

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

2019

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 13 juin 2019 à Poitiers
par Emmanuel POUCHARD

Prurit aquagénique induit
par l'amitriptyline chez un patient atteint
d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Marc PACCALIN

Membres : Monsieur le Professeur Bernard FRECHE
Madame le Docteur Myriam BARRIERE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pascal ROBLLOT



Le Doyen,

Année universitaire 2018 - 2019

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (**retraite 09/2019**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (**retraite 09/2019**)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie (**retraite 09/2019**)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (**en mission 1 an**)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (**en mission 1 an**)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (**pas avant janvier 2019**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A ma mère et mes sœurs Hélène et Lucile, pour leur affection, leur soutien logistique inconditionnel et leur patience... Je vous aime.

Au Doc Mimi, mon âme sœur professionnelle, pour sa délicatesse.

Aux Professeurs Roblot et Freche, pour leur bienveillance et m'avoir donné une chance de devenir docteur.

Au Professeur Paccalin, pour sa disponibilité.

A Monsieur Nicolas Faure, pour sa gentillesse et son expertise.

A mes amis où qu'ils soient.

A mon père, parce que nous sommes un peu ce que nous avons perdu.

Plan de thèse

Plan de thèse.....	5
Table des abréviations.....	7
Introduction.....	8
1. Définition du prurit	
1.1. Diagnostic positif et étiologique	
1.2. Etiologies du prurit	
1.2.1. Prurit avec lésions dermatologiques spécifiques	
1.2.2. Prurit sans lésions cutanées spécifiques : prurit sine materia	
1.2.3. Prurit psychogène	
1.3. Physiopathologie	
1.3.1. Pruricepteurs et fibres nerveuses de la sensibilité cutanée	
1.3.2. Médiateurs multiples	
1.3.3. Deux grandes voies relayant la sensation de prurit	
1.3.4. Sensibilisation du prurit	
1.3.5. Différents types de prurit	
1.3.6. Implications cliniques et thérapeutiques	
2. Définition du prurit aquagénique (PA)	
3. Définition du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)	
3.1. Présentation clinique	
3.2. Diagnostic	
3.3. Notions importantes dans la prise en charge	
4. Définition de l'amitriptyline (AMI)	
Observation.....	18
1. PA et histoire du malade	
2. PA et traitement du SGS	
3. AMI et disparition du PA	
Discussion.....	21
1. Diagnostic du PA	
2. Diagnostic et classification du SGS	
3. Lien possible entre PA et SGS	
4. Prurit et iatrogénie médicamenteuse	
4.1. Mécanismes du prurit médicamenteux	
4.2. Mécanismes d'action des médicaments inducteurs de prurit	

- 5. Lien entre PA et iatrogénie : PA médicamenteux
 - 5.1. PA induit par la chloroquine et l'hydroxychloroquine
 - 5.2. PA induit par le bupropion
 - 5.3. PA induit par la clomipramine
 - 5.4. PA induit par la testostérone
 - 5.5. Hypothèses pathogéniques du PA et du PA médicamenteux
- 6. Imputabilité de l'AMI et des médicaments connus induisant le PA

Conclusion.....36

Annexes.....37

Tableau 1 : Principales dermatoses prurigineuses avec lésions élémentaires caractéristiques

Tableau 2 : Etiologies systémiques pouvant induire un prurit

Tableau 3 : Prurits dermatologiques sans lésions caractéristiques

Tableau 4 : Examens complémentaires de première intention devant un prurit sans cause évidente

Tableau 5 : Critères diagnostiques du prurit psychogène par le groupe français de psychodermatologie

Tableau 6 : Caractéristiques du prurit et de la douleur

Tableau 7 : Nombreux médiateurs incriminés dans le prurit

Tableau 8 : Présentation clinique du SGS

Tableau 9 : Critères diagnostiques du SGS par le groupe de consensus américano-européen de 2002

Tableau 10 : Classification de Chisholm et Mason

Tableau 11 : Caractéristiques des 6 patients atteints de PA induit par les antipaludéens de synthèse

Tableau 12 : Imputabilité chronologique d'un médicament

Tableau 13 : Score d'imputabilité chronologique

Tableau 14 : Imputabilité sémiologique d'un médicament

Tableau 15 : Score d'imputabilité sémiologique

Tableau 16 : Imputabilité intrinsèque d'un médicament

Tableau 17 : Imputabilité extrinsèque d'un médicament

Bibliographie.....47

Résumé.....55

Titre et résumé en anglais.....56

Serment.....57

Table des abréviations

Ac : Anticorps
ALAT : Alanine aminotransférase
AMI : Amitriptyline
APS : Antipaludéen(s) de synthèse
BGSA : Biopsie des glandes salivaires accessoires
BPO : Bupropion
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CMI : Clomipramine
CPA : Cellule présentatrice d'antigènes
CQ : Chloroquine
CRP : C-réactive protéin ou protéine C réactive
EI : Effet(s) indésirable(s)
EPS : Electrophorèse des protéines sériques
GGT: Gamma-glutamyl transferase
GRP: Gastrin-releasing peptide
HCQ : Hydroxychloroquine
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
Ig : Immunoglobuline(s)
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LC : Lupus cutané
LES : Lupus érythémateux systémique
MF : Myélofibrose
NFS : Numération de la formule sanguine
PA : Prurit aquagénique
PAL : Phosphatases alcalines
PAR : Protease-activated receptor
PR : Polyarthrite rhumatoïde
SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren
SIC : Score d'imputabilité chronologique
SII : Score d'imputabilité intrinsèque
SIS : Score d'imputabilité sémiologique
SNC : Système nerveux central
TSH: Thyroid stimulating hormon ou thyroestimuline
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VS : Vitesse de sédimentation

Les unités utilisées : cp=comprimé, h=heure j=jour, kg=kilogramme, m²=mètre carré, mg=milligramme, mL=millilitre, U=unité internationale.

Introduction

Motif fréquent de consultation, le prurit atteindrait de 8⁽¹⁾ à 30%⁽²⁾ de la population en fonction des études.

Signe d'appel de nombreuses pathologies de gravité variable et pouvant être à l'origine d'une souffrance importante, le prurit représente un défi diagnostique et thérapeutique.

La problématique pour le médecin est double : initier un traitement soulageant rapidement le patient et chercher l'affection responsable qui permettra l'adaptation de celui-ci.

L'exploration du prurit retrouve une étiologie dans 25⁽³⁾ à 60%⁽⁴⁾ des cas selon les enquêtes.

Entité plus rare, le prurit aquagénique (PA) est parfois révélateur de certaines maladies systémiques. La découverte de sa cause peut, aussi, être retardée voire demeurer vaine. Le PA induit par un médicament est un événement exceptionnel et son diagnostic n'est pas aisé.

Cette difficulté est illustrée, ici, par le rapport de ce cas d'intérêt d'un patient présentant un PA chronique conduisant au diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) et induit par un médicament pris depuis le début dans le cadre d'un syndrome anxio-dépressif.

1. Définition du prurit

Le prurit est un signe fonctionnel cutané. Il se définit, depuis 1660, comme « une sensation subjective et déplaisante qui provoque l'envie de se gratter »⁽⁵⁾. Le prurit est une démangeaison et le grattage constitue sa réponse motrice.

Le prurit se situe uniquement sur la peau et quelques semi-muqueuses ou muqueuses malpighiennes. Il existe un prurit physiologique qui est discret, inconscient, plus important le soir et lors du déshabillage. Il devient pathologique lorsqu'il induit des lésions de grattage ou incite à consulter⁽¹⁰⁾. Le prurit peut survenir dans de nombreuses circonstances et se présenter sous forme localisée ou généralisée, aiguë ou chronique.

L'appréciation des aspects qualitatifs et quantitatifs du prurit est difficile malgré l'existence de questionnaires standardisés.

1.1. Diagnostic positif et étiologique

Le diagnostic positif du prurit est clinique. Il repose sur un interrogatoire et un examen physique minutieux. Ces 2 points essentiels peuvent parfois établir le diagnostic étiologique.

L'interrogatoire doit essayer de discriminer la réalité du prurit à ce qui correspond à son diagnostic différentiel, les dysesthésies ou les paresthésies qui ne sont pas associées à des lésions de grattage. L'anamnèse doit préciser les caractéristiques du prurit⁽¹⁰⁾ :

- date et mode de début (brutal ou progressif),
- circonstances déclenchantes (stress, irritants,...),

- évolution (aiguë, paroxystique, intermittente et par poussées, ou chronique > 6 semaines),
- chronologie (horaires de survenue, période de l'année),
- intensité ou sévérité (insomnie, troubles du comportement et importance des lésions de grattage avec gêne dans le travail, la vie quotidienne et affective ou le sommeil retentissant sur l'état général),
- topographie et extension (localisée, diffuse ou généralisée),
- facteurs aggravants (hypersudation, sport, balnéation, repas) ou apaisants (froid ou détente),
- antécédents personnels et familiaux (notamment d'atopie),
- contexte associé (maladies, toxiques),
- notion de voyage à l'étranger ou de séjour en pays d'endémie,
- le métier exercé,
- existence de signes généraux,
- liens avec des signes objectifs (avant, pendant ou après des signes cutanés),
- existence ou non d'un caractère collectif, d'un contexte de contagiosité du prurit,
- effets des prises médicamenteuses et des traitements locaux.

L'examen clinique doit s'évertuer à être complet recherchant⁽¹⁰⁾ :

- l'existence de lésions cutanées non spécifiques consécutives au grattage dont seront notés le nombre, la profondeur, la localisation et la disposition. Un aspect vernissé des ongles est en faveur d'un prurit ancien et intense. Ces lésions de grattage peuvent être associées à des excoriations et stries linéaires, voire des ulcérations, des lésions de prurigo, des lichénifications, des lésions de dermatographisme, une surinfection de type impétigo ou pyodermite.
- des signes cutanés, non expliqués par le grattage mais permettant d'orienter vers une dermatose spécifique responsable du prurit.
- des signes généraux tels que des adénopathies périphériques, une hépatosplénomégalie pouvant guider le diagnostic étiologique.

1.2. Etiologies du prurit

1.2.1. Prurit avec lésions dermatologiques spécifiques

L'examen dermatologique et l'analyse des lésions élémentaires cutanées caractéristiques associées aux lésions de grattage permettent en général le diagnostic de la dermatose que le prurit dermatologique soit diffus ou localisé (toutes les dermatoses peuvent être responsables d'un prurit localisé, au moins au début de leur évolution⁽¹⁰⁾, tableau 1).

1.2.2. Prurit sans lésions cutanées spécifiques : prurit sine materia

Des causes extra-dermatologiques sont diagnostiquées grâce à l'anamnèse et l'examen clinique exhaustif orientant d'éventuels examens complémentaires (tableau 4) car il n'y a pas de lésion élémentaire dermatologique à l'origine du prurit : prurit sine materia. Des prurits d'étiologie systémique (tableau 2) et des prurits dermatologiques sans lésion cutanée spécifique (tableau 3) peuvent être retrouvés. Les prurits dus à des affections générales sont plus rares que les prurits dermatologiques⁽¹⁰⁾.

1.2.3. Prurit psychogène

Le prurit psychogène est une cause fréquente mais il faut :

- en faire un diagnostic d'élimination, ce qui est parfois difficile car tout prurit sévère peut avoir un retentissement psychique.
- rechercher un profil psychologique, une pathologie psychiatrique associée.
- prouver l'efficacité du traitement psychiatrique en faveur de la réalité de l'origine psychogène.

Afin de détecter au mieux l'origine psychogène du prurit, différents critères diagnostiques ont été établis par le groupe français de psychodermatologie⁽¹¹⁾ (tableau 5).

1.3. Physiopathologie

Le prurit, n'étant pas une douleur a minima, s'oppose sur bien des points à la douleur (tableau 6).

1.3.1. Pruricepteurs et fibres nerveuses de la sensibilité cutanée

La première fonction du système nerveux cutané est la fonction sensorielle⁽¹²⁾. La sensibilité cutanée est liée aux fibres C, A β et A δ du système nerveux sensitif⁽¹³⁾. Ces fibres sont porteuses de plusieurs types de récepteurs sensoriels cutanés classés selon leur fonction, les 3 premiers étant les mieux définis :

- les mécanorécepteurs responsables du tact,
- les thermorécepteurs sensibles au chaud et au froid,
- les nocicepteurs responsables de la douleur,
- un 4^{ème} type, les pruricepteurs spécialisés dans la perception du prurit et sensibles aux démangeaisons.

