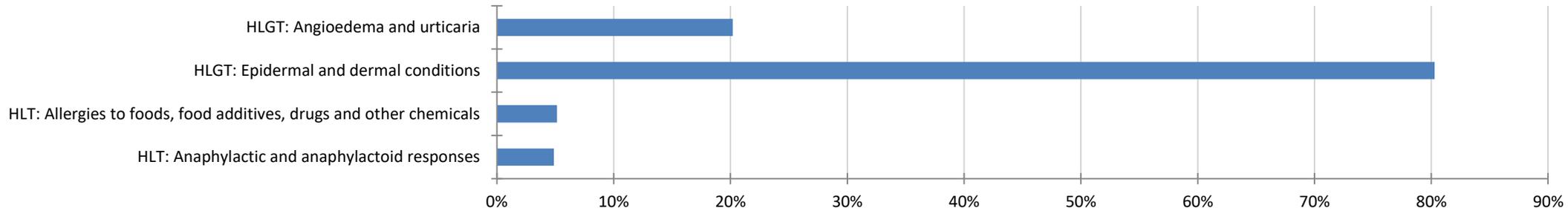
### Patient age



### Patient sex

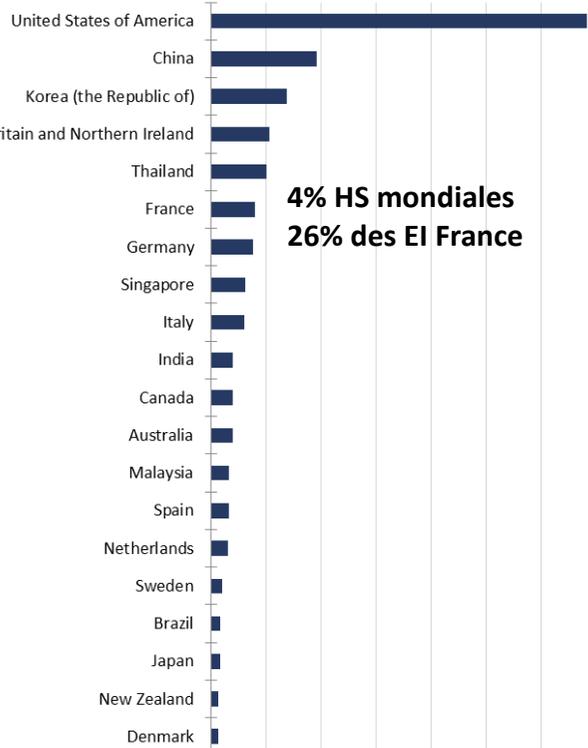


### Reaction (MedDRA)

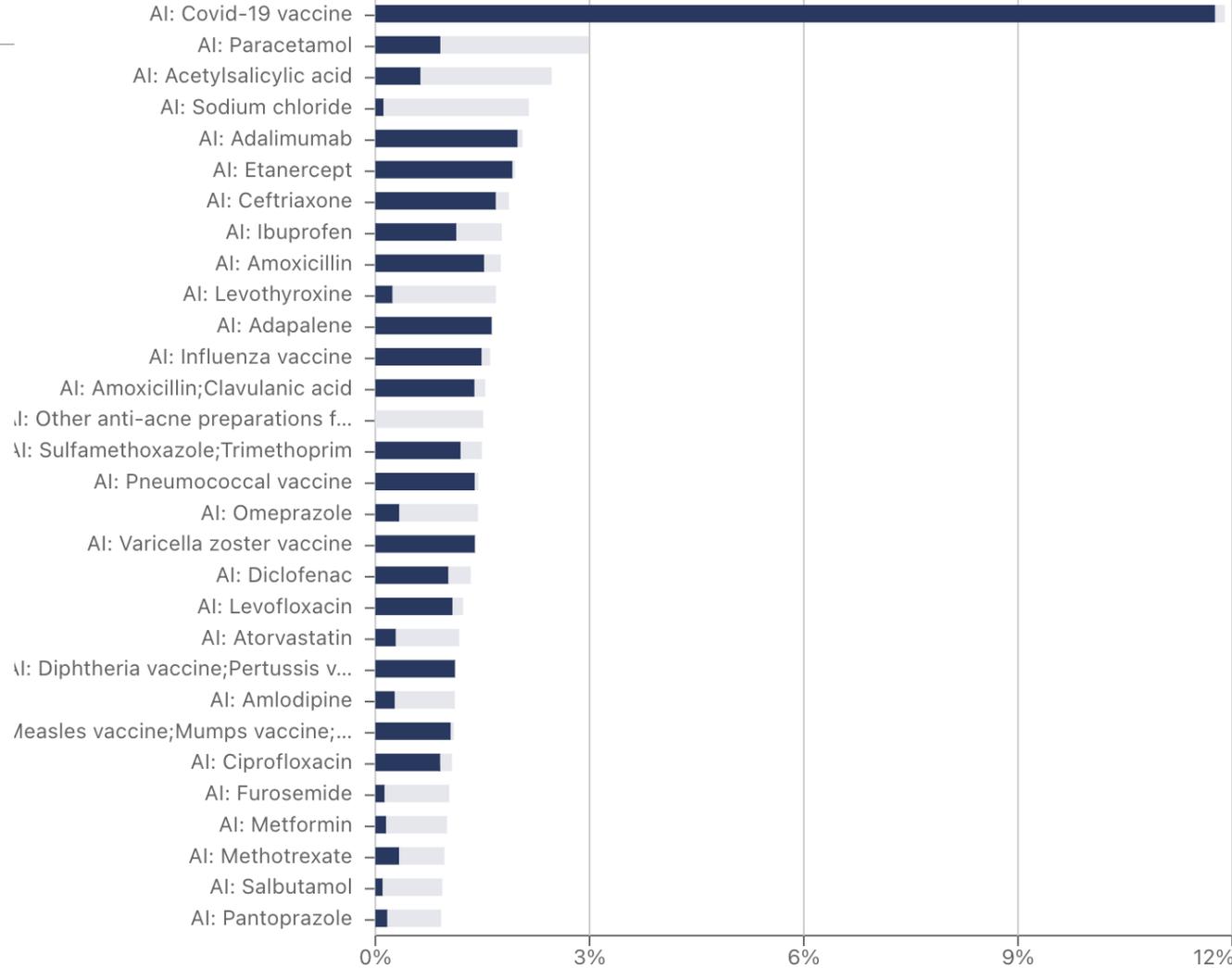




### Countries



**4% HS mondiales**  
**26% des EI France**



■ Suspected/interacting ■ Concomitant

## Sd de Stevens-Johnson et Nécrolyse épidermique Toxique (N = 