

ANNEE: 2013

THESE N°:215

**SYNDROME DE LYELL AVEC CHOC CARDIOGENIQUE
FATAL SUITE A UN SURDOSAGE
À LA SALAZOSULFAPYRIDINE
À PROPOS D'UN CAS
AVEC REVUE DE LA LITTERATURE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

M^{lle}. HOUSSAM NAJWA

Née le 01 Mai 1987 à RABAT

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Salazopyrine/ Sulfasalazine- Intoxication- Syndrome de Lyell –
Choc cardiogénique.

JURY

Mr. S. SIAH

Professeur d'Anesthésie- Réanimation

PRESIDENT

Mr. A. BAITE

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

RAPPORTEUR

Mr. K.ABOUELALAA

Professeur Agrégé en Anesthésie- Réanimation

JUGES

Mr.A.Dami

Professeur Agrégé en Biochimie

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنتَ العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا
وشفاء من كل داء و سقم





17 JUIN 2013

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-physiologie

- | | | |
|-----|-------------------------------|----------------|
| 11. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 12. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. | Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|-------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. | Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|--------------------------------|-------------------------|
| 39. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |

- | | | |
|-----|--------------------------------|--------------------------|
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. | Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 48. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 49. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | | |
|-----|--------------------------------------|--|
| 50. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 51. | Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 52. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 53. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 54. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 55. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 56. | Pr. BENSOU DA Yahia | Pharmacie galénique |
| 57. | Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 58. | Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 59. | Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 60. | Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 61. | Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 62. | Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 63. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 64. | Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 65. | Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 66. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 67. | Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

- | | | |
|-----|-------------------------------------|-------------------------|
| 68. | Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 69. | Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |
| 70. | Pr. BENSOU DA Adil | Anesthésie Réanimation |
| 71. | Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 72. | Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 73. | Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 74. | Pr. DAOUDI Rajae | Ophtalmologie |
| 75. | Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 76. | Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 77. | Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 78. | Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 79. | Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 80. | Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 81. | Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 82. | Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 83. | Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

84.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
85.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
86.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
87.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
88.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
94.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96.	Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102.	Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103.	Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104.	Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105.	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106.	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107.	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108.	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109.	Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110.	Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111.	Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112.	Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113.	Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114.	Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115.	Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116.	Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117.	Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118.	Pr. CHERKAOUI LallaOuafae	Ophtalmologie
119.	Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120.	Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121.	Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122.	Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique

123. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane

Réanimation Médicale

125. Pr. AMRAOUI Mohamed

Chirurgie Générale

126. Pr. BAIDADA Abdelaziz

Gynécologie Obstétrique

127. Pr. BARGACH Samir

Gynécologie Obstétrique

128. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*

Urologie

129. Pr. BENZAOUZ Mustapha

Gastro-Entérologie

130. Pr. CHAARI Jilali*

Médecine Interne

131. Pr. DIMOU M'barek*

Anesthésie Réanimation

132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*

Anesthésie Réanimation

133. Pr. EL MESNAOUI Abbas

Chirurgie Générale

134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Oto-Rhino-Laryngologie

135. Pr. FERHATI Driss

Gynécologie Obstétrique

136. Pr. HASSOUNI Fadil

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

137. Pr. HDA Abdelhamid*

Cardiologie

138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Urologie

139. Pr. IBRAHIMY Wafaa

Ophthalmologie

140. Pr. MANSOURI Aziz

Radiothérapie

141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Ophthalmologie

142. Pr. SEFIANI Abdelaziz

Génétique

143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*

Radiologie

145. Pr. BELKACEM Rachid

Chirurgie Pédiatrie

146. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim

Ophthalmologie

147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Chirurgie Générale

148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*

Parasitologie

149. Pr. GAOUZI Ahmed

Pédiatrie

150. Pr. MAHFOUDI M'barek*

Radiologie

151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Chirurgie Générale

152. Pr. MOHAMMADI Mohamed

Médecine Interne

153. Pr. MOULINE Soumaya

Pneumo-phtisiologie

154. Pr. OUADGHIRI Mohamed

Traumatologie-Orthopédie

155. Pr. OUZEDDOUN Naima

Néphrologie

156. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Gynécologie-Obstétrique

158. Pr. BEN AMAR Abdesselem

Chirurgie Générale

159. Pr. BEN SLIMANE Lounis

Urologie

160. Pr. BIROUK Nazha

Neurologie

161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumoptisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-ptisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-ptisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale

199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
205. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
209. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
210. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
212. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
214. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
215. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
216. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
219. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
221. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
223. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
225. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
226. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
230. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
231. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
232. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
233. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
235. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
236. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
237. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
238. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie

239.	Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
240.	Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
241.	Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
242.	Pr. CHAT Latifa	Radiologie
243.	Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
244.	Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245.	Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
246.	Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247.	Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248.	Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249.	Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
250.	Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251.	Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252.	Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253.	Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254.	Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255.	Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256.	Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257.	Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258.	Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259.	Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260.	Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261.	Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262.	Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263.	Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264.	Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265.	Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
266.	Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267.	Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268.	Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269.	Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270.	Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271.	Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272.	Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273.	Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274.	Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275.	Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276.	Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277.	Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278.	Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279.	Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280.	Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique

281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
288. Pr. IKEN Ali	Urologie
289. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
291. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
292. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
293. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
297. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
298. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
299. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
301. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
302. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
303. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
304. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
306. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
308. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
309. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
311. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
312. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
313. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
314. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
315. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
316. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
319. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
320. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie

321. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
322. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
323. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
325. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
326. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
327. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
328. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
329. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
330. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

331. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
334. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
335. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
336. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
337. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
338. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
339. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
340. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
341. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
343. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
347. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
348. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
349. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
350. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
352. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
353. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
354. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
355. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
358. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie

402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 404. Pr. BENCHEIKH Razika
 405 Pr. BIYI Abdelhamid*
 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *

Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire

468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
450. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
451. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
452. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo ptisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo ptisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
485. Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes		Anatomie
487. Pr. AZENDOUR Hicham *		Anesthésie Réanimation
488. Pr. BELYAMANI Lahcen	*	Anesthésie Réanimation
489. Pr. BOUHSAIN Sanae *		Biochimie
490. Pr. OUKERRAJ Latifa		Cardiologie
491. Pr. LAMSAOURI Jamal *		Chimie Thérapeutique
492. Pr. MARMADE Lahcen		Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim	*	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *		Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *		Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar		Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal		Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *		Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *		Dermatologie
500. Pr. KABBAJ Nawal		Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid		Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *		Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *		Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal	*	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali	*	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *		Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha		Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*		Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*		Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali	*	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia		Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *		Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya		Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik		Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem		Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *		Pneumo-physiologie
517. Pr. BASSOU Driss *		Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik		Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade		Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *		Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra		Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *		Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *		Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*		Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram		Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam		Anesthésie Réanimation

527 Pr. ALILOU Mustapha
 528. Pr. KANOUNI Lamy
 529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 530. Pr. DARBI Abdellatif*
 531. Pr. EL HAFIDI Naima
 532. Pr. MALIH Mohamed*
 533. Pr. BOUSSIF Mohamed*
 534. Pr. EL MAZOUZ Samir
 535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 536. Pr. EL SAYEGH Hachem
 537. Pr. MOUJAHID Mountassir*
 538. Pr. BOUAITY Brahim*
 539. Pr. LEZREK Mounir
 540. Pr. NAZIH Mouna*
 541. Pr. LAMALMI Najat
 542. Pr. ZOUAIDIA Fouad
 543. Pr. BELAGUID Abdelaziz
 544. Pr. DAMI Abdellah*
 545. Pr. CHADLI Mariama*

Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérospatiale
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

Mai 2012

546. Pr. Abdelouahed AMRANI
 547. Pr. ABOUELALAA Khalil*
 548. Pr. Ahmed JAHID
 549. Pr. BELAIZI Mohamed*
 550. Pr. BENCHEBBA Drissi*
 551. Pr. DRISSI Mohamed*
 552. Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 553. Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 554. Pr. MEHSSANI Jamal*
 555. Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
 556. Pr. Mounir ER-RAJI
 557. Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Pédiatrique
 Cardiologie

** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 3. Pr. ALAOUI KATIM
 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 5. Pr. ANSAR M'hammed

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique

6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique


الحمد لله

Louange A Dieu Le Clément, le Tout
Miséricordieux

« Gloire à Toi ! Nous n'avons de savoir que ce
que tu nous as appris. Certes c'est Toi
l'Omniscient, le Sage » : Sourate 2, Verset 32
(Saint Coran).

J'aimerais, avant tout propos, exprimer ma
reconnaissance à l'Eternel mon Dieu, Le Tout
Puissant, pour ce que je suis car aucune vraie
réussite n'est possible sans Lui. Qu'il me soit
permis ici de Lui rendre témoignage pour les
merveilles qu'il ne cesse d'accomplir dans ma
vie, sa miséricorde et ses grâces qu'IL ne cesse
de me prodiguer .

Louange et Gloire à Dieu, le Tout Puissant, qui
nous a permis de mener à bien ce modeste
travail.

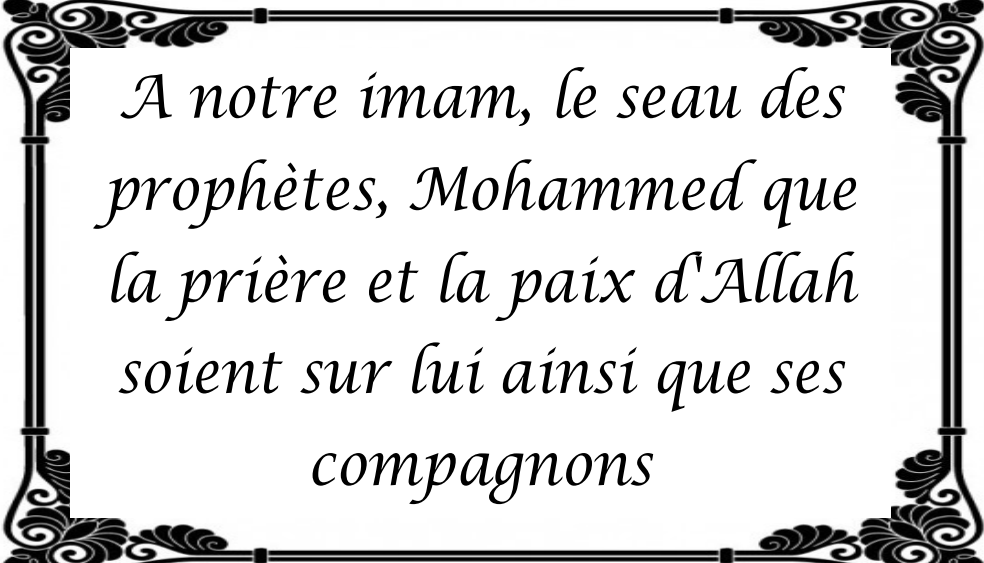


*Toutes les lettres ne sauraient trouver les
mots qu'il faut ...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la
gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse à ...



A notre imam, le seau des prophètes, Mohammed que la prière et la paix d'Allah soient sur lui ainsi que ses compagnons



A Ma très chère Mère
ELHARRAT FATIMA

Si tu doutais encore, sache que tu fais partie des meilleures mamans de ce monde. Toute ta vie aura été un combat pour le bien être de tes enfants. Tu as été particulièrement au centre de ma vie, une vie à laquelle tu as donné un sens, celui dont tu as toujours rêvé. Je sais que pour toi, ce travail ne signifie pas la fin de mes études. Merci déjà pour ce parcours.

Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie...

A Mon Cher Père

HOUSSAM AHMED

Tu nous as toujours appris que la vie n'était pas facile. Tu n'as jamais cessé de nous rappeler que le seul vrai héritage que tu peux nous laisser c'est notre instruction. Ce travail est le fruit de la rigueur que tu as toujours manifestée, une rigueur qui diminuait chaque fois que nous t'apportions un bon résultat académique.

Je te serai cher père reconnaissante toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour. J'espère être la fille que tu as voulu que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A Mon Cher Frère

MOHAMED AMINE HOUSSAM

Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait preuve le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.

Qu'il soit le témoignage de mon affection et la récompense de tes sacrifices.

Tu as toujours été pour moi l'ami, le frère et le confident sur qui je peux compter.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès

A ma Très Chère-Grande Mère

ZIANI AICHA

Nulle dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et l'affection que j'ai pour toi. Tu m'as comblé d'amour et d'affection.

Tes prières et vos encouragements tout au long de mes études ont été pour moi d'un grand soutien.

Que Dieu te garde pour moi et te protège.

A mes tantes

ELHARRATHADDA, SAADIA

et

HOUSSAM FATIMA

*Pour le soutien et le dévouement dont vous m'avez fait preuve
le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.*

*Un grand merci pour votre présence et vos précieuses grandes
attentions.*

A tous mes amis sans exception et surtout:

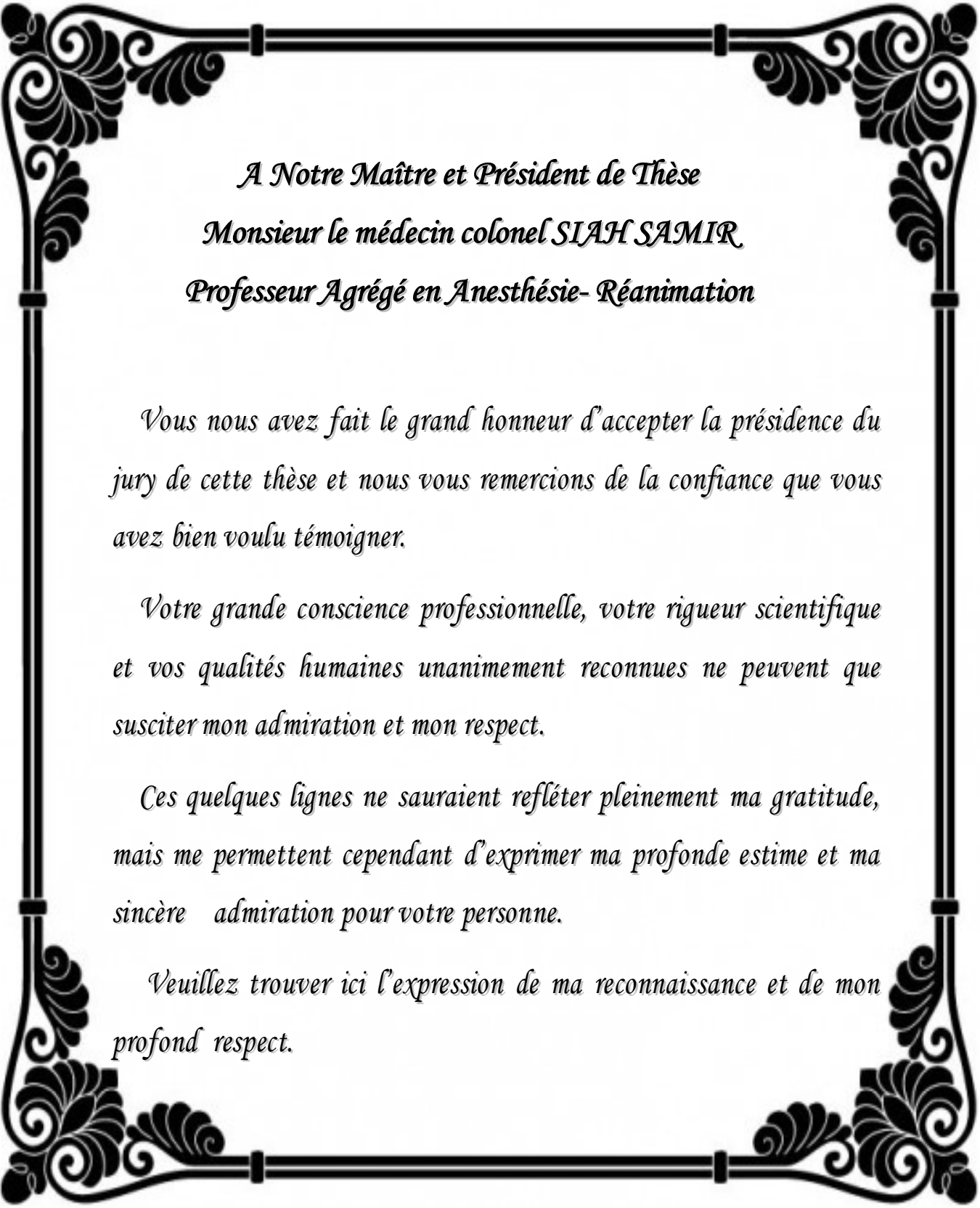
Siham, Ilham, Asmaa, Hajar, chaymae, Khawla, Hinds,

Narjis, Fatima, Hanaa, Nabil, Zoulati,...

*En souvenir des moments agréables passés ensemble,
veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre
affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux
de succès, de bonheur et de bonne santé.*



REMERCIEMENT



*A Notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le médecin colonel SIAH SAMIR,
Professeur Agrégé en Anesthésie- Réanimation*

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.

Votre grande conscience professionnelle, votre rigueur scientifique et vos qualités humaines unanimement reconnues ne peuvent que susciter mon admiration et mon respect.

Ces quelques lignes ne sauraient refléter pleinement ma gratitude, mais me permettent cependant d'exprimer ma profonde estime et ma sincère admiration pour votre personne.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur le médecin colonel

BAITE ABDELOUHEB

Professeur Agrégé en Anesthésie- Réanimation

Nous sommes reconnaissants pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail. Plus qu'un honneur, ça été pour nous un plaisir de vous côtoyer. Votre immense savoir multidisciplinaire nous impose beaucoup de respect et une profonde admiration au vu de vos qualités humaines. Merci pour toutes les entrevues chaleureuses, merci pour toutes vos critiques, merci pour votre disponibilité.

Puisse vos distinctions scientifiques nous servir de modèle et que ce travail puisse être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.



A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur le médecin colonel

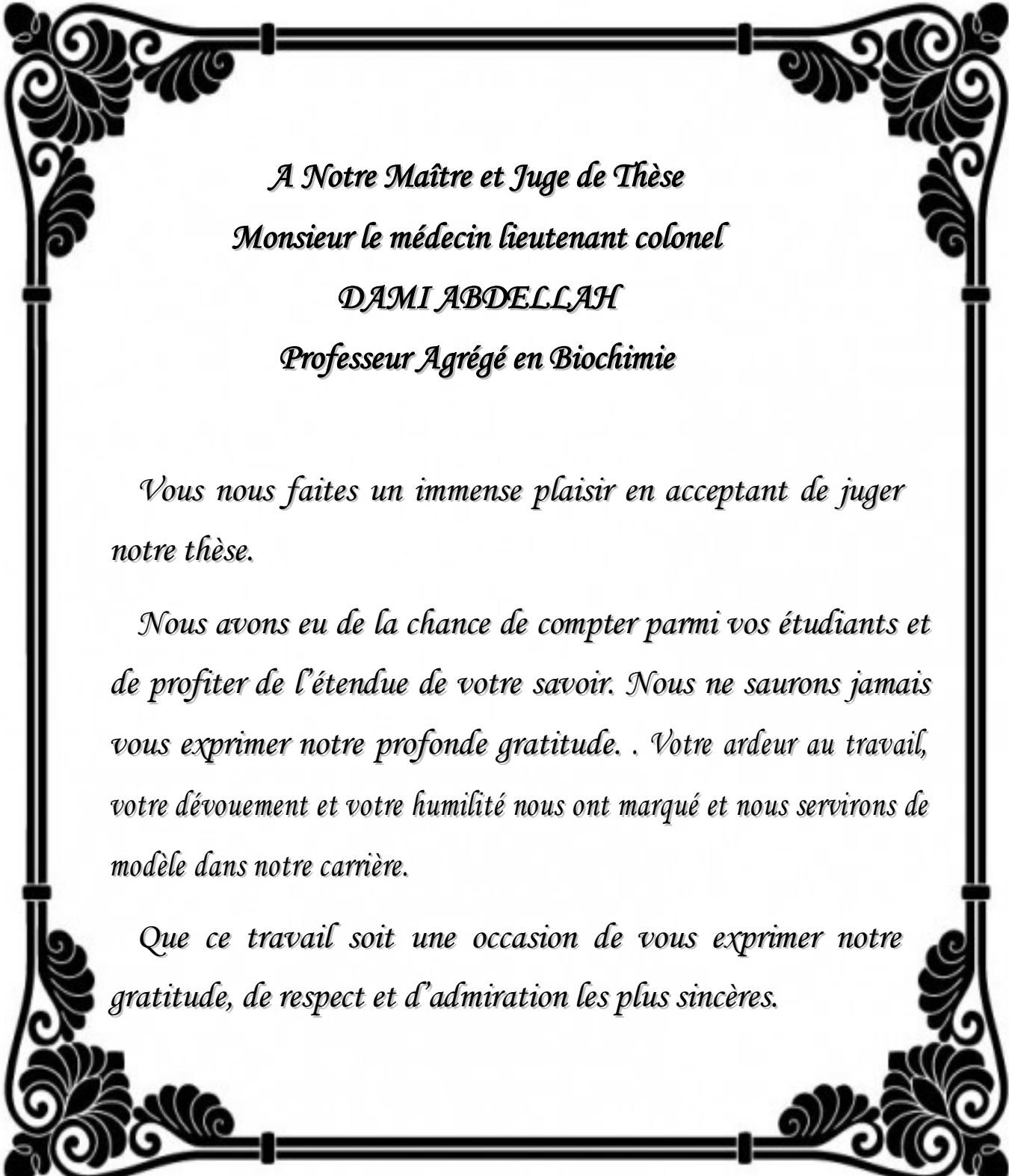
ABOUELALAA KHALIL

Professeur Agrégé en Anesthésie- Réanimation

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.