Le prurit naît dans les terminaisons nerveuses libres épidermiques ou sous-épidermiques, près de la jonction dermo-épidermique.

Les fibres nerveuses de la sensibilité cutanée impliquées dans la transmission du prurit sont de 2 types : essentiellement les fibres C⁽¹⁴⁾, amyéliniques à conduction lente, et les fibres A δ ⁽¹⁵⁾, myélinisées à conduction plus rapide.

Les terminaisons nerveuses libres de ces fibres sont porteuses de pruricepteurs dont 3 principaux types sont connus :

- des récepteurs à l'histamine⁽¹⁴⁾,
- des récepteurs PAR-2 (Protease-Activated Receptor-2)⁽¹⁷⁾,
- des récepteurs du GRP (Gastrin-Releasing Peptide)⁽²⁴⁾.

Au niveau cellulaire, les pruricepteurs activent leurs neurones porteurs qui subissent des modifications de champs électriques de leur membrane et produisent des neuromédiateurs⁽¹²⁾ créant un influx nerveux. Cet influx rejoint la voie habituelle de la sensibilité.

1.3.2. Médiateurs multiples

L'histamine est loin d'être le seul médiateur impliqué dans le prurit⁽¹⁶⁾. Elle peut même ne pas intervenir du tout dans certains prurits. L'activation de son récepteur histaminergique 1 surtout s'accompagne souvent d'une papule œdémateuse.

Certaines protéases à cystéine (mucunaïne) ou sérine (trypsine, papaïne) ou kinines (kallibréine, bradykinine) peuvent être pruritogènes. Leurs récepteurs PAR-2 surtout et PAR-4 sont activés par un poil-à-gratter⁽¹⁷⁾ (ou cowhage dont la protéase est la mucunaïne) et leur activation ne s'accompagne pas d'une papule œdémateuse.

De nombreux autres médiateurs ont été incriminés dans le prurit⁽¹⁸⁻²¹⁾ (tableau 7).

1.3.3. Deux grandes voies relayant la sensation de prurit

Il existe des voies spécifiques du prurit dans la moelle épinière, 2 semblent majeures :

- la 1^{ère} grande voie d'activation du prurit est la voie « histaminergique »^(14,22).
- la 2^{ème} grande voie d'activation du prurit est la voie « PAR-2-ergique »⁽¹⁷⁾ indépendante de celle de l'histamine, ces 2 voies étant mutuellement exclusives⁽²³⁾.
- une autre voie dépendante du GRP⁽²⁴⁾ existe, ses liens avec les 2 autres restent à préciser.

L'information est reçue au niveau d'un pruricepteur, puis, par un 1^{er} neurone, elle est transmise aux ganglions sensitifs dorsaux, puis à la corne dorsale de la moelle épinière. Elle remonte par le tractus spino-thalamique controlatéral jusqu'au noyau thalamique ventro-postéro-latéral, grâce à un 2^{ème} neurone. Un 3^{ème} neurone conduit alors l'information jusqu'au cortex temporal.

L'intégration et le traitement central de l'information sont importantes (processing cérébral). Il n'existe pas de centre du prurit. Au contraire, le prurit induit l'activation de zones cérébrales sensorielles temporales, émotionnelles et motrices⁽²⁰⁾.

La perception de la douleur en particulier lors du grattage inhibe le prurit⁽²⁵⁾ au niveau du système nerveux central (SNC). Les patients avec de fortes démangeaisons s'arrachent pratiquement la peau en se grattant et la douleur ressentie est habituellement mieux tolérée que le prurit⁽²¹⁾.

1.3.4. Sensibilisation du prurit

La présence d'un prurit chronique peut entraîner des modifications des perceptions prurigineuses avec des phénomènes de sensibilisation centrale et périphérique.

La sensibilisation périphérique est caractérisée par une modification :

- qualitative des terminaisons nerveuses sensorielles (diminution du seuil d'activation, réactivité accrue, activité permanente, hyperexcitabilité)⁽¹⁵⁾.
- quantitative des fibres nerveuses liée à une augmentation de leur densité cutanée⁽²⁶⁾.

Au cours de la sensibilisation centrale, l'excitabilité des neurones de certaines régions du SNC est altérée et des stimuli non prurigineux sont perçus comme prurigineux⁽²⁷⁾.

1.3.5. Différents types de prurit

Le prurit trouve en général son origine dans la peau mais il peut naître au niveau d'autres organes. Dans une classification, 4 types de prurit sont décrits⁽²⁸⁾ :

- prurit pruriceptif lié à des maladies cutané-muqueuses, c'est le cas habituel.
- prurit neurogène lié à des substances agissant sur le système nerveux.
- prurit neuropathique lié à des maladies du système nerveux central ou périphérique.
- prurit psychogène associé à un contexte psychologique et/ou psychiatrique particulier.

Le prurit mixte est décrit dans une autre classification⁽¹⁸⁾ quand plusieurs types de prurit surviennent simultanément chez une même personne.

Ces classifications sont utiles afin d'améliorer la prise en charge du prurit, mais d'autres critères sont à prendre en compte.

1.3.6. Implications cliniques et thérapeutiques

La prise en charge du prurit doit être effectuée de manière combinée : débiter le traitement symptomatique et découvrir l'étiologie.

Les formes de prurit sont multiples et le traitement ne peut pas se limiter à utiliser exclusivement des antihistaminiques. La thérapie du prurit aigu ou chronique est très différente⁽²¹⁾.

Lors de démangeaisons aiguës, un traitement antihistaminique est mieux approprié, alors qu'il semble jouer un rôle défavorable lors de démangeaisons chroniques⁽²¹⁾.

La démangeaison entraîne le besoin de se gratter. Le grattage abîme la peau et déclenche une réaction inflammatoire qui renforce encore la démangeaison. Le cercle vicieux « prurit-grattage-prurit »⁽²⁹⁾ commence et conduit secondairement à une modification de l'épiderme^(30,31).

Lors de démangeaisons chroniques, non seulement l'homéostasie et le système immunitaire de la peau sont modifiés, mais également le système nerveux cutané. En résumé, avec un prurit chronique, le traitement se fera sur une longue période, afin de pouvoir rétablir les modifications du système nerveux cutané⁽²¹⁾ secondaire à la composante mécanique et traumatique du grattage incessant et à l'inflammation chronique.

La xérose cutanée joue aussi un rôle pathogène important dans de nombreuses circonstances allant du prurit sénile aux affections dermatologiques ou générales chroniques. Elle contribue à fragiliser l'épiderme. Les terminaisons nerveuses épidermiques superficielles sont moins protégées et plus ou moins directement exposées à l'air libre modifiant leur fonctionnement (hypersensibilité et hyperconductivité)⁽²¹⁾.

La complexité de la prise en charge d'un prurit peut venir du fait d'une combinaison de plusieurs formes de prurit et d'affections causales reflétant différents mécanismes physiopathologiques chez le même patient.

L'existence d'un prurit souligne à quel point la peau est un organe sensoriel complexe⁽²⁰⁾ et son exploration nécessite une approche multidisciplinaire⁽²¹⁾.

2. Définition du prurit aquagénique

Le PA se caractérise par l'apparition et le développement d'une gêne cutanée sévère, semblable à des picotements ou à des démangeaisons, sans aucune lésion cutanée observable, et qui est provoquée par le contact avec l'eau, quelle que soit sa température. Les autres causes de PA doivent être exclues⁽³²⁾.

Plus simplement, le PA est une sensation de démangeaisons à l'eau. Il est généralisé en général. Il commence quelques minutes après le début ou 2 à 15 minutes après la fin de l'exposition à l'eau et dure de 10 à 120 minutes, en moyenne 40 minutes.

Il convient, afin de ne pas les confondre, de définir l'urticaire aquagénique qui, contrairement au PA, se caractérise par l'apparition de plaques érythémato-prurigineuses quelques minutes après le début du contact avec l'eau.

Le terme de « post-wetness pruritus » ou prurit post-exposition à l'eau a été utilisé en 1970⁽³³⁾ pour décrire un trouble qui était supposé être une forme atténuée d'urticaire aquagénique, et en 1981⁽³⁴⁾ le PA a été défini comme étant une entité clinique distincte. Les aspects cliniques du PA ont été détaillés et des critères diagnostiques ont été établis en 1985⁽³²⁾, puis un sous-groupe distinct, le PA des personnes âgées a été introduit en 1986⁽³⁵⁾.

3. Définition du syndrome de Gougerot-Sjögren

Le SGS, décrit à partir de 1925⁽³⁶⁾, est une maladie auto-immune systémique chronique caractérisée par un infiltrat lymphocytaire des glandes exocrines conduisant à un excès d'apoptose de cellules épithéliales dans différents tissus. Il est aussi appelé exocrinopathie ou encore épithélite inflammatoire auto-immune.

Il existe 2 formes de SGS : le SGS primaire (50%) survenant isolément, et le SGS secondaire (50%) associé à une autre maladie auto-immune spécifique d'organe telle que la cirrhose biliaire primitive, la thyroïdite d'Hashimoto ou de Basedow, ou systémique (non spécifique d'organe) telle que la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux systémique (LES), la sclérodermie, la myosite, dites connectivites auxquelles le SGS appartient également.

Une surveillance régulière s'impose car près de 5 % des SGS peuvent se compliquer d'un syndrome lymphoprolifératif quasi exclusivement un lymphome de type B. Le risque de survenue d'un lymphome est 44 fois celui de la population générale⁽³⁷⁾.

Le SGS est la 2^{ème} maladie auto-immune la plus fréquente après la PR. Sa prévalence varie de 0,1 à 1%^(38,39) en fonction de la population étudiée, des critères diagnostiques et de classifications utilisés. Il existe une prépondérance féminine (*sex-ratio* de 9 femmes pour 1 homme) et deux pics de fréquence : l'un entre 20 et 30 ans et un pic plus important après la ménopause, vers 50-55 ans⁽⁴⁰⁾.

3.1. Présentation clinique

Le SGS associe 2 ordres de manifestations cliniques (tableau 8) :

- les manifestations glandulaires sont la conséquence de l'atteinte des glandes exocrines notamment salivaires et lacrymales responsable du syndrome sec.
- les manifestations extra-glandulaires caractérisent les formes systémiques du SGS.

3.2. Diagnostic

Les examens complémentaires indispensables lors du bilan initial de la maladie se limitent simplement à une prise de sang, à la biopsie de glandes salivaires accessoires (BGSA) et à un examen ophtalmologique. En France, l'atteinte salivaire objective est rarement recherchée⁽⁵¹⁾.

Les critères diagnostiques du SGS établis par le groupe de consensus américano-européen en 2002 permettent d'établir le diagnostic de SGS avec une spécificité de 95 % et une sensibilité de 84 à 90 %⁽⁴³⁾ (Tableau 7).

En plus des examens nécessaires pour le diagnostic et la classification d'un SGS, il faut demander un bilan immunologique incluant la recherche^(51,115):

- d'anticorps (Ac) anti-nucléaires positifs (dans 70% des cas), avec souvent présence d'Ac anti-SS-A (60%) et anti-SS-B (40%). Les Ac anti-noyaux sont positifs (50 à 80%), les Ac anti-ADN natifs absents en cas de SGS primaire et les anti-RNP rares (<5%).
- d'un facteur rhumatoïde (FR) (50-80 %).
- d'une hypocomplémentémie (30 à 40%) en particulier sur la fraction C4 du complément.
- d'une cryoglobulinémie mixte (5-15 %).
- d'une hyperprotéïnémie par électrophorèse des protéines sériques (EPS) mettant en évidence une hypergammaglobulinémie polyclonale (60%) ou une immunoglobuline (Ig) monoclonale (10-15 %).