62093)

Filter on drug, reaction, patient age, patient sex, country ⓘ



Filter ▾

Clear filters

62 093 cases match your background and filter

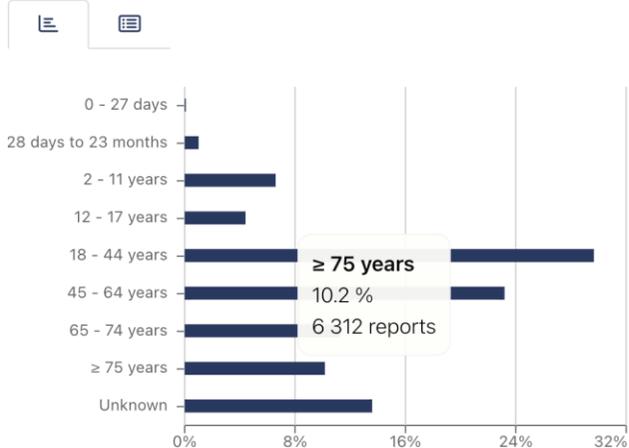
Custom reaction: SJS/NET ✕

Duplicate scope: De-duplicated

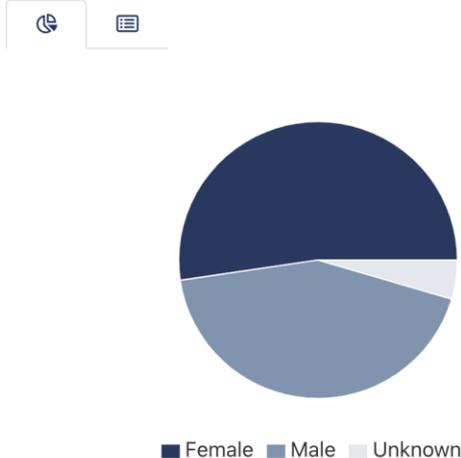
Overview Cases f(\*) Disproportionality Related investigations (8)