*A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le médecin lieutenant colonel
DAMI ABDELLEAH
Professeur Agrégé en Biochimie*

*Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger
notre thèse.*

*Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et
de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais
vous exprimer notre profonde gratitude. . Votre ardeur au travail,
votre dévouement et votre humilité nous ont marqué et nous servirons de
modèle dans notre carrière.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre
gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.*



Liste des abréviations



5 ASA : acide 5 aminosalicylique
AINS : les anti inflammatoires non stéroïdiens
ATC : Anatomique, thérapeutique et chimique
°C : Celsius
DRESS : Drug rash with eosinophilia and systemic syndrom
ESM : Effet stabilisant de membrane
HGPRT : Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase
IFD: Immunofluorescence Directe
IV : Intraveineux (se)
Kg : Killogramme.
LD 50 : Dose Létale 50
mcg : microgramme
ml : millilitre
mm Hg : millimètre de mercure
NET : nécrolyse épidermique toxique
O2 : Oxygène
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
SASP : sulfasalzine/salazopyrine
SP : sulfapyridine
SSJ : syndrome de Stevens Johnson
SSSS : Staphylococcal Scalled Skin Syndrom
US FDA: United States Food and Drug Administration
UV : ultraviolet
VIH : Virus d'Immunodéficience Humain



Sommaire



INTRODUCTION	1
CAS CLINIQUE	4
DISCUSSION	8
I. HISTORIQUE :	9
II. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE:	10
III. RAPPEL SUR LA SALAZOPYRINE:	12
A- PROPRIETES CHIMIQUES	12
B- PHARMACOLOGIE.....	14
1. Régime	14
2. Classement ATC.....	14
3. Dénomination Commune Internationale	14
4. Autres appellations	14
5. Présentations :	14
6. Compositions :	15
7. Mécanismes d'action :	15
8. Posologie et mode d'administration	17
9. Indications	20
10. Contre-indications	22
11. Interactions médicamenteuses	23
C- PHARMACOCINETIQUE	25
1. Absorption et métabolisme	25
2. Distribution	26
3. Elimination.....	26
4. Demi-Vie	28
5. Particularités	28

D-	ETUDE TOXICOLOGIQUE :	31
1)	Toxicité hématologique :	32
a)	cytopénie :	32
b)	Leucopénie et agranulocytose :	33
c)	Hyperéosinophilie	33
d)	La lignée rouge et hémoglobine :	33
2)	Manifestations dermatologiques et immunitaires:	34
3)	Manifestations cardiaques:	36
a)	la péricardite	36
b)	la myocardite	37
4)	Manifestations digestives et pancréatiques :	37
5)	Manifestations hépatiques :	38
6)	Manifestations pleuropulmonaires :	39
7)	Manifestations rénales :	40
8)	Manifestations neurologiques	42
9)	Hypofertilité masculine :	42
10)	Manifestations tératogènes cancérigènes et mutagènes:	43
IV.	L'HISTOIRE DU SYNDROME DE LYELL OU LA NECROLYSE EPIDERMIQUE TOXIQUE (NET) ET LA SALAZOPYRINE:	46
A-	DEFINITION :	47
B-	EPIDEMIOLOGIE :	47
C-	LES FACTEURS DE RISQUES ET ASSOCIATIONS:	48
D-	LA PHYSIOPATHOLOGIE :	49
E-	LES ETIOLOGIES:	51
F-	LA CLINIQUE	52
G-	L'HISTOLOGIE :	63
H-	LES COMPLICATIONS ET L'EVOLUTION :	65

I-	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	67
1)	Épidermolyse staphylococcique :	67
2)	Le Toxic shock syndrome (TSS) :	68
3)	Autres accidents médicamenteux cutanés :	68
4)	Le DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms):	69
5)	Brûlures et bulles chez les patients comateux :	69
6)	Autres diagnostics différentiels :	70
J-	LE PRONOSTIC :	70
V.	L'HISTOIRE DU CHOC CARDIOGENIQUE ET LA SALAZOPYRINE :	73
A-	EPIDEMIOLOGIE :	73
B-	DEFINITION :	73
C-	CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE :	74
1)	Baisse de la contractilité myocardique :	74
2)	Bradycardie ou tachycardie extrême :	74
3)	Anomalie de l'écoulement sanguin intracardiaque :	74
4)	Dysfonction ventriculaire droite :	75
D-	EXAMENS COMPLEMENTAIRES :	76
E-	CHOC CARDIOGENIQUE TOXIQUE REFRACTAIRE :	79
1)	Physiopathologie :	79
2)	Myocardite et salazopyrine :	80
VI.	DIAGNOSTIC :	83
A-	L'INTERROGATOIRE :	83
B-	LES SIGNES CLINIQUES :	85
C-	LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :	87
1)	Bilans biologiques et gazométries :	88
2)	L'électrocardiogramme :	89

3) Bilans Toxicologiques :	90
D- L'EVOLUTION	90
E- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	91
F- SYNTHÈSE :	92
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LA SALAZOPYRINE	94
A- PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE :	94
B- TRAITEMENT EVACUATEUR-EPURATEUR:	97
1)-Traitement évacuateur :	97
1-1 les vomissements provoqués et le lavage gastrique :	97
1-2 Charbon activé	97
2)-Traitement épurateur :	98
2-1 Elimination rénale :	98
2-2 Réhydratation :	98
2-3 Epuration extra rénale :	99
3)- Antidotique :	99
4)- Les réactions d'hypersensibilité :	99
5)-La Désensibilisation.....	99
VIII. PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE LYELL :	100
1) Mesures d'urgence	100
2) Traitement des séquelles :	104
IX. PRISE EN CHARGE DU CHOC CARDIOGENIQUE	105
X. PREVENTION :	110
A- PREVENTION PRIMAIRE :	110
B- LA PREVENTION SECONDAIRE	112
C- LA PREVENTION TERTIAIRE	113

RESUMES	117
ANNEXES.....	121
BIBLIOGRAPHIE.....	125



INTRODUCTION



La SALAZOPYRINE (sulfasalazine) a été synthétisée en 1942 pour combiner deux agents un antibiotique la sulfapyridine (SP) et un anti inflammatoire l'acide 5 aminosalicylique (5-ASA) [1]

Et depuis elle fait partie de l'arsenal thérapeutique utilisé dans certaines maladies rhumatologiques telles que la polyarthrite rhumatoïde ou dans certains cas de spondylarthropathies [2]. De même elle tient une place importante dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales.

Il a été proposé que l'acide 5 aminosalicylique était la moitié active dans les maladies inflammatoires de l'intestin alors que la salazopyrine et la sulfapyridine dans les maladies rhumatismales. [3]

La dose moyenne qu'un adulte peut prendre est habituellement entre 2g/jour mais peut augmenter jusqu'à 6g/jour selon les indications. [4]

Cette molécule est incriminée dans la survenue de nombreux effets secondaires attribués le plus souvent à la moitié sulfapyridine et dont la majorité apparaît à une dose supérieure de 4g/jour.

Bien que l'amélioration clinique est en corrélation avec des concentrations sériques totales de la sulfasalazine supérieures à 20 mcg / ml, la toxicité est souvent au-dessus des concentrations sériques totales supérieures à 50 mcg / ml [5,6] et il a été suggéré que la toxicité est en rapport avec la Sulfasalazine libre dans le sang alors que la LD 50 rapportée chez les rats dépassait 12g/kg [7].

En premier lieu, il a été décrit des effets toxiques, dose dépendants, le plus souvent mineurs à type de troubles digestifs, de céphalées, voire survenue d'une anémie hémolytique.

En revanche, les effets secondaires graves à type de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse comme une éruption cutanée, des anomalies hématologiques et des atteintes viscérales sont beaucoup moins fréquents [8].

Alors que les intoxications aiguës par ce médicament comprenant une acidose, un ictère, une méthémoglobulinémie et une agranulocytose et d'autres symptômes restent très rares. [9]

La prise en charge d'une ingestion massive à la sulfasalazine consiste en une décontamination gastro-intestinale avec du charbon actif [10]. En raison du risque de lithiase et les dommages possibles sur les tubules rénaux, une bonne hydratation et une alcalinisation d'urine pour augmenter l'excrétion devraient être entreprises sauf si elles sont contre-indiquées. Le cathétérisme des uretères peut être nécessaire s'il se produit un blocage complet par des cristaux [11]. Si survenue des réactions d'hypersensibilité ou hématologique, le médicament devrait être arrêté complètement.

Il n'existe aucun traitement antidote à la sulfasalazine.

Nous rapportons un cas d'intoxication à la SALAZOPYRINE dans sa forme grave associant un syndrome de Lyell avec un choc cardiogénique fatal colligé au service de réanimation à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V à Rabat.

L'objectif de ce travail est de :

- ✓ Montrer que la gravité de l'intoxication à la SALAZOPYRINE n'est pas toujours liée à la quantité de la dose ingérée.

En associant les données de notre observation avec celles de la littérature.



CAS CLINIQUE



Il s'agit d'une patiente âgée de 18 ans, sans antécédents pathologiques particuliers qui présente depuis une semaine des polyarthralgies isolées traitées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens associés à du paracétamol mais sans succès.

Devant la persistance de la symptomatologie la patiente a consulté un spécialiste où l'on a suspecté chez elle une polyarthrite rhumatoïde pour laquelle on a prescrit la SALAZOPYRINE à raison de 2 comprimés de 500mg deux fois par jour (2g/j).

48 heures après le début du traitement et devant la persistance de la douleur et le tableau d'agitation la patiente a décidé de majorer la dose sans avis médical préalable en prenant une automédication à raison de 4 comprimés de 500mg 6 fois par jour (12g/j) pendant 4 jours. Au 5ème jour la patiente était admise dans un tableau de douleurs abdominales avec un score de Glasgow à 8/15 qui s'est dégradé rapidement vers le coma et une éruption cutanée très algique à type d'érythème scarlatiniforme très douloureux au contact, siégeant au niveau du visage, du tronc et des 4 membres laissant un épiderme se décollant facilement.

- L'examen buccal a montré des ulcérations gingivales et linguales.
- L'examen ophtalmologique a trouvé des yeux rouges avec apparition de fausses membranes conjonctivales.

Le tout évoluant dans un contexte fébrile.

- La patiente était polypnéique avec tirage sus sternal, la saturation pulsée en O₂ sous masque à haute concentration était à 80%, la tension artérielle de 80/40 mmHg, et une Fréquence cardiaque : 160 cycle /min.

Nous avons conclu à un Syndrome de Lyell avec état de choc suite à une probable intoxication médicamenteuse par la SALAZOPYRINE.

-Le bilan biologique initial a montré une pancytopénie sans signes de syndrome hémorragiques puis une légère hyperéosinophilie.

-L'électrocardiogramme a montré des troubles de repolarisation en latéral gauche avec une onde Q profonde en D III, et en aVF.

-Les mesures initiales hémodynamiques après pose d'un cathéter de SWAN GANZ objectivaient une pression capillaire pulmonaire très élevée, un index cardiaque très effondré qui a justifié l'introduction de la Dobutamine, les gazométries itératives montraient une acidose métabolique profonde.

Les prélèvements toxicologiques faits à l'étranger montraient un taux très élevé au niveau urinaire et sanguin de métabolites de SALAZOPYRINE évoquant probablement un surdosage.

En pratique :

La patiente a été intubée, ventilée, sédaturée, et sous dose très élevée de Dobutamine, l'état hémodynamique est resté précaire, et l'évolution à court terme était marquée par la survenue d'une défaillance multiviscérale réfractaire entraînant le décès de la patiente.

En conclusion :

Il s'agissait très probablement d'un surdosage à la SALAZOPYRINE compliqué d'un Syndrome de Lyell avec choc cardiogénique fatal.



DISCUSSION



I. HISTORIQUE :

La Salicylazosulfapyridine (sulfasalazine, salazopyrine, Azulfidine) a été proposée comme un traitement pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) à cause de ses activités anti-inflammatoires et antimicrobiennes [12]. Même si des études précédentes ont suggéré un effet bénéfique, l'efficacité du médicament a été contestée par des conclusions d'un rapport négatif en 1948, et qui était influent en dépit d'une conception gravement viciée de l'étude [13]. L'introduction de la cortisone pendant cette période, un événement salué comme un miracle médical moderne, a atténué l'enthousiasme de l'utilisation de la sulfasalazine dans la PR. La sulfasalazine a été ressuscitée autant qu'un agent thérapeutique pour les maladies rhumatismales après que des résultats bénéfiques ont été indiqués dans un essai effectué à la fin des années 1970 et au premier essai contrôlé par placebo, en 1983 [18]. Actuellement, la sulfasalazine est approuvée comme sûre et efficace pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la Federal Drug Administration (FDA) [15].

II. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE: [16,17]

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'intoxication aiguë est l'ensemble des manifestations pathologiques consécutives à l'ingestion d'aliments ou à l'administration de produits ou de drogues qui se comportent comme un poison dans l'organisme.

Depuis les années 50, les intoxications médicamenteuses aiguës sont devenues un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés et en voie de développement en raison de l'augmentation importante de leur fréquence [Labourel et al.,2006]. En effet, ces intoxications, quelles soient accidentelles ou volontaires, représentent un motif fréquent d'admission aux urgences et en réanimation.

L'intoxication aiguë à la SALAZOPYRINE est extrêmement rare et sa documentation est très pauvre. Malgré son usage large, il n'y a eu que deux cas d'intoxication rapportés dans toute la littérature. Au Maroc le centre antipoison et de pharmacovigilance n'en a enregistré aucun.

Le premier cas a été publié en 1991 alors que le deuxième en 1998. Tous les deux avaient un âge moyen de 24 ans alors que *notre patiente avait un âge de 18 ans*. Il paraît que tous les cas étaient d'âge jeune.

Les circonstances de l'intoxication étaient : une tentative de suicide, alors que dans notre observation c'était une *automédication afin de majorer l'effet thérapeutique* du médicament (la SALAZOPYRINE).

L'évolution du tableau d'intoxication aiguë est le plus souvent bénigne, et il n'y a pas de rapports documentés de décès dus à l'ingestion de fortes doses de la salazopyrine (50g/jour). Des doses de comprimés de Salazopyrine de 16 g par jour ont été administrées à des patients mais sans mortalité. [4]

Dans notre cas l'évolution était mortelle malgré une dose de 12g/jour prise pendant 4 jours de suite.

Le Tableau I résume les données épidémiologiques de la littérature et celles de notre cas.

Tableau I : comparaison des données épidémiologiques de la littérature avec notre cas.

Cas	Année	Age (par année)	Sexe	Dose ingérée	Etiologie	Evolution
1	1991	23	Masculin	25g	Tentative de suicide	Bonne Sans séquelles
2	1998	26	Masculin	50g	Tentative de suicide	Bonne Sans séquelles
Notre cas	2012	18	Féminin	12g	Automédication	Décès

III. RAPPEL SUR LA SALAZOPYRINE:

A-Propriétés chimiques [18]

- Nom chimique : acide 5-{[4-(2-pyridylsulfamoyl)phényl]azo} salicylique
- Structure chimique : hétéromère d'un *sulfamide* : la sulfapyridine et l'acide 5 aminosalicylique reliés par une liaison azoïque. (*Figure 1*)
- Propriétés chimiques : sont présentées dans le Tableau II.

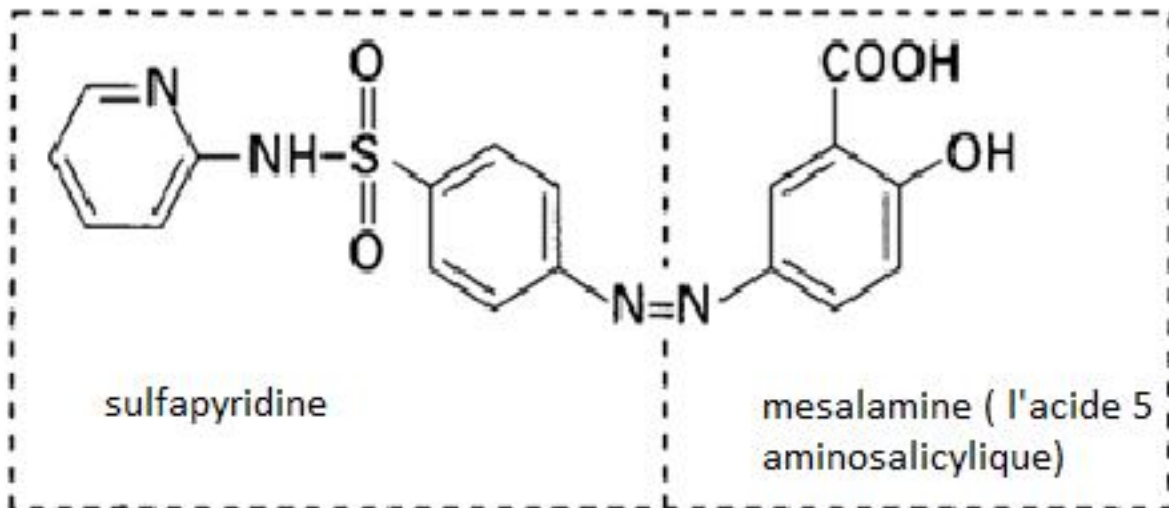


Figure 1 : Structure chimique de la sulfasalazine avec la liaison azo (Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 9th ed)

Tableau II : Les propriétés chimiques de la SALAZOPYRINE [18-21]

Propriété	Description
Formule moléculaire	C18-H14-N4-O5-S
Poids moléculaire	398,40g /mol
Couleur / Forme:	Poudre fine de couleur jaune vif ou jaune brunâtre
Odeur:	Inodore
Goût:	Sans saveur
Point de fusion:	220 ° C (décomposition)
Constante de dissociation:	pKa1 = 2,3 (acide carboxylique); pKa2 = 6,5 (azote sulfonamide)
Coefficient de partage (octanol / eau) :	log K _{oe} = 3,8
Solubilité:	Très légèrement soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'eau, l'éther diéthylique, le chloroforme et le benzène; soluble dans une solution aqueuse d'hydroxydes de métaux alcalins Dans l'eau, 1.3X10+1 mg / L à 25 ° C
Propriétés spectrales:	UV max = 237 nm, 359 nm (Epsilon à 1% et 1 cm = environ 658) UV: 2510 (Spectres d'absorption dans la région UV –visible, Academic Press, New York)
Pression de vapeur:	2.3X10-14 mm Hg à 25 ° (est) C
Autres produits chimiques / Propriétés physiques:	constante de La loi d'Henry = 2.2X10-18 atm-cu m / mol à 25 ° C
Taux de constante de la réaction du radical Hydroxyle	1.4X10-11 cu cm / molécule-sec à 25 ° C

B- Pharmacologie: [4]

La sulfasalazine : a deux propriétés une Anti inflammatoire et une antibactérienne.

1. Régime : liste II (médicaments dangereux, moins toxiques)

2. Classement ATC :

A : Voies digestives et métabolisme

07 : Antidiarrhéïques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux

E : Anti-inflammatoires intestinaux

C : Acide aminosalicylique et analogues

01 : sulfasalazine

3. Dénomination Commune Internationale : SULFASALAZINE

4. Autres appellations : Salicylazosulfapyridine, Salazosulfapyridine, sulfasalazopyrine, Azulfidine (USA...), Asulfidine, salazopyrin (Angleterre, Suisse, Italie..), salasopyrine (Maroc, Belgique, France, Pays bas...)

5. Présentations :

Les formulations de la SALAZOPYRINE (sulfasalazine) :

- SALAZOPYRIN* comprimés : comprimés de 500 mg jaune-orange, ronds, biconvexes, imprimés « KPh » sur un côté et « 101 » avec une rainure sur l'autre côté. Flacons de 100 et de 300.

- SALAZOPYRIN EN-tabs*, comprimés à libération prolongée : comprimés entérosolubles de 500 mg jaune-orange, ellipsoïdes, biconvexes, imprimés «KPh» sur un côté et « 102 » sur l'autre côté. Flacons de 100 et de 300.

Au Maroc : le médicament est disponible sous le nom de SALAZOPYRIN EN* 500mg avec 100 comprimés dans un flacon. PRIX : 194.70 Dh

6. Compositions :

Les excipients contenus dans SALAZOPYRINE sont :

- SALAZOPYRINE, comprimés : amidon prégélifié, stéarate de magnésium, silice colloïdale.
- SALAZOPYRINE EN-tabs, comprimés à libération prolongée : amidon prégélifié, stéarate de magnésium, silice colloïdale, phtalate d'acétate de cellulose, propylèneglycol, cire d'abeille blanche, cire de carnauba, polyéthylèneglycol 20 000, monostéarate de glycéryle autoémulsifiant, talc.

7. Mécanismes d'action :

La sulfasalazine a été suggérée d'exercer ses effets cliniques par le biais de mécanismes anti-inflammatoire, immunosuppresseur, et bactériostatique.

La Régulation négative de la réponse inflammatoire par la sulfasalazine est médiée par l'inhibition des fonctions des granulocytes, y compris la dégranulation, le chimiotactisme, la migration, et la production du superoxyde antioxydant [22].

Elle agit également sur plusieurs voies métaboliques de l'acide arachidonique en inhibant la cyclo-oxygénase et les enzymes lipoxygénases, empêchant ainsi la formation des leucotriènes pro-inflammatoires et des prostaglandines en modifiant le métabolisme de ces derniers dans les cellules épithéliales coliques [23].

Il a été suggéré que la sulfasalazine a une propriété anti-inflammatoire due à l'augmentation de la production de l'adénosine aux sites d'inflammation. Cette propriété est également retrouvée dans un autre médicament anti-rhumatismal efficace « le méthotrexate » [24].

In vitro la fraction sulfapyridine a une activité bactéricide dans le sang humain [25]. Des études comparant directement l'efficacité de la sulfapyridine avec le 5-ASA suggèrent que, contrairement aux maladies inflammatoires de l'intestin dans lesquelles le 5-ASA est le métabolite actif, la sulfapyridine est la fraction active chez les patients atteints de la PR. La Sulfapyridine peut avoir des effets modificateurs sur la maladie parce que son administration est associée à des diminutions de la vitesse de sédimentation et des concentrations sériques de la protéine C-réactive.

Le mécanisme d'action de la sulfapyridine dans la PR n'a pas été identifié. Puisque que la sulfapyridine est un sulfamide ; un effet antibactérien a été entrepris, mais il a été observé que les autres sulfamides sont inefficaces dans la PR rendant cette hypothèse peu probable.

La Sulfapyridine peut également réduire les sécrétions de cytokines inflammatoires telles que l'IL-8 et le MCP-1 [25,26].

Immunologiquement, la sulfasalazine inhibe l'activité des cellules naturel killers et les cellules T et B pathogènes. [28]

On a démontré que le 5-ASA permettrait d'éliminer les radicaux libres, et inhiber le chimiotactisme des leucocytes in vitro et in vivo. Il a également été postulé pour inhiber la voie du facteur nucléaire kappa B (NFK B), diminuer

l'oxydation des lésions cellulaires induite par le stress et l'apoptose, augmenter la réponse des protéines du choc thermique, la suppression de l'activation du NFκ B des cytokine et des toll-like récepteurs (TLR), et d'inhiber les fonctions biologiques des cytokines pro-inflammatoires des interleukines 1,2,8 (IL-1 ,IL-2, IL-8) du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-a), et du NF κB [29-31].

Le principal mécanisme d'action du 5-ASA peut être l'activation de la forme gamma du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR-gamma) dans les cellules épithéliales coliques. Ces récepteurs jouent un rôle dans l'induction de la transcription en réponse à des signaux environnementaux, et sont activés in vivo principalement par des bactéries coliques. Le PPAR-gamma est connu d'avoir des effets anti inflammatoires et antiprolifératifs, tout en influençant la différenciation et l'apoptose, mécanisme pouvant protéger contre le développement de la dysplasie colique et la néoplasie dans la colite ulcéreuse [23,32].

8. Posologie et mode d'administration : [4]

La posologie de la SALAZOPYRINE doit être adaptée en fonction de la réponse au traitement et de la tolérance du patient au médicament.

Les comprimés et les comprimés à libération prolongée doivent être pris à intervalles réguliers sur une période de 24 heures. Il est conseillé de prendre les comprimés SALAZOPYRINE pendant les repas avec un peu d'eau

Chez les patients qui n'ont jamais été traités par la SALAZOPYRINE, la posologie doit être augmentée progressivement au cours des premières semaines de traitement.

***En gastro-entérologie** : maladie inflammatoire de l'intestin, rectocolite hémorragique, maladie de crohn :

Accès aigu

- *Adultes*

Accès grave : 2 à 4 comprimés, 3 ou 4 fois par jour

Accès modéré ou léger : 2 comprimés, 3 ou 4 fois par jour

- *Enfants*

Poids corporel de 25 à 35 kg : 1 comprimé, 3 fois par jour

Poids corporel de 35 à 50 kg : 2 comprimés, 2 ou 3 fois par jour

Prophylaxie

- *Adultes*

Au stade de rémission de la rectocolite hémorragique, la posologie d'entretien recommandée pour prévenir les symptômes est de 2 comprimés, 2 ou 3 fois par jour.

Le traitement, à cette posologie, doit être poursuivi indéfiniment, à moins que ne surviennent des effets indésirables.

En cas d'aggravation de la maladie, augmenter la posologie à 2 à 4 comprimés, 3 ou 4 fois par jour.

- *Enfants*

Poids corporel de 25 à 35 kg : 1 comprimé, 2 fois par jour

Poids corporel de 35 à 50 kg : 1 comprimé, 2 ou 3 fois par jour

En cas d'effets secondaires de type gastro-intestinal avec les comprimés non enrobés, utiliser les comprimés SALAZOPRYRIN EN-tabs entérosolubles ou diminuer la posologie.

L'intervalle entre les prises du soir et du matin ne doit pas dépasser 8 heures.

***En rhumatologie** : 2g/jour, soit 4 comprimés par jour. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par palier hebdomadaire de 500 mg (1 comprimé).

Polyarthrite rhumatoïde

- Adultes

2 comprimés à libération prolongée, 2 fois par jour

Voici des conseils relatifs à l'augmentation de la posologie au début du traitement (Tableau III)

Tableau III: Conseils relatifs à l'augmentation de la posologie au début du traitement

	1 ^{ère} semaine	2 ^e semaine	3 ^e semaine	4 ^e semaine et après
Matin		1cp. à libération prolongée	1cp.à libération prolongée	2cp.à libération prolongée
Soir	1cp.à libération prolongée	1cp. à libération prolongée	2cp. à libération prolongée	2cp. à libération prolongée

En l'absence de réponse après deux mois de traitement, la dose quotidienne totale peut être augmentée à 3 g. Certains patients réagissent bien à une dose quotidienne totale de 1,5 g.

Un effet clinique se manifeste généralement après 1 ou 2 mois de traitement. Un traitement concomitant par des analgésiques et/ou des anti-inflammatoires est recommandé jusqu'à ce que l'effet de la sulfasalazine soit apparent.

- Enfants

L'utilisation de la sulfasalazine pour le traitement de la polyarthrite juvénile n'est pas recommandée étant donné que son efficacité et son innocuité n'ont pas été établies pour cette population particulière.

9. Indications :

- *En gastroentérologie* : [33]

- La maladie de Crohn dans sa localisation colique

Au cours des poussées. Pas d'effets démontrés sur la prévention des récurrences.

- La Rectocolite hémorragique :

Adjuvant des corticoïdes au cours des poussées.

Prévention des récurrences.