Les examens biologiques usuels sont parfois perturbés^(51,115) :

- l'hémogramme révélant une leucopénie (20-30 %), une anémie (30%) et de rares thrombopénies.
- il n'existe habituellement pas de syndrome inflammatoire (CRP normale), en cas de VS augmentée, il faut rechercher une hypergammaglobulinémie à l'EPS.
- la créatininémie, le ionogramme sanguin et la protéinurie sont systématiquement effectués à la recherche d'une insuffisance rénale, d'une acidose métabolique hyperchlorémique avec hypokaliémie et d'une autre atteinte rénale.
- le bilan hépatique perturbé (5%) peut montrer une élévation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines (PAL).
- la TSH est contrôlée systématiquement à la recherche d'une hypothyroïdie (10%).
- la β -2-microglobuline peut être élevée lors d'insuffisance rénale et surtout de lymphome.
- les critères d'exclusion imposent une recherche sérologique du VHC et du VIH.

Au cours de l'évolution du SGS, et en fonction des symptômes présentés par le patient, d'autres examens complémentaires peuvent être nécessaires^(51,115) :

- les radiographies des articulations douloureuses ne montrent habituellement ni érosion ni destruction contrairement à la PR.
- la radiographie et/ou le scanner thoracique en cas de suspicion d'atteinte pulmonaire,
- l'IRM cérébrale ou médullaire en cas de suspicion d'atteinte neurologique centrale,
- l'électromyogramme s'il existe des signes d'atteinte des nerfs périphériques,
- la sialographie par résonance magnétique nucléaire (sialo-IRM) et l'échographie parotidienne : intérêt dans le diagnostic différentiel d'une parotidomégalie et d'un lymphome salivaire parotidien.

3.3. Notions importantes dans la prise en charge

Le syndrome sec entraîne souvent une gêne fonctionnelle importante mais ce sont les atteintes viscérales qui font la gravité de la maladie⁽¹¹⁶⁾.

Si l'asthénie et le syndrome sec sont responsables d'une altération de la qualité de vie des patients, en revanche il n'y a aucune corrélation entre la sévérité du syndrome sec et/ou de cette fatigue et l'existence ou la gravité systémique de la maladie⁽¹¹⁶⁾.

Les patients présentant la triade clinique sécheresse-fatigue-douleurs ont une qualité de vie diminuée mais présentent moins d'atteintes systémiques et d'anomalies immunologiques^(117,118).

La présentation initiale du SGS détermine l'évolution. L'existence d'un syndrome sec isolé sans aucune manifestation extra-glandulaire est de bon pronostic et l'apparition d'atteinte systémique n'est pas liée à l'ancienneté de la maladie⁽⁵¹⁾.

L'atteinte articulaire du SGS primitif n'entraîne jamais de dégâts articulaires contrairement à la PR⁽¹¹⁶⁾. Une arthrite érosive est exceptionnelle, rencontrée seulement lors de SGS secondaire⁽⁵¹⁾.

Pour apprécier l'évolutivité du SGS primitif, des scores d'activité de la maladie ont été mis au point par l'EULAR (European League Against Rheumatism) : l'ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) et l'ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index). Les épisodes de fluxion glandulaire sont en général un signe d'évolutivité du SGS⁽¹¹⁶⁾.

En cours d'évolution d'un SGS, l'apparition d'une fièvre et d'un amaigrissement, de parotidomégalie, de splénomégalie, d'adénopathie périphérique, d'un infiltrat pulmonaire ou d'une vascularite doit faire redouter une complication lymphomateuse⁽⁵¹⁾.

Des facteurs pronostiques permettent de cerner les patients à risque de complications^(51,115,116) :

- apparition précoce du SGS avant 30 ans, ces formes étant souvent les plus sévères,
- épisodes fréquents de tuméfaction des glandes parotidiennes,
- des poussées de purpura,
- des anomalies immunologiques (hypocomplémentémie C4, cryoglobulinémie, Ac anti-SS-A, -SS-B et des FR positifs, lymphopénie, hypergammaglobulinémie, augmentation rapide du taux de β -2-microglobuline).

4. Définition de l'amitriptyline

L'amitriptyline (AMI) est un antidépresseur imipraminique aussi appelé tricyclique défini par leur structure chimique commune dérivant d'une même molécule composée de 3 anneaux d'atomes : l'imipramine. L'AMI et l'imipramine ont été les premiers antidépresseurs découverts en 1957 par le psychiatre suisse Roland Kuhn.

3 types d'activité possiblement associés sont retrouvés chez les antidépresseurs tricycliques : l'activité sédatrice ou anxiolytique, intermédiaire ou psychostimulante et antalgique. L'AMI possède une activité sédatrice et antalgique.

La pharmacodynamie des imipraminiques repose sur le blocage de la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine : ce sont des inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine.

Les indications de l'AMI sont :

- les épisodes dépressifs majeurs, les imipraminiques restant la référence dans la prise en charge des dépressions sévères. En raison du délai d'action de l'effet antidépresseur, il est nécessaire d'attendre 21 jours avant de juger l'efficacité thérapeutique.
- les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.
- l'énurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue, même si l'AMI n'est plus prise en charge par la solidarité nationale depuis 2016, la Commission de la Transparence considérant le service médical rendu insuffisant dans cette indication.

La pharmacocinétique de l'AMI est complexe et très variable :

- très forte fixation aux protéines plasmatiques : 90%.
- la biodisponibilité est variable d'un sujet à l'autre (de 25 à 50% environ).
- le métabolite principal (pour 40%) de l'AMI est la nortriptyline. L'hydroxylation de ces deux molécules donne naissance à d'autres métabolites actifs dont l'hydroxynortriptyline. Leur inactivation se fait par glucuro- ou sulfoconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles dont 80% sont excrétées dans l'urine et 20% éliminées dans les fèces. Moins de 1% de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée.
- demi-vies d'élimination prolongées et très variables d'un sujet à l'autre : 22 à 40h permettant souvent une seule prise quotidienne.
- passage transplacentaire, dans le lait maternel et de la barrière hémato-encéphalique.

Les effets indésirables (EI) sont fréquents, souvent bénins, cèdent généralement à la poursuite du traitement ou la réduction de posologie, ne nécessitent que rarement l'arrêt complet du traitement, et peuvent être prévenus ou combattus par des thérapeutiques adjuvantes ou correctrices pour certains. D'après le Vidal, les EI sont :

- liés aux effets périphériques de la molécule :
 - effet atropinique, c'est le pendant des propriétés anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques : sécheresse buccale et/ou oculaire, constipation par diminution de la motilité intestinale, mydriase, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, dysurie avec risque de rétention urinaire sur obstacle,

- effet adrénolytique : hypotension orthostatique, impuissance.
- liés aux effets centraux :
 - somnolence ou sédation (effet antihistaminique) plus marquée en début de traitement,
 - tremblements, crises convulsives sur terrain prédisposé (abaissement du seuil épileptogène), syndromes confusionnels, syndrome sérotoninergique, troubles du sommeil.
- liés à la nature même de la maladie dépressive : levée de l'inhibition psychomotrice majorant le risque suicidaire, idées et comportements suicidaires durant ou peu après l'arrêt du traitement, inversion trop rapide de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques, réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques, manifestations paroxystiques d'angoisse ou réactivations anxieuses.
- liés aux effets de classe médicamenteuse : risque accru de fractures osseuses surtout chez les patients de plus de 50 ans recevant des antidépresseurs tricycliques.

Les antidépresseurs imipraminiques peuvent également entraîner :

- prise de poids, bouffées de chaleur, réactions cutanées allergiques voire anaphylactiques, dysarthrie, syncope, affections oculaires.
- des arythmies ou des troubles de la conduction avec risque de mort subite liés aux surdosages, représentant le risque majeur des antidépresseurs imipraminiques,
- troubles endocriniens : une hyperprolactinémie, hypertrophie mammaire et des mastodynies, galactorrhée, des dysménorrhées, les troubles érectiles et de la sexualité avec baisse de la libido.
- hépatites cytolytiques ou cholestatiques et troubles hématologiques exceptionnels (hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie).

Les contre-indications les plus absolues sont représentées par :

- les troubles sévères de la conduction cardiaque ou l'infarctus du myocarde récent,
- le risque connu de glaucome par fermeture de l'angle,
- les hypertrophies et adénomes prostatiques en raison du risque de rétention urinaire,
- l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de l'AMI.

L'association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs est contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique (se manifestant par l'apparition d'un ensemble de symptômes pouvant entraîner le décès : agitation, confusion, hypomanie, hypo- ou hypertension, tachycardie, myoclonies, tremblements, rigidité, hyperactivité) et aussi l'association au sultopride en raison du risque majoré de troubles du rythme.

Observation

1. PA et histoire du malade

Un homme âgé de 46 ans en 2009, électricien dans une fonderie, marié et père de 3 enfants, a régulièrement consulté en allergologie au sujet d'un prurit à l'eau survenant après la douche ou une baignade en piscine, et évoluant depuis 5 ou 6 ans (2003-2004).

Ses antécédents personnels sont marqués par une amygdalectomie et une appendicectomie dans l'enfance ainsi qu'une ablation des dents de sagesse. Un syndrome anxieux ancien d'origine familiale est traité par de l'AMI depuis des années.

Au début ce prurit est localisé surtout au niveau du dos et à prédominance estivale. Il dure 20 minutes et disparaît spontanément sans aucune lésion visible.

Initialement le prurit s'améliore dans certaines conditions. Le patient rapporte être plus gêné lors des douches prises sur son lieu de travail et, à l'inverse, ne présente aucune manifestation lors de celles prises pendant ses séjours à la mer. Une origine de ces manifestations liée à l'ozone ou à des additifs utilisés dans l'eau d'adduction est évoquée (pensant que c'est dû au chlore présent dans l'eau de sa piscine, le patient change le système de désinfection par un au brome, cela n'ayant pas modifié les conséquences).

Il n'y a pas de terrain atopique (pas d'asthme ou de rhinite allergique, pas de pollinose ni de gêne à la poussière notamment au travail où il utilise, d'ailleurs, systématiquement des masques avec filtre). Le tabagisme estimé à 10 paquets-année, est sevré depuis 20 ans. Le scanner thoracique réalisé récemment dans le cadre de la médecine du travail est normal.

Il ne présente pas d'allergie médicamenteuse ni alimentaire connue (test de dépistage aux pneumallergènes Phadiatop® et celui de l'allergie alimentaire Trophatop® sont négatifs). Les tests allergéniques cutanés réalisés, après s'être assuré que ce prurit à l'eau n'est pas dû à la présence de *Malassezia furfur* parfois appelé *Pytirosporium ovale* (levure de la flore commensale naturelle humaine ayant un potentiel faiblement pathogène) par un traitement local par crème de kétoconazole de 2 cures à 7j d'intervalle, n'ont rien retrouvé.

Il présente également des douleurs musculaires des mollets depuis plusieurs années, et articulaires des genoux, de l'épaule droite et des poignets d'horaire mécanique. Il décrit des épigastralgies intermittentes avec pyrosis qu'il relie à son stress.

Sur prescription de son allergologue, il a pris de la fexofénadine ainsi que de la desloratadine prescrite depuis 2 ans en raison, en plus du prurit, de difficultés respiratoires bronchiques. Il est également sous hydroxyzine à visée également antiprurigineuse mais aussi à cause d'une importante nervosité.

Malgré la prise de ces 3 antihistaminiques H1, le prurit persiste et s'est progressivement aggravé touchant désormais l'ensemble du corps, et ce à longueur d'année.

Dans le cadre de ce PA, il a sollicité un deuxième avis auprès d'un allergologue qui lui propose d'ajouter à ce traitement de la méquitazine qu'il ne prend finalement pas.

Son traitement comprend donc :

- fexofénadine 180mg : 1 comprimé par jour (cp/j)
- desloratadine 5mg : 1cp/j
- hydroxyzine 25mg : à la demande
- AMI (Laroxyl®) : 5 gouttes x 3/j soit 15mg/j

Devant un bilan immunologique s'avérant être positif aux Ac anti-nucléaires ainsi qu'aux Ac anti-antigènes nucléaires solubles et en particulier les Ac anti-SS-A, le patient est adressé par son allergologue en médecine interne à l'hôpital pour bilan de maladie auto-immune.

En reprenant l'interrogatoire, un syndrome sec buccal gênant avec prise de boissons pendant la nuit et une xérophtalmie avec impression de grains de sable dans les yeux surtout le soir sont retrouvés.

Le patient décrit un épisode de sensation de gonflement des glandes salivaires survenu plusieurs années auparavant.

Il rapporte un phénomène de Raynaud ancien, sans autre anomalie vasculaire.