Export ▾

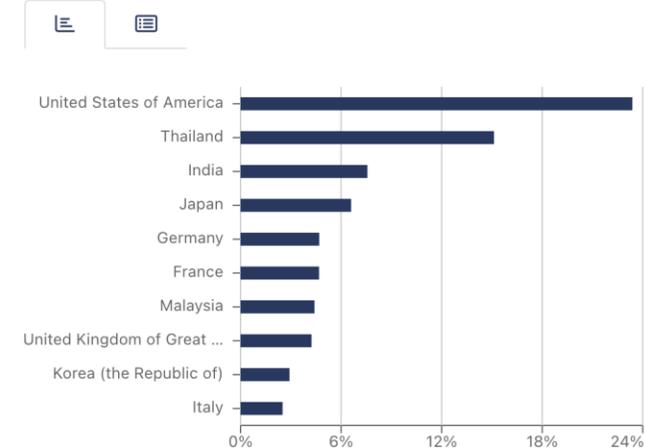
### Patient age



### Patient sex



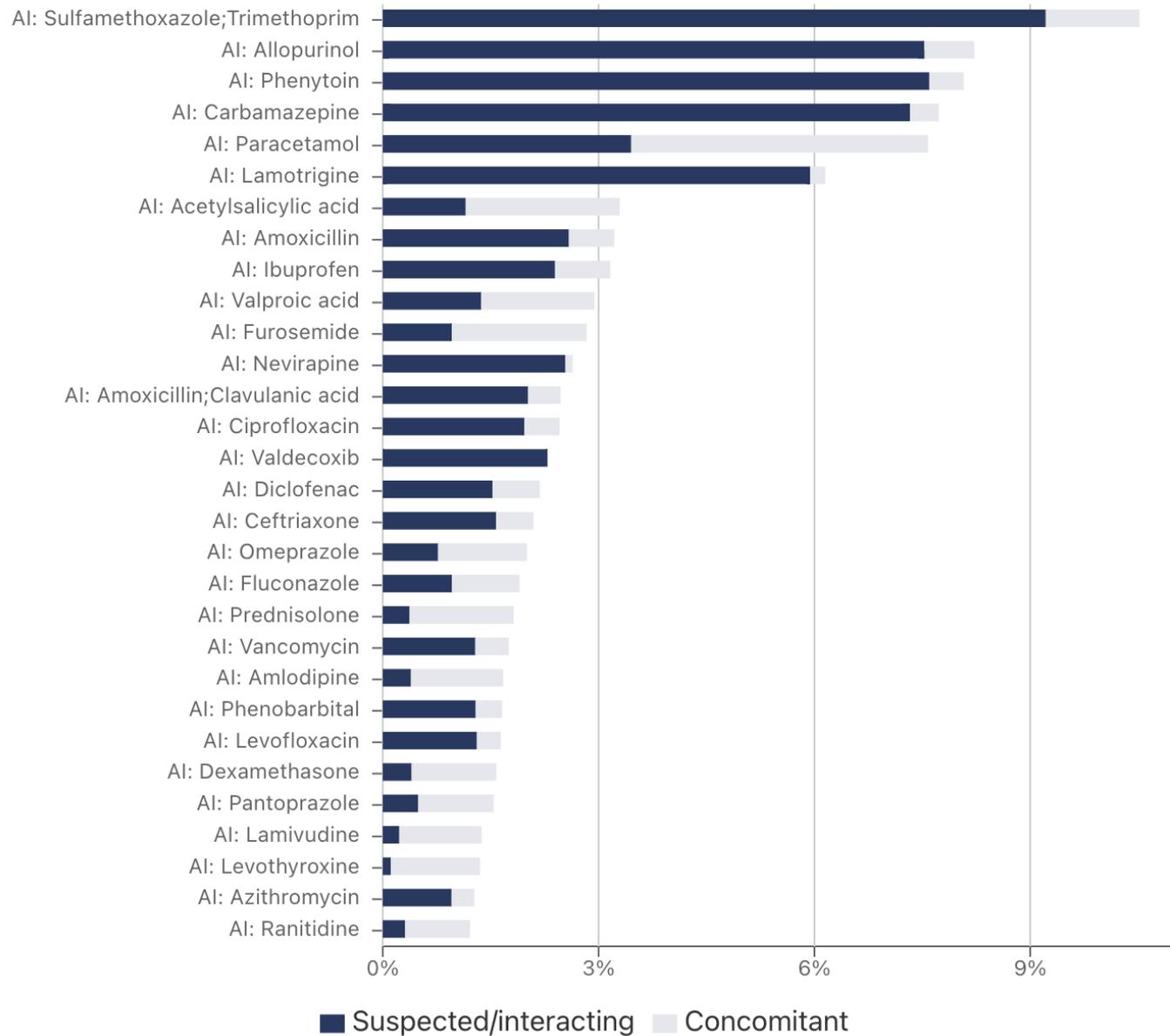
### Countries



Show more

## Sd de Stevens-Johnson et Nécrolyse épidermique Toxique (N = 62093)

### Reported active ingredients (WHODrug)



# Sd de Stevens-Johnson et Nécrolyse épidermique Toxique/allopurinol (N = 4676) Analyse de disproportionnalité

## Filter-based disproportionality values

Calculated based on the current Drug and Reaction filter settings

	N <sub>observed</sub>	N <sub>expected</sub>	N <sub>drug</sub>	N <sub>reaction</sub>	IC <sub>025</sub>	IC	PRR <sub>025</sub>	PRR	ROR <sub>025</sub>	ROR
>	4 676	75	41 267	62 115	5.9	5.9	65.1	67.0	73.1	75.4