En prévention des rechutes, serait moins efficace que l'olsalazine (essai randomisé)

Le traitement au long cours réduirait le risque de cancer colorectal.

- *En rhumatologie* :

- La polyarthrite rhumatoïde : [33]

En deuxième intention après le méthotrexate.

Son efficacité a été confirmée selon 9 études cliniques

- la spondylarthrite ankylosante [34]

Dans sa forme périphérique et axiale.

- Le rhumatisme psoriasique [34]

- *En dermatologie* : [35-42]

Toutes les indications de la sulfasalazine en dermatologie sont hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et son utilisation est surtout pour ses propriétés immuno modulatrices et ne peut se concevoir que chez des sujets avec formes sévères de la maladie, et/ ou non contrôlées par les traitements conventionnels et idéalement chez des malades acétyleurs rapides. Dans de tels cas, le rapport bénéfices/risques peut parfois être favorable.

- Le lupus érythémateux chronique (LEC) :

En raison de ses effets secondaires potentiellement graves, la sulfasalazine ne peut pas être considérée comme un médicament de première ligne du LEC.

Les délais d'efficacité étaient compris entre 4 et 8 semaines, sauf pour les lésions du cuir chevelu où l'amélioration n'était constatée qu'après 4 à 5 mois. L'effet de la molécule n'est cependant que suspensif et dépend de la dose quotidienne qui doit être de 1,5 à 2 g/j. Un échappement secondaire survenant dans un délai de 18 mois à 5 ans est possible.

- Le psoriasis :

Modéré à sévère à la posologie de 3 à 4 g/j.

- Lichen plan cutané.
- Dermatite herpétiforme.
- Pyoderma gangrenosum.
- Pelade universelle
- Urticaire chronique idiopathique cortico-dépendante.

- *En neurologie* [43-44]

- Sclérose en plaque

Pourrait avoir un effet modeste et transitoire sur la progression de l'affection chez certains patients: étude canadienne sur 199 patients.

- Tumeurs gliales :

Des études récentes ont montré l'efficacité de la sulfasalazine comme traitement adjuvant des tumeurs gliales malignes probablement par son effet inhibiteur de la croissance de ces tumeurs.

10. Contre-indications [4]

La SALAZOPYRINE est contre-indiquée chez des patients :

- Avec une hypersensibilité à la sulfasalazine, à ses métabolites ou à l'un des autres excipients du produit, et ainsi qu'aux sulfonamides ou salicylés
- Souffrant de porphyrie aiguë intermittente et porphyrie variegata.
- Enfants de moins de 2 ans.
- En présence d'obstructions intestinales ou urinaires.
- Chez les patients présentant des crises d'asthme aiguës, de l'urticaire, une rhinite ou d'autres manifestations allergiques dues à l'administration d'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'administration du produit a entraîné une réaction anaphylactique mortelle chez certains de ces patients.

11. Interactions médicamenteuses :

Cliniquement les interactions significatives avec la sulfasalazine sont très rares :

En théorie, les antibiotiques et les cholestyramines peuvent retarder ou réduire l'absorption de la sulfapyridine en raison de leur activité antibactérienne ou en se liant à salazopyrine, la rendant inaccessible pour le clivage bactérien. L'importance de ces interactions possibles n'a pas été cliniquement étudiée.

Dans des tests in vitro de l'activité de la thiopurine méthyltransférase, responsable de la méthylation de l'azathioprine/6-mercaptopurine, ont révélé que la sulfasalazine et son métabolite l'acide 5-aminosalicylique inhibaient l'activité de cette enzyme et non pas la sulfapyridine ni ses métabolites. Il est apparu que cette interaction découverte in vitro conduisait en effet à une augmentation significative des taux sanguins des nucléotides 6-thioguanine et la survenue accrue de leucopénie avec la sulfasalazine chez des patients traités pour la maladie de Crohn. [45]

La sulfasalazine diminue l'absorption de la digoxine, ce qui conduit à une diminution des concentrations de cette dernière d'environ 25% entraînant une diminution de son efficacité. [46]

Lorsque la sulfasalazine est combinée avec les sulfonylurées une attention particulière doit être accordée en raison de la diminution de l'élimination des agents hypoglycémiant par le foie entraînant des réductions excessives des taux de glucose plasmatique.

Le risque d'endommager les reins augmente avec la combinaison de la cyclosporine combinée avec la sulfasalazine par des mécanismes inconnus.

Le sous-produit de la sulfasalazine, la sulfapyridine, augmente les taux sanguins de méthotrexate ainsi majorant la toxicité de ce dernier. En outre, le méthotrexate peut aggraver l'anémie causée par le sulfonamide en réduisant tous les deux les folates.

La sulfapyridine peut aussi augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine entraînant une détérioration du contrôle de l'INR (International Normalized Ratio). En conséquence, une surveillance étroite de l'activité anticoagulante est nécessaire pour cette association. Paradoxalement, il y a un cas de récurrence de thrombose veineuse profonde due à la résistance de la warfarine dans la colite ulcéreuse traitée avec la sulfasalazine [47].

La combinaison entre l'acide 5 aminosalicylique et les anti inflammatoires non stéroïdiens peut augmenter le risque de la dysfonction rénale.

D'autres médicaments connus avoir interagi avec la SALAZOPYRINE sont cités dans l'annexe 1.

C-Pharmacocinétique :

L'ensemble de la pharmacocinétique de la sulfasalazine est schématisé dans la *figure 2*

1. Absorption et métabolisme : [48-51]

Après administration orale :

-Non résorbé dans l'estomac.

-*Au niveau du grêle:* 3 à 12% de la sulfasalazine (SASP) est faiblement absorbée dans sa forme inchangée, les deux tiers atteignent la circulation générale et se lient aux protéines plasmatiques, alors que le tiers restant rejoint la circulation entéro-hépatique pour être excrété dans la bile sans avoir été inactivé par le foie.

-*Au niveau du colon:* 70% de la molécule est réduit par des enzymes bactériennes azo-réductase en sulfapyridine (SP) et en acide 5 aminosalicylique. (Figure 1)

La sulfapyridine est résorbée de 60 à 80%, avec un pic sérique de 10 à 30 heures après ingestion pour subir une hydroxylation, une acétylation génétiquement contrôlée par la N-acétyl transférase 2 et une Glucuroconjugaison au niveau de foie et enfin une élimination rénale.

L'acide aminosalicylique est absorbé de 0 à 30% selon l'état pathologique du sujet, et il est N-acétylé dans le foie et parfois dans les cellules épithéliales de l'intestin (par la N- acétyl transférase 1) en N-acétyl 5 ASA et excrété dans les urines.

La fraction restante de substance non transformée (10 à 20%) est résorbée totalement.

La sulfasalazine est retrouvée dans le sérum une heure et demi après l'ingestion, la concentration maximale est obtenue en 3 à 5 heures pour une dose unique de 4 g (26 microgrammes par ml) et la biodisponibilité est moins de 15%

L'acide aminosalicylique à des doses minimales et la sulfapyridine passent dans le sang 4 à 6 heures après l'ingestion.

2. Distribution [51]

La sulfasalazine est diffuse dans tout l'organisme.

La liaison aux protéines plasmatiques: est de 99% (avec l'albumine).

Elle passe la barrière placentaire :

Le taux fœtal de la SASP est égal à 50% du taux maternel

Alors que celui de la Sulfapyridine totale est identique à celui de la maman.

La SP libre est significativement diminuée par rapport à la forme métabolisée.

La SASP passe dans le lait maternel (30% du taux sérique maternel) ainsi que la SP et ses métabolites (50% pour la SP et même taux pour les métabolites que celui de la maman).

Le 5ASA est retrouvé en faible quantité dans les différents liquides.

3. Elimination [52]

Voie hépatique :

via la bile sous la forme inchangée de la sulfasalazine.

Voie rénale:

Sous différentes formes:

-*Sulfasalazine* : jusqu'à 10% de la dose administrée.

-*Sulfapyridine* (libre et métabolites): au total, environ 60% de la dose initiale de la salazosulfapyridine est excrétée dans les urines sous forme variable:

*Sulfapyridine libre: acétyleurs lents: environ 23%, rapides environ 8%.

* N-acétyl sulfapyridine: acétyleurs lents: environ 15%, rapides: 24%.

*5 hydroxy sulfapyridine O glucuronide: acétyleurs lents environ 14%, rapides 7%.

*N acétyl 5 hydroxy sulfapyridine o glucuronide: acétyleurs lents : environ 8%, rapides 21%.

L'excrétion de la sulfapyridine varie de 40 ml / min (14 h, pour les acétyleurs lents) à 150 ml /min (6 heures, pour acétyleurs rapides). [48]

-*acide aminosalicylique*: sous forme acétylée. 10 à 30% de l'acide aminosalicylique faisant partie de la dose initiale de la salazosulfapyridine est excrété dans les urines.

Dans les selles :

La sulfasalazine : 0 à 7% de la dose ingérée chez les sujets ayant une rectocolite hémorragique, 0 % chez les sujets sains.

Le 5-ASA : 80 à 90 % de la dose équimolaire de l'acide aminosalicylique à la salazopyrine (chez les sujets porteurs d'une pathologie inflammatoire intestinale)

La Sulfapyridine et métabolites : 25% de la dose équimolaire de la sulfapyridine à la sulfasalazine.

4. Demi-Vie [53]

Est dose dépendante, elle augmente après des doses répétées du médicament, et diffère avec le profil acétyleur du patient.

**De la Sulfasalazine :*

6 heures: Chez les acétyleurs rapides,

15 heures: chez les acétyleurs lents.

5,7 heures : après dose unique.

7,6 heures : après doses multiples.

*Du 5-ASA est de 0,5 à 1,5 heures et la N-acétyl-5-ASA est de 5-10 heures

*De la sulfapyridine : de 6 à 14 heures

5. Particularités

- L'Acétylation [49]

Les patients dits acétyleurs lents avaient des concentrations plus élevées de la sulfapyridine libre et de métabolites que les phénotypes acétyleurs rapides.

-La Polyarthrite rhumatoïde(PR) et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [54]

Des études menées ont montré que :

* La Concentration maximale et la biodisponibilité de la sulfapyridine étaient plus élevées chez les patients avec PR que ceux avec MICI.

*la diminution de la capacité d'hydroxylation et d'absorption de la sulfapyridine pourrait conduire à des concentrations sériques de sulfapyridine plus élevés chez les patients avec PR qu'avec MICI.

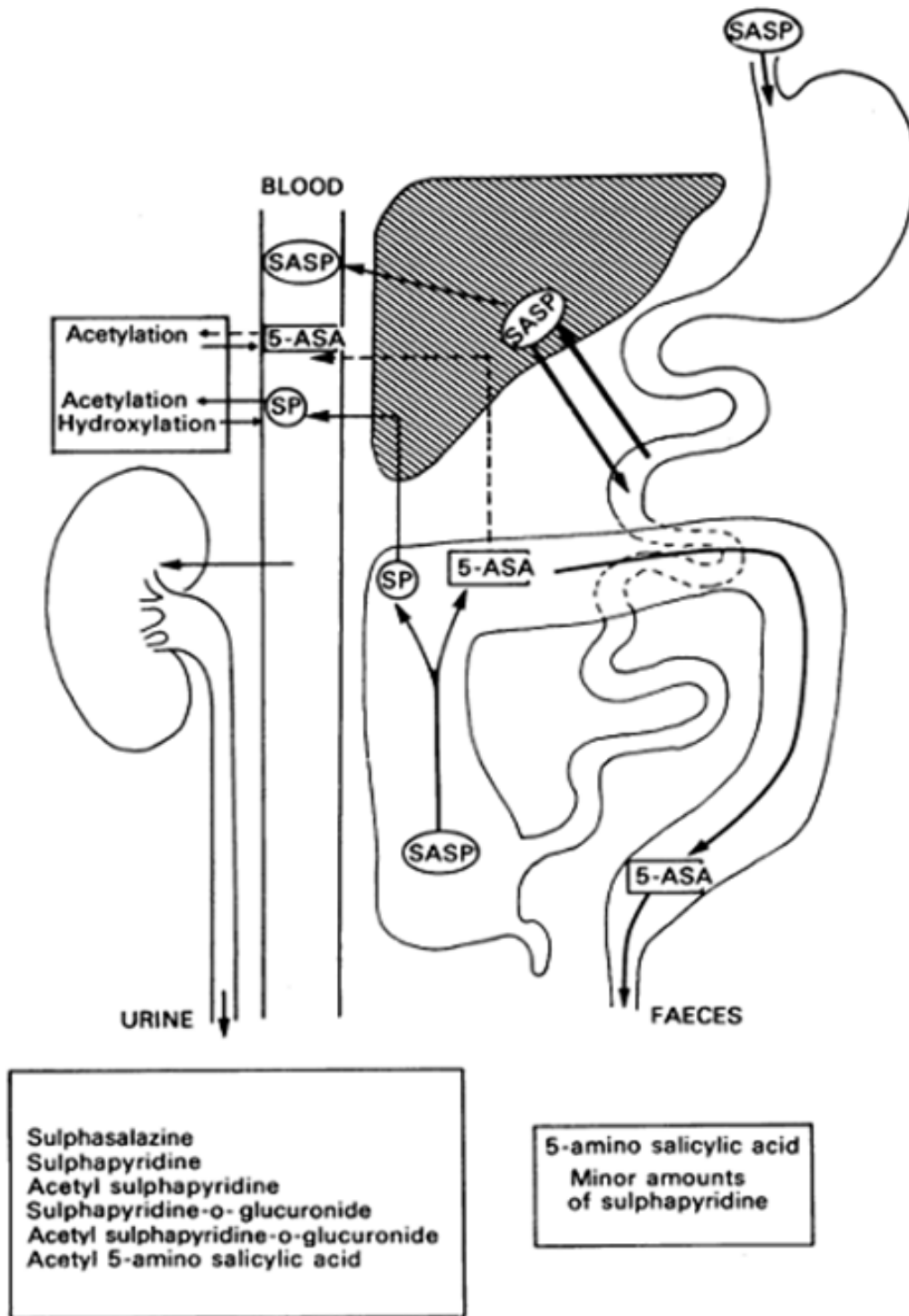


Figure 2 : Métabolisme et distribution de la SALAZOPYRINE après ingestion

Orale [55]

D-Etude toxicologique :

La fréquence des effets indésirables attribués à la sulfasalazine est très variable dans la littérature, en partie à cause des variations dans la dose, dans la formulation et dans la définition d'événement, approximativement 15 à 45% des patients rapportaient des effets secondaires suite au traitement. [56]

Ils sont moins fréquents avec le 5-ASA qu'avec la sulfasalazine et probablement dus à la présence de la fraction sulfapyridine. [23]

En effet une étude qui a suivi des patients pendant 8 ans a rapporté 20% des effets indésirables chez les patients traités par sulfasalazine contre 6,5% chez ceux traités par le 5-ASA. Le taux global d'effets indésirables avec le 5-ASA est de 1,5% chez les patients jamais exposés à la sulfasalazine, 4% chez les patients déjà exposés à la sulfasalazine, et de 22% chez ceux déjà exposés et intolérants à la sulfasalazine.[57]

Il a aussi été suggéré que l'acétylation lente de la Sulfapyridine par la N-acétyl transférase 2 (NAT2) augmentait le taux sérique de la sulfapyridine et prédisposait à la toxicité du médicament.

Ces effets secondaires liés à la dose comprennent des manifestations digestives (des nausées, des vomissements, une dyspepsie, une diarrhée), du système nerveux central (l'anorexie, les maux de tête), et de légère toxicité hématologique comme la leucopénie, l'anémie hémolytique et l'anémie mégaloblastique et qui peuvent souvent être soulagés en réduisant la dose ou par acclimatation progressive du patient au médicament en utilisant un protocole de désensibilisation.

Les réactions idiosyncrasiques sont moins fréquentes et plus sévères (une éruption cutanée, une hépatite, une pancréatite, une pneumonie, une myocardite, une agranulocytose, une aplasie médullaire et une anémie).

Elles ne sont pas liées à la dose et, par conséquent, ne sont pas liées au phénotype acétylateur. Lorsque de telles réactions se produisent, le médicament devrait être arrêté immédiatement et contre indiqué définitivement. [8]

1) Toxicité hématologique :

a) cytopénie :

Une soixantaine d'observations de leucopénie, neutropénie ou de thrombopénie chez des malades recevant du 5-ASA ont été rapportées [58]. Ces cytopénies ont été le plus souvent modérées et réversibles à l'arrêt du traitement; néanmoins, huit cas graves d'anémie aplasique, de dépression médullaire ou de pancytopénie dont trois cas mortels ont été signalés. Le délai d'apparition était en général de deux à quatre mois et les doses étaient souvent faibles (de 1 g à 2,4 g/j). Il n'a pas été rapporté de manifestations allergiques associées. Le rôle favorisant d'une insuffisance rénale préexistante à la prescription du 5-ASA a été suggéré dans deux cas. En cas de cytopénie formellement attribuée au 5-ASA, aucune réintroduction ne doit être entreprise. [59]

b) Leucopénie et agranulocytose :

La toxicité de la sulfasalazine sur les globules blancs pourrait être soit idiosyncrasique soit reliée à la dose.

Bien que la plupart des épisodes de leucopénie s'associent à des concentrations sériques de sulfapyridine supérieures à 50 mcg / ml, ils ne se produisent que chez 1 à 2% des patients, ils sont légers et transitoires.

Une agranulocytose mortelle peut se produire aussi.

Des épisodes graves d'une agranulocytose d'hypersensibilité sont habituellement observés dans les trois premiers mois et, le plus souvent, au cours des six premières semaines de traitement. Le retour à la normale de la moelle osseuse se produit dans la majorité des cas en une à deux semaines après arrêt définitif du traitement pour l'agranulocytose, et par une diminution de la dose si leucopénie légère. [8]

c) Hyperéosinophilie :

Une hyperéosinophilie peut accompagner les manifestations allergiques liées au 5-ASA. [60]

d) La lignée rouge et hémoglobine :

La sulfasalazine est connue induire l'anémie avec corps de Heinz chez des patients atteints d'hémoglobinopathies, ainsi que chez les patients atteints d'hémolyse avec déficit de la glucose-6- phosphate déshydrogénase (G6PD).

L'anémie hémolytique due à la sulfasalazine peut être due à des mécanismes non-auto-immuns, auto-immuns ou par ses actions sur le déficit en G6PD.

L'hémolyse des globules rouges pourrait aussi être attribuée à des produits d'hydroxylation de la sulfapyridine.

De rares cas d'anémies hémolytiques idiosyncrasiques immunitaires complexes chez des patients sans maladie sous-jacente ont également été décrits. [61]

La méthémoglobinémie induite par la sulfasalazine semble être liée à la dose. Il existe une association entre la méthémoglobinémie avec la formation des corps de Heinz et l'hémolyse.

La sulfasalazine peut aussi induire une carence en acide folique, in vitro, en effet la sulfasalazine inhibe le transport de l'acide folique réduit à travers les membranes cellulaires et contribuer à l'anémie mégalo-blastique. [62]

2) Manifestations dermatologiques et immunitaires:

Toutes les formes galéniques du 5-ASA peuvent être responsables de rash cutanés. Ces rash sont souvent accompagnés de prurit et s'observent quelle que soit la dose [63]. Ces manifestations peuvent être classées en trois groupes de sévérité croissante :

Rash isolé,

Rash accompagné de fièvre,

Rash avec fièvre et réactions systémiques

Les effets secondaires dermatologiques signalés avec le 5-ASA sont exceptionnels.

Deux cas de lichen plan et un cas de folliculite ont été rapportés [64,65].

Le 5 ASA et la sulfasalazine ont été associés à l'érythrodermie, la nécrolyse épidermique toxique, et le Syndrome de Stevens Johnson. [66]

Cinq cas uniquement d'association PR et DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic symptoms) ont été rapportés dans la littérature, tous induits par la sulfasalazine [67]. L'évolution de ce syndrome est émaillée par la survenue possible de complications viscérales à type d'hépatite fulminante, de néphropathie interstitielle, de pneumopathie interstitielle à éosinophiles, de péricardite, de myocardite ou de pancréatite [68]. Le DRESS syndrome a été rapporté essentiellement avec les sulfonamides antibactériens et les anticonvulsivants aromatiques. L'arrêt précoce et immédiat du médicament réduit la mortalité, proche de 10 % [69].

La sulfasalazine et le 5-ASA ont été également associés au développement du lupus induit avec les acétyleurs lents comme facteurs de risque, y compris la néphrite lupique [70].

La responsabilité du 5-ASA dans un syndrome lupique est beaucoup plus exceptionnelle qu'avec la sulfasalazine, ce qui indique que cet effet indésirable est essentiellement dû à la fraction sulfamide de la sulfasalazine [56].

D'autres réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester comme l'hépatotoxicité, la thrombocytopenie et l'éosinophilie périphérique, même après plusieurs années d'exposition au médicament [71].

3) Manifestations cardiaques:

Le mécanisme spécifique de la toxicité cardio-vasculaire induite par le 5 ASA n'est pas complètement élucidé, mais on pense plus à une réaction d'hypersensibilité avec infiltration éosinophile cardiaque plutôt qu'à un effet cytotoxique [72].

Le mécanisme proposé est une hypersensibilité à médiation humorale dans laquelle des anticorps formés contre le 5 ASA ont une réaction croisée avec des tissus cardiaques causant l'inflammation. La plupart des cas de la toxicité cardiovasculaire induite par le 5asa se produisent 2 à 4 semaines après l'exposition initiale à la drogue, bien que la présentation puisse être retardée s'il y a une administration concomitante de corticoïdes [73]. La résolution des symptômes a eu lieu dans tous les cas signalés dans la semaine suivant l'arrêt du traitement.

a) la péricardite :

La sulfasalazine et le 5-ASA ont tous les deux été associés à la péricardite isolée par réaction d'hypersensibilité dans les 2 semaines suivant l'instauration du médicament ou l'augmentation de la dose. La sulfasalazine a également été associée à la péricardite dans le cadre d'un lupus induit. Il y a des expériences variables avec des péricardites induites récidivantes par la reprise de la sulfasalazine. [74]

b) la myocardite :

La myocardite est une maladie rare mais potentiellement mortelle, qui peut être une manifestation extra-intestinale des maladies inflammatoires de l'intestin, mais aussi rapportée après traitement par le 5 ASA.

Des cas de myocardites dont un mortel ont été rapportés.

4) Manifestations digestives et pancréatiques :

Les Symptômes gastro-intestinaux sont l'effet indésirable le plus fréquent associé à la sulfasalazine. Jusqu'à 62% des patients sous la sulfasalazine ont eu une *dyspepsie*, alors que jusqu'à 25% des personnes sous le 5-ASA ont développé une *diarrhée paradoxale* [57]. Elle peut aussi provoquer des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des brûlures épigastriques et des stomatites.

La diarrhée induite par le 5-ASA est idiosyncrasique et peut survenir à n'importe quel dosage, et même après une administration unique. Un facteur de risque possible est la colite extensive ou la pan-colite. Plusieurs mécanismes de cet effet ont été invoqués, y compris le transit oro-caecal accéléré et une sécrétion accrue des liquides de l'intestin grêle [75]. Il est difficile de distinguer l'activité de la maladie de l'effet indésirable, sauf que la diarrhée induite par le médicament est généralement modérée et répond au retrait du médicament. [57]

Des *exacerbations de colites* lors du traitement par la sulfasalazine ont été rapportées. Elles sont caractérisées par l'apparition, dans les heures ou jours suivant le début du traitement, de douleurs abdominales et d'une diarrhée sanglante souvent accompagnées d'autres manifestations d'hypersensibilité

telles qu'une fièvre ou une éruption. Une hyperéosinophilie n'est qu'inconstamment présente. [76]

Des cas ont été rapportés avec la survenue d'une pancréatite aiguë chez des patients traités par le 5-ASA et la sulfasalazine avec des intervalles larges de dosages de 0,8 à 5 g par jour et des durées de traitement de 2 jours à 2 ans, ce qui suggère qu'il s'agissait bien d'une réaction idiosyncrasique [77].