Il évoque un phénomène de photosensibilité isolé et unique il y a plusieurs années avec une éruption cutanée au niveau des bras après une exposition au soleil.

L'examen clinique retrouve un patient en bon état général malgré une asthénie évoluant depuis plusieurs années. Il est en surpoids avec un indice de masse corporelle de 26,5 kg/m², ses constantes sont normales.

L'auscultation cardio-pulmonaire est sans particularité. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie ni aucune adénopathie périphérique palpée. Aucune atteinte cutanée n'est observée. La thyroïde est légèrement augmentée de volume mais sans nodule à la palpation.

L'examen musculo-squelettique retrouve des polyarthralgies des genoux, de l'épaule droite et des poignets d'allure mécanique non inflammatoire. Les gonalgies sont permanentes avec cliniquement une laxité externe avec tiroir antérieur gauche et un syndrome rotulien évoquant une chondropathie fémoro-patellaire droite confirmée par IRM. Des myalgies bilatérales des mollets à l'effort sont évoquées.

Le test de Schirmer bilatéral est pathologique, ne montrant aucune déviation humidifiée à 5 minutes.

La BGSA révèle une sialadénite lymphocytaire de grade IV selon la classification de Chisholm et Mason⁽⁴⁴⁾ (tableau 10).

Les éléments biologiques usuels sont normaux hormis une cytololyse sur les ALAT à 2 fois la normale. La sérologie VHC et VIH est négative.

Sur le plan immunologique, les Ac anti-nucléaires sont positifs > 1/1280^{ème} mouchetés évocateur d'Ac anti-SS-A positifs > 240 U/mL. La recherche d'autres Ac, d'hypocomplémentémie, de FR et de cryoglobuline est négative.

La radiographie pulmonaire et celles des mains et des genoux sont normales sans signe d'infiltration ou de fibrose pulmonaire ni de signe d'érosion ou de destruction articulaire.

L'échographie doppler artérielle des membres inférieurs, réalisée devant les douleurs musculaires des mollets, retrouve une perfusion distale des deux membres inférieurs satisfaisante au repos et à l'effort avec une mauvaise adaptation de la vasomotricité distale à l'effort. Les manœuvres à la recherche d'une artère poplitée piégée sont négatives.

2. PA et traitement du SGS

Chez ce patient de 46 ans au moment du diagnostic de SGS et devant l'intensité des manifestations articulaires, est introduit en première intention un traitement par hydroxychloroquine (HCQ) 200mg 2cp/j les premiers mois puis 200mg 1cp/j en continu. En cas d'inefficacité de ce traitement sur les symptômes de PA, un traitement par propranolol est évoqué et jamais initié.

Le bilan pré-thérapeutique des antipaludéens de synthèse (APS), en particulier ophtalmologique en raison du risque de maculopathie secondaire, est normal. Un suivi clinique, ophtalmologique et biologique est mis en place avec consultation chez l'interniste et l'ophtalmologue tous les 6 mois et prise de sang tous les 3 mois avec surveillance notamment du bilan hépatique en raison du risque d'hépathopathie auto-immune associée chez ce patient.

Le neurophysiologue et l'ophtalmologue ont évoqué la survenue de malaises vagues lors de la réalisation d'examens dans le cadre du bilan pré-thérapeutique en 2009 et lors d'une consultation ophtalmologique de suivi de bilan thérapeutique en 2014 après 4 ans de prise d'HCQ obligeant à une reconvoction du malade.

Le patient a bénéficié d'une évaluation et d'un soutien psychologique. Des techniques de relaxation et de sophrologie lui ont été conseillées pour améliorer sa qualité de vie et diminuer son anxiété outre l'utilisation des thérapeutiques médicamenteuses sédatives par AMI et hydroxyzine. Une reconnaissance en affection longue durée est demandée.

Le traitement par APS débuté en 2010 et pris pendant 8 ans a été inopérant sur le PA.

3. AMI et disparition du PA

A partir de 2012, ce patient est perdu de vue par l'interniste pendant 6 ans. En 2018 à l'âge de 55 ans, il décrit les éléments suivants :

- retraité depuis 2 ans et se sentant moins stressé, il a décidé lui-même depuis 6 mois de réduire progressivement la posologie de l'AMI et a remarqué parallèlement une diminution des symptômes de PA,
- lors de l'arrêt définitif de l'AMI il y a 3 semaines, le PA a disparu en quelques jours.
- concernant son SGS, seul le syndrome sec continue de le gêner.

Devant la normalité de l'examen clinique, l'arrêt des APS et un traitement par pilocarpine à la demande sous forme de préparation magistrale en gélules de 2 à 3 mg sont proposés.

Discussion

1. Diagnostic du PA

Selon la définition donnée par Steinman et Greaves en 1985⁽³²⁾ et basée sur 6 critères diagnostiques, le PA est caractérisé par :

- 1) le développement d'une gêne cutanée avec une sensation de démangeaison, picotement ou brûlure apparue après un contact avec l'eau, quelle que soit sa température.
- 2) le développement d'une gêne intense dans les minutes suivant le contact avec l'eau.
- 3) l'absence de changement cutané visible associé aux symptômes.
- 4) l'exclusion de maladies cutanées chroniques, de troubles internes et de médicaments pouvant expliquer les symptômes.
- 5) l'exclusion de toutes les formes d'urticaire physique (au froid, à la chaleur, solaire, vibratoire, retardé à la pression, cholinergique, aquagénique et dermatographisme).
- 6) l'exclusion de la polyglobulie de Vaquez (PV).

Cette définition du PA représenterait celle du PA primaire ou idiopathique, c'est-à-dire un PA dont l'étiologie n'aurait pu être établie ou à défaut un PA existant par lui-même.

Ici, il est question de définir le PA comme une entité clinique distincte où un PA secondaire, dont l'étiologie serait retrouvée, en serait automatiquement exclu alors qu'il posséderait toutes les caractéristiques cliniques du PA.

4 critères diagnostiques permettraient de définir un PA au sens de symptôme clinique général, sans présumer de sa cause. Les 3 premiers critères et le 5^{ème} critère selon la définition regrouperaient les PA primaires et secondaires.

Le prurit à l'eau du patient répondait aux 3 premiers critères et au 5^{ème} et 6^{ème} critère. Selon la définition précédente et comme le 4^{ème} critère manquait, ce prurit, présentant toutes les caractéristiques cliniques du PA, n'était pas un PA. Dans l'exposé suivant, il sera, malgré tout, considéré comme un PA.

Le PA n'est pas une entité homogène mais composé de plusieurs entités cliniques similaires et distinctes. L'enjeu est la séparation de ces différentes entités afin de pouvoir apporter au PA un traitement étiologique représentant la clé du succès du traitement des PA.

Dans le rapport de cas, un PA secondaire d'origine systémique était suspecté.

2. Diagnostic et classification du SGS

Le diagnostic de SGS chez ce patient était porté selon les critères consensuels du groupe américano-européen de 2002 devant :

- la présence de l'item 1 et 2 sur les signes cliniques subjectifs du syndrome sec oculobuccal,
- la présence des items 3 (Schirmer pathologique), 5 (grade IV de Chisholm à la BGSA) et 6 (Ac anti-SS-A) qui sont 3 des 4 items objectifs avec les 2 items obligatoires (histologie et sérologie) dont seule la présence de l'un des deux est impérative.

On peut noter que, dans ce cas non plus, l'atteinte salivaire objective n'a pas été recherchée par l'intermédiaire d'un des trois tests proposés.

Les critères d'exclusion du diagnostic de SGS n'étaient pas retrouvés (dans le traitement du patient, l'hydroxyzine et l'AMI possèdent un effet anti-cholinergique mais ne sont pas des médicaments anticholinergiques).

Il n'y avait pas d'association à une autre maladie auto-immune excluant un SGS secondaire, les bilans sériques immunologiques et biologiques usuels étant normaux (la cytolyse rentrait dans le cadre de l'excès pondéral du patient et non d'une hépatopathie auto-immune).

Ce patient de 46 ans au moment du diagnostic est donc atteint de SGS primitif sans signe de gravité (sans atteinte viscérale) ni de complication lymphomateuse.

Dans le cadre de son SGS primitif, il présentait un syndrome sec oculo-buccal associé à des manifestations extra-glandulaires non viscérales (l'asthénie, des atteintes musculo-squelettiques à type de polyarthralgies et de myalgies dont le SGS pouvait expliquer et favoriser une partie des douleurs présentées, et peut être aussi une atteinte vasculo-cutanée avec ce phénomène de Raynaud unique et ancien décrit). Demeurait le problème du PA.

3. Lien possible entre PA et SGS

Dans le cas présenté, la question posée était la relation entre PA et SGS : savoir si le PA chronique antérieur au diagnostic de SGS primitif sans gravité non compliqué est lié à cette maladie auto-immune.

L'existence d'une relation entre prurit et SGS est connue depuis longtemps : en 1968⁽⁴⁵⁾, un cas de SGS présentait comme symptôme principal un prurit généralisé rebelle dû à la sécheresse de la peau.

La présence de prurit au cours d'un SGS est fréquente : environ la moitié des patients atteints de SGS présenteraient un prurit^(42,51). Malgré l'ignorance de la pathogénèse, différents mécanismes physiopathologiques sont à l'origine de prurits similaires et distincts dans le SGS :

- le prurit peut être une manifestation glandulaire du SGS, ce qui est moins connu que le classique syndrome sec oculo-buccal et il est fortement associé à la xérose cutanée⁽⁴²⁾.
- le prurit peut être un symptôme de manifestations viscérales telles que la vascularite et la neuropathie⁽⁴⁶⁾ notamment la polyneuropathie à petites fibres⁽⁴⁷⁾ communément associées au SGS.
- le prurit peut être associé à un lymphome⁽⁴⁸⁾, complication à surrisque dans le SGS^(49,50).

Un prurit au cours d'un SGS pourra avoir 3 origines différentes directement liées au SGS et pouvant être associées entre elles : une origine glandulaire, une autre extra-glandulaire viscérale et celle hématologique.

Si le syndrome sec oculo-buccal est révélateur de SGS dans 50% des cas, le prurit ne l'est qu'exceptionnellement⁽⁵¹⁾ : la possibilité d'un prurit chronique révélateur d'un SGS existe.

Il n'y a aucun parallélisme entre la sévérité du prurit d'origine glandulaire et l'existence de manifestations systémiques parmi lesquelles les atteintes viscérales font la gravité de la maladie.

Un prurit chronique révélateur d'un SGS primitif non grave et non compliqué est possible. Ce prurit sera au moins en partie d'origine glandulaire.

La modification des caractéristiques du prurit chronique au cours de l'évolution du SGS primitif sans gravité non compliqué devra faire redouter une complication lymphoproliférative avant de faire craindre une atteinte viscérale.

Par contre, dans la littérature, il n'est pas fait mention de PA au cours d'un SGS et encore moins le précédant de plusieurs années.

Dans les PA secondaires organiques, le PA est le symptôme classique le plus handicapant décrit par les patients atteints de PV car près de 40 à 50%^(32,53-55) d'entre eux ont signalé des démangeaisons liées à l'eau. Il n'est pas un symptôme exclusif à la PV. Il est décrit dans les 3 néoplasies myéloprolifératives (NMP) que sont la PV, la thrombocythémie essentielle⁽⁵⁶⁾ et la myélofibrose (MF) et parfois même révélateur de ces dernières⁽⁵⁷⁾. S'il n'est pas révélateur, la détection du PA dès le diagnostic de NMP, permettrait de mieux identifier les patients à risque afin d'assurer un meilleur suivi⁽⁵⁸⁾.

Le PA est aussi présent dans quelques cas isolés de leucémie aiguë lymphoblastique⁽⁵⁹⁾, de syndrome hypéréosinophilique idiopathique⁽⁶⁰⁾, de cancer du col utérin métastasé⁽⁶¹⁾, de syndrome myélodysplasique^(62,63), de lymphome non Hodgkinien à cellules T⁽⁶³⁾, d'hémochromatose⁽⁶⁴⁾, de xanthogranulome juvénile⁽⁶⁵⁾, d'urticaire factice⁽⁶⁶⁾, d'hépatite C⁽⁶⁷⁾ et d'intolérance au lactose⁽⁶⁸⁾ (décrite comme co-facteur contributif dans la PV et la MF)⁽⁶⁹⁾.