Columns ▾

Active ingredients

Active ingredient variants ⓘ

Active ingredient - S/I	Reaction (PT)	N <sub>observed</sub>	N <sub>expected</sub>	N <sub>drug</sub>	N <sub>reaction</sub>	IC <sub>025</sub>	IC	PRR <sub>025</sub>	PRR	ROR <sub>025</sub>	ROR	Latest report	N <sub>country</sub>	N <sub>singlesusp</sub>	N <sub>dehall</sub>	N <sub>rechall</sub>	N <sub>serious</sub>	N <sub>fatal</sub>
> Allopurinol	Nécrolyse épidermique toxique	1 575	21	41 267	17 542	6.1	6.2	77.2	81.2	80.0	84.4	21/03/2023	57	1 011	397	12	1 001	454
> Allopurinol	Syndrome de Stevens-Johnson	3 376	57	41 267	47 109	5.8	5.9	61.4	63.5	66.6	69.1	29/03/2023	65	2 465	1 567	37	1 576	324
> Allopurinol	Syndrome de chevauchement Stevens-Johnson - nécrolyse épidermique toxique	7	0	41 267	283	1.9	3.2	9.9	20.9	9.9	20.9	22/10/2022	5	6	2	0	7	2



## Rôles du pharmacovigilant

**30 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)**

**Recueil de chaque cas individuel → imputabilité du médicament**

- Analyse chronologique

début des signes, évolution à l'arrêt des médicaments

- Analyse sémiologique (données cliniques, paracliniques)

→ Type de manifestations (diagnostic précis)

→ Elimination des diagnostics différentiels

- Analyse Bibliographique

**Enregistrement dans la base nationale de Pharmacovigilance (ANSM) → signaux potentiels, alertes de sécurité**

# Pourquoi déclarer à la Pharmacovigilance ?

## Intérêt individuel

### Interactions PV-cliniciens

- Demandes d'avis/expertises
- Réunions de service
- Réunions de concertation pluridisciplinaires
- Consultations bidisciplinaires\*

### ➔ Orientation Conduite à Tenir:

- Quels médicaments suspects ?
- Arrêt/Contre-indication
- Explorations allergologiques

## Intérêt collectif

### Santé Publique

### Signaux/Alertes

### Balance bénéfique/risque

- Précautions d'emploi
- Restriction d'utilisation  
*Ex: minocycline (DRESS)*
- Retrait du marché  
*Ex: tétrazépam (SJS/NET)*  
*ranélate de strontium-Protélos® (DRESS)*

## QUESTIONNAIRE "PATIENT"

→ Avez-vous une "allergie" connue à un médicament ?  Oui  Non  
Si oui, le(s)quel(s) ?  
.....

→ Pouvez-vous décrire les symptômes que vous avez présentés ?



Urticaire



Rougeurs



Macules et papules



Erosions muqueuses



Angioedème (ex. paupières, lèvres, langue)



Démangeaisons  Difficultés à parler/à avaler  
 Fièvre  Hypotension artérielle  
 Difficultés à respirer  Désaturation en oxygène

Autres (signes digestifs avec diarrhées, douleurs abdominales, etc.):  
.....  
.....

→ Quel a été le délai entre la dernière prise du médicament et la survenue des symptômes ?

< 2h  Entre 2h et 24h  
 Entre 1 et 7 jours  > 7 jours

→ Quel a été le délai depuis l'initiation du médicament ?  
.....

A suivre ●●●

●●● Suite

→ Combien de temps ont duré les manifestations supposées allergiques ? Quelques...

Minutes (<1h)  Heures (entre 1h et 24h)  
 Jours (≥24h)

→ Le médicament a-t-il été arrêté pour ces symptômes ?  Oui  Non

→ Avez-vous eu besoin de prendre des médicaments pour traiter les symptômes ?

Oui  Non

Si oui, le(s)quel(s) ?  
.....

→ Cet événement figure-t-il dans votre carnet de santé ou dossier médical ?

Oui  Non

→ Avez-vous consulté un médecin à ce sujet ?

Oui  Non

→ Avez-vous effectué des tests allergologiques ?

Oui  Non

→ Les symptômes sont-ils réapparus quand vous avez repris ce médicament (le cas échéant) ?

Oui  Non



### L' "allergie à l'iode" n'existe pas !

*Il s'agit d'un abus de langage à proscrire de nos discours et de nos dossiers médicaux.*

*En revanche, il existe de véritables allergies aux produits de contraste iodés (allergène non connu), dans lesquelles l'iode n'est pas l'allergène en cause. Il existe également des allergies aux poissons et aux crustacés, sans aucun rapport non plus avec l'iode (allergène=protéine musculaire ou carapace).*



### Et que penser de l'allergie aux pénicillines ?

*Seuls 10 % des patients étiquetés "allergiques à la pénicilline" le sont réellement ! Contre-indiquer à tort les bêtalactamines peut constituer une perte de chance !*

*Il est important de comprendre que les manifestations présentées lors de la prise de médicaments ne sont pas toutes allergiques et que cela conditionne la conduite à tenir (contre-indication ou non ?)*

Service de communication AP-HP, Sorbonne Université - Janvier 2020 - Réalisation CV, Labarthe

# Réactions "allergiques" médicamenteuses Comment mener l'enquête ?

## QUESTIONNAIRE + NOTE D'INFORMATION

Auteurs :

• Drs **Bénédicte Lebrun-Vignes** et **Kevin Bihan**  
(Centres Régionaux de Pharmacovigilance de la Pitié-Salpêtrière et de Saint-Antoine)