Bien que les cas soient généralement bénins, une pancréatite nécrosante fatale a également été décrite avec la sulfasalazine [77]. Cependant une étude réalisée par Munk et Al en 2004 n'a pas trouvé de relation entre la survenue d'une pancréatite aiguë et la prise de la sulfasalazine ou du 5-ASA et suggère que la maladie intestinale inflammatoire sous-jacente pourrait être la cause [78]. La pancréatite est considérée être médiée par le cholestérol et les calculs pigmentaires dus à la maladie iléale, aux anomalies structurelles du duodénum, et aux perturbations immunologiques. [77]

5) Manifestations hépatiques :

L'hépatotoxicité due à la sulfasalazine est rare, mais elle peut être sévère [79]. Elle peut se produire comme une conséquence directe du médicament ou ses métabolites sur les hépatocytes ou via l'activation immunitaire. L'hépatotoxicité à la sulfasalazine est due à une réaction d'hypersensibilité idiosyncrasique type retardé un phénomène pouvant affecter les organes internes de manière variable. D'autres chercheurs ont suggéré que cette toxicité est associée avec le polymorphisme des gènes de la N-acétyltransférase 2 (NAT2), puisque les acétyleurs lents ont montré plus d'effets indésirables graves [49].

Le décès peut survenir dans 10% des cas ou plus [80] et sont généralement dus à l'atteinte hépatique. Les premiers symptômes apparaissent 8 à 40 jours après le début du traitement et associent une hépatomégalie douloureuse, un ictère cholestatique et une cytolyse hépatique souvent importante (supérieure à dix fois la normale) et des manifestations d'hypersensibilité (rash prurigineux et desquamant, fièvre, adénopathies périphériques, hyperéosinophilie...). [60]

L'analyse histologique du foie retrouve toujours une nécrose de degré variable (de focale à subtotale dans les formes fulminantes), de siège préférentiellement centrolobulaire, associée à un infiltrat inflammatoire polymorphe parfois à prédominance d'éosinophiles et une cholestase intracanaliculaire. [81]

6) Manifestations pleuropulmonaires :

Bien que la toxicité pulmonaire à la sulfasalazine soit rare, il y a un nombre croissant de rapports de cas documentant des anomalies pulmonaires d'hypersensibilités, attribuables le plus souvent à la fraction sulfapyridine, et le composant salicylate qui peut également être impliqué depuis que l'aspirine a été rapportée être en association avec la pneumonie à éosinophile [82], et plus récemment, avec l'œdème pulmonaire. [83]

La présentation clinique typique est la toux, la dyspnée et la fièvre avec parfois des crépitations à l'auscultation, et des infiltrats bilatéraux et des opacités réticulonodulaires à la radiographie thoracique. Les examens biologiques révèlent une éosinophilie dans la moitié des cas.

L'analyse microscopique des biopsies montre une inflammation interstitielle et / ou une pneumonie à éosinophile. L'arrêt de la SASP associé à une

corticothérapie a permis le plus souvent une résolution quasi complète des symptômes [84].

7) Manifestations rénales :

Une variété de complications rénales avec le 5-ASA a été signalée. Cependant, il est important de noter que la maladie rénale peut aussi être une complication primaire de la maladie intestinale inflammatoire elle-même.

Les manifestations rénales de la maladie inflammatoire de l'intestin comprennent une lithiase rénale, une obstruction des voies urinaires, une fistulisation, une maladie glomérulaire, une néphropathie avec perte de protéines, l'amylose secondaire, et l'insuffisance rénale. [85]

L'utilisation à long terme du 5-ASA et de la sulfasalazine a été associée avec une augmentation progressive du taux de la créatinine sanguine et une diminution de sa clairance. Ces changements ont été corrélés à la fois avec la durée du traitement et la dose quotidienne totale. Une étude a rapporté une baisse de la clairance de la créatinine de 104,6 à 93,1 ml / min. [86]

Le syndrome néphrotique induit par la sulfasalazine est une complication rare du 5-ASA qui peut être réversible avec des corticostéroïdes systémiques [87]. Les lithiases de sulfapyridine ont également été signalées [88]. Les Néphrites tubulo-interstitielles ont été rapportées chez des patients recevant le 5-ASA (mais sa pathogenèse n'est pas claire et il peut être une manifestation extra-intestinale de la maladie inflammatoire de l'intestin), et aussi un cas d'hématurie microscopique associée à une pneumopathie et à une hyperéosinophilie, et dans d'autres cas, moins détaillés, d'insuffisance rénale. [57,86]

La biopsie rénale de certains cas a montré des modifications histologiques compatibles avec la néphrite interstitielle médicamenteuse chronique.

Bien que la moitié SP soit considérée comme responsable de la plupart des effets secondaires de la sulfasalazine, un nombre croissant de rapports de cas indique la néphrotoxicité potentielle de la fraction 5-ASA.

Dans les études précliniques chez l'animal, la néphrotoxicité du 5-ASA semble être liée à la dose. Cependant, la néphrite interstitielle a été rapportée chez des patients prenant des doses de 5-ASA aussi basses que 0,75 g / jour voire 0,5 g / jour [89]. La plupart des cas de néphrotoxicité rapportés dans la littérature survenus chez des patients prenant des doses de 1,2 à 2,4 g / jour, c'est-à-dire à des doses relativement faibles [90].

Le mécanisme exact de la néphrotoxicité décrite n'est pas entièrement compris. Tout de même il y semble être au moins deux moyens d'induction de la maladie rénale:

Une étiologie d'hypersensibilité ou idiosyncrasique indépendante de la dose [91] ; et une néphrotoxicité dose-dépendante.

Cependant, le mécanisme principal est peu probable qu'il soit une réaction d'hypersensibilité type 1, comme dans quelques cas, les patients ont déclaré une fièvre, une éosinophilie, des éruptions cutanées ou des arthralgies. Un retard, de la réponse à médiation cellulaire, qui ressemble à celle décrite pour les autres AINS, est le mécanisme le plus susceptible [89].

8) Manifestations neurologiques: [92,93]

Les céphalées bénignes sont fréquentes avec le traitement à la sulfasalazine [54], mais de rares rapports ont associé l'hypertension intracrânienne avec la sulfasalazine et le 5-ASA. Des neuropathies sensorimotrices ont été provoquées par la sulfasalazine mais, moins fréquemment, qu'avec le 5-ASA. Un cas documente une association temporelle d'une dysesthésie des membres inférieurs et des troubles de la marche avec le 5-ASA.

Les mécanismes de ces toxicités neurologiques restent inconnus, mais l'amélioration a été signalée avec le retrait du médicament.

9) Hypofertilité masculine :

Tous les patients de sexe masculin traités par la sulfasalazine ont présenté une atteinte de la fertilité démontrée par l'analyse du liquide séminal. Des anomalies de la motilité des spermatozoïdes, de la forme et de la concentration se produisent dans 92, 42 et 40%, respectivement. Le mécanisme par lequel le médicament cause cet effet réversible n'est pas encore élucidé. Il n'y a pas de corrélation connue avec la dose de la sulfasalazine, mais on a observé une amélioration de la forme et de la concentration lorsque les patients remplacent la sulfasalazine par le 5-ASA [57,94], et la motilité s'est améliorée à un degré moindre. Les hommes ont été encouragés de cesser la sulfasalazine ou de passer au 5-ASA 3 mois avant la conception sachant que la durée de vie des spermatozoïdes est de 120 jours [95].

10) Manifestations tératogènes cancérigènes et mutagènes:

***Tératogènes :**

La Sulfasalazine et la sulfapyridine peuvent traverser le placenta. La sulfasalazine est classée dans la catégorie B des médicaments à risque pendant la grossesse selon la US FDA (annexe 2) ce qui signifie qu'il n'y a aucune preuve de risque pour le fœtus, mais les données randomisées manquent.

Bien qu'il n'existe aucune preuve pour suggérer une augmentation des anomalies congénitales au cours du traitement à la sulfasalazine, le potentiel de ce médicament est responsable d'une carence en folate. Cette situation a incité la recommandation pour les femmes sous la sulfasalazine à prendre des suppléments en acide folique par voie orale (5 mg/j) avant la conception et pendant la grossesse. Contrairement à d'autres médicaments avec une base sulfamide, la sulfasalazine n'entraîne pas le déplacement de la bilirubine ou l'ictère nucléaire chez le nourrisson. Ainsi, l'allaitement maternel est considéré comme à faible risque [95].

Une méta-analyse des résultats chez des femmes enceintes ayant une maladie inflammatoire de l'intestin exposées au 5-ASA pendant la gestation ont montré des tendances non significatives à des taux plus élevés d'anomalies congénitales, de mortinaissances, des avortements spontanés, des accouchements prématurés et de faible poids de naissance, en comparaison avec ceux qui n'avaient pas reçu de médicaments [96].

Bien que, le 5-ASA passant dans le lait maternel peut entraîner des diarrhées chez l'enfant, ce n'est pas une contre-indication à la poursuite du

traitement pendant l'allaitement, à condition de faire attention à la modification des selles et l'hydratation des nourrissons. Dans l'ensemble, la preuve étaye la sécurité de la sulfasalazine pendant la grossesse et l'allaitement. Les risques de ce médicament sont moins considérés que le préjudice associé à une exacerbation de maladies graves pendant la grossesse [95].

****cancérogènes et mutagènes : (4)***

Deux ans d'études de cancérogénicité orale ont été menées chez des rats et des souris mâles et femelles.

La Sulfasalazine a été testée à 84 (496 mg/m²), 168 (991 mg/m²) et 337,5 (1991 mg/m²) mg / kg / jour de doses chez le rat. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence des papillomes à cellules transitionnelles urinaires de la vessie a été observée chez les rats mâles. Chez les rates, deux (4%) des 337,5 mg / kg des rats ont eu des papillomes à cellules transitionnelles du rein. L'augmentation de la l'incidence des tumeurs de la vessie et des reins des rats a été également associée à une augmentation de la formation de calculs rénaux et une hyperplasie de l'épithélium à cellules transitionnelles.

Chez la souris, la sulfasalazine a été testée à 675 (2025 mg/m²), 1350 (4050 mg/m²) et 2700 (8100 mg/m²) mg / kg / jour. L'incidence de l'adénome ou des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles était significativement plus élevé que le contrôle pour toutes les doses testées.

D'autre part ce médicament semble avoir un mécanisme d'action antiprolifératifs pouvant prévenir le développement de la dysplasie colique et néoplasie dans la colite ulcéreuse [23].

La Sulfasalazine n'a pas montré de mutagénicité dans le test de mutation bactérienne inverse (Ames test) ou dans l'analyse de cellules de lymphome de souris au niveau du gène HGPRT. Cependant, la sulfasalazine a montré une réponse mutagène équivoque dans le test du micronoyau chez la souris et la moelle osseuse chez le rat et les globules rouges périphériques de la souris et dans l'échange de chromatides sœurs, une aberration chromosomique et tests du micronoyau dans les lymphocytes obtenus des humains.

Le tableau IV résume l'ensemble de manifestations liées à la toxicité de la Sulfasalazine

TABLEAU IV : L'ensemble des manifestations toxiques liées à la sulfasalazine

Organe	Manifestations toxique
Hématologique	Leucopénie Hyperéosinophilie périphérique Anémie -anémie avec Corps de Heinz -hémolyse -anémie par carence en folates Thrombocytopénie
Immunitaire	Syndrome pseudo-lupique Erythrodermie Nécrolyse épidermique toxique Des réactions d'hypersensibilité
Cardiaque	Péricardite Myocardite
Gastro-intestinal	Dyspepsie Diarrhée Pancréatite
Hépatique	Ictère
Respiratoire	Hyperéosinophilie pulmonaire
Rénal	Elévation asymptomatique de la créatinine Baisse asymptomatique de la clairance de la créatinine Syndrome néphrotique Néphrite tubulo-interstitielle Lithiases de sulfapyridine
Neurologique	Céphalées bénignes Une hypertension intracrânienne Neuropathie sensitivomotrice
Reproduction	Anomalies spermatiques : motilité /forme/concentration

IV. L'HISTOIRE DU SYNDROME DE LYELL OU LA NECROLYSE EPIDERMIQUE TOXIQUE (NET) ET LA SALAZOPYRINE:

A-Définition :

Le Syndrome de Lyell ou la nécrolyse épidermique toxique (NET) est une réaction cutanéomuqueuse très grave due en grande partie à l'ingestion de médicaments et / ou parfois à des infections, dans lequel l'éruption cutanée conflue rapidement pour se transformer en un érythème généralisé foncé, une nécrose intense et un décollement épidermique en feuilles. [97]

B- Epidémiologie :

La NET a été observée dans le monde entier, sans prédilection ethnique particulière. Il est cependant rare, avec une incidence de 0,1% de la population générale [98], et 2,58 % des toxidermies notifiées au centre de pharmacovigilance [99].

La NET survient à tout âge, avec une incidence légèrement élevée chez les sujets âgés. Bastusji-Garin rapporte une incidence 2,7 fois plus élevée chez les sujets de plus de 65 ans que dans une population plus jeune. [100].

Les personnes âgées présentent un terrain fragile (antécédents pathologiques), souvent polymédicamenté.

La littérature rapporte une légère prédominance féminine, avec un sexe ratio de 0,6. [101]

C-Les facteurs de risques et associations:

Les patients souffrant de lupus érythémateux disséminé, ou ayant une greffe de la moelle osseuse et surtout infectés par le VIH, ont un risque élevé de la NET, avec une prédominance masculine. Cette augmentation de fréquence au cours de l'infection par le VIH est liée d'une part au nombre élevés des médicaments utilisés, et d'autre part à la baisse de l'immunité. Les agents anti-infectieux sont les médicaments les plus incriminés avec en tête les sulfamides. Les antirétroviraux sont relativement rarement en cause. Par contre La névirapine semble être associée à un taux élevé de la NET, dans une étude faite par Rotunda, 0,3% parmi 2861 patients traités par cette molécule ont développé cette toxidermie. [101]

La NET liée à l'usage d'anticomitiaux survient chez un nombre élevés des patients en neurochirurgie ayant une tumeur cérébrale, ou un traumatisme crânien.

La NET a également été associée avec des leucémies, des lymphomes, la rectocolite hémorragique, la maladie de crohn et la polyarthrite rhumatoïde.

D-La physiopathologie :

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

Plusieurs mécanismes interviendraient :

- une toxicité directe du médicament favorisée par des anomalies du métabolisme médicamenteux probablement d'origine génétique ou viral.
- des mécanismes immunologiques interviendraient également par une réaction de type HLA classe I, résultant d'une expression clonale de lymphocytes cytotoxiques [102]. Une cascade de réactions induites par des cytokines aboutit à la destruction kératinocytaire par apoptose (schéma 1) [103].

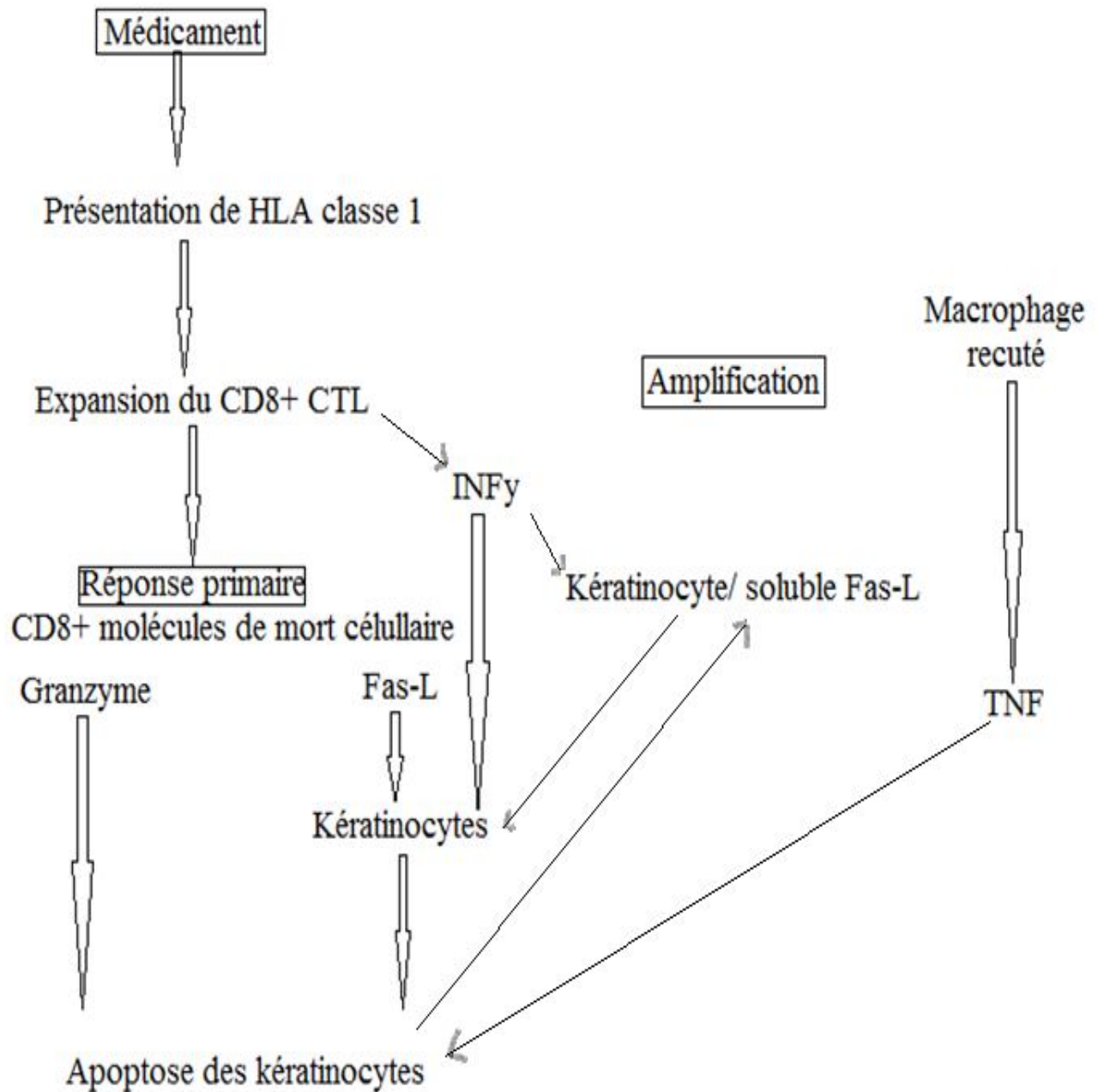


Schéma 1: Syndrome de Lyell : hypothèse de la voie apoptotique et ses interactions

E- Les étiologies: [104]

A l'exception de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte après greffe de moelle allogénique, les réactions aux médicaments (plus de 100 médicaments incriminés) sont les seules causes réellement documentées de syndrome de Lyell. Quelques cas ont été attribués à des infections bactériennes (*Mycoplasma pneumoniae*) ou virales (hépatite B, rubéole...) sans que le lien de causalité soit établi formellement.

*Les médicaments responsables « à haut risque »:

Les molécules qui exposent le plus au risque de la NET :

Les différentes classes d'antibiotiques comme les sulfamides (en particulier le triméthoprim / sulfaméthoxazole), b-lactamine, tétracyclines et les quinolones (ciprofloxacine en particulier);

Les anticonvulsivants comme la phénytoïne, le phénobarbital et carbamazépine;
la névirapine;

l'abacavir;

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (oxicams en particulier);

L'allopurinol;

La lamotrigine.

En dépit de la longue expérience avec l'utilisation de la sulfasalazine, il n'y a que huit cas publié dans la littérature anglaise et française, reliant son utilisation avec la NET ou le SSJ. [66]

F- La clinique:

Un intervalle de 1 à 14 jours période prodromique peut être observé avant l'apparition des lésions cutanées. Pendant ce temps des plaintes non spécifiques tels qu'une fièvre, un malaise, une rhinite, une toux et des douleurs articulaires, ainsi qu'une légère inflammation des paupières, de la conjonctive et la muqueuse buccale de la bouche peuvent se produire. [97]

Elle est suivie –la période prodromique- d'un érythème et d'une peau qui devient tendre et nette.

L'éruption initiale est douloureuse, fébrile, atteignant le visage et la partie supérieure du tronc puis s'étend rapidement à l'ensemble du tégument avec une prédominance sur le tronc et la partie proximale des membres. Un érythème palmoplantaire douloureux et œdémateux est habituel. La lésion cutanée élémentaire forme le plus souvent une macule à centre foncé, réalisant une « cocarde » atypique en raison des bords irréguliers et non œdémateux. Un érythème scarlatiniforme extensif initial est moins fréquemment observé. La durée d'extension maximale est habituellement de 2 à 3 jours, parfois quelques heures, rarement 1 semaine. Les zones cutanées soumises à compression (sous-vêtements, ceintures...) sont curieusement moins atteintes. Le soleil constitue peut-être un facteur aggravant. (figures : 3,4,5,6)



Figure 3 : Syndrome de Lyell avec macules purpuriques et bulles flasques confluentes
[105]



Figure 4 : Mauvais état général avec des érosions et des croûtes hémorragiques sur les lèvres au cours d'un traitement à la salazopyrine [106]



Figure 5 : Macules érythémateuses avec des centres sombres au niveau du dos [107]



Figure 6 : Plaques érythémateuses soulevées au niveau de la face [107]

À la phase d'état, la NET réalise typiquement dans les régions atteintes un décollement épidermique en « linge mouillé » [108] (Figure 7). Le signe de Nikolsky est positif sur la plupart du tégument.



Figure 7: aspect en linge mouillé [101]

L'épiderme entier se décolle, en particulier dans les zones de pression (face postérieure des épaules, fesses) ou traumatisées (électrodes adhésives), et fait place à un derme rouge suintant (Figure 8). Ailleurs, l'épiderme pâle et nécrotique reste en place mais prend un aspect plissé.

L'ensemble du tégument peut être atteint avec 100 % de décollement de l'épiderme (doit être supérieur à 30% ce qui la différencie du SSJ où la surface décollée est inférieure à 10%). L'extension de l'épidermolyse doit être appréciée quotidiennement car elle constitue le facteur pronostique essentiel et un guide pour le traitement. Elle est habituellement exprimée en pourcentage de la surface cutanée atteinte (body surface area [BSA]) en utilisant les mêmes tables que pour les brûlés. Cette évaluation précise du décollement pose parfois des problèmes pratiques difficiles.

Le siège de la NET est parfois atypique, atteignant avec prédilection une jambe lymphœdémateuse [109] ou épargnant au contraire une zone de peau greffée ou la zone de prise de greffe.



Figure 8: *La mise à nu de la peau expose un suintement, de base érythémateuse se prête à des agents pathogènes responsables de l'infection (photo courtesy of Dr Ashok Gorpodee, Bhali General Hospital, Chatisgarh)*

La muqueuse peut toujours être impliquée. Les manifestations buccales comprennent plusieurs ulcérations douloureuses qui touchent la gencive, la langue, la muqueuse buccale, le pharynx, le larynx et la cavité nasale.

L'implication oculaire dans la forme conjonctivale de l'inflammation, la vésiculation, la photophobie, la formation de pseudomembrane, l'ulcération de la cornée et l'uvéite peuvent être associées (figure 9).



Figure 9 : Nécrolyse épidermique toxique : atteinte des paupières avec perte des cils.[110]

Des érosions hémorragiques douloureuses, des ulcérations de la région génitale peuvent être présentes.

Chez une minorité de patients on peut avoir une autre présentation caractéristique, des feuilles d'érythème, progressant rapidement vers une érythrodermie, non accompagnées par une affection des muqueuses (NET sans taches). C'est principalement observé chez les femmes âgées, comme une réaction du greffon contre l'hôte.

La NET "idiopathique" peut également être vu. [97]

Le « syndrome de détresse cutanée aigue » proportionnel à l'importance de la destruction épidermique, est analogue à ce que l'on observe dans des brûlures de même étendue. Il comporte : des pertes liquidiennes considérables (3 à 4 litres en moyenne pour une nécrose épidermique touchant 50 % de la surface cutanée) riches en protides et électrolytes ; l'infection qui reste la principale cause de décès dans le syndrome de Lyell ; des troubles de la thermorégulation avec une fièvre et des tremblements, même en l'absence d'une infection caractérisée ; une augmentation de la consommation énergétique et des troubles de la glycorégulation ; et un déficit immunologique transitoire.

Par moment des lésions extracutanées peuvent également être les caractéristiques associées (voir tableau V) [97,111-113].

Tableau V : Les lésions extracutanées au cours du syndrome de Lyell

Organe/système	Lésions
Respiratoire	Dyspnée, toux persistante, obstruction des bronches, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la pneumonie, pneumothorax, œdème pulmonaire
Gastrointestinal	Douleurs abdominales, diarrhée, saignement gastro-intestinal, perforation colique, méléna, déshydratation, choc hémodynamique
Cœur	Myocardite, infarctus du myocarde
Reins	Micro-albuminurie, nécrose tubulaire aiguë, nécrose, glomérulonéphrite, insuffisance rénale.