Un cas d'intérêt a été décrit : celui d'un PA antérieur de 4 ans à l'apparition d'une myélodysplasie progressant 5 ans après en lymphome non Hodgkinien à cellules T⁽⁶³⁾. Ce PA, précédant de 9 ans la survenue d'un lymphome, établit le lien entre PA chronique et lymphome.

Même en l'absence de description et du fait de l'existence du précédent cas⁽⁶³⁾, l'apparition aiguë d'un PA au cours d'un SGS devra faire redouter la complication lymphomateuse du SGS.

Dans le cas rapporté, le PA chronique était antérieur de 6 ans au diagnostic de SGS. Devant l'intensité des atteintes articulaires, il était légitime de débiter un traitement de première intention par APS. Si le PA était lié au SGS, il régresserait parallèlement à l'amélioration des douleurs articulaires.

Le PA chronique du patient n'était pas lié à son SGS mais à une origine médicamenteuse. Il ne rentrait plus dans la définition proposée⁽³²⁾ du PA.

4. Prurit et iatrogénie médicamenteuse

La iatrogénie médicamenteuse est, par sa fréquence et sa sévérité potentielle, un problème majeur de santé publique. La fréquence des allergies ou hypersensibilités médicamenteuses est estimée à 10% des patients hospitalisés et 7% de la population générale⁽⁷⁰⁾.

Les toxidermies médicamenteuses sont des EI cutanés des médicaments⁽⁷¹⁾. Elles sont fréquentes, au 1^{er} rang des incidents iatrogènes ou idiosyncrasiques⁽⁷²⁾, et surviennent chez 1 à 3%⁽⁷¹⁾ des consommateurs de médicaments d'usage courant.

Même si plus de 90% des toxidermies sont bénignes⁽⁷¹⁾, certaines sont potentiellement graves et engagent le pronostic vital telles que la nécrolyse épidermique toxique (le syndrome de Lyell et à un degré moindre celui de Stevens-Johnson).

L'utilisation de médicaments peut entraîner un prurit. Selon une étude, le prurit sans lésion dermatologique visible représenterait environ 5% de tous les EI cutanés médicamenteux chez les patients hospitalisés⁽⁷³⁾. La prévalence du prurit médicamenteux chez les patients ambulatoires est difficile à extrapoler. Une étude a cependant montré que 12,5% d'entre-eux ont présenté un prurit sans lésion cutanée après une prise de médicaments⁽⁷⁴⁾.

4.1. Mécanismes du prurit médicamenteux

Le prurit médicamenteux peut relever de 5 types d'évènements selon une classification des effets secondaires des médicaments⁽⁷⁵⁾ où surtout les 2 premiers sont décrits :

- effet de type A (Augmented) : EI fréquent, souvent prévisible et connu du médicament, lié aux propriétés pharmacologiques et à la toxicité de la molécule (réaction dose-dépendante).
- effet de type B (Bizarre) : l'allergie médicamenteuse plus rare, imprévisible, immuno-médiée ou non, et semblant survenir chez des patients prédisposés. L'allergie médicamenteuse liée à des phénomènes immunologiques est décrite selon la classification de Gell et Coombs en fonction du délai de réaction par rapport à la prise médicamenteuse :
 - l'hypersensibilité immédiate, survenant dans un délai de quelques minutes à quelques heures, correspond cliniquement à une urticaire ou un angioedème voire un choc anaphylactique et est majoritairement IgE médiée.
 - l'hypersensibilité retardée, survenant plus tardivement et décrite comme non-IgE médiée, peut se présenter sous une multitude de formes cliniques de l'exanthème maculo-papuleux jusqu'à la nécrolyse épidermique toxique en passant par l'érythème pigmenté fixe, la pustulose exanthématique aiguë généralisée ou le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.
 - le phénomène de sensibilisation médicamenteuse impliquant soit uniquement la stimulation et l'expansion de lymphocytes T spécifiques du médicament soit également la stimulation de lymphocytes B avec formation consécutive d'Ac spécifiques (surtout des IgE)⁽⁷⁶⁾. Cette stimulation du système immunitaire repose sur 2 concepts^(77,78) :

- le concept d'haptène : certains médicaments existent initialement sous la forme de pro-haptène inactive nécessitant d'être métabolisée afin de devenir un complexe actif se comportant comme un haptène. Ce complexe haptène-protéine réactif est alors apprêté par la cellule présentatrice d'antigènes (CPA) et se lie au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) puis est transporté dans les organes lymphoïdes où il stimule la production et la différenciation des lymphocytes T effecteurs et mémoires. Le complexe haptène-protéine peut également être immunogène pour les lymphocytes B aboutissant aussi à la prolifération et la différenciation des lymphocytes B produisant finalement des IgE, des IgG et des IgM.
 - le concept P-I (pour Pharmacologic interaction with Immune receptor) : sans passer par la voie des haptènes, certains médicaments pourraient se lier avec des molécules du CMH et être présentés directement aux lymphocytes T par les CPA aboutissant également à la stimulation du système immunitaire.
 - une autre voie de sensibilisation pourrait stimuler le système immunitaire⁽⁷⁸⁾ : celle du métabolisme du médicament et du stress oxydatif engendré activant les cellules T.
- effets de type C (Chemical) : liés à la structure chimique et au métabolisme du médicament (par le biais d'une cholestase ou d'une accumulation toxique d'un métabolite),
 - effets de type D (Delayed) apparaissant de façon très retardée, plusieurs mois ou années après le début du traitement (prurit isolé plusieurs mois après la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), d'HCQ).
 - effets de type E (End of treatment) apparaissant à l'arrêt du traitement (prurit à l'arrêt de la paroxétine).

4.2. Mécanismes d'action des médicaments inducteurs de prurit

De multiples substances peuvent être responsables de prurit et il est presque impossible de mentionner tous les médicaments pouvant provoquer des démangeaisons. La liste ne cessera de s'allonger tant que de nouveaux médicaments seront mis sur le marché.

Le prurit est souvent mentionné comme complication après prise de médicaments par voie générale mais une application topique médicamenteuse peut également le provoquer.

La distinction entre prurit « pur » médicamenteux et prurit « symptomatique » accompagnant, par exemple, l'urticaire ou les éruptions lichénoïdes induites par le médicament est difficile⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾.

L'évolution naturelle du prurit médicamenteux n'est pas stéréotypée et dépend du médicament⁽⁸²⁾. Il peut être aigu ou chronique, localisé ou généralisé. Le prurit peut

commencer avec la première administration du médicament ou être retardé⁽⁸³⁻⁸⁷⁾. Il peut disparaître peu de temps après l'arrêt du médicament⁽⁸⁸⁾ voire persister plusieurs mois ou années après son retrait⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾.

La pathogénèse du prurit médicamenteux diffère selon l'agent causal. Le prurit peut être secondaire à des lésions cutanées induites par un médicament (hypersensibilité immédiate et retardée), mais un certain nombre d'autres mécanismes possibles du prurit médicamenteux ont été postulés⁽⁸²⁾ :

- des facteurs génétiques prédisposants,
- la cholestase hépatique,
- la xérose cutanée,
- une libération d'histamine,
- une activation des récepteurs μ -opioïdes⁽⁹²⁾,
- des dépôts cutanés de médicaments ou de leurs métabolites⁽⁹³⁾,
- une phototoxicité,
- des altérations neurologiques et des stockages neuronaux de médicaments⁽⁹¹⁾ où le prurit chronique peut disparaître très lentement après la dégradation de la substance.

Souvent, le mécanisme sous-jacent n'est pas encore connu⁽⁹⁴⁾ et le traitement de ce prurit médicamenteux est très compliqué. De même que la décision d'interrompre ou de modifier la prescription du médicament⁽⁸²⁾.

L'interruption du médicament pendant au moins 6 semaines est nécessaire afin de confirmer le diagnostic du prurit induit par le médicament incriminé et de pouvoir traiter ce prurit médicamenteux⁽⁸²⁾.

5. Lien entre PA et iatrogénie : PA médicamenteux

Pour établir un diagnostic de PA induit par un médicament, deux étapes sont nécessaires⁽⁹⁵⁾ :

- la première consiste à vérifier si les critères diagnostiques du PA ont été respectés.
- la seconde est la réanalyse du médicament. Cependant, une nouvelle exposition des patients à un agent suspecté est souvent considérée comme contraire à l'éthique en raison des risques encourus. Néanmoins, elle est nécessaire pour établir une imputabilité définitive du médicament.

5.1. PA induit par la chloroquine et l'hydroxychloroquine

Voici la première description de PA médicamenteux induit par les APS chez 6 patients atteints de lupus (cutané (LC) et LES) décrits en 1998 dans une étude⁽⁹⁶⁾ qui se proposait initialement d'établir le lien possible entre prurit (et non PA) et APS.

A l'aide d'un questionnaire clinique (sur la présence de prurit, son apparition, les sites affectés, l'intensité, la durée, le calendrier et les facteurs externes possibles) auquel les patients ont accepté de répondre à 2 reprises minimum, la relation entre prurit et APS a été classée comme conditionnelle, possible, probable ou définitive selon les critères d'imputabilité de Karch et Lasagna⁽⁹⁸⁾. Ces critères d'imputabilité étaient basés sur une approche d'algorithmique de tables de décision visant à développer un système d'identification des réactions indésirables aux médicaments. Ces paramètres incluaient la

séquence temporelle de prise du médicament à l'apparition de l'EI, son effet connu, les effets d'arrêt, de reprise ou de réduction posologique du médicament, et l'existence d'autres explications possibles de l'évènement.

Sur les 136 patients étudiés, 104 avaient pris des APS (de la chloroquine (CQ) ou de l'HCQ ou les deux mais jamais en association concomitante).

Sur les 104 patients traités, 46 (44,2%) avaient un prurit apparu pendant le traitement par APS :

- 40 avaient un prurit, possiblement mais non probablement lié aux APS (38,5%). Ils ont été classés dans le groupe possible malgré le fait que le prurit soit un EI connu et fréquent des APS^(113,114) car il existait d'autres explications étiologiques possibles de la présence du prurit. Le prurit s'était amélioré dans certains cas, mais pas dans tous, après l'arrêt des APS. 13 des 40 patients ont reçu de la CQ, 9 de l'HCQ et 18 les deux (HCQ/CQ), à des moments différents.
- 2 patients étaient classés comme présentant un prurit probablement dû à des APS (1,92%), et la relation était classée comme définitive chez 4 patients (3,85%).

Ces 6 patients (5,77%) (tableau 11)⁽⁹⁶⁾ présentaient un PA généralisé :

- ayant débuté 1 à 3 semaines après le début des APS.
- s'étant développé surtout après une douche chaude, froide également pour 3 patients.
- apparaissant quelques minutes après le contact avec l'eau, avec une gêne cutanée sévère durant 10 minutes puis des démangeaisons moins intenses pendant plusieurs heures.
- sans changement cutané visible.

L'arrêt des APS fut définitif dans 2 cas et temporaire pour 2 autres.

5 des 6 patients, avec un PA lié aux APS, avaient reçu de la prednisone par voie orale à faible dose (<10 mg) pendant l'étude et aucun d'eux n'avait reçu d'autres médicaments connus pour induire un prurit.

L'imputabilité des APS dans la survenue du PA chez ces 6 patients était classée comme probable pour 2 patients et définitive pour 4 autres selon les critères d'imputabilité de Karch et Lasagna utilisés.

Un 7^{ème} cas de PA induit par un APS a été rapporté⁽⁹⁸⁾ en 2003 (9^{ème} cas de PA médicamenteux décrit temporellement), celui d'une femme âgée de 51 ans, suivie depuis 1985 pour un LES avec survenue de sérites (péricardite, polyarthrite), d'un phénomène de Raynaud et de manifestations cutanées.

Les dermocorticoïdes, préconisés pour la polarité cutanée, étaient relayés en 2002 par les APS type CQ à 200 mg/j. La corticothérapie orale était maintenue avec prednisone à 7 mg/j. Un PA était noté au 15^{ème} jour. Un traitement par cétirizine permettait la poursuite de l'APS. L'imputabilité de l'APS dans la survenue de ce PA était cotée probable selon les auteurs.