• Pr **Annick Barbaud**, Dr **Angèle Soria**, Dr **Emmanuelle Amsler**  
(Service de Dermatologie et Allergologie de l'hôpital Tenon)

COORDONNÉES :

Service de Dermatologie et Allergologie de l'hôpital Tenon

→ RdV par téléphone : 01 56 01 72 21

→ E-mails : annick.barbaud@aphp.fr  
angele.soria@aphp.fr  
emmanuelle.amsler@aphp.fr

Centre Régional de Pharmacovigilance de la Pitié-Salpêtrière

→ Téléphone : 01 42 16 16 79

→ E-mail : pharmaco.vigilance.psl@aphp.fr

Centre Régional de Pharmacovigilance de Saint-Antoine

→ Téléphone : 01 43 47 54 69

→ E-mail : pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr

AP-HP.SORBONNE UNIVERSITÉ

## NOTE D'INFORMATION : RÉACTION D' "HYPERSENSIBILITÉ" MÉDICAMENTEUSE ALLERGIQUE ET NON ALLERGIQUE

Le terme "d'hypersensibilité médicamenteuse" ne présage en rien du mécanisme en cause. Il regroupe les réactions cutanées et/ou systémiques qui se produisent lors de la prise d'un médicament (ou au décours), mais dont le mécanisme peut être immuno-allergique ou non. En fonction du délai de survenue de la réaction et des manifestations cliniques présentées, on distingue les réactions immédiates des réactions retardées :

RÉACTIONS IMMÉDIATES (< 2 h après la prise du médicament)		
	Réaction non allergique	Réaction allergique (anaphylactique)
<b>Mécanisme et médicaments en cause</b>	<p><b>Pharmacologique</b> (liée aux propriétés pharmacologiques du médicament)</p> <p>Par ex :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Histamino-libération par les mastocytes et des basophiles (produits de contraste iodés, vancomycine (<i>red man syndrome</i>), morphiniques, sels de platine, etc.)</li> <li>Accumulation de leucotriènes sous AINS</li> </ul> <p><b>Relargage de cytokines</b> sous anticorps monoclonaux (et CAR-T cell)</p>	<p><b>Médiation par IgE spécifiques</b> développés au cours d'une exposition antérieure (sensibilisation)</p> <p>Par ex :</p> <p>pénicillines, curares, mais aussi produits de contraste iodés, sels de platine... et parfois même corticoïdes !</p>
<b>Fréquence</b>	Fréquente	Rare *
<b>Tableau clinique</b>	Sensation de malaise ou de chaleur diffuse, éruption cutanée (flush, urticaire ou angioedème, prurit...), nausées, vomissements, douleurs abdominales...	Urticaire, prurit, angioedème notamment du visage et/ou des paupières, de la langue, de la gorge, nausées et vomissements, diarrhée, bronchospasme, malaise et dans les cas les plus graves <b>choc anaphylactique</b>
<b>Gravité</b>	Généralement non grave **	Potentiellement grave, pouvant conduire au décès
<b>Réintroduction</b>	En général possible <i>en l'absence de signes de gravité</i> (au cas par cas)	NON ***
<b>Efficacité d'une prémédication</b>	Oui en fonction des manifestations et du mécanisme suspecté (antihistaminiques, corticoïdes...)	NON

\* L'anaphylaxie ne concernerait que 10 % des patients ayant une réaction immédiate à un médicament

\*\* Certaines réactions peuvent cependant être graves voire fatales (ex : syndrome de relargage cytokinique)

\*\*\* Éviction définitive de la molécule et des médicaments chimiquement proches en l'absence de bilan allergologique

## RÉACTIONS RETARDÉES (> 2 h après la prise du médicament et jusqu'à + de 60 jours)

**Réactions allergiques** : la plupart sont dues à une réaction retardée, avec médiation par des lymphocytes dits "T spécifiques" du médicament.

→ **Signes** : éruption cutanée (érythème, exanthème maculo-papuleux, prurit...) ± signes de gravité : fièvre/adénopathies/manifestations systémiques (DRESS), pustules (Pustulose type PEAG), décollements/bulles cutanéomuqueux(ses) (Syndrome de Stevens-Johnson/Lyell)...

**Réactions non allergiques/toxiques** : certaines classes médicamenteuses peuvent être à l'origine de réactions cutanées retardées liées à leurs propriétés pharmacologiques (ex : chimiothérapies anticancéreuses avec le Syndrome mains-pieds, éruptions cutanées diverses sous anti-EGFR...)

### Cas particulier des réactions bradykiniques sous IEC :

Réaction non allergique mais pouvant mettre la vie en jeu en raison d'œdèmes asphyxiants (mécanisme pharmacologique par blocage de la dégradation de la bradykinine par l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Elles peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de l'IEC

→ **Contre-indication définitive des IEC**

## BILAN ALLERGOLOGIQUE : QUAND ET COMMENT ?

Généralement réalisé **4 à 6 semaines après la fin de la réaction**, mais 6 mois plus tard en cas de DRESS.

Le bilan comprend :

- un **interrogatoire** minutieux afin de bien préciser le type de réaction, les signes cliniques, les délais de la réaction, les autres médicaments pris avant la réaction, les antécédents allergiques,
- des **tests cutanés** (prick tests et test intradermiques à lecture immédiate en cas d'anaphylaxie ou patch tests complétés en fonction du tableau clinique par des prick tests et des tests intradermiques à lecture retardée pour l'allergie retardée), complétés par des tests biologiques, dans le cadre de la recherche de réactions particulières.
- Un test de **réintroduction** peut être réalisé en cas de négativité des tests, en l'absence de réaction sévère et en fonction de la nécessité de réadministration des molécules en cause.

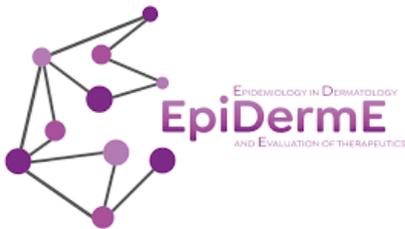
→ **Si l'allergie à un médicament est confirmée**, une éviction de la molécule et des molécules apparentées (le plus souvent de la même classe pharmacologique) est instaurée et une carte d'allergie est remise au patient.





## Travaux de recherche collaboratifs (pharmacovigilants-dermatologues-allergologues)

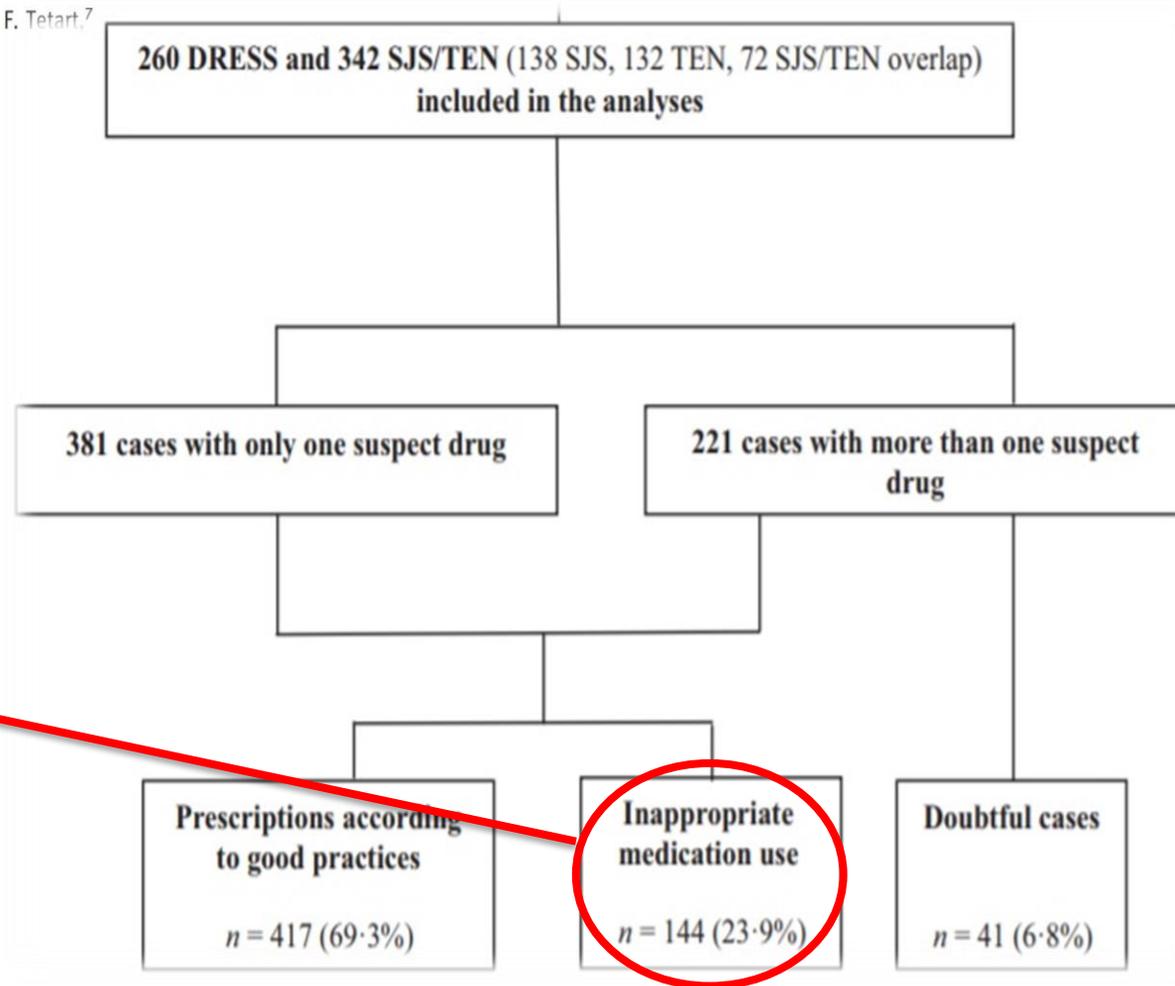
- Groupe toxidermie de la SFD (FISARD)
- Centre de Référence des dermatoses bulleuses toxiques
- Epidemiology in dermatology and evaluation of therapeutics (EpiDermE) - EA 7379



# Severe cutaneous adverse reactions due to inappropriate medication use\*

G. Chaby<sup>1,2</sup>, L. Valeyrie-Allanore,<sup>3</sup> T.A. Duong,<sup>3</sup> B. Lebrun-Vignes<sup>1,4</sup>, B. Milpied,<sup>5</sup> B. Sassolas,<sup>6</sup> F. Tetart,<sup>7</sup> P. Wolkenstein,<sup>1,3</sup> O. Chosidow<sup>1,3,8</sup> and L. Fardet<sup>1,3</sup>

British Journal of Dermatology (2018) 179, pp329–336



Allopurinol  
Cotrimoxazole

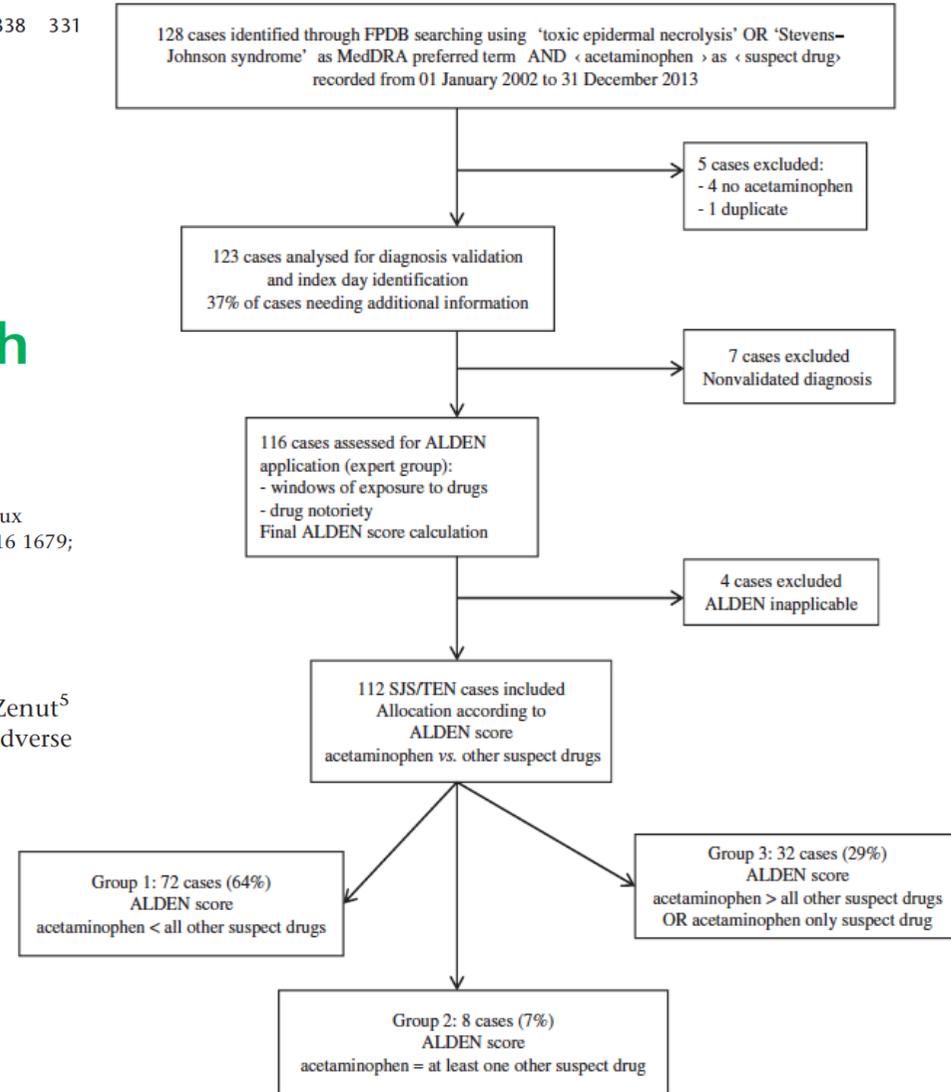
## THERAPEUTICS

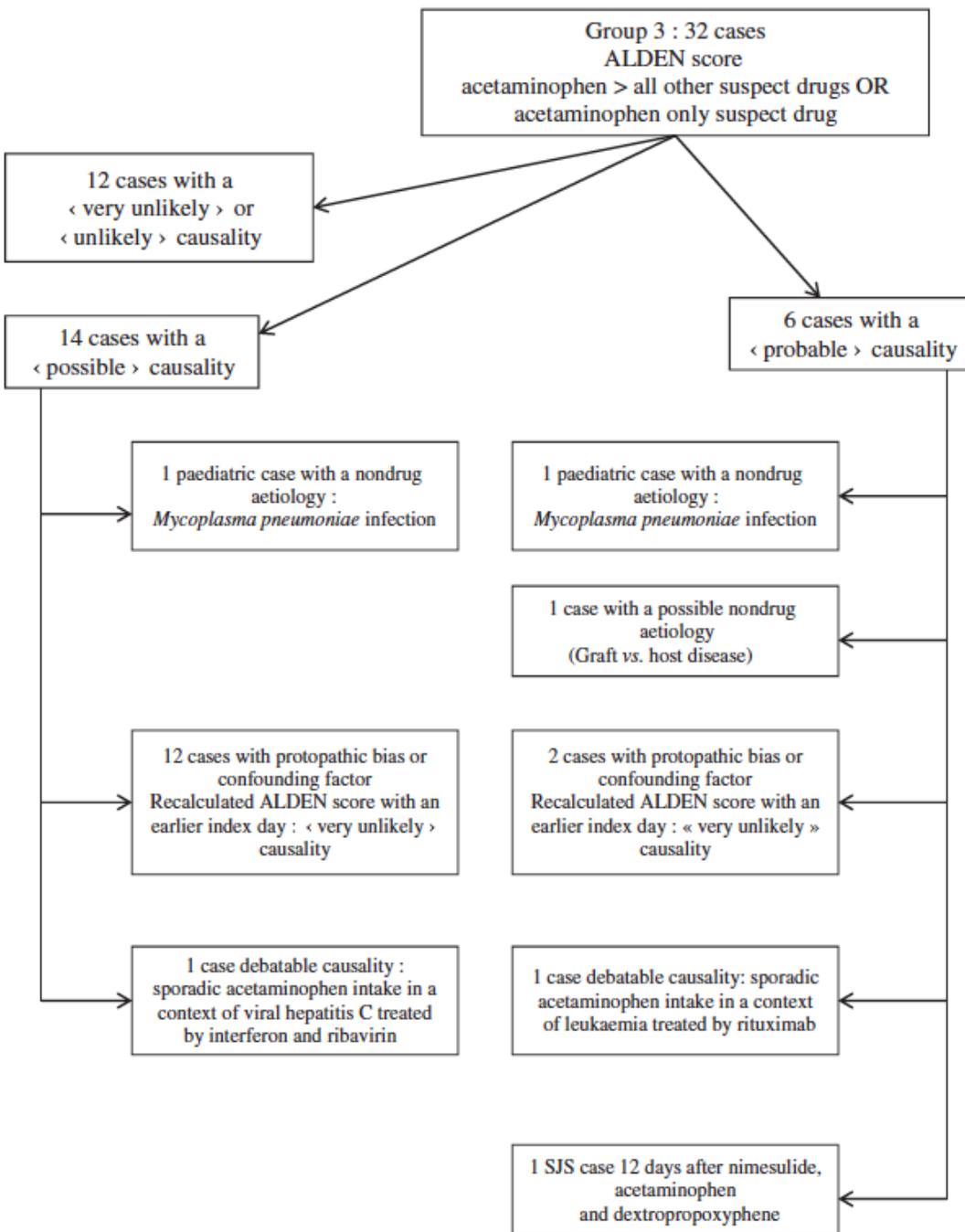
# Is acetaminophen associated with a risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis? Analysis of the French Pharmacovigilance Database

**Correspondence** Dr Bénédicte Lebrun-Vignes MD, Centre Régional de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, AP-HP, 47–83, Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. Tel.: +33 14 216 1679; Fax: +33 14 216 1688; E-mail: benedicte.lebrun-vignes@aphp.fr

Received 25 May 2017; Accepted 20 September 2017

Bénédicte Lebrun-Vignes<sup>1</sup> , Claire Guy<sup>2</sup>, Marie-Josèphe Jean-Pastor<sup>3</sup>, Valérie Gras-Champel<sup>4</sup>, Marie Zenut<sup>5</sup> and The French Network of Regional Centres of Pharmacovigilance and the French Investigators for Adverse Skin Reactions to Drugs





In conclusion, our analysis of the French pharmacovigilance data using the ALDEN algorithm found no obvious SJS/TEN risk related to acetaminophen use in France. As such, the FDA alert was not confirmed in this large French series.

## Conclusions/Messages

### ***Hypersensibilité médicamenteuse***

- Part importante de la iatrogénèse médicamenteuse et donc de l'activité de pharmacovigilance
  - Concerne une proportion non négligeable de la population
  - Peu et/ou mal explorée
- Orienter vers l'allergologue (spécialisé) pour explorations s'il s'agit d'un médicament indispensable ou sans alternative

### ***Intérêt de la Pharmacovigilance***

- Signaler toute suspicion d'allergie/hypersensibilité médicamenteuse au centre régional de pharmacovigilance (buts individuel et populationnel)