Le diagnostic est essentiellement clinique. La réalisation de photographies numériques globales et en gros plan est utile pour aider à le valider à distance par un dermatologue.

Critères cliniques de diagnostic :

- atteinte érosive muqueuse multifocale ;
- signe de Nikolsky (décollement de l'épiderme sous la pression du doigt) ;
- décollements épidermiques ;
- lésions cutanées violacées disséminées ne prédominant pas aux extrémités
- vésicules, bulles ou « cocardes » atypiques.

La présence d'au moins trois critères cliniques rend le diagnostic de NET probable.

Il n'y a pas d'examen biologique ou d'imagerie permettant le diagnostic.

G- L'histologie :

Une biopsie cutanée avec examen histopathologique et réalisation d'une immunofluorescence directe est indispensable pour un diagnostic certain et surtout pour écarter avec certitude d'autres maladies bulleuses dont la présentation clinique peut être voisine.

L'histologie montre typiquement une nécrose de la totalité de l'épiderme, se détachant d'un derme peu altéré [114].

La biopsie extemporanée en peau différencie en quelques heures la nécrose totale de la NET et le décollement superficiel du SSJ. Le derme superficiel montre une infiltration modérée par des cellules mononucléées sans altération vasculaire. Les modifications épidermiques débutent dans la couche basale avec un œdème intercellulaire associé à une exocytose modérée des cellules mononucléées qui vont progressivement envahir la totalité de la couche de Malpighi. Des cellules mononucléées et dyskératosiques (satellite cell necrosis) peuvent être observées. À un stade plus avancé, la nécrose des cellules basales s'étend à tout l'épiderme. L'immunofluorescence directe (IFD) a toujours été négative, sauf en cas de lupus associé. La microscopie électronique montre une lamina densa constituant le plancher de la bulle et interrompue de manière discontinue. Les cellules « nécrotiques » (en fait apoptotiques) présentent une kératine en « paquets » et prédominent dans la couche basale. (Figure 10)

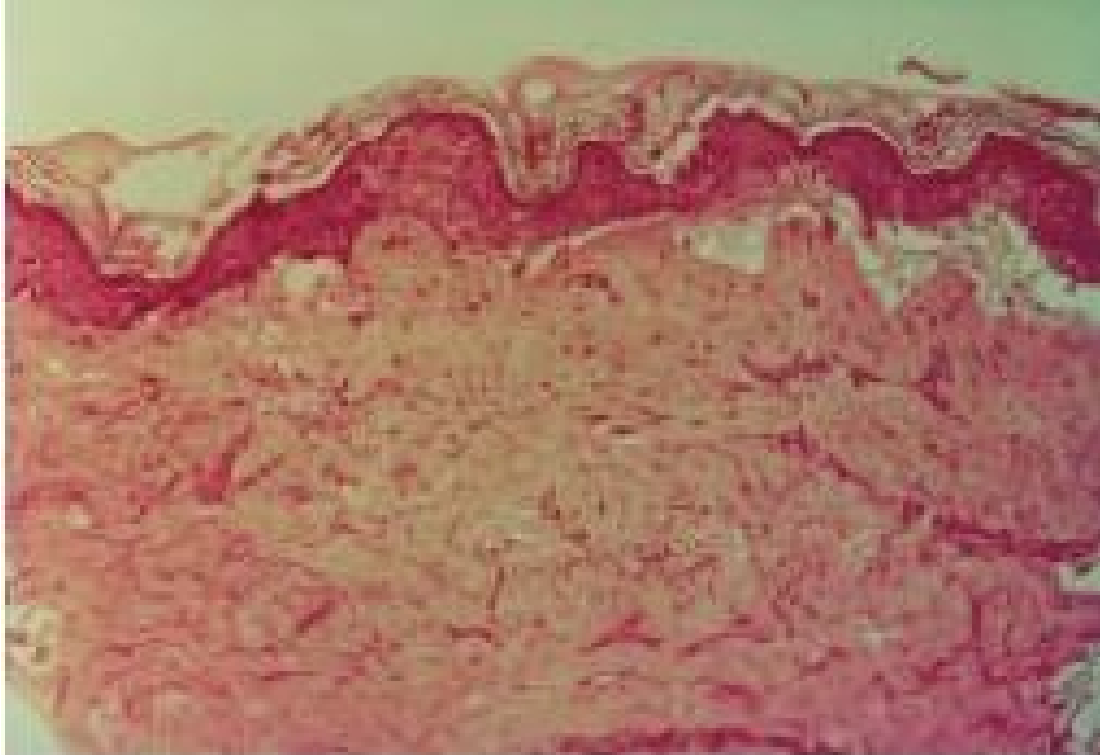


Figure 10 : Aspect histologique de nécrolyse épidermique toxique : nécrose de la totalité de l'épiderme se détachant d'un derme peu altéré. [110]

H- Les complications et l'évolution :

Habituellement, la peau cicatrise parfaitement avec une légère hypo / hyper-pigmentation en fonction du type de la peau. Cependant, l'infection secondaire peut entraîner des cicatrices qui se montrent d'avantage en cas de lésions des muqueuses.

Les complications Oculaires sont fréquentes et graves dans la nature [115]. Elles comprennent l'entropion, l'ectropion, la synéchie, le symblépharon, l'opacité de la cornée, des cicatrices et la formation d'un pannus.

Autres complications systémiques rares mais graves incluent l'œsophage, l'urètre, le vagin il peut s'agir d'atrophie vulvaire, de synéchies entre les petites et les grandes lèvres ou au niveau de la fourchette, de sténose vestibulaire, de synéchies intravaginales ou de sténose du canal vaginal, des sténoses bronchiques et de l'anus. Des atteintes de la glande salivaire peuvent rarement entraîner un syndrome sec [97,116,117].

***L'Infection :**

L'épiderme nécrosé et les exsudats favorisent la prolifération de nombreux micro-organismes (nosocomiaux notamment) susceptibles d'entraîner une infection systémique, et ce d'autant plus qu'il existe une destruction de la barrière mécanique et des altérations des mécanismes de défense normaux de l'hôte. Les infections systémiques sévères restent une cause importante de décès dans la NET. Les lésions cutanées sont habituellement colonisées durant les premiers jours par *Staphylococcus aureus* puis secondairement par les bacilles à Gram négatif provenant de la flore digestive, en particulier *Pseudomonas*

aeruginosa. *Staphylococcus aureus* est responsable de sepsis systémique à point de départ cutané. [108]

Le choc septique est un sepsis grave associé à une hypotension résistante à une expansion volémique apparemment bien conduite. Les patients, qui reçoivent des agents inotropes positifs ou vasoconstricteurs, peuvent ne plus être hypotendus alors que les signes d'hypoperfusion ou de dysfonction d'organe persistent. Ces patients doivent toujours être considérés comme ayant un choc septique. L'évolution défavorable d'un processus infectieux et/ou inflammatoire se traduit de plus en plus souvent par une dysfonction progressive des différents organes, réalisant un syndrome de défaillance multiviscérale, dont la définition adoptée reste relativement imprécise : présence d'altérations de la fonction de divers organes chez un patient dont l'homéostasie ne peut être maintenue sans intervention.

Chez les patients atteints de la NET, l'hypovolémie du choc septique aggrave l'hypovolémie du syndrome de Lyell, qui peut conduire à un collapsus cardio-vasculaire, d'où l'intérêt de mesurer la Pression Veineuse Centrale et de surveiller la diurèse qui doit être de 1ml/kg/j.

I- Diagnostic différentiel : [110]

On considère qu'il existe un décollement cutané inférieur à 10% dans le syndrome de Stevens Johnson et supérieur à 30% dans le syndrome de Lyell. Les décollements cutanés entre ces deux valeurs sont représentés par les formes de transition.

Les diagnostics suivants ressemblent parfois à la NET et ne peuvent être éliminés que par la biopsie cutanée systématique avec étude histologique et IFD.

1) Épidermolyse staphylococcique :

Elle atteint essentiellement le nourrisson, parfois l'enfant, exceptionnellement l'adulte (qui présente alors habituellement une maladie sous-jacente sévère, en particulier insuffisance rénale). Les muqueuses ne sont pas atteintes (à l'exception d'une habituelle conjonctivite). En quelques heures, on observe une extension d'un érythème en nappe d'où se détachent des lambeaux épidermiques avec un signe de Nikolsky positif. Il n'y a pas de lésions à type de cible et le décollement est nettement superficiel. Histologiquement, le décollement, qui est plus superficiel que dans la NET, apparaît dans et sous la couche granuleuse. L'examen extemporané permet un diagnostic rapide. Le SSSS est provoqué par des toxines (épidermolysines) produites par certaines souches de staphylocoque doré (essentiellement phage du groupe II), qui clivent la desmogléine 1. Les staphylocoques responsables sont habituellement présents au niveau d'une infection purulente focale. Les antibiotiques entraînent un arrêt de l'épidermolyse en quelques heures.

2) *Le Toxic shock syndrome (TSS)*

Les manifestations cutanées habituelles du TSS (érythème diffus suivi par une desquamation palmoplantaire secondaire) sont habituellement très différentes de celles de la NET. Seuls des cas exceptionnels de TSS bulleux pourraient être confondus avec une NET.

3) *Autres accidents médicamenteux cutanés*

- L'EPF (érythème pigmenté fixe) bulleux généralisé prête souvent à confusion avec la NET, ce qui a d'ailleurs été probablement le cas pour un des patients de la publication originale de Lyell. Les lésions arrondies et très bien limitées, l'absence de lésions en cible, la rareté des érosions muqueuses et des antécédents identiques avec le même médicament sont en faveur de l'EPF bulleux généralisé, maladie plus rare que la NET. Certains médicaments inducteurs sont communs aux deux maladies, en particulier les barbituriques, les sulfamides et les pyrazolés.

À décollement égal, l'état général est beaucoup moins atteint que dans la NET et le pronostic bien meilleur.

- Les dermatoses bulleuses à immunoglobulines A linéaires (DIGAL) médicamenteuses peuvent parfois mimer une NET. Le médicament le plus souvent rapporté dans la littérature est la vancomycine. L'histologie et surtout l'IFD permettent de les différencier de la NET.

- La pustulose exanthématique aiguë généralisée peut ressembler à la NET lorsque les pustules confluent sur une érythrodermie généralisée. L'histologie permet ici aussi de faire la différence en montrant un décollement sous-corné par confluence de pustules.

4) *Le DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms):*

Il s'agit d'une toxidermie médicamenteuse grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital par l'atteinte de plusieurs organes. En effet, ce syndrome associe de la fièvre, des adénopathies et des atteintes viscérales pouvant être variable (hépatique, rénale, cardiaque, pulmonaire, pancréatique...). Il en résulte une hyperéosinophilie majeure (600 à > 4000 G/l) caractérisant ce syndrome et des perturbations biologiques liées aux atteintes viscérales. Les lésions cutanées sont variables, les plus fréquentes sont des éruptions maculo-papuleuses généralisées ou une érythrodermie infiltrée. On observe très fréquemment un oedème du visage et des extrémités des membres. Des lésions pustuleuses, vésiculeuses, bulleuses, purpuriques mais également des chéilites peuvent plus rarement être observées. L'atteinte muqueuse peut également être associée. L'évolution est lente et parfois défavorable, la mortalité est estimée à 10%.

Le médicament imputé est souvent administré dans les 2 à 6 semaines précédant la réaction. C'est l'association de l'anamnèse, des signes cliniques et biologiques qui permettent d'évoquer le diagnostic.

5) *Brûlures et bulles chez les patients comateux*

Les brûlures du second degré, notamment chimiques, et les bulles survenant chez les patients comateux peuvent ressembler à la NET. Les muqueuses ne sont habituellement pas atteintes et la topographie des lésions est limitée aux zones exposées à l'agent brûlant ou aux zones de pression chez les patients comateux.

6) *Autres diagnostics différentiels*

La varicelle est parfois confondue avec un SJS. Certaines éruptions maculopapuleuses sévères, en particulier dans la population VIH, sont parfois étiquetées à tort SJS en raison de la présence d'une desquamation, d'érosions des bourses et de chéilite.

J- Le Pronostic

Avec la prise en charge actuelle, le taux de mortalité au cours de la NET est sur le déclin. Le taux de sa mortalité globale varie entre 10 et 25%. Toutefois, dans le groupe idiopathique, le taux de mortalité est de 50% [97]. Bastuji-Garin et al. [101] ont proposé un score nommé SCORTEN a été établi pour définir le degré de sévérité afin d'évaluer le risque léthal, il comprend 7 facteurs de risque indépendants (tableau VI).

La Septicémie, la coagulation intravasculaire disséminée, la pneumonie, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'hémorragie gastro-intestinale, choc hémodynamique ou une fonction rénale altérée sont des événements terminaux, qui peuvent finalement entraîner la mort.

Tableau VI : le SCORTEN pronostic de la NET. [101]

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

Notre patiente de sexe féminin qui est prédominant dans la survenue de la NET et sans aucun facteur de risque, s'est présentée en phase initial de la toxidermie apparue au 5ème jour de son traitement avec la salazopyrine fébrile avec une surface cutanée lésée (SCL) (selon la règle des 9 de Wallace) de 99% (supérieure à 30% pour la différencier du SJS), et des lésions scarlatiniforme douloureuses avec décollement et une atteinte de la muqueuse buccale et de la conjonctive oculaire, ces données cliniques concordent parfaitement à celles de la littérature.

On n'a pas rapporté une phase prodromale avant l'apparition des lésions cutanées.

La polymédication chez notre patiente (les AINS, le paracétamol, et la SALAZOPYRINE) rend l'imputabilité de la salazopyrine difficile à établir, mais elle reste la plus incriminée car l'arrêt des AINS était fait plus d'une semaine avant l'apparition des manifestations de la NET.

Le pronostic chez notre patiente était de 2 selon le SCORTEN donc le risque de mortalité était de 12,1%.

L'évolution était rapide et mortelle après l'installation d'une défaillance multi viscérale et d'un choc cardiogénique réfractaire après 48heures de son admission.

La survenue de complications cardiaques au cours de la NET (myocardite ou infarctus de myocarde) ou après une septicémie a été déjà mentionnée dans la littérature.

V.L'HISTOIRE DU CHOC CARDIOGENIQUE ET LA SALAZOPYRINE :

A-Epidémiologie :

La défaillance cardiocirculatoire est une des causes principales de décès [118]. Sa fréquence reste difficile à évaluer. Aucun registre ne permet actuellement d'en estimer la fréquence. Le caractère réfractaire de l'intoxication, pouvant être indirectement approché par le nombre de décès, n'est également pas disponible.

Aux États-Unis, l'insuffisance circulatoire est l'une des principales causes de décès lors des intoxications aiguës. Le taux de mortalité globale des intoxications y est d'environ 1 % [119].

B-Définition :

Le choc cardiogénique est défini par la défaillance aiguë et sévère de la pompe cardiaque, concernant la fonction systolique et/ou diastolique, entraînant une altération profonde de la perfusion tissulaire et une anoxie tissulaire progressive, associée à une augmentation des pressions en amont se traduisant par l'apparition de signes congestifs gauches (crépitations) et/ou droits (turgescence et reflux hépato-jugulaire, oedèmes des membres inférieurs). Dans ce cas, l'hypoxémie est consécutive à un défaut d'apport en oxygène (d'où une différence artério-veineuse en oxygène élargie)

Dans sa définition hémodynamique, le choc cardiogénique associe une hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg) et un index cardiaque abaissé (inférieur à 2,2 litres/minute/m²), avec une pression artérielle pulmonaire d'occlusion supérieure à 18 mmHg. [120]

C-Classification physiopathologique : [120]

Les différents types de choc cardiogénique peuvent être logiquement classés en fonction de l'altération primaire de l'un ou l'autre des déterminants du débit cardiaque. Quatre mécanismes physiopathologiques peuvent être à l'origine d'un choc cardiogénique :

1) *Baisse de la contractilité myocardique :*

C'est le cas le plus fréquent, consécutif à un infarctus avec nécrose étendue, à une décompensation d'une cardiopathie dilatée hypokinétique (d'origine valvulaire, ischémique, hypertensive, toxique, infectieuse, sinon primitive) ou à la prise de médicaments inotropes négatifs (bêtabloquants, inhibiteurs calciques, antiarythmiques, antidépresseurs tricycliques).

2) *Bradycardie ou tachycardie extrême :*

Il s'agit surtout des troubles du rythme ventriculaire, des tachycardies supraventriculaires (fibrillation et flutter) avec réponse ventriculaire rapide et des bradycardies (blocs sino-auriculaires ou auriculo-ventriculaires).

3) *Anomalie de l'écoulement sanguin intracardiaque :*

Ce sont des causes rares correspondant aux pathologies valvulaires chroniques et aiguës (insuffisance mitrale par rupture de cordage spontanée, septique ou ischémique, insuffisance aortique septique ou secondaire à une dissection aortique) et aux complications des prothèses valvulaires (thrombose occlusive de prothèse mécanique, désinsertion, rupture d'une bioprothèse dégénérée). De façon exceptionnelle, citons les ruptures septales post-infarctus, les myxomes et thrombi auriculaires occlusifs.

4) Dysfonction ventriculaire droite :

Trois formes particulières de choc cardiogénique sont secondaires à une dysfonction ventriculaire droite aiguë : la tamponnade, l'embolie pulmonaire grave et l'infarctus du ventricule droit. Elles seront diagnostiquées sur le contraste existant entre l'absence de signes d'œdème pulmonaire (sauf dysfonction cardiaque gauche associée) et l'importance des signes d'insuffisance cardiaque droite.

En pratique, la complexité des mécanismes en cause ne permet pas toujours de rapporter à un facteur unique la responsabilité des désordres hémodynamiques observés.

En réanimation polyvalente, l'étiologie la plus fréquente est l'infarctus du myocarde (70 %) et les troubles du rythme et/ou de la conduction (20 %). [121]

La gravité croissante du choc passe par un stade dit compensé (stade I), un stade de choc non compensé (stade II) puis de choc irréversible (stade III).

La définition physiopathologique du choc irréversible, stade terminal du choc, est la défaillance irréversible de la « machinerie » cellulaire conduisant à la mort cellulaire puis à des défaillances d'organes cliniquement décelables. Cette définition du choc irréversible ne peut s'appliquer en clinique.

Les mesures hémodynamiques apportées par le cathétérisme droit, les nouvelles techniques de thermodilution ou de mesure du débit cardiaque, par l'échocardiographie voire le Doppler œsophagien, permettent dans la majorité des cas d'évaluer les parts cardiogénique, vasoplégique et hypovolémique du choc. (Tableau VII) [122]

D-Examens complémentaires [123]

- *L'ECG* est indispensable et peut montrer des anomalies variées comme les troubles du rythme, les signes aigus d' infarctus, ou de bloc de branche.
- *La radiographie de thorax* peut montrer la présence d' un œdème pulmonaire ou de cardiomégalie.
- *L'échocardiographie* est très utile pour documenter une dyskinésie ou hypokinésie ventriculaire gauche ou droite, apprécier la fonction valvulaire et la fonction ventriculaire et exclure une tamponnade. Face à une cardiomégalie, l'échocardiographie peut préciser la part de la dilatation et de l'hypertrophie et la contribution éventuelle d'épanchement péricardique.
- *Les épreuves fonctionnelles respiratoires* sont très peu utiles chez le malade grave, par ailleurs souvent trop peu collaborant.
- *Le cathétérisme pulmonaire par sonde de Swan-Ganz* est souvent requis dans les cas complexes, ou répondant mal au traitement initial. La mesure simultanée des pressions de l'artère pulmonaire et de la PAPO (pression artérielle pulmonaire bloquée, de la pression de l'oreillette droite, du débit cardiaque et de la SvO₂ (la saturation en oxygène (O₂) de l'hémoglobine (Hb) du sang veineux mêlé) est extrêmement utile au diagnostic. L'évaluation permet aussi de distinguer l'insuffisance à prédominance systolique (prédominance de bas débit) de l'insuffisance à prédominance diastolique (prédominance de pressions de remplissage élevées).

- *Le cathétérisme cardiaque et la coronarographie* peuvent être indiqués en cas de coronaropathie ou de valvulopathie.
- *La biopsie myocardique* est de peu d'utilité clinique, excepté en cas d'insuffisance cardiaque d'origine obscure, car elle permet les diagnostics de pathologie inflammatoire chronique ou infiltrante ou encore la myocardite.
- *Le dosage de peptide natriuretique* est utile en urgence car son élévation est bien corrélée au degré de distension auriculaire.

Les mesures hémodynamiques permettent le diagnostic du choc cardiogénique et éventuellement le distinguer des autres états de choc. [122]
(Tableau VII)

Tableau VII : Caractéristiques hémodynamiques des états de choc

	<i>PVC</i>	<i>PCap</i>	<i>IC</i>	<i>RVS</i>	<i>DAVO₂</i>
<i>Normales</i>	0-8 mmHg	4-12 mmHg	2,8 - 4,2 ml/mn/m2	800-1200 dynes/s/cm5	4-6 ml d'O2/l
<i>Septique phase hyperkinétique</i>	basse	basse	Elevé	basses	diminuée
<i>Septique phase hypokinétique</i>	basse	basse ou normale	Bas	basses	diminuée
<i>Hémorragique</i>	effondrée	basse	Bas	élevées	augmentée
<i>Cardiogénique</i>	élevée	élevée	Bas	élevées	augmentée
<i>Anaphylactique</i>	basse	basse	Elevé	basses	augmentée

PVC = pression veineuse centrale ou auriculaire droite, PCap = pression capillaire pulmonaire, IC = Index cardiaque = Débit cardiaque / surface corporelle, RVS = Résistances vasculaires systémiques = (PAM-PVC)/IC*80, DAV02 = Différence de contenu artério-veineux en oxygène

E-Choc cardiogénique toxique réfractaire :

Le choc réfractaire peut être défini par la persistance du choc sous traitement optimal conduisant à la survenue d'un syndrome de défaillance multiviscérale associant, à des degrés variables, une défaillance respiratoire (hypoxémie réfractaire), rénale (insuffisance rénale aiguë), hépatique (foie de choc), neurologique (troubles de conscience) et hématologique (coagulation intravasculaire disséminée), avec une acidose métabolique lactique par hypoperfusion tissulaire persistante.

Le caractère réfractaire peut être évoqué après optimisation du traitement conventionnel maximal incluant la ventilation mécanique, l'alcalinisation par perfusion d'au moins 375 ml de bicarbonates de sodium à 8,4 %, un remplissage vasculaire adéquat (d'au moins 1000 ml de cristalloïdes ou de colloïdes) et des traitements inotropes et/ou vasopresseurs guidés par les mesures hémodynamiques obtenues par échocardiographie et/ou cathétérisme artériel pulmonaire. Une dose minimale d'adrénaline de 3 mg/h incapable de maintenir une PAS \geq 90 mmHg est également nécessaire pour suggérer le caractère réfractaire aux traitements conventionnels. [124]

1) Physiopathologie :

La physiopathologie du choc cardiogénique d'origine toxique n'est pas univoque.

L'atteinte de la fonction cardiaque se fait essentiellement suite à une altération de la fonction systolique et de l'inotropisme (inhibiteurs calciques, bêtabloquants ou médicaments avec effet stabilisant de membrane (ESM)). L'altération de la fonction diastolique ou à des troubles du rythme ventriculaire

associés à des anomalies de conduction cardiaque sans défaut d'inotropisme [125] (cas des digitaliques) ou les troubles de la géométrie de la contraction ventriculaire (troubles du rythme ventriculaire malin) sont plus rares. Une myocardite toxique est possible avec l'éthylène glycol, la colchicine, les organophosphorés ou la sulfasalazine [126]. Enfin, un mécanisme de nécrose des myocytes est possible avec le CO ou la cocaïne.

Certains bêtabloquants (propranolol, acébutolol, nadolol, pindolol, penbutolol, labétalol, métoprolol et oxprénolol) sont à l'origine d'un ESM, cause principale de décès lors d'intoxications massives.

En cas d'étiologie non toxique, le caractère gauche, droit ou bilatéral de l'insuffisance cardiaque responsable de l'état de choc doit être précisé à l'aide de la clinique et de l'échocardiographie, conditionnant alors souvent la thérapeutique.

Dans les étiologies toxiques, la défaillance est le plus souvent biventriculaire par cardiotoxicité directe. [124]

2) Myocardite et salazopyrine :

Une endocardite due à la sulfasalazine était observée chez un homme de 31 ans ayant présenté des douleurs thoraciques et des troubles de repolarisation à l'électrocardiogramme au cours d'un traitement par la sulfasalazine. Le diagnostic de myocardite d'hypersensibilité était retenu devant la récurrence des troubles électrocardiographiques lors de tests d'introduction en double aveugle du 5-ASA [127]. Une autre observation était celle d'une femme de 20 ans qui, au 13ème jour de traitement par le 5 ASA à la dose de 1,5 g/j, avait présenté des

douleurs thoraciques, un héli bloc de branche antérieur gauche, puis une fibrillation ventriculaire responsable du décès.

A l'autopsie, il a été observé des zones de nécrose myocardique et de myocardite sans infiltration éosinophile [128]. Dans d'autres observations, l'imputabilité du 5-ASA était jugée possible dès l'apparition de douleurs thoraciques, ou de troubles de repolarisation ou d'une insuffisance cardiaque ; le médicament était définitivement arrêté et les signes rétrocédaient [58]. Et une autre patiente de 56ans sans antécédents pathologiques suivie pour spondylarthropathie ankylosante a développé une myocardite éosinophile, a eu une présentation trompeuse imitant un infarctus aigu du myocarde alors qu'elle avait des artères coronaires normales. Cette patiente est entrée en choc cardiogénique, qui était réfractaire malgré le traitement médical optimal; l'autopsie a confirmé la conclusion diagnostic d'une myocardite induite par la sulfasalazine [129].

L'histoire naturelle de la myocardite éosinophile (ME) est généralement rapide et non favorable. L'évolution rapide et l'absence de signes cliniques spécifiques expliquent la rareté du diagnostic in vivo de la ME. La mort, qui peut être brusque ou peut se produire avec le développement d'une insuffisance cardiaque congestive non traitable ou d'un état de choc cardiogénique, qui est le résultat le plus habituel.

Ainsi, le diagnostic précoce, basé sur les premières suspicions cliniques et biopsie diagnostique, est la clé du diagnostic in vivo. L'amélioration clinique est rare mais possible avec une corticothérapie précoce. Les atteintes cardiaques provoquées par une hyperéosinophilie ne semblent corrélées ni au taux sanguin d'éosinophiles, ni à une étiologie particulière [130].

Au cours de son hospitalisation notre patiente a développé un état de choc cardiogénique selon sa définition:

D'après les mesures hémodynamiques : Une Pression capillaire pulmonaire très élevée, un index cardiaque très effondré.

Et la présence d'une hypotension artérielle, la tachycardie et l'acidose métabolique.

Cet état de choc était réfractaire car rebelle à tous les moyens thérapeutiques utilisés (intubation- ventilation, administration de doses très élevées de drogues vasoactive..).

L'installation du choc cardiogénique chez une patiente jeune sans antécédents pathologiques pourrait être due à une myocardite ou une péricardite suite à un phénomène d'hypersensibilité à la SALAZOPYRINE; comme il pourrait être une conséquence hémodynamique d'un choc septique compliquant le syndrome de Lyell au cours duquel une dysfonction myocardique peut avoir lieu et qui se traduit par une diminution voire un effondrement de la fonction d'éjection ventriculaire, sous l'effet des facteurs sériques dépresseurs myocardique qui sont libérés au cours du sepsis.

La confirmation de l'une des hypothèses est difficile en absence de données radiologiques comme une échographie cardiaque ou histologiques par une biopsie cardiaque.

VI. DIAGNOSTIC :

La démarche diagnostique au cours de l'intoxication à la sulfasalazine repose sur :

A-L'interrogatoire :

Un interrogatoire minutieux de l'intoxiqué(e) : ordonnance, « lettre d'adieu » de l'entourage : témoins ?

Une détermination :

de la cause de l'intoxication : récupérer les emballages

des circonstances : préciser la voie de pénétration du produit

de l'heure de la prise, quantité supposée ingérée

chronologie des symptômes et symptômes initiaux,

des éventuelles complications,

notion de prise d'alcool associée.

L'interrogatoire doit répondre aux questions suivantes :

qui est intoxiqué ?

avec quoi et combien ?

où, quand et comment est survenue l'intoxication ?

âge, sexe : éléments pronostiques et décisionnels

contexte de survenue

cadrer les circonstances

médicaments en cause

erreurs thérapeutiques ou surdosages médicamenteux :

enfants et personnes âgées surtout. risques d'être méconnues.

intoxications criminelles.

*L'intoxication se fait en plusieurs phases :

L'intoxication aiguë suit en réalité un processus dynamique que l'on a coutume de décomposer en cinq phases : intervalle libre, phase d'aggravation des symptômes, phase d'état, phase d'amélioration et phase de guérison.

a. Intervalle libre

Il s'agit de la durée écoulée entre l'exposition au toxique et les premiers symptômes. Ce délai correspond à l'absorption du toxique et à sa diffusion. Il varie en fonction du toxique considéré, sa quantité et la voie d'intoxication.

b. Phase d'aggravation des symptômes

En l'absence de prise en charge précoce et adéquate, cette phase risque de mener vers la phase d'état.

c. Phase d'état

Phase d'intoxication profonde pendant laquelle le risque encouru est le décès.

d. Phase d'amélioration

Au cours de cette phase, les effets du toxique commencent à se dissiper à mesure que celui-ci est éliminé par l'organisme.

e. Phase de guérison

Cette phase mène à la guérison, le risque étant la persistance de séquelles.

B- Les signes cliniques : [4,126]

Les symptômes de surdosage à la sulfasalazine sont similaires à ceux du surdosage avec n'importe quel sulfamide et ne sont pas spécifiques à cette molécule, les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements), de la somnolence, des convulsions, une hématurie, la formation de cristaux urinaires et une anurie. Les patients atteints d'insuffisance rénale sont plus exposés au risque de manifestation toxique grave.

Après une ingestion de 50g de sulfasalazine avec 50g de paracétamol un patient a présenté une acidose lactique sévère, des convulsions, une coagulopathie, une hyperglycémie, et une méthémoglobulinémie, ces symptômes étaient communs à la toxicité de la salazopyrine et du paracétamol. [16]

Certains symptômes font que l'intoxication est indiscutablement jugée comme étant grave et imposent l'hospitalisation immédiate en unité de soins intensifs ou en réanimation:

les signes d'une défaillance cardiocirculatoire ou respiratoire : cyanose, dyspnée, bradypnée, polypnée, signes de lutte, bradycardie, tachycardie, hypotension artérielle systémique, état de choc.

les signes d'une défaillance neurologique : coma et convulsions principalement.

➤ ***Le coma présumé toxique***

Devant un tel coma, il faut simultanément :

- *évaluer sa profondeur par la mesure du score de Glasgow (annexe 3) :*

La profondeur du coma permet d'évaluer le risque immédiat de survenue d'une insuffisance respiratoire.

○ *trouver son étiologie :*

L'énorme valeur d'orientation diagnostique de l'examen clinique doit être reconnue. Il ne faut jamais oublier que :

· Hormis le monoxyde de carbone et l'hypoglycémie, les comas toxiques ne s'accompagnent jamais de signes de localisation. Leur existence doit faire suspecter une cause neurologique et impose l'examen tomodensitométrique en urgence.

· Les comas toxiques peuvent être fébriles (pneumopathies d'inhalation) mais il n'existe jamais de syndrome méningé. Au moindre doute, une ponction lombaire doit être réalisée.

· Devant une suspicion de coma toxique, les examens toxicologiques les plus importants à obtenir en urgence sont en fait les examens biologiques : glycémie, ionogramme sanguin, calcémie, hémogramme, taux de prothrombine, gaz du sang, créatininémie.

○ *rechercher des complications qui peuvent être :*

Communes à tous les états comateux.

Propres à l'étiologie suspectée.

C-Les examens complémentaires :

Permettent de faire une :

- ✓ évaluation des fonctions vitales du patient et donc de la gravité du cas : fonctions cardio-pulmonaire, rénale, hépatique notamment.
- ✓ évaluation du retentissement sur l'homéostasie : équilibres glycémique, acido-basique, hydro-électrolytique,...
- ✓ orientation vers la classe du toxique, selon les troubles occasionnés.

Les signes de gravité :

- La glycémie : détection précoce de la tendance à l'hypoglycémie dans les intoxications sévères par le fer, les antidiabétiques oraux, l'insuline.
- L'hémogramme :
 - ✓ recherche d'une crise de déglobulinisation dans le cadre d'une intoxication aux produits méthémoglobinisants.
 - ✓ recherche précoce d'une hyperleucocytose ($> 18000/mm^3$) avant l'installation des signes d'insuffisance médullaire aiguë face à une intoxication par la colchicine.
- Le TP :
 - ✓ détection précoce des anomalies liées à une intoxication par un antivitamine K ou un raticide coumarinique.
 - ✓ recherche d'une CIVD dans le cadre d'une intoxication par la colchicine.
- Les aminotransférases : intéressantes à partir de H12 d'une intoxication par le paracétamol lorsque ce dernier n'a pu être dosé. Le pic plasmatique est plus précoce pour le paracétamol, celui des aminotransférases est atteint au 3ème jour.

- La kaliémie, ECG : la dyskaliémie est un signe de gravité dans les intoxications aux digitaliques, β -bloquants, β -mimétiques, quinine, chloroquine, théophylline, les antidépresseurs tricycliques et tétracycliques entre autres. L'ECG est un examen plus pertinent pour évaluer la dyskaliémie.
- La calcémie : rechercher une hypocalcémie qui est profonde dans les intoxications par l'acide fluorhydrique et oxalique (composants des antirouilles).
- Les gazs du sang : détection précoce d'une dépression respiratoire, d'un œdème aigu du poumon, d'une pneumopathie d'inhalation de façon non spécifique.
- pH, lactacidémie, ionogramme sanguin : à la recherche d'une acidose métabolique avec trou anionique élevé, comme c'est le cas dans les intoxications à l'aspirine, au méthanol, éthylène glycol, isopropanol

1) Bilans biologiques et gazométries:

Initialement notre patiente avait une pancytopénie sans signes de syndrome hémorragiques, et les gazométries itératives montraient une acidose métabolique.

La pancytopénie fait partie des effets secondaires rencontrés au cours du traitement avec la sulfasalazine, elle pourrait être due à la dose ou à une réaction idiosyncrasique et aussi rencontrée dans les perturbations hématologiques associés au syndrome de Lyell.

L'ionogramme sanguin n'a montré aucun signe d'insuffisance hépatique ou rénale.

2) L'électrocardiogramme :

Montre des troubles de repolarisation en latéral gauche avec une onde Q profonde en D III, et en aVF signes de nécrose myocardique qui a été observée chez une patiente avec une myocardite médicamenteuse à la sulfasalazine. (Figure 11)



Figure 11: Un électrocardiogramme à 12 dérivation qui démontre un infarctus du myocarde aigu antéro-latérale et un bloc de branche droit. [129]

3) Bilans Toxicologiques :

Les analyses sanguines et urinaires chez notre cas ont permis de poser le diagnostic de certitude du surdosage par la détection de quantité importante de métabolites de la SALAZOPYRINE.

En pratique clinique on peut analyser le plasma à la recherche de la sulfasalazine par la procédure de la chromatographie liquide à haute performance avec détection UV à 260 nm; avec une limite de détection: 5 ng / ml. [131] La détermination des niveaux de la sulfapyridine sérique un métabolite de la salazopyrine peut être utile puisque les concentrations supérieures à 50 mcg / ml semblent être associés à une incidence accrue d'effets indésirables. La recherche de la molécule ou de ses métabolites n'a pas été faite chez aucun cas d'intoxication rapportés dans la littérature.

D-L'évolution : [4]

L'évolution du tableau d'intoxication aiguë est le plus souvent bénigne, et il n'y a pas de rapports documentés de décès dus à l'ingestion de fortes doses de la sulfasalazine. Il n'a pas été possible de déterminer la LD 50 chez les animaux de laboratoire tels que la souris, car la dose orale quotidienne la plus élevée de la sulfasalazine qui peut être donnée (12g/kg) n'est pas mortelle. En cas de réactions d'hypersensibilité, arrêter immédiatement le traitement. De telles réactions peuvent être mortelles en absence de traitement.

Malheureusement l'évolution chez notre patiente était fatale par son décès 48h après son hospitalisation suite à un choc cardiogénique réfractaire et une défaillance multiviscérale.

E- Diagnostic différentiel :

L'intoxication est-elle réelle ? Devant toute suspicion d'intoxication, il convient de garder présent à l'esprit les diagnostics différentiels que les symptômes présentés par le patient peuvent évoquer. Dans la mesure où bon nombre d'intoxications évoluent favorablement sous traitement symptomatique, cette situation nécessite une grande vigilance vis-à-vis des diagnostics différentiels que l'on peut opposer aux étiologies toxiques. En effet, les pathologies sont nombreuses où des traitements spécifiques sont nécessaires (ex. : comas métaboliques, endocriniens, infectieux, choc septique, etc)

- Les signes orientant vers l'intoxication sont :
 - Un malade jusque là en bonne santé ; présentant :
 - Coma avec des signes symétriques sans éléments de focalisation ;
 - Convulsions généralisées ;
 - Un collapsus cardiovasculaire ;
 - Un oedème pulmonaire.

F- Synthèse :

- Notre patiente jeune de 18 ans dont la famille rapporte une prise volontaire de 12g de SALAZOPYRINE par jours pendant 4 jours par voie orale afin de majorer son effet thérapeutique et qui initialement lui a été prescrit à raison de 2 comprimés de 500mg 2fois par jour (2g/j) pour une polyarthrite rhumatoïde.
- La recherche dans l’histoire de la patiente a permis d’établir que la jeune fille n’avait pas d’antécédents pathologiques particuliers ni d’habitude toxiques (alcool, opiacés..).
- D’après l’enquête anamnétique, la patiente prenait des anti-inflammatoires non stéroïdiens et du paracétamol arrêtés plus d’une semaine avant son hospitalisation.

Elle s’est présentée dans un tableau d’intoxication grave fait de douleurs abdominales, avec un score de Glasgow à 8/15 détérioré rapidement après l’admission, ces symptômes sont déjà observés au cours du surdosage à la sulfasalazine.

L’examen clinique a montré l’absence de signes de traumatisme crânien, de purpura, de traces de piqûres...Et on n’a pas noté l’apparition de toxidromes spécifiques chez notre patiente.

La prise de 12g/ jour de la SALAZOPYRINE est considérée comme une dose toxique et pendant 4 jours a probablement engendré un effet cumulatif du médicament ainsi que ses métabolites, mais la cause principale du décès était la défaillance multiviscérale après un état de choc réfractaire et un syndrome de Lyell.

L'apparition d'un syndrome de Lyell qui est une toxidermie d'hypersensibilité donc non liée à la dose avec un décollement épidermique atteignant 99% de la surface cutanée associé à des ulcérations gingivales et linguale et une atteinte oculaire, une polypnée avec tirage sans signes auscultatoires, une saturation pulsée en O₂ sous masque à haute concentration à 80% et un état de choc cardiogénique qu'on ne sait pas l'étiologie exacte (un effet secondaire par phénomène d'hypersensibilité qui est aussi non lié à la dose ingérée ou une complication au syndrome de Lyell ou au surdosage).

Par ailleurs l'analyse toxicologique des urines et du sang a permis d'expliquer la contribution de ce médicament chez notre cas.

VII. Prise en charge thérapeutique de l'intoxication aiguë par la salazopyrine : [126,132-134]

La prise en charge comporte trois volets

- Symptomatique,
- Evacuateur – Epurateur,
- Antidotique.

A-Prise en charge symptomatique :

Elle repose sur la correction des défaillances vitales : position latérale de sécurité, libération des voies aériennes supérieures, correction des troubles ventilatoires (Oxygénation, Intubation, et ventilation) et correction de l'état hémodynamique et cardiocirculatoire. Le refroidissement par des moyens physiques s'il existe une hyperthermie. La prescription de pansements gastriques en cas de vomissements importants. Appliquer la règle du VIP : maintien des voies aériennes perméables et d'échanges gazeux satisfaisants, administration de liquides intraveineux et au besoin d'agents vasoactifs pour assurer ou rétablir un état hémodynamique stable (tableau VIII).

- *Si convulsions* : administrer une benzodiazépine en IV; diazépam (ADULTES: 5 à 10 mg, répéter tous les 10 à 15 min selon les besoins. ENFANT: 0,2 à 0,5 mg / kg, répéter toutes les 5 minutes si nécessaire) ou le lorazépam (ADULTE: 2 à 4 mg; ENFANT: 0,05 à 0,1 mg / kg).
- *Si hypotension artérielle* : perfuser 10 à 20 mL / kg de solution isotonique. Si l'hypotension persiste, administrer la dopamine (5 à 20 mcg / kg / min) ou la noradrénaline (ADULTE: commencer la perfusion à 0,5 à 1 mcg /

min; ENFANT: commencer à 0,1 mcg / kg / min); titrer jusqu'à la réponse désirée.

Surveiller l'hypotension artérielle, les troubles du rythme, une dépression respiratoire, et la nécessité d'une intubation endotrachéale. Évaluer une hypoglycémie, des troubles électrolytiques, ou une hypoxie.

Sondage urinaire et naso-gastrique.

Tableau VIII – Manœuvres de réanimation et de stabilisation

- V : ouverture des voies aériennes, oxygénothérapie, intubation endotrachéale éventuelle
- I : fluid challenge en cas d'hypotension artérielle.
- P : vasopresseurs, dobutamine, antiarythmiques
- Interventions en cas de coma :
 - naloxone (0,4-1,2 mg IV)
 - glucose 5 % (25 a 50 g IV)
 - éventuellement flumazenil

****La méthémoglobinémie :***

Chez les patients asymptomatiques présentant une méthémoglobinémie aiguë, l'arrêt du médicament incriminé et un monitoring adéquat sont suffisants.

Chez les patients qui présentent des symptômes, en outre de supplémentation en oxygène, le bleu de méthylène doit être utilisé pour améliorer la capacité de réduction des érythrocytes.

Le bleu de méthylène, administré par voie intraveineuse à la dose de 1 mg / kg pendant de 5 minutes, agit comme un accepteur d'électrons, améliore la voie NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate), et réduit rapidement la méthémoglobine en hémoglobine. Toutefois, le bleu de méthylène ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate car il peut provoquer une hémolyse mortelle.

Chez ces patients, l'acide ascorbique doit être utilisé. L'oxygénothérapie hyperbare ou une exsanguino-transfusion peuvent également être utilisées. Chez les patients qui sont en état de choc secondaire à la méthémoglobinémie, une transfusion sanguine ou une exsanguino transfusion peuvent être utiles.

B- Traitement Evacuateur-Epurateur:

1)-Traitement évacuateur :

1-1 les vomissements provoqués et le lavage gastrique :

Les indications des vomissements provoqués et du lavage gastrique:

- Le délai entre le début de l'intoxication et la prise en charge du patient doit être court, inférieur ou égal à 1 heure.
- Intoxication potentiellement grave : colchicine, paracétamol...
- Ralentissement de la vidange gastrique (anticholinergiques).
- Agglomérats gastriques (antidépresseurs tricycliques).
- Toxique non adsorbé par le charbon activé.

Les Contre-indications des vomissements provoqués et du lavage gastrique sont:

- Altération de l'état de conscience, voies aériennes non protégées.
- Ingestion de produits corrosifs, pétroliers ou moussants.
- Risque de convulsion ou de coma.
- Risque d'hémorragie ou de perforation digestive.

1-2 Charbon activé

Le Charbon activé est administré aux doses suivantes :

- Chez l'adulte : 50 à 100 g à l'admission puis 25 à 50 g toutes les 2 à 4 h.
- Chez l'enfant la dose initiale est 1 à 2 g /kg, puis 0.25 à 0.5 g/ kg toutes les 2 à 4h.

Per os ou par sonde gastrique selon l'état de conscience, dans un délai inférieur ou égal à 2 heures.

Le charbon activé est contre-indiqué en cas de:

- Trouble de conscience, voies aériennes non protégées.
- Produits corrosifs et hydrocarbures.
- Malformations digestives, constipation ou occlusion.

2)-Traitement épurateur :

2-1 Elimination rénale :

Une diurèse forcée alcalinisante, elle consiste en la perfusion 6 à 8 litres de liquides par jour (1/ 3 de bicarbonates 1,4 %, 1/ 3 de mannitol, 1/ 3 de glucose à 10 %) avec les électrolytes : 1,5 g de KCL / 500ml et 1 à 2 g/24 h de calcium). Les contre indications à cette diurèse sont : L'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, l'oedème aigu du poumon, le collapsus, l'hypertension artérielle...

Un Cathétérisme des uretères peut être nécessaire s'il se produit un blocage complet par des cristaux [11]

2-2 Réhydratation :

La mise en route d'une réhydratation doit se faire dès l'admission afin d'assurer une bonne diurèse (supérieur à 0,5 ml/ Kg /h)

On utilise une solution mixte faite de sel isotonique et de glucose isototonique et hypotonique à raison de 20 ml / Kg /h.

Dès que la diurèse est assurée, il est nécessaire d'ajouter une solution de chlorure de potassium (KCL) au soluté mixte à 0,45% afin de prévenir l'hypokaliémie qui entraînerait une baisse du pH urinaire.

Il faut éviter toute surcharge liquidienne chez les sujets dont la fonction cardiaque est compromise.

2-3 Epuration extra rénale :

L'hémodialyse est nécessaire en cas d'échec des mesures précédentes. si échec de la diurèse alcaline. L'hémoperfusion, la dialyse péritonéale et l'exsanguino-transfusion sont beaucoup moins utilisées.

3) Antidotique :

Il n'existe aucun traitement antidote à la salazopyrine.

4) Les réactions d'hypersensibilité :

Le médicament doit être arrêté immédiatement et le patient maintenu en observation pour possibilité de réactions choc anaphylactique. Dans cette situation, le traitement normal pour anaphylaxie est réalisé avec dégagement des voies respiratoires, et administration de l'épinéphrine, de la diphenhydramine d'un antihistaminique et, au besoin, une corticothérapie systémique.

5) La Désensibilisation [135]

En cas de toxicité mineure, en particulier les réactions cutanées et d'autres impliquant des réactions d'hypersensibilité possibles, la désensibilisation en utilisant une variété de doses et horaires a été tentée, souvent avec succès (entre 30-90%) ; si la toxicité a déjà eu lieu le protocole de désensibilisation consiste en l'administration de très faibles doses de ce médicament (0,5 g / jour) pendant les premiers jours et à augmenter progressivement la dose de 0,5 g tous les deux jours jusqu'à ce qu'au dosage complet de 2-3 g est atteint.

VIII. PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE LYELL : [110,136]

1) Mesures d'urgence :

Le syndrome de Lyell met rapidement en jeu le pronostic vital. Les patients doivent être transférés d'urgence en unités spécialisées en prenant garde l'état cutané (gants et draps stériles, éviction d'électrodes adhésives...) et en commençant d'emblée un remplissage vasculaire par macromolécules.

La mise en œuvre précoce d'une thérapeutique symptomatique adaptée (remplissage vasculaire, stratégie anti-infectieuse basée sur l'antisepsie cutanée) permet seule d'attendre dans les meilleures conditions le temps nécessaire à la cicatrisation spontanée.

Le protocole de remplissage vasculaire à base de cristalloïdes chez les patients atteints de la NET rejoint celui des brûlés, selon la formule d'Evans:

$$\bullet \text{ volume de remplissage} = (2 \text{ ml} \times \text{pourcentage surface corporelle brûlée} \times \text{poids [kg]}) + 30 \text{ ml} \times \text{poids (kg)}$$

La NET entraîne un hypermétabolisme nécessaire pour maintenir une température centrale élevée chez ces patients dont la peau n'assure plus son rôle dans la thermorégulation. L'élévation de la température extérieure à 30-32 °C, les bains chauds (35 à 38° C), les lampes infrarouges et les lits fluidisés permettent habituellement le réchauffement de ces malades

La surveillance de la contamination bactérienne passe avant tout par une surveillance clinique rigoureuse de la température, Tension Artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, diurèse, état de conscience et aussi une surveillance biologique par la mesure la CRP, du taux des globules blancs, des prélèvements bactériologiques cutanés, urinaires, aspirations bronchiques et hémocultures qui doivent être pratiquées devant toute anomalie clinique

(dyspnée, intolérance digestive, intolérance glucidique, instabilité hémodynamique, oligurie...)

La prise en charge de la douleur continue due aux lésions cutanéomuqueuses fait appel aux antalgiques périphériques et au chlorhydrate de morphine.

L'Alimentation entérale :

Commencer par des apports de 1 500 calories dans 1 500 ml dans les 24 premières heures puis augmenter progressivement de 500 cal/j jusqu'à un total de 3 500-4 000 calories.

Les soins locaux :

Consistent en l'usage des topiques antiseptiques et en la réalisation précoce d'excision de nécroses et de la couverture biologique des lésions cutanées.

Par comparaison avec les brûlés, certaines équipes débrident chirurgicalement les zones d'épiderme pathologique puis réalisent dans le même temps un recouvrement par des xéno-greffes de porc, des allogreffes cutanées cryopréservées ou encore des substituts artificiels tels que des membranes amniotiques, des membranes biologiques, des fibres d'alginate calcium-sodium, des préparations iodées ou des vêtements imprégnés de nitrate d'argent.

Les soins et la surveillance oculaires sont réalisés conjointement avec les ophtalmologistes : collyres antiseptiques et/ou antibiotiques administrés plusieurs fois par jour et ablation régulière des brides conjonctivales permettent habituellement d'éviter les complications les plus graves. Les bains de bouche permettent l'antiseptie muqueuse.

Autres mesures :

L'héparinothérapie intraveineuse à dose efficace prévient les accidents thromboemboliques. Les antiacides, l'aspiration bronchique et la kinésithérapie respiratoire sont indispensables.

Il n'existe pas de traitement de fond du syndrome de Lyell. La corticothérapie générale, encore trop utilisée, n'a pas d'efficacité démontrée et de surcroît trois études rétrospectives ont suggéré qu'elle était un facteur important de mortalité, probablement en augmentant le risque infectieux et le catabolisme protidique, et en retardant la cicatrisation. D'autres traitements (plasmaphérèse, ciclosporine, cyclophosphamide, pentoxifylline, N-acétylcystéine, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) ont été essayés dans quelques cas, sans preuve convaincante de leur efficacité.

Plus récemment, un engouement s'est développé pour l'utilisation des immunoglobulines humaines à fortes doses (IGIV) après qu'une série ouverte portant sur dix malades ait suggéré leur intérêt possible. Celles-ci pourraient empêcher le processus d'apoptose en bloquant le récepteur Fas avant que l'interaction Fas/Fas-ligand ne déclenche le processus d'apoptose.

La seule étude contrôlée versus placebo jamais réalisée a montré que le thalidomide était dangereux dans la NET puisqu'elle a retrouvé une augmentation de la mortalité dans le groupe thalidomide

Les cas doivent impérativement être notifiés la pharmacovigilance. Le médicament présumé responsable et les molécules analogues doivent être clairement contre-indiqués. Il faut néanmoins éviter de favoriser un comportement phobique à l'encontre de tout médicament. On n'a jamais observé

de récurrence en dehors de la réintroduction d'un médicament déjà impliqué lors du premier épisode.

Le Tableau IX récapitule l'ensemble de la prise en charge en urgence du syndrome de Lyell

2) Traitement des séquelles :

En raison de l'aggravation possible des troubles de la pigmentation, l'éviction solaire et une photoprotection sont indispensables. La sécheresse cutanée nécessite l'emploi d'émollients. Les cicatrices hypertrophiques peuvent être traitées avec des plaques de gel de silicone. Le syndrome oculaire « post-NET » impose une surveillance ophtalmologique régulière. Le traitement fait appel aux larmes artificielles, à l'ablation des cils en repousse vicieuse. Des kératoplasties ont été réalisées avec succès. En cas de séquelles cornéennes sévères, des techniques de reconstruction sont possibles par transplantation de membrane amniotique avec ou sans allogreffe de limbe cornéen ou par greffe de cellules souches cornéennes. Cependant les résultats à long terme de la chirurgie de surface sont souvent décevants.

L'utilisation de verres scléaux semi-perméables (« lentilles de Boston ») pourrait être plus prometteuse. Le phimosis chez l'homme, les synéchies vaginales chez la femme, peuvent nécessiter une chirurgie réparatrice à type de nymphoplastie, posthectomie, périnéotomie ou dissection intravaginale.

Enfin, des dilatations œsophagiennes ont été proposées en cas de rétrécissement.

Tableau IX:

Conduite à tenir en urgence devant une nécrolyse épidermique toxique

- Réchauffer le patient, éviter les traumatismes cutanés
- Poser une voie veineuse périphérique et débiter le remplissage (solution macromoléculaire ou sérum physiologique)
- Évaluer l'état général, en particulier sur les critères suivants :
 - poids/fréquence respiratoire/diurèse/ conscience
- Calculer la surface décollée (derme à nu mais aussi bulles et zones présentant un signe de Nikolsky), en utilisant les tables de brûlés ou la « règle des 9 »
- Éviter la corticothérapie générale
- Arrêter tout médicament suspect (dans la mesure du possible)
- Réaliser des photographies et une histologie cutanée (examen extemporané en urgence si doute avec une épidermolyse staphylococcique)
- Débiter l'administration de collyres neutres (sérum physiologique) en attendant la consultation ophtalmologique
- Rassurer le patient sur la nature réversible des lésions cutanées et administrer des antalgiques majeurs en l'absence de contre-indications respiratoires
- Hospitaliser le patient le plus vite possible en unité spécialisée (transfert par véhicule médicalisé)

IX. PRISE EN CHARGE DU CHOC CARDIOGENIQUE : [120]

Outre l'admission en réanimation, elle comprend :

- La pose d'une ou deux voies veineuses périphériques et d'une voie veineuse centrale (indispensable pour assurer un bon débit de perfusion (nécessaire lors d'un remplissage) et parfois requise pour un cathétérisme cardiaque droit).
- Le sondage urinaire est indispensable afin de quantifier d'une façon fiable la diurèse.
- Plus rarement, on met en place un cathéter artériel en position radiale, sinon fémorale. Cela est tout particulièrement indiqué en cas d'instabilité tensionnelle nécessitant une adaptation très fréquente des posologies de drogues inotropes ou vasopressives.
- La correction de l'hypoxémie se fera, selon l'importance et la nature du choc, par une oxygénothérapie nasale, ou par une ventilation assistée (invasive ou non). Dans l'hypothèse d'une intubation, le patient sera doit être laissé à jeun à la phase initiale de la prise en charge.

Parallèlement sera réalisé :

Un bilan sanguin classique (NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, INR-TCA, enzymes cardiaques et hépatiques, gaz du sang, lactates), un électrocardiogramme et un cliché thoracique au lit.

La correction systématique d'éventuels facteurs aggravants par:

Un arrêt des traitements inotropes négatifs, bradycardisants ou hypotenseurs, une mise en place d'une sonde d'entraînement électro-systolique pour corriger une bradycardie, réduction d'un trouble du rythme rapide par cardioversion électrique ou médicamenteuse.

A l'inverse, il est inutile de corriger une acidose, qui n'est que le reflet de l'inefficacité circulatoire, sauf en cas d'hyperkaliémie symptomatique. Un remplissage vasculaire pourrait être délétère (aggravation ou révélation d'un oedème pulmonaire) qu'utile et il ne se fera qu'en l'absence de signes congestifs pulmonaires, sous une surveillance très rapprochée (auscultation pulmonaire, saturation, pression capillaire pulmonaire si besoin), très prudemment (100 à 200 ml de colloïdes sur 20 minutes) uniquement lorsqu'on suspecte une hypovolémie (par exemple consécutive à un traitement diurétique ou vasodilatateur préalable), ce qui est très rare à la phase initiale d'un choc cardiogénique. Les seuls cas où le remplissage s'envisage de manière abondante et rapide sont les chocs cardiogéniques par défaillance ventriculaire droite (embolie pulmonaire, tamponnade, infarctus du ventricule droit).

Le traitement symptomatique :

Il fera appel à un sympathomimétique à effet β_1 + dominant (dobutamine, dopamine, isoprénaline, adrénaline).

- *La dobutamine (dobutrex*)* est le plus souvent utilisée en raison d'un effet inotrope positif plus puissant et d'effets délétères moindres, c'est à dire (tableau X) : Une tachycardie minime ou modérée, une arythmogénicité faible, une baisse des pressions artérielles pulmonaires et capillaires avec globalement une faible augmentation de la consommation en oxygène du

myocarde. La dobutamine est généralement débutée à faibles doses (5µg/kg/min à 20µg/kg/min en intraveineux continu), augmentée progressivement par paliers de 2.5 à 5µg/kg/mn, jusqu'à obtention d'une réponse hémodynamique correcte (PAM >70 mmHg, disparition des marbrures, diurèse > 60ml/h), sous surveillance continue de la tension artérielle et du rythme cardiaque au cardioscope.

- Certains l'associent à *la dopamine* à dose « rénale » (5 µg/kg/mn) afin d'obtenir un effet diurétique. L'intérêt de cette association n'a jamais été démontré cliniquement.
- La *noradrénaline* a aussi des effets mixtes cardiaques et vasculaires surtout dans les états de choc septiques en phase hyperkinétique.
- Les inhibiteurs des phosphodiesterases (énoximone, milrinone), ne sont quasiment plus utilisés de même que les digitaliques qui sont peu maniables (index thérapeutique faible, effets arythmogènes aggravés par l'hypoxie) et beaucoup moins efficaces que les sympathomimétiques.

Une assistance circulatoire sera proposée lorsque l'état de choc est rebelle à un traitement bien conduit sous réserve de l'absence de tare ou d'un âge physiologique avancé. Les solutions actuellement proposées sont :

- *la contre-pulsion intra-aortique* : ballon positionné par voie artérielle rétrograde dans l'aorte descendante (abord fémoral au Scarpa), en aval de l'émergence de la sous-clavière gauche, relié à une pompe externe, synchronisé au cycle cardiaque (par ECG ou pression intra-aortique), qui se gonfle en diastole (améliore la perfusion cérébrale et coronaire) et se dégonfle en systole (chute brutale de la post-charge) d'où augmentation du débit et diminution du travail cardiaque,

- *le coeur artificiel externe* sous différentes formes (assistance uni ou biventriculaire),

- *la greffe cardiaque.*

*En cas de choc cardiogénique suite à une myocardite hypereosinophile outre la prise en charge symptomatique il faut traiter la cause.

Le traitement spécifique consiste en l'usage des corticoïdes et parfois selon l'étiologie sur les immunosuppresseurs, l'hydroxyurée, l'interféron alpha, l'anticorps monoclonal anti-IL-5 (mépouzumab). [137]

Tableau X : effets hémodynamiques des sympathomimétiques

	Inotropisme	FC	Bathomotropisme	PA	PCap	RVS
Dobutamine β_{1+++}/β_{2+}	+++	+	+	=	-	-
Dopamine Dopa puis β ++ puis α ++	++	++	++	+	+	+
Noradrénaline β_{1++}/α +++	+	+	+++	+++	=	+++
Adrénaline $\beta_{1+++}/\beta_{2+}/\alpha$ +++	+++	+	+++	+	+	+

FC : fréquence cardiaque, PA : pression artérielle, Pcap : pression capillaire, RVS : résistances vasculaires systémiques.

La prise en charge de notre patiente consistait en une intubation, une ventilation, et une sédation. Un remplissage aux macromolécules ainsi qu'une administration de doses très élevées de Dobutamine ont été effectués.

Malgré les mesures entreprises, la patiente décède après 2 jours de son hospitalisation.

X. PREVENTION :

Les stratégies de prévention contre l'intoxication à la salazopyrine est la même qu'avec n'importe quel autre médicament et regroupent l'ensemble des actions permettant d'éviter l'apparition d'une intoxication (prévention primaire), d'en limiter ses conséquences (prévention secondaire), et d'en réduire les risques de récurrence (prévention tertiaire). Les moyens de prévention visant à réduire les intoxications médicamenteuses sont bien souvent les mêmes que pour les produits ménagers, ou de jardin. Il existe cependant quelques particularités pour les médicaments.

A-Prévention primaire :

Elle va mettre en présence tous les acteurs dont les rôles aboutiront enfin à l'administration du médicament :

Il faut développer la communication pour le changement de comportement (CCC) concernant les dangers de l'automédication ;

Le médecin : la prescription doit être claire, lisible pour les parents, toujours associée à une explication orale ; il faut préférer, lorsque cela est possible, les conditionnements et les dosages spécifiques.

Le pharmacien : il doit dispenser lui-aussi une explication orale, préférer la délivrance d'un conditionnement spécifiquement pédiatrique avec « bouchon-sécurité » et dosage spécifiques pédiatriques.

Le fabricant : doit proposer des conditionnement avec « bouchon-sécurité », avec des boîtes de couleur différente (adulte/enfant) facilitant l'identification du médicament à visée pédiatrique exclusive ; il peut également proposer un

contenu total de la boîte inférieur à la dose toxique (difficile pour les jeunes enfants et/ou de petit poids) ; enfin les fabricants pourraient harmoniser les informations inscrites sur les flacons et boîtes à usage pédiatriques : certains dosages sont indiqués en mg/24 h, en mg/prise, en mg/kg, voire en pourcentage de médicaments actifs favorisant les erreurs thérapeutiques.

Les parents : ils doivent s'astreindre à tenir hors de portée, en hauteur et sous clef les médicaments (de même que tous les autres toxiques potentiels de la maison), notamment les piluliers. Il faut également s'adapter à l'évolution psychomotrice de l'enfant (ce qu'il n'attrapait pas hier, il peut l'attraper aujourd'hui ... !). Il est préférable de lire systématiquement les notices contenues dans les boîtes. Il est recommandé de séparer les conditionnements adultes et enfants dans l'armoire à pharmacie familiale. Enfin, toujours se méfier de la maison d'autrui (grands-parents, amis ...) dont on ne connaît pas les dangers, en termes de localisation des toxiques.

Les familles : doivent être la cible de campagnes d'informations plus générales pour développer l'éducation parentale et édicter les règles de sécurité à observer. Eviter des pratiques comme l'automédication et l'administration de substances en cas d'intoxication.

***Mises en garde [4]**

Un hémogramme, une formule leucocytaire et des épreuves de la fonction hépatique doivent être réalisés avant de commencer à administrer la salazopyrine, puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement. Ensuite, ces tests doivent être répétés une fois par mois pendant les

trois mois subséquents, puis une fois tous les trois mois, ou selon les indications cliniques.

Par ailleurs, on doit procéder à une évaluation de la fonction rénale (dont une analyse d'urine) chez tous les patients avant la mise en route du traitement, puis au moins une fois par mois durant les trois premiers mois du traitement. Par la suite, la surveillance biologique doit être assurée suivant l'état du patient.

La SALAZOPYRINE ne devrait être administré qu'après avoir fait une évaluation précise des risques et des avantages pour les patients qui présentent des lésions hépatiques ou rénales, une dyscrasie sanguine, une allergie ou un asthme bronchique grave.

Chez tous les patients, mais en particulier chez ceux souffrant d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, il faut rechercher régulièrement des signes d'anémie hémolytique.

B- La prévention secondaire

Elle doit inculquer le « savoir que faire en cas d'intoxication ». Elle doit transmettre l'information auprès des intoxiqués, c'est-à-dire auprès des familles ayant des enfants et en milieu scolaire. Elle doit préciser les conduite-à-tenir (gestes à faire et/ou ne pas faire). Là encore, elle met en jeu un partenariat entre les jeunes, les parents, les médecins et pédiatres traitants, les SAMU et Centre antipoison, enfin les services d'urgences accueillant les enfants et les adultes.

C-La prévention tertiaire

Elle concerne la lutte contre la récurrence. Il est à noter les expériences intéressantes canadiennes : les familles dont l'un des enfants avait été victime d'une intoxication ont bénéficié d'un entretien visant à prévenir les récurrences ; il a été démontré que le taux de récurrence des intoxications des enfants de ces familles était nettement moins élevé que celui des familles n'ayant reçu aucune information.



CONCLUSION



L'intoxication à la salazopyrine est très rare, et comme on a déjà noté sa documentation est très pauvre, la majorité des cas rapportés étaient des tentatives de suicide qui avaient bien évolués après prise en charge.

La symptomatologie clinique de l'intoxication est peu évocatrice car elle n'a pas de toxidromes spécifiques.

Et la preuve formelle de la responsabilité de la salazopyrine au cours d'une intoxication est basée sur les examens toxicologiques en recherchant la molécule et ses métabolites.

La toxicité de notre molécule est à la fois dose dépendante entraînant des manifestations digestives comme la nausée, les vomissements, la dyspepsie...une légère toxicité hématologique ou autre et une toxicité idiosyncrasique cette dernière est moins fréquente mais plus sévère pouvant donner une éruption cutanée, une hépatite fulminante, ou une myocardite et le décès.

Au cours des intoxications il y a une sensibilité particulière du receveur car de nombreux médicaments possèdent une toxicité qui ne peut pas être prédite, due à l'idiosyncrasie de l'hôte, Les faits caractéristiques de ce type de toxicité sont que :

- les modèles animaux adaptés n'existent pas ;
- une dépendance à l'égard de la dose n'est pas apparente ;
- seule une fraction mineure des personnes exposées présente une atteinte ;
- la période de latence est hautement variable.

Sous le terme générique d'idiosyncrasie se trouvent regroupés de nombreux mécanismes de toxicité encore mal connus. Ils sont capables de faire apparaître

des symptômes d'intoxication pour des doses habituellement considérées comme thérapeutiques. La sensibilité particulière de ces patients peut être d'origine génétique (le profil acétyleur lent difficile à déterminer jouerait un rôle dans le métabolisme des médicaments et pourrait probablement être un facteur de risque aggravant de l'intoxication) ou acquise, et concerner la pharmacodynamie (exemple : régulation particulière d'un récepteur sur le tissu cible ou modulation spécifique d'un effet post-récepteur) ou la pharmacocinétique (exemple : inhibition enzymatique méconnue, insuffisance rénale) du médicament.

Et C'est au sein de ces phénomènes idiosyncrasiques que s'intègrent les mécanismes immunoallergiques.

Ce cas illustre la difficulté de déterminer les effets d'un médicament pris en surdose en utilisant uniquement des études de cas, la sulfasalazine peut encore être considéré comme relativement non toxique en cas de surdosage.

Enfin il faut que le médecin traitant soit vigilant lors de la prescription du médicament et sensibilise le patient traité sur le danger de L'AUTOMEDICATION et des effets secondaires qui peuvent être mortelles en absence d'une bonne compréhension.

Il ne faut pas négliger le rôle de la prise en charge rapide et multidisciplinaire dans les meilleurs délais, des sujets présentant des manifestations cutanées post médicamenteuses pour réduire davantage la fréquence et améliorer le pronostic de la Nécrolyse épidermique toxique.



Résumés



Résumé

Titre : Syndrome de Lyell avec choc cardiogénique fatal suite à un surdosage à la salazosulfapyridine (salazopyrine): à propos d'un cas avec revue de la littérature.

Mots clés : Salazopyrine/Sulfasalazine, Intoxication, Syndrome de Lyell, Choc cardiogénique.

Auteur : HOUSSAM Najwa

La salazopyrine est un anti-inflammatoire intestinal utilisé dans certains rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle est scindée au niveau du côlon en acide 5-aminosalicylique (5-ASA) et en sulfapyridine (sulfamide) qui sont peu absorbés et responsables d'effets secondaires qui diffèrent de gravité.

L'objectif de notre travail est de démontrer que la gravité de l'intoxication n'est pas toujours liée à la dose ingérée.

C'est à partir d'un cas d'intoxication aiguë par surdosage à la salazopyrine estimé à 12g chez une jeune fille de 18 ans sans antécédents pathologiques particuliers traitée pour polyarthrite rhumatoïde par ce médicament, et qui a été hospitalisée au service de réanimation à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V pour des douleurs abdominales, un score de Glasgow à 8 et des signes dermatologiques en faveur d'un syndrome de Lyell; la symptomatologie a évolué rapidement vers un état de choc cardiogénique réfractaire et la survenue du décès 48 heures après son admission.

La notion d'intoxication à la salazopyrine a été rapportée par la famille qui a ramené la boîte du médicament.

La responsabilité de la salazopyrine est retenue devant la présence de quantités importantes de ses métabolites aux analyses toxicologiques sanguines et urinaires.

A partir des données tirées de la littérature on a pu constater que le surdosage chez notre patiente était très probablement responsable de l'évolution foudroyante de cette intoxication.

Summary

Title : The Lyell syndrome with a fatal cardiogenic shock following an overdose with salazosulfapyridine: a report case with review of the literature.

Key words : sulfasalazine/Salazopyrine, Intoxication, Lyell syndrome, Cardiogenic shock.

Author : HOUSSAM najwa

Salazopyrine is an intestinal anti-inflammatory drug used in some chronic inflammatory rheumatism. It is split in the colon into 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and sulfapyridine (sulfonamide) which are poorly absorbed and responsible for side effects that differ from seriousness.

The objective of our work is to demonstrate that the severity of the poisoning is not always linked to the ingested dose.

This is from a case of acute salazopyrine poisoning by overdose estimated to 12g in a girl of 18 years old with no pathological history treated for rheumatoid arthritis with this drug, she was hospitalized in intensive care at the Military Teaching Hospital Mohammed V for abdominal pain, Glasgow coma scale to 8 and dermatological signs in favor of Lyell's syndrome, the symptoms rapidly evolved to a state of refractory cardiogenic shock and death occurred after 48 hours after admission.

The concept of salazopyrine intoxication was reported by the family that brought the box of the drug.

The responsibility of salazopyrine is held before the presence of significant quantities of its metabolites in blood and urine in toxicological analyses.

Using data from the literature it was found that overdose in our patient was probably responsible for all the devastating evolution of this intoxication.

ملخص

العنوان: متلازمة لييل مع صدمة قلبية قاتلة بعد جرعة زائدة من سالازوسلفايريدين : تقرير حالة مع استعراض للكتابات.

الكلمات الأساسية: سالازوبرين/ سولفاسلزين ، تسمم، متلازمة لييل ، صدمة قلبية.

من طرف: حسام نجوى .

السالازوبرين هو عقار مضاد للالتهابات المعوية المستخدم في بعض الروماتيزمات الالتهابية المزمنة. و الذي يتم تقسيمه في القولون إلى حمض 5 أمينوساليسيليك (5-ASA) و إلى وسلفايريدين (السلفوناميد) اللذين يتم امتصاصهما بكمية قليلة و المسؤولين عن آثار جانبية تختلف في حدتها.

الهدف من عملنا هو إثبات أن شدة التسمم لا يرتبط دائما بالجرعة التي يتم بلعها.

انطلاقا من حالة تسمم حاد جراء جرعة مفرطة بالسالازوبرين و المقدرة ب 12 غ لدى فتاة في 18 من العمر و بدون أي تاريخ مرضي معين, تعالج من التهاب المفاصل الروماتويدي بهذا الدواء, و قد تم إدخالها قسم العناية المركزة بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس من أجل آلام في البطن, مع مستوى غلاسكو للغيوبية مقدر ب8, و علامات جلدية لصالح متلازمة لييل, لتطور هذه الأعراض بسرعة إلى الصدمة القلبية المقاومة للعلاج ثم الوفاة بعد 48 ساعة من الدخول إلى المستشفى.

الإبلاغ عن حالة التسمم تم من قبل الأسرة التي جلبت علبة الدواء المعني.

رجحت مسؤولية السالازوبرين أمام تواجد كميات كبيرة من مستقبلاته في تحاليل السمية في الدم والبول.

باستخدام بيانات المستقاة من الكتابات تبين أن الجرعة الزائدة لدى مريضتنا ربما هي التي كانت المسؤولة عن التطور المهلك لهذا التسمم.



ANNEXES



Annexe 1 : Les médicaments susceptibles d'interagir avec la salazopyrine

- anthraline
- antibiotiques
- anticoagulants, de la catégorie de la coumarine ou de l'indandione
- antidiabétiques oraux
- azathioprine
- coaltar
- dapsone
- glucosides digitaliques
- dipyrone
- diurétiques
- éthotoïne
- acide folique
- furazolidone
- méphenytoïne
- méthénamine
- méthotrexate
- méthoxsalen
- acide nalidixique
- nitrofurantoïne
- autres sulfamides
- oxyphenbutazone
- phénothiazines
- phénylbutazone
- phénytoïne
- primaquine
- probénécide
- sulfinpyrazone
- sulfoxone
- tétracyclines
- 6-mercaptopurine (thiopurine)
- trioxsalen
- vitamine K.

Annexe 2 : Catégories des médicaments à risque pendant la grossesse, tels que désignés par la FDA

X : Contre-indiqué pendant la grossesse

D : Preuve positive de risque pour le fœtus humain

C : Le risque ne peut être exclu. Les études menées sur des animaux démontrent ou ne démontrent pas le risque.

B : Aucun risque pour le fœtus humain, malgré un risque possible pour les animaux. Ou : aucun risque démontré lors d'études sur les animaux, mais les essais sur les humains sont insuffisants.

A : Les études contrôlées démontrent qu'il n'existe aucun risque pour le fœtus.

Pas de cote : Aucune catégorie associée à la grossesse n'a été attribuée.

Annexe 3 : L'échelle de Glasgow

L'état de conscience du patient est évalué à partir de trois critères : l'ouverture des yeux (score E), la réponse motrice (score M) et la réponse verbale (score V).

Ouverture des yeux (E)	Réponse motrice (M)	Réponse verbale (V)
Spontanée : 4	Obéit à la demande verbale : 6	Orientée et claire : 4
A la demande ou au bruit : 3	Réponse orientée à la douleur : 5	Confuse : 3
A la douleur : 2	Mouvement d'évitement non adapté, à la douleur : 4	Inappropriée : 3
Aucune : 1	Réponse stéréotypée en flexion à la douleur : 3	Incompréhensible : 2
	Réponse stéréotypée en extension à la douleur : 2	Aucune : 1
	Aucune : 1	



BIBLIOGRAPHIE



- [1] **SVARTZ N.** Ett nytt sulfonamidpreparat. Forelopande meddelande. Nord. Med. 1941; 9: 554–544.
- [2] **PINALS RS.** Sulfasalazine in the rheumatic disease. Semin Arthritis Rheum. 1988; 17:246–59.
- [3] **L.P. Greg.E.C. Katherine,** Drugs 65 (2005) 1825.
- [4] Product information : azulfidine <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=527>.
- [5] **Das KM, Eastwood MA, McManus JPA, Sircus W.** Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. N Eng J Med 1973; 289: 491 -495.
- [6] **Das KM, Eastwood MA, McManus JPA, Sircus W.** The metabolism of salicylazosulfapyridine in ulcerative colitis. I. The relationship between metabolites and the response to treatment in inpatients. 11. The relationship between metabolites and the progress of the disease studied in outpatients. Gut 1973; 14:631-641.
- [7] **Bachrach WH.** Sulfasalazine: An historical perspective. Am J Gastroenterol 1988; 83: 487-496.
- [8] **Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B.** Sulfasalazine for rheumatic arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. Br Med J 1986; 293: 420–3.
- [9] **Gabay C, De Bandt M, Palazzo E.** Sulphasalazine related life-threatening side effects: Is N-acetylcysteine of therapeutic value? Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 417-420.
- [10] **Spyker DA, Minocha A.** Toxicodynamic approach to management of poisoned patients. J Emerg Med 1988; 6: 117-120.
- [11] Azulfidine. Physician Desk Reference 1990, pp 1677-1679.
- [12] **Amos RS.** The history of the use of sulphasalazine in rheumatology. Br J Rheumatol 1995; 34 Suppl 2:2
- [13] **Sinclair RJ, Duthie JJ.** Salazopyrin in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis 1949; 8:226.
- [14] **Pullar T, Hunter JA, Capell HA.** Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate. Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 287:1102.

- [15] Azulfidine, EN-Tabs. In: Physicians Desk Reference, 52nd ed, Medical Economics Company, Montvale, NJ 1998. p.2239
- [16] **Dunn RJ.** Massive sulfasalazine and paracetamol ingestion causing acidosis, hyperglycemia coagulopathy, and methemoglobinemia. *Clinical Toxicology* 1998; 36: 293-242.
- [17] **Minocha A, Dean HA Jr, Mayle JE.** Acute sulfasalazine overdose. *Clinical Toxicology* 1991; 29: 543-551.
- [18] **O'Neil, M.J. (ed.).** The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2001, p. 1594
- [19] **Lide, D.R.** CRC Handbook of Chemistry and Physics 86TH Edition 2005-2006. CRC Press, Taylor & Francis, Boca Raton, FL 2005, p. 30464
- [20] SPARC; pKa/property server. Ver 3. Jan, 2006. Available from, as of Apr 20, 2006: <http://ibmlc2.chem.uga.edu/sparc/>.
- [21] US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver.3.12. Nov 30, 2004. Available from, as of Apr 18, 2006: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.html>
- [22] **Cohen H, Das K.** The metabolism of mesalamine and its possible use in colonic diverticulitis as an anti-inflammatory agent. *J Clin Gastroentol.* 2006;40 Suppl 3:150–4.
- [23] **Desreumaux P, Ghosh S.** Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid—new evidence. *Aliment Pharmacol Ther.*2006; 24 Suppl 1:2–9.
- [24] **Morabito L, Montesinos MC, Schreiber DM, et al.** Methotrexate and sulfasalazine promote adenosine release by a mechanism that requires ecto-5'-nucleotidase-mediated conversion of adenine nucleotides. *J Clin Invest* 1998; 101:295
- [25] **Lowell F, Spring Jr W, Finland M.** Bactericidal action of sodium sulfapyridine and of a glucose-sulfapyridine solution in human blood. *J Clin Invest.* 1940; 19(1):215–8.
- [26] **Bird HA.** Sulphasalazine, sulphapyridine or 5-aminosalicylic acid—which is the active moiety in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 2:16.
- [27] **Volin MV, Campbell PL, Connors MA, et al.** The effect of sulfasalazine on rheumatoid arthritic synovial tissue chemokine production. *Exp Mol Pathol* 2002; 73:84.
- [28] **Doering J, Begue B, Lentze MJ, et al.** Induction of T lymphocyte apoptosis by sulfasalazine in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2004; 53:1632–8.

- [29] **Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, et al.** Intestinal antiinflammatory effect of 5 aminosalicilyc acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 2005; 201:1205.
- [30] **Cominelli F, Zipser RD, Dinarello CA.** Sulfasalazine inhibits cytokine production in human mononuclear cells: A novel anti-inflammatory mechanism. *Gastroenterology* 1992; 96:A96.
- [31] **Bantel H, Berg C, Vieth M, et al.** Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3452
- [32] **Yamamoto-Furusho JK, Peñaloza-Coronel A, Sánchez-Muñoz F, et al.** Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ) expression is downregulated in patients with active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:680.
- [33] AVIS de COMMISSION DE LA TRANSPARENCE de la Haute Autorité Sanitaire (HAS) 24 octobre 2007 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_5036_salazopyrine_.pdf
- [34] **Feltelius N., Hallgren R.** Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 396-399.
- [35] **Ellis CN, Brown MF, Voorhees JJ.** Sulfasalazine for alopecia areata *J Am Acad Dermatol.* 2002 Apr; 46(4):541-4.
- [36] **Lubrano E, Scarpa R.** Psoriatic arthritis: treatment strategies using anti-inflammatory drugs and classical DMARDs. *Reumatismo.* 2012 Jun 5;64(2):107-12.
- [37] **DUPARC A, STAUMONT-SALLE D, BROLY F et al.** Traitement du lupus érythémateux chronique par sulfasalazine (18 cas). *Presse Méd,* 2006, 35 : 1138-1142.
- [38] **Aditya K. Gupta, MD, et al.** Sulfasalazine Improves PsoriasisA Double-blind Analysis. *Arch Dermatol* 1990; 126:487-493.
- [39] **OMIDIAN M, AYOABI A, MAPAR MA and al.** Efficacy of sulfasalazine in the treatment of generalized lichen planus: randomized double-blinded clinical trial on 52 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol,* 2010, 24: 1051-1054.
- [40] **Willstead E, Lee M, Wong LC, Cooper A.** Sulfasalazine and dermatitis herpetiformis. *Australas J Dermatol.* 2005 May; 46(2):101-3.

- [41] **Miranda MF.** Pyoderma gangrenosum treated with sulfasalazine and dapsone. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002 May-Jun;68(3):160-1.
- [42] **Laura Y. McGirt, MD; Kavitha Vasagar, MS; Laura M. Gober, MD; Sarbjit S. Saini, MD; Lisa A. Beck, MD.** Successful Treatment of Recalcitrant Chronic Idiopathic Urticaria with Sulfasalazine *FArch Dermatol.* 2006; 142(10):1337-1342.
- [43] **Noseworthy JH, O'Brien P and al.** The Mayo Clinic-Canadian Cooperative trial of sulfasalazine in active multiple sclerosis. *Neurology.* 1998 Nov; 51(5):1342-52.
- [44] **Sontheimer H, Bridges RJ.** Sulfasalazine for brain cancer fits. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012 May; 21(5):575-8.
- [45] **Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski CL, Mays DC, et al.** Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6 mercaptopuine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut*(2001) 49: 656-664
- [46] **Rodin SM, Johnson BF.** Pharmacokinetic interactions with digoxin. *Clin Pharmacokinet* (1988) 15: 227-244
- [47] **Teefy AM, Martin JE, Kovacs M.** Warfarin resistance due to sulfasalazine. *Ann Pharmacoter* (2000)34: 1165-1168
- [48] **Peppercorn MA, Goldman P.** Distribution studies of salicylazosulfapyridine and its metabolites. *Gastroenterology* 1973; 64:240–5.
- [49] **M Chen, BXia, BChen, and al.** N-acetyltransferase 2 slow acetylor genotype associated with adverse effects of sulfasalazine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(3):155-158.
- [50] **Layer PH, Goebell H, Keller J, Dignass A, Klotz U.** Delivery and fate of oral mesalamine microgranules within the human small intestine. *Gastroenterology* 1995; 108:1427–33.
- [51] **A K Khan and S C Truelove.** Placental and mammary transfer of sulphasalazine. *Br Med J* 1979; 2, 1:553.
- [52] **Peppercorn MA.** Sulfasalazine. Pharmacology, clinical use, toxicity and related new drug development. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 377– 386
- [53] **McEvoy, G.K. (ed.).** American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2006., p. 438.

- [54] **C Astbury, A J Taggart, L Juby, L Zebouni, H A Bird.** Comparison of the single dose pharmacokinetics of sulphasalazine in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease *Annals of the Rheumatic Diseases* 1990; 49: 587-590
- [55] **Klotz U.** Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10:285-302.
- [56] **Taffet SL, Das KM.** Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization. *Dig Dis Sci* 1983; 28:833-42.
- [57] **Di Paolo MC, Paoluzi OA, Pica R, Iacopini F, Crispino P, Rivera M, et al.** Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. *Dig Liver Dis.*2001; 33 (7):563–9.
- [58] **Marteau P, Nelet F, Le Lu M, Devaux C.** Adverse events in patients treated with 5-aminosalicylic acid: 1993-1994 pharmacovigilance report for Pentasa in France. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:949-56.
- [59] **Abboudi ZH, Warsh JCW, Smith-Laing G, Gordon-Smith EC.** Fatal aplastic anaemia after mesalazine. *Lancet* 1994; 343:542.
- [60] **Hautekeete ML, Bourgeois N, Potvin P, Duville L, Reynaert H, Devis G et al.** Hypersensitivity with hepatotoxicity to mésalazine after hypersensitivity to sulfasalazine. *Gastroenterology* 1992; 103:1925-7.
- [61] **Teplitzky V, Virag I, Halabe A.** Immune complex haemolytic anaemia associated with sulfasalazine. *BMJ.* 2000; 320(7242):1113.
- [62] **Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans R, et al.** Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2130
- [63] **Philippe MARTEAU, Christophe CELLIER.** Effets indésirables de l'acide 5 aminosalicylique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*- juin 1997 ; 21,377-386
- [64] **Alstead EM, Wilson AGMCT, Farthing MJG.** Lichen planus and mesalazine. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:335-7.
- [65] **Lizasoain J, Rubio FA, Erdozain JC, Olveira A, Conde P.** Folliculitis and mesalamine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:819-20.

- [66] **Borras-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Matarredona J, Devesa P, Montesinos-Ros A, Gonzalez-Delgado M.** Photo-induced Stevens–Johnson syndrome due to sulfasalazine therapy. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1241–3.
- [67] **Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D.** DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005; 72:82–5.
- [68] **Yamakado S, Yoshida Y, Yamada T, Kishida T, Kobayashi M, Nomura T.** Pulmonary infiltration and eosinophilia associated with sulfasalazine therapy for ulcerative colitis: a case report and review of literature. *Intern Med* 1992; 31:108–13.
- [69] **Durupt F et al.** Dress syndrome à la sulfasalazine. *Journal de pharmacie Clinique*, 2004, vol.23, N°2, pp.115-117.
- [70] **Gunnarson I, Kanerud L, Petterson E, Lundberg I, Lindblad S, Ringertz B.** Predisposing factors in sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus. *BrJRheumatol* (1997) 36: 1089-1094.
- [71] **Nayar M, Cunliffe W, Cross P, Oppong K.** Mesalazine-induced jaundice, eosinophilia, and thrombocytopenia. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(9):1320–1.
- [72] **Stelts S, Taylor MH, Nappi J, Van Bakel AB.** Mesalamine-associated hypersensitivity myocarditis in ulcerative colitis. *Ann Pharmacother.* 2008;42(6):904–5. Epub 2008 Apr 22
- [73] **R. A. Waite and J. M. Malinowski,** “Possible mesalamine induced pericarditis: case report and literature review,” *Pharmacotherapy*, 2002.vol. 22, no. 3, pp. 391–394.
- [74] **Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Gadhoun H, Romnicianu S, Le Jeune C.** Sulfasalazine-induced pericarditis in a patient with ulcerative colitis without recurrence when switching to mesalazine. *Int J Colorectal Dis.* 2007; 22(9):1119–21. Epub 2007 Apr 18.
- [75] **Kles KA, Vavricka SR, Turner JR, Musch MW, Hanauer SB, Chang EB.** Comparative analysis of the in vitro prosecretory effects of balsalazide, sulfasalazine, olsalazine, and mesalamine in rabbit distal ileum. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(3):253–7.
- [76] **John B. Strugeon, Paramjit B, Donald H and Philip B. Miner.** Exacerbation of chronic ulcerative colitis with mesalamine. *Gastroenterology* Volume 108, Issue 6, June 1995:1889-1893.
- [77] **Pitchumoni CS, Rubin A, Das K.** Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(4):246–53.

- [78] **Munk EM, Pedersen L, Floyd A, Nørgård B, Rasmussen HH, Sørensen HT.** Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(5):884–8.
- [79] **Senturk T, Aydintug AO, Duzgun N, Tokgoz G.** Seizures and hepatotoxicity following sulphasalazine administration. *Rheumatol Int* 1997; 17:75-7.
- [80] **Navarro VJ, Senior JR.** Drug-related hepatotoxicity. *N Eng J Med* 2006, 354:731-9.
- [81] **Besnard M et al.** Hépatite fulminante chez deux enfants traités par la salazopyrine pour une maladie de crohn. *Archives de Pédiatrie*, volume 6, issue 6, June 1999 ; 643-646.
- [82] **Ford RM.** Transient pulmonary eosinophilia and asthma. A review of 20 cases occurring in 5,702 asthma sufferers. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93: 797–803.
- [83] **Heffner JE, Sahn SA.** Salicylate-induced pulmonary edema. Clinical features and prognosis. *Ann Intern Med* 1981; 95: 405–409.
- [84] **Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, Barton R.** Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J* (2002) 19: 756-764.
- [85] **Uslu N, Demir H, Saltik-Temizel IN, Topalo lu R, Gürakan F, Yüce A.** Acute tubular injury associated with mesalazine therapy in an adolescent girl with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2007;52(11):2926–9. Epub 2007 Apr 3.
- [86] **Patel H, Barr A, Jeejeebhoy KN.** Renal effects of long-term treatment with 5-aminosalicylic acid. *Can J Gastroenterol.* 2009;23(3):170–6.
- [87] **Molnár T, Farkas K, Nagy F, Iványi B, Wittmann T.** Sulfasalazine-induced nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(4):552–3.
- [88] **Russinko PJ, Agarwal S, Choi MJ, Kelty PJ.** Obstructive nephropathy secondary to sulfasalazine calculi. *Urology.* 2003;62(4):748.
- [89] **Corrigan G, Stevens PE.** Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1-6
- [90] **Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J.** 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:629-38.
- [91] **Chester AC, Diamond LH, Schreiner GE.** Hypersensitivity to salicylazosulfapyridine: renal and hepatic toxic reactions. *Arch Intern Med* 1978; 138:1138-9

- [92] **Sevgi E, Yalcin G, Kansu T, Varli K.** Drug induced intracranial hypertension associated with sulphasalazine treatment. *Headache.* 2008; 48(2):296–8.
- [93] **Ono K, Iwasa K, Shirasaki H, Takamori M.** Sensorimotor polyneuropathy with 5-aminosalicylic acid: a case report. *J Clin Neurosci.* 2003;10(3):386–9.
- [94] **Riley SA, Lecarpentier J, Mani V, Goodman MJ, Mandal BK, Turnberg LA.** Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. *Gut.* 1987;28(8):1008–12.
- [95] **Mahadevan U, Kane S.** American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology.* 2006;131(1):283–311.
- [96] **Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M.** Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta analysis. *Reprod Toxicol.* 2008;25(2):271–5. Epub 2007 Dec 4.
- [97] **Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R.** Erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In *Dermatology in General Medicine.* Eds. Erwin M, Fredberg G, Arthor Z, Klaus W, Frank A, Goldsmith LA, Stephen KA, Fitzpatrick IM, 6th Ed. MC Graw Hill, NewYork, 2003, pp 543–557.
- [98] **Couadau E., Carles M., Ichai C.** Troubles cutanés en réanimation. Conférence d’actualisation, 551-70. Société Française AnesthésieRéanimation, Elsevier, Paris, 2001.
- [99] **Khaldouni H.** Les toxidermies médicamenteuses : analyse des cas notifiés au centre national de pharmacovigilance (1994-2002) Thèse n° 79 ,2003 FACULTE DE MEDECINE FES .
- [100] **Bastuji-Garin S. et al.** Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in 77 elderly patients. *Age Ageing,* 22: 450-6, 1993.
- [101] **Bastuji-Garin S. et al.** Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythème multiforme. *Arch. Dermatol.,* 129: 92-6, 1993.
- [102] **French LE.** Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol. Int.* 2006; 55:9-16.
- [103] **Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al.** Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br. J. Dermatol.* 1996;134:710-4.

- [104] **Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, et al.** Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCARStudy. *J Invest Dermatol* 2007;128:35–44.
- [105] **H. BOCQUET, J.C. ROUJEAU.** Réactions cutanées sévères induites par les médicaments *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (5)
- [106] **Todor PETKOV, Georgy PEHLIVANOV, Ivan GROZDEV, Svetlana KAVAKLIEVA, Nikolai TSANKOV.** Toxic epidermal necrolysis as a dermatological manifestation of drug hypersensitivity syndrome. *Eur J Dermatol* 2007; 17 (5): 422-7
- [107] **Hassikou H, El Haouri M, Tabache F, Baaj M, Safi S, Hadri L.** Leflunomide-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2008 Oct;75(5):597-9
- [108] **Revuz J, Penso D, Roujeau JC.** Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-5.
- [109] **Wilkinson SM, Heagerty AH, Smith AG.** Toxic epidermal necrolysis localized to an area of lymphoedema. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:456-7.
- [110] **Valeyrie-Allanore L., Roujeau J.-C.** Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). *EMC, Dermatologie*, 2007,98-270-A-10.
- [111] **Mclvor RA.** Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 1996;17:237–42.
- [112] **Michel P.** Ileal involvement in toxic epidermal necrolysis. *Dig Dis Sci.* 1993;38:1938–41.
- [113] **Blum L.** Renal involvement in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:1088–93.
- [114] **Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M.** Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;135:6-11
- [115] **Power WJ, Ghoranishi M, Merayo-Llodes MJ, Neves RA, Foster CS.** Analysis, the acute ophthalmologic manifestations of EM/Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology.* 1995;102:1669–76.

- [116] **Ayangco L, Roger HS.** 3rd oral manifestation of erythema multiformae. *Dermatol Clin.* 2003;21:195–205.
- [117] **Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi N, Roujeau JC, Revus J, Wolkenstein P.** SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115:149–52.
- [118] **Berton ML, Jaeger A.** Conduite à tenir devant une insuffisance circulatoire aiguë d'origine toxique : mécanismes, diagnostic et prise en charge. In: Jaeger A, Vale JA, editors. *Intoxications aiguës.* Paris: Elsevier;1999. p. 124–45.
- [119] **Watson WA, Litovitz TL, Rodgers Jr. GC, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al.** 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003;21:353–421.
- [120] **Schaller MD, Eckert P et Tagan D.** Choc cardiogénique. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Cardiologie-Angéiologie, 11-038- B-10, Anesthésie-Réanimation, 36-840-C-10, 1999, 12 p.*
- [121] **B. Levy** Prise en charge du choc cardiogénique *Service de Réanimation Médicale, Nancy* Congrès SRLF - Janvier 2000
- [122] **Pinsky MR.** Rationale for cardiovascular monitoring. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:222–4.
- [123] **Jean-Louis VINCENT.** Insuffisance cardiaque et choc cardiogénique. *Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence ; springer Troisième édition 2009 ; 348-342.*
- [124] **N. Deye et al.** Peut-on définir le choc cardiogénique réfractaire au cours des intoxications aiguës ? / *Réanimation* 14 (2005) 736–747
- [125] **Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, Vicaut E.** Acute digitalis intoxication -is pacing still appropriate? *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:261–73. 746 N. Deye et al. / *Réanimation* 14 (2005) 736–747
- [126] **Rumack BH** POISINDEX(R) Information System Micromedex, Inc., Englewood, CO, 2013; CCIS Volume 156.
- [127] **Agnholt J, Sorensen HT, Rasmussen SN, Gotzsche CO, Halkier P.** Cardiac hypersensitivity to 5-aminosalicylic acid. *Lancet* 1989; 2:1135.
- [128] **Kristensen KS, Hoegholm A, Bohr L, Friis S.** Fatal myocarditis associated with mesalazine. *Lancet* 1992; 335:605.

- [129] **Amin Daoulah, Awad A.R. AlQahtani Sara R. Ocheltree.** Acute myocardial infarction in a 56-year-old female patient treated with sulfasalazine. *American Journal of Emergency Medicine* (2012) 30, 638.e1–638.e3
- [130] **Kim CH, et al.** Steroid-responsive eosinophilic myocarditis: diagnosis by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1984; 53(10): 1472-3
- [131] **Awni WM et al;** *Clin Pharmacokinet* 29: 98-104 (1995). As cited in: Lunn G; *HPLC Methods for Pharmaceutical Analysis. Volumes 2-4.* New York, NY: John Wiley & Sons, 2000., p.1076
- [132] **Clifton J 2nd, Leikin JB.** Methylene blue. *Am J Ther.* 2003;10 (4): 289–291.
- [133] **S. Achour, GH. Jalal, N. Rhalem, R. Soulaymani.** Intoxication par les salicylés. *Espérance médicale* 2003, vol. 11, n°100 : 586-588
- [134] **S. Achour, Gh. Jalal, N. Rhalem, R. Soulaymani.** Intoxication aigue Approche diagnostique et prise en charge. *Espérance médicale* 2003, vol. 10, n°92 : 125-128
- [135] **McCarthy C, Coughlan R** Sulphasalazine desensitisation in patients with arthritis. *IrJ Med Sci*(1994) 163: 238-239.
- [136] **Siah S., Baite A., Bakkali H., Atmani M., Ababou K., Ihrari H.** PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE LYELL OU NECROLYSE EPIDERMIQUE TOXIQUE *Annals of Burns and Fire Disasters* - vol. XXII - n. 3 - September 2009
- [137] **J.-C. Eicher et al.** Cardiovascular manifestations of eosinophilia: A polymorphic clinical and echocardiographic presentation. *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 1011–1019

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعي في جلاء صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريقة تضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.

جامعة محمد الخامس - السويسي

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 215

سنة: 2013

متلازمة لييل مع صدمة قلبية قاتلة
بعد جرعة زائدة من سالازوسلفابيريدين :
تقرير حالة مع استعراض للكتابات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرفه

الآنسة: نجوى حسام

المزادة في: 01 ماي 1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سالازوبرين /سولفاسلزين-تسمم- متلازمة لييل - صدمة قلبية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: السياح سمير
	أستاذ في طب الانعاش و التخدير
مشرف	السيد: بايت عبد الواحد
	أستاذ في طب الانعاش و التخدير
	السيد: ابو العلاء خليل
	أستاذ في طب الانعاش و التخدير
أعضاء	السيد: دامي عبد الله
	أستاذ في الكيمياء البيولوجية