Le PA induit par les APS chez les patients lupiques est le PA médicamenteux le mieux documenté malgré la rareté de ce trouble de pathogénèse inconnue. Il est indépendant d'autres EI des APS, sa reconnaissance permet d'éviter des explorations complémentaires inutiles et l'arrêt du médicament en général. Le PA au cours du traitement des lupus doit faire penser aux APS⁽⁹⁸⁾.

5.2. PA induit par le bupropion

Voici les 7^{ème} et 8^{ème} cas de PA médicamenteux exposés en 2002, les 2 premiers de PA induit par la prise de bupropion (BPO)⁽⁹⁹⁾. Le BPO ou amfébutamone (Zyban®) est un composé non nicotinique à libération prolongée, indiqué comme traitement d'aide au sevrage tabagique. C'est un psychotrope amphétaminique initialement utilisé comme antidépresseur aux Etats-Unis.

Il s'agit de 2 femmes de 37 et 41 ans, fumant 1 à 2 paquets/j, sans antécédents personnels notables ni d'allergies médicamenteuses connues, ne prenant aucun médicament et souhaitant arrêter de fumer. Après une consultation en addictologie, elles arrêterent de fumer et un support pharmacologique par BPO à la dose de 300mg/j fut instauré pour l'aide au sevrage tabagique. L'une d'elle se voyait également prescrire des patchs de nicotine.

Elles ont toutes les deux décrit un PA qui avait tendance à se manifester :

- au 3^{ème} jour de la prise du médicament,
- immédiatement après la prise de douche,
- par l'incitation à espacer le temps entre les baignades,
- par des démangeaisons localisées aux bras et/ou aux jambes,
- sans modification cutanée observable chez l'une, avec des lésions micropapulaires visibles sans urticaire chez l'autre,
- par la disparition des démangeaisons 4 à 5 jours après l'arrêt du traitement,
- par la persistance de l'asymptomaticité en l'absence de reprise du traitement.

Le BPO et ses métabolites actifs agissent en inhibant le recaptage neuronal de la noradrénaline et de la dopamine. Il y a une augmentation des neurotransmetteurs dans la synapse et une diminution des symptômes de sevrage causés par le manque de nicotine pendant le sevrage du tabac⁽¹⁰⁰⁾.

C'est un médicament bien toléré en général. Les EI associés à son utilisation incluent maux de tête, insomnie, sécheresse de la bouche, agitation et convulsions, et doivent être évités chez les patients présentant un facteur de risque susceptible d'abaisser le seuil épiléptogène et de favoriser les convulsions (antécédents d'épilepsie, de tumeurs du SNC,...).

EI moins fréquents mais significatifs liés à l'utilisation du BPO, les réactions d'hypersensibilité se produisent dans 3% des cas et se traduisent par un prurit, une urticaire, un angioedème (œdème de Quincke)⁽¹⁰¹⁾. Certains patients développent des symptômes d'exanthème cutané, d'arthralgie et de fièvre évoquant une maladie systémique⁽¹⁰²⁾.

Chez les deux patientes, une relation chronologique nette existait entre l'apparition du PA et le début de prise de BPO. La suspension du médicament était accompagnée de la disparition des symptômes. Compte tenu de l'absence de nécessité de poursuivre ce traitement, aucune tentative de réintroduction n'a été faite afin de vérifier la récurrence des symptômes.

Le profil temporel de la symptomatologie et l'absence d'autre situation clinique associée (maladie ou traitement concomitant) incitent à considérer le PA comme un EI du BPO avec un degré de causalité hautement probable selon les auteurs.

5.3. PA induit par la clomipramine

Voici le 10^{ème} cas de PA médicamenteux rapporté en 2013 et le premier associé à l'antidépresseur imipraminique, la clomipramine (CMI)⁽⁹⁵⁾.

Il s'agit du cas d'un homme, médecin, âgé de 57 ans, sans autre antécédent notable ni allergie connue, qui a été traité avec succès par son psychiatre pour son trouble panique avec agoraphobie avec la CMI 25 mg 1cp/j. Quelques mois après la rémission complète du trouble, le patient a cessé son suivi psychiatrique tout en continuant le traitement par CMI.

Le patient a décrit un PA qui avait tendance à se manifester :

- après des semaines de prise continue de CMI,
- en étant déclenché par la transpiration et l'eau, quelle que soit sa température,
- par un prurit généralisé plus intense dans le dos, parfois les bras, et plus modéré au niveau de la tête, de l'abdomen et des jambes,
- en disparaissant spontanément au bout de 30 à 40 minutes,
- sans anomalie cutanée visible,
- par l'inefficacité des antihistaminiques oraux essayés,
- par sa persistance pendant les 5 ans de traitement par CMI
- par sa disparition totale 2 semaines après et pendant les 4 mois d'arrêt de la CMI,
- par sa récurrence quelques semaines après la reprise du traitement à même posologie dans le cadre d'une recrudescence anxio-dépressive sévère, et
- par l'absence d'anomalie biologique lors de bilans sanguins répétés.

Les caractéristiques cliniques de ce cas de PA induit par la CMI ressemblaient davantage à celles associées à l'utilisation d'APS : le prurit s'est généralisé, apparaissant des semaines après le début du traitement (différemment des cas de PA induit par le BPO où le prurit était localisé aux jambes et/ou aux bras, se manifestant dès le 3^{ème} jour de traitement).

Compte tenu d'autres options thérapeutiques efficaces disponibles telles que les autres imipraminiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), la meilleure stratégie consistait à changer d'antidépresseur.

Le profil temporel de la symptomatologie et la récurrence du PA à la reprise de CMI incitait les auteurs à penser que l'imputabilité de la CMI dans la survenue du PA était définitive.

5.4. PA induit par la testostérone

Voici le 11^{ème} cas de PA médicamenteux analysé en 2014 et le premier induit par la testostérone⁽¹⁰³⁾.

C'est le cas d'un homme en bonne santé de 59 ans, ayant commencé, 7 mois auparavant, une thérapie de supplémentation en testostérone à la posologie de 200mg/j. Suite à la normalité des investigations comprenant notamment une biopsie testiculaire, son déficit en testostérone demeurait d'étiologie inconnue. Le patient a consulté pour évaluer un PA qui avait tendance à se manifester :

- en apparaissant 4 mois après le début du traitement par testostérone,
- par une sensation de brûlure intense et généralisée survenant pendant et après la douche,

- sans aucun signe d'éruption cutanée visible,
- par sa persistance et son absence d'amélioration malgré l'utilisation d'émollients et de crème antifongique, le patient ne tolérant pas la somnolence secondaire aux antihistaminiques,
- sa régression et sa disparition parallèle à l'amélioration de l'érythrocytose lors de la diminution de la posologie de testostérone.

Devant la crainte d'un PA secondaire à une PV, un bilan exhaustif était réalisé excluant une néoplasie hématologique et ne révélait rien d'autre qu'un taux d'hématocrite en augmentation passant de 46,5 à 51,2%.

L'augmentation du taux d'hémoglobine est l'EI le plus courant de la prise de testostérone. Cette thérapie substitutive a été associée à l'érythrocytose en raison de sa capacité à stimuler l'érythropoïétine et de son effet direct sur les érythroblastes de la moelle osseuse⁽¹⁰⁴⁾. Etant donné la coïncidence entre le début du traitement et l'apparition du PA, une réduction de moitié de la posologie était décidée. Les symptômes se sont améliorés rapidement parallèlement à la normalisation du taux d'hématocrite.

C'est le premier rapport de PA réversible associé à une érythrocytose induite par la testostérone. Ce cas montre qu'une érythrocytose en dehors d'un contexte de PV peut aussi causer un PA. Le concept de mécanismes physiopathologiques communs du PA dans ce cas et celui de PV pourrait exister. Mieux comprendre ces mécanismes communs et éliminer la cause de l'érythrocytose pourraient aider à traiter plus efficacement voire inverser les symptômes de PA selon les auteurs. Ce qui n'est pas encore vérifié avec la persistance du PA malgré une réponse hématologique complète au traitement myélosuppresseur chez certains patients atteints de PV⁽⁵⁷⁾.

5.5. Hypothèses pathogéniques du PA et du PA médicamenteux

Le PA est caractérisé par le prurit après un contact avec de multiples stimuli, tels que des changements de température ambiante, de froid, de chaleur, l'exercice ou les émotions, bien que l'eau, sa chaleur et sa salinité soient les stimuli les plus significatifs et constants⁽⁹⁹⁾.

La pathogénèse par laquelle l'eau déclenche le prurit reste insaisissable même si certains facteurs ont été observés chez les patients atteints de PA :

- une augmentation du nombre de mastocytes, de cellules mononuclées et d'éosinophiles dans le derme et l'épiderme papillaires^(105,106),
- des mastocytes fonctionnellement différents de ceux des sujets sains⁽¹⁰³⁾,
- une augmentation de l'activité fibrinolytique cutanée⁽¹⁰⁷⁾,
- une dégranulation des mastocytes avec une cascade de médiateurs après⁽⁹⁹⁾,
- une augmentation de la libération et de la concentration sérique de facteurs pruritogènes mastocytaires tels que l'histamine^(34,108), les leucotriènes⁽⁹⁵⁾, les prostaglandines⁽⁹⁵⁾ et l'interleukine-31⁽¹⁰³⁾,
- une augmentation locale d'acétylcholine dans les terminaisons nerveuses des glandes eccrines⁽⁹⁹⁾,
- une augmentation de l'activité de l'acétylcholinestérase⁽¹⁰⁸⁾, et
- la mutation homozygote JAK2V617F de l'enzyme Janus kinase 2 fortement associée à l'apparition de PA chez les patients atteints de PV^(106,109).

Le PA induit par un médicament est rare. Il n'a été rapporté que pour 7 patients lupiques traités par les APS^(96,98), pour 2 personnes par le BPO⁽⁹⁹⁾, pour 1 par la CMI⁽⁹⁵⁾ et pour 1 autre lors d'un traitement substitutif en testostérone⁽¹⁰³⁾.

Tous les cas de PA médicamenteux induit par les APS des patients lupiques ne sont probablement pas décrits. Selon l'étude⁽⁹⁶⁾ de 1998, un peu moins de 6% des patients lupiques traités par APS ont développé un PA induit par ces derniers. D'autres cas de PA induit par les APS devraient exister.

Jusqu'à 75% des patients atteints de paludisme peuvent développer un prurit induit par les APS^(96,113,114). C'est d'ailleurs l'importante prévalence de cet EI aux APS chez les patients paludiques qui amena les auteurs⁽⁹⁶⁾ à l'étudier chez les patients lupiques traités par ces médicaments. Ils retrouvèrent une prévalence de plus de 44% de prurit (incluant aussi les 5,77% de prurit type PA des 6 patients) apparu pendant le traitement. La prévalence de cet EI qu'est le prurit aux APS semble être moindre chez les patients lupiques que paludiques. Pourtant, il n'y a aucune description d'un seul cas de PA aux APS chez les patients atteints de paludisme. La question du rôle du parasite pour expliquer cette particularité peut se poser.

Le mécanisme par lequel un médicament peut induire un PA est inconnu. Le pourcentage élevé de liaison aux protéines du BPO (85%) a été suggéré et pourrait conduire à la formation de complexes haptène-protéine, déclenchant une réaction immunitaire avec production d'Ac qui pourrait activer les fractions C3 et C5 du complément stimulant la dégranulation mastocytaire et favorisant la libération de divers médiateurs pruritogènes⁽⁹⁹⁾. La même explication pourrait être appliquée au PA déclenché par la CMI, puisque ce médicament présente des niveaux encore plus élevés de liaison aux protéines (90-98%)⁽¹¹⁰⁾. Un autre mécanisme d'action possible serait que le médicament pourrait induire une IgE spécifique activant les mastocytes^(101,111).

L'explication par le concept d'haptène^(77,78) est ici mise en lumière et repose sur l'importance du taux de liaison des médicaments aux protéines plasmatiques⁽⁹⁹⁾. L'importance de la durabilité de cette liaison pourrait également entrer en ligne de compte. D'après le Vidal, l'étude de la pharmacocinétique des médicaments inducteurs de PA montre :

- pour la CQ : un taux de fixation de 50% aux protéines plasmatiques.
- pour l'HCQ : un taux sérique durable par fixation aux protéines plasmatiques, le pourcentage n'étant pas précisé.
- pour le BPO : si le taux de liaison aux protéines plasmatiques est effectivement de 84% pour le BPO, il n'est, pour ses métabolites actifs, que de 77% pour l'hydroxybupropion et de 42% pour le thréohydrobupropion. Il s'agit là d'une liaison modérée aux protéines contrairement à ce qui avait été annoncé.
- pour la CMI : un taux de liaison de 98% aux protéines.
- pour la testostérone : elle est fortement liée aux protéines sériques, son taux n'étant pas donné.
- pour l'AMI : la liaison aux protéines est également importante à 90%, un peu moins que pour la CMI.

Cette explication, si elle est vérifiée pour chaque molécule, ne dépendrait pas seulement du taux de fixation aux protéines mais aussi de la durabilité de cette fixation. En effet la CQ possède un taux modéré de liaison mais pour l'HCQ ce taux de fixation est durable dans le temps.

Une autre explication physiopathologique peut être avancée, celle des dépôts cutanés des médicaments et leurs métabolites. Ceci est vrai pour les APS, en particulier la CQ et son métabolite principal la déséthylchloroquine, qui sont largement distribués dans l'organisme et qui se fixent dans les tissus contenant de la mélanine (dont la peau, aussi la rétine) et dans les érythrocytes.

Tant que les mécanismes pathogéniques sous-jacents du PA ne sont pas encore complètement compris, le traitement du PA reste empirique⁽⁹⁵⁾. Une étude⁽¹⁰⁶⁾ a montré que de nombreuses options thérapeutiques différentes, notamment les antihistaminiques, l'interféron alpha, la phlébotomie, la photothérapie, la supplémentation en fer, les ISRS et le traitement myélosuppresseur, ont montré des résultats mitigés voire décevants.

La difficulté du PA médicamenteux est d'incriminer au départ le médicament responsable avant de penser à l'interrompre. Dans certains des cas présentés, la relation chronologique avec le médicament et la survenue du PA a été plus facile à établir que dans d'autres où la prise médicamenteuse a continué de nombreuses années.

La recherche étiologique d'un PA a permis de découvrir au cours d'un bilan biologique immunologique un SGS. Le traitement par HCQ du SGS n'a pas permis la régression du PA. Ce PA s'est révélé être d'origine médicamenteuse.

Pour notre patient, plusieurs facteurs ont conduit au retard diagnostique du PA iatrogène :

- l'absence de relation chronologique claire entre le début de prise d'AMI et l'apparition du PA.
- l'origine allergique suspectée pendant les 6 premières années d'évolution du PA.
- l'hypothèse d'une relation possible entre PA et SGS, une fois établi le diagnostic de SGS.
- le soupçon d'une composante psychogène à l'origine du PA devant le profil psychologique et le terrain anxieux enkysté pour lesquels le patient utilisait l'AMI. Cette hypothèse était renforcée par l'évocation du neurophysiologue et de l'ophtalmologue de malaises vagues répétés lors d'examens.
- la perte de vue du patient pendant 6 ans suspendant la recherche étiologique du PA.

14 ou 15 années se sont écoulées entre l'apparition du PA, la découverte fortuite par le patient lui-même de la responsabilité de l'AMI lors d'une réduction posologique, et sa disparition après arrêt du médicament.

Il est concevable que de nombreux praticiens ne fassent pas le diagnostic de PA déclenché par un antidépresseur. Tant que cet EI reste mal connu, il pourra être interprété comme une manifestation psychosomatique inhabituelle d'anxiété ou de dépression plutôt que comme une conséquence du traitement lui-même⁽⁹⁵⁾. Un PA psychogène, ou étiqueté comme tel, ne doit pas seulement servir de diagnostic d'élimination mais aussi être considéré comme un PA auquel aucune étiologie n'a pu être encore retrouvée.

6. Imputabilité de l'AMI et des médicaments induisant le PA

La méthode française d'imputabilité médicamenteuse dite méthode Bégaud⁽¹¹²⁾, actualisée en 1985, sera utilisée pour démontrer l'incrimination de l'AMI et des autres médicaments dans la survenue du PA.

Dans la méthode Bégaud, l'imputabilité du médicament dans la survenue d'un EI se compose de l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque.

L'imputabilité intrinsèque d'un médicament (tableau 16), reposant à la fois sur des critères chronologiques et sémiologiques, est établie par le score d'imputabilité intrinsèque (SII) :

- l'imputabilité chronologique d'un médicament (tableau 12) est définie par 3 critères chronologiques établissant le score d'imputabilité chronologique (SIC) (tableau 13).
- l'imputabilité sémiologique d'un médicament (tableau 14) est définie par 4 critères sémiologiques établissant le score d'imputabilité sémiologique (SIS) (tableau 15).
- le SII est établi par association du SIC et du SIS.

L'imputabilité extrinsèque d'un médicament (tableau 17) repose sur des critères bibliographiques établissant le score d'imputabilité extrinsèque.

L'imputabilité intrinsèque d'un médicament dans la survenue du PA sera cotée comme incompatible, douteuse, plausible, probable, très vraisemblable selon 5 stades de I₀ à I₄. L'imputabilité extrinsèque ne sera prise en compte que pour l'AMI. L'imputabilité extrinsèque des PA médicamenteux est en rapport avec ces 12 cas mentionnés et, d'ailleurs, aucun PA médicamenteux n'est décrit dans les ouvrages de référence.

La méthode Bégaud sera appliquée à tous les cas de PA médicamenteux où une méthode d'imputabilité n'aura pas été exposée. L'équivalence du stade correspondant de cette méthode d'imputabilité sera établie dans les 6 cas de PA aux APS où la méthode de Karch et Lasagna utilisée ne comprenait que 4 stades d'imputabilité (le stade incompatible étant absent en raison de l'EI connu des APS qu'est le prurit^(113,114)).

Dans le rapport de cas, le PA du patient avait tendance à se manifester :

- depuis 2003-2004, quelques mois voire années après le début du traitement par AMI,
- en survenant après la douche ou une baignade en piscine,
- en étant à prédominance dorsale et estivale au début,
- en durant 20 minutes avant de disparaître spontanément,
- sans lésion cutanée observable,
- en s'améliorant initialement lors des douches prises lors de ses séjours à la mer contrairement à celles prises son lieu de travail,
- par l'absence d'amélioration malgré la prise concomitante de 3 antihistaminiques H1,
- en s'aggravant et se généralisant dans le temps et dans l'espace : PA généralisé et permanent progressivement,
- en ne s'améliorant pas sous APS pris pendant 8 ans dans le cadre de son SGS,
- en diminuant d'intensité parallèlement à la réduction de posologie de l'AMI,
- en disparaissant totalement quelques jours après l'arrêt définitif du traitement par AMI,
- par la persistance de l'asymptomaticité en l'absence de reprise d'AMI.

Les critères chronologiques de l'AMI dans le PA sont :

- l'apparition du PA des mois après et durant plus de 15 ans de prise continue d'AMI compatible avec l'administration de cette dernière.
- le dechallenge suggestif, le PA régressant lors de la diminution de posologie de l'AMI avant de disparaître complètement lors de son arrêt définitif.
- le rechallenge absent.

Le SIC étant C₂, l'imputabilité chronologique de l'AMI dans le PA est plausible.

Les critères sémiologiques de l'AMI dans le PA sont :

- le rôle évocateur de l'AMI dans la survenue du PA malgré l'ignorance du mécanisme physiopathologique.
- l'absence de diagnostic différentiel possible, le lien entre le PA et le SGS ayant été éliminé.
- l'absence d'examen complémentaire existant permettant d'incriminer l'AMI.

Le SIS étant S₃, l'imputabilité sémiologique de l'AMI dans le PA est vraisemblable.

Le SII étant I₃, l'imputabilité intrinsèque de l'AMI dans le PA est probable. En cas de rechallenge, l'imputabilité chronologique aurait été vraisemblable (C₃) changeant l'imputabilité intrinsèque en très vraisemblable (I₄= C₃+ S₃).

L'imputabilité extrinsèque étant B₂, l'EI est non notoire, publié une seule fois dans le cas du PA induit par la CMI de la même famille médicamenteuse dérivant toute de l'imipramine.

L'imputabilité de l'AMI dans la survenue du PA est probable, non notoire (I₃+B₂).

Le compte-rendu de pharmacovigilance de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France a classé comme compatible la survenue de cet EI après administration d'AMI.

Dans les 6 premiers cas de PA médicamenteux décrits et induits par les APS, l'imputabilité :

- de l'HCO/CQ est très vraisemblable (I₄) dans la survenue du PA pour 3 patients.
- de la CQ est très vraisemblable (I₄) dans le PA pour 1 patient.
- de la CQ est probable (I₃) dans le PA pour 1 patient.
- de l'HCO est probable (I₃) dans le PA pour 1 patient.

Dans les 7^{ème} et 8^{ème} cas, l'imputabilité du BPO est très vraisemblable dans le PA, étant classée I₄ (C₃+S₃) : les caractéristiques cliniques stéréotypées du PA apparaissant après le 3^{ème} jour de prise et disparaissant après 4 à 5 jours d'arrêt du traitement (dechallenge positif) et même en l'absence de rechallenge ont permis d'établir cette imputabilité.

Dans le 9^{ème} cas, l'imputabilité de la CQ est probable dans le PA, étant classée I₃ (C₂+S₃) :

- la survenue du PA au 15^{ème} jour d'utilisation, la poursuite du traitement grâce aux antihistaminiques et l'absence de rechallenge ont établi une imputabilité chronologique plausible (C₂). Elle aurait été vraisemblable (C₃) en cas de rechallenge donc d'arrêt du traitement préalable, changeant l'imputabilité en très vraisemblable (I₄= C₃+S₃).
- le rôle évocateur du médicament, l'absence de diagnostic différentiel possible dans la survenue du PA et malgré l'absence d'examen complémentaire existant pouvant incriminer le médicament ont établi une imputabilité sémiologique vraisemblable (S₃).

Dans le 10^{ème} cas, l'imputabilité de la CMI est très vraisemblable dans le PA, étant classée I₄ (C₃+S₃) : les caractéristiques cliniques compatibles du PA apparaissant après des semaines et durant les 5 ans d'utilisation continue, son dechallenge positif après 2 semaines d'arrêt et

son rechallenge positif quelques semaines après la reprise ont permis d'établir cette imputabilité.

Dans le 11^{ème} cas, l'imputabilité de la testostérone est probable dans le PA pouvant être classée I₃ (C₂+S₃). C'est le cas laissant le plus de place à l'interprétation, voici celle proposée :

- les caractéristiques cliniques du PA compatibles apparaissant après 4 mois de substitution, sa réversibilité complète suggestive parallèle à l'amélioration de l'érythrocytose après la diminution de la posologie hormonale et considérée comme un dechallenge positif, son absence de rechallenge ont permis d'établir une imputabilité chronologique plausible (C₂). Elle aurait pu être douteuse (C₁) en cas de dechallenge noté comme non concluant en raison de la poursuite du médicament et de la régression retardée du PA au changement de posologie changeant l'imputabilité en plausible (I₂) pour les plus pessimistes.
- le rôle évocateur du médicament et l'absence de diagnostic différentiel et d'examen complémentaire ont permis d'établir une imputabilité sémiologique vraisemblable (S₃).

Ces 2 cas de PA, probablement et très vraisemblablement liés aux antidépresseurs tricycliques décrits, amènent à tirer cette conclusion : tout PA survenant au cours d'un traitement par antidépresseurs imipraminiques doit faire évoquer l'origine médicamenteuse de ce PA.

Si le 3^{ème} cas de PA aux antidépresseurs tricycliques était induit par la doxépine introduite dans le cadre d'un prurit psychogène chez un patient anxio-dépressif qui verrait l'apparition aiguë d'un PA quelques semaines après le début du traitement et ce malgré l'amélioration de son humeur et de son prurit non aquagénique chronique, alors l'évocation d'une origine psychosomatique devrait être secondaire à celle d'une étiologie iatrogène médicamenteuse.

A l'époque de l'immunomarquage de canaux ioniques et autres protéines sensors afin de repérer différents types de pruricepteurs sur différentes terminaisons nerveuses sensorielles cutanées⁽²⁰⁾, le traçage des médicaments responsables de cet EI rare qu'est le PA et leur réintroduction chez ces 12 patients pourrait aider à éclairer la pathogénèse du PA et du prurit. Même avec l'aval des patients, la iatrogénie réinduite pour aider à comprendre un mécanisme physiopathologique pose un problème éthique.

Conclusion

Voici le 1^{er} cas de PA probablement lié à l'AMI, le 2^{ème} de PA induit par un antidépresseur imipraminique et le 12^{ème} PA médicamenteux décrit, après consultation de la littérature médicale et des bases de données de pharmacovigilance.

Tout PA survenant au cours d'un traitement par antidépresseurs tricycliques doit faire évoquer l'origine iatrogène médicamenteuse de ce PA.

Même si le PA chronique antérieur au diagnostic ne semble pas lié au SGS non compliqué, l'apparition aiguë d'un PA au cours d'un SGS reste une possibilité pas encore décrite mais devra faire redouter un lymphome.

L'amélioration de la compréhension de la pathogénèse du prurit en général et du PA en particulier combinée à une meilleure sensibilisation des médecins à ce sujet pourraient aider à améliorer la reconnaissance clinique et la gestion de ces entités de manière à éviter les errances diagnostiques et thérapeutiques.

Annexes

Tableau 1 : Principales dermatoses prurigineuses avec lésions élémentaires caractéristiques^(8,10).

Prurit localisé	Prurit diffus ou généralisé
Dermatite de contact (allergique, toxique, irritative)	Urticaire, dermatographe
Psoriasis	Dermatite de contact
Dermatite séborrhéique	Dermatite atopique
Mycoses (candida, tinea)	Ectoparasitoses
Eczéma craquelé (astéatosique)	Piqûres d'insectes
Eczéma nummulaire	Psoriasis
Eczéma de stase	Lichen plan
Eczéma dyshidrosique	Dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde, dermatite herpétiforme)
Lichen simplex chronique de Vidal	Mycosis fongoïde et syndrome de Sézary
Lichen plan	Mycoses (candidoses, dermatophytoses)
Parasitoses : ectoparasitoses (pédiculoses : poux, gale), helminthiases tropicales (syndrome de Larva migrans), parasitoses autochtones (dermatite des nageurs)	Mastocytose cutanée
Piqûres d'insectes	Prurigo
Lucite polymorphe	Eczéma de sécheresse (astéatosique)
Erythème solaire	Toxidermie médicamenteuse
Urticaire, dermatographe	Varicelle
Cicatrisation	Impetigo

Tableau 2 : Etiologies systémiques pouvant induire un prurit^(6-8,10). Les pourcentages représentent l'estimation de la prévalence du prurit dans le cadre de l'étiologie.

Prurit localisé
Diabète Parasitoses Tumeurs solides (prurit scrotal dévoilant un cancer prostatique, prurit vulvaire un cancer du col de l'utérus, prurit périanal un cancer rectal) Neuropathies (prurit brachio-radial, notalgie paresthésique, sclérose en plaques, prurit post-zostérien), tumeurs et abcès cérébraux Prurit controlatéral après un accident vasculaire cérébral Prurit fantôme (après mastectomie ou amputation)
Prurit diffus ou généralisé
Affections endocriniennes
Hyperthyroïdie (60%)(Basedow surtout), hypothyroïdie, hyperparathyroïdie, diabète
Affections hématologiques/hémopathies malignes
PV (48%) et autres NMP, myélome multiple, lymphome de Hodgkin (30%) et non hodgkiniens, leucémies, mastocytose, carence martiale
Affections rénales
Insuffisance rénale chronique (25-85%), hémodialyse
Affections hépatiques
Cholestase (lithiase biliaire, cancer et métastases hépatiques ou pancréatiques, hépatite, pancréatite), cirrhose biliaire primitive (100%), hépatite chronique, pancréatite chronique
Affections neurologiques
Accidents vasculaires cérébraux, tumeurs cérébrales, sclérose en plaques
Affections rhumatologiques
SGS, dermatomyosites (35-40%)
Paranéoplasies
Tumeurs viscérales
Infections
VIH (11-46%), VHC (4%), VHB, parasitoses, Creutzfeldt-Jakob
Affections psychiatriques
Psychose, dépression, anorexie nerveuse (58%)
Grossesse
Cholestase gravidique, dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde, éruption polymorphe)
Médicaments
Opiacés, opioïdes, paracétamol, aspirine, CQ, inhibiteur de l'enzyme de conversion, amiodarone, bléomycine, isotrétinoïne, interféron, pénicillines...

Tableau 3 : Prurits dermatologiques^(9,10) sans lésions caractéristiques.

Prurit induit par des facteurs d'environnement
Environnement naturel : changements de température, d'humidité, de saison (hiver) Agents irritants externes : végétaux, laine de verre, produits caustiques et corrosifs, savons, hydrocarbures, éruption des baigneurs en mer PA Sécheresse et xérose cutanée
Prurit sénile
Modifications physiologiques liées au vieillissement de la peau Xérose cutanée provoquée ou entretenue par les savons ou anti-septiques Rôle des facteurs psychiques

Tableau 4 : Examens complémentaires de première intention devant un prurit sans cause évidente. Ils sont variables selon les études^(7,8,10).

Devant un prurit sans cause évidente	Devant un prurit généralisé chronique sine materia
NFS (étiologie hématologique)	NFS
GGT, PAL (cholestase)	GGT, PAL
Créatininémie (étiologie rénale, insuffisance rénale chronique)	Créatininémie, urémie
TSH (dysthyroïdie)	TSH
Radiographie thoracique (étiologie hématologique ou néoplasique)	Bilan martial : (carence, hémochromatose)
Echographie abdominale (étiologie hépatobiliaire ou néoplasique)	Ig (étiologie parasitaire ou allergique)
Biopsie cutanée n'est pas indiquée	Sérologies infectieuses VIH et VHC
	Recherches de parasites (selon l'anamnèse)
	Biopsie cutanée si indication (étiologie dermatologique, lymphome cutané)

Tableau 5 : Critères diagnostiques du prurit psychogène par le groupe français de psychodermatologie⁽¹¹⁾. Pour faire le diagnostic de prurit psychogène, les 3 critères principaux sont obligatoires associés à 3 des 7 critères optionnels.

Les 3 critères principaux du prurit psychogène
1- Prurit localisé ou généralisé sans lésion primitive (sine materia)
2- Prurit chronique (datant d'au moins 6 semaines)
3- Absence d'étiologie organique
Les 7 critères optionnels du prurit psychogène
1- Relation chronologique du prurit avec un ou plusieurs évènements de la vie pouvant avoir des répercussions psychologiques
2- Intensité du prurit variable selon intensité du stress
3- Variations nocturnes du prurit
4- Prédominance du prurit lors de repos ou d'inactivité
5- Association de maladies psychologiques ou psychiatriques
6- Prurit amélioré par les traitements psychotropes
7- Prurit amélioré par les psychothérapies

Tableau 6 : Principales caractéristiques du prurit et de la douleur.

Caractéristiques	Prurit	Douleur
Localisation	Peau, Semi-muqueuses	Ubiquitaire
Geste en conséquence	Grattage	Retrait ou immobilisation
Effets de la chaleur	Exacerbation	Soulagement
Effets du froid	Soulagement	Exacerbation
Effets des morphiniques	Exacerbation	Soulagement
Effets des autres antalgiques	Aucun	Soulagement
Effets des antihistaminiques	Soulagement	Aucun
Seuil de déclenchement	Stimulus minime	Stimulus moyen

Tableau 7 : De nombreux médiateurs incriminés dans le prurit⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Principaux médiateurs et récepteurs impliqués dans le prurit		
Classes	Médiateurs	Récepteurs
Neuromédiateurs	<ul style="list-style-type: none"> - Acétylcholine - Bradykinine - CGRP - Endorphines - Enképhalines - Histamine - Sérotonine - Somatostatine - Substance P - VIP 	<ul style="list-style-type: none"> - M₃ - B₁, B₂ - CGRP-R - Récepteur-μ-Opiöide (RMO), récepteur-δ-Opiöide (RDO) - RMO, RDO - H₁ (H₂) - 5-HT₂ - SST - Neurokinin Receptor 1 (NK₁), NK₂, NK₃ - VPAC₁
Protéases	<ul style="list-style-type: none"> - Cathépsine S - Kallicréine - Mucunaïne (cowhage) - Papaïne - Trypsine - Tryptase 	<ul style="list-style-type: none"> - PAR-2, PAR-4 - PAR-2 - PAR-2, PAR-4 - PAR-2 - PAR-2 - PAR-2
Eicosanoïdes/lipides	<ul style="list-style-type: none"> - Acide-lysophosphatidique - Acides biliaires - Leucotriène B₄ - Prostaglandine-E₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - ? - TGR₅ - LTB₄R₁ - EP₂
Cytokines	<ul style="list-style-type: none"> - Interferon gamma - Interleukine 2 - Interleukine 31 	<ul style="list-style-type: none"> - IFNGR - IL₂-R - IL₃₁-R
Autres médiateurs déclencheurs de prurit		
<ul style="list-style-type: none"> - Adrénaline - Noradrénaline - Mélatonine - Dopamine - Chymase - Carboxypeptidases - Substance K - Cannabinoïdes - Calcitonine - Endothéline - Neurotensine - Cholécystokinine - α-MSH, γ-MSH 	<ul style="list-style-type: none"> - Bombésine - CRH (Corticostéroïd-Releasing Hormone) - Morphine - Neurokinine A et B - EGF (Epidermal Growth Factor) - PDGF (Platelet Derived Growth Factor) - NGF (Nerve Growth Factor) - TGF-α et β (Transforming Growth Factor) - Somatomédine - EPO (érythropoïétine) - TNF (Tumor Necrosis Factor) - MBP PAF (Major Basic Protein Platelet Activating Factor) 	

Tableau 8 : Présentation clinique du SGS. Les pourcentages représentent l'estimation de la prévalence des différentes manifestations au cours du SGS^(51,115).

Manifestations glandulaires : le syndrome sec	
Atteintes buccales	- Xérostomie, stomatodynies, glossodynies - Tuméfaction glandes salivaires (parotidomégalie) - Mycoses - Atteintes dentaires (caries, édentation)
Atteintes oculaires	- Xérophtalmie, tuméfaction glandes lacrymales - Kérato-conjonctivite sèche
Atteintes d'autres localisations glandulaires	- Xérose cutanée (26 à 90%) ^(42,43) et prurit (38 à 53%) ^(42,43) - Xérorhinie, broncho-trachéite sèche - Oesophagite - Sécheresse vulvo-vaginale
Manifestations extra-glandulaires ou systémiques (50%)	
Manifestations non viscérales	
Symptômes généraux	- Asthénie (50%) - Adénopathies
Atteintes musculo-squelettiques	- Atteintes articulaires (50%) : arthralgies inflammatoires, arthrites non érosives - Atteintes musculaires (35%) : myalgies, myosites - Syndrome de fatigue chronique : asthénie, myalgies, arthralgies
Atteintes vasculo-cutanées	- Purpura, vascularite cutanée - Syndrome de Raynaud (20%)
Manifestations viscérales	
Atteintes cardio-pulmonaires	- Pneumopathie interstitielle - Fibrose pulmonaire - Péricardite
Atteintes vésico-rénales	- Néphropathie tubulaire distale (la plus fréquente) ou tubulo-interstitielle, glomérulonéphrite - Cystalgie, cystite interstitielle
Atteintes neurologiques (20%)	- Atteintes cérébrales et/ou médullaires du SNC - Atteintes des nerfs crâniens (névralgie du Trijumeau) - Neuropathies périphériques - Méningite aseptique
Atteintes psychiatriques	- Syndrome anxio-dépressif
Atteintes diverses	- Atteintes digestives : dysphagie, gastrite, pancréatite - Hypothyroïdie - Splénomégalie (20%)
Complication hématologique	- Lymphome (5%) (non hodgkinien de type B surtout)

Tableau 9 : Critères diagnostiques du SGS par le groupe de consensus américano-européen de 2002.

1. Symptômes oculaires. Au moins 1 des 3 critères ci-dessous :
- Avez-vous tous les jours une sensation persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois ? - Avez-vous une sensation fréquente de « sable dans les yeux » ? - Utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois par jour ?
2. Symptômes buccaux. Au moins 1 des 3 critères ci-dessous :
- Avez-vous une sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois ? - Avez-vous eu, à l'âge adulte, des épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien ? - Prenez-vous fréquemment des liquides pour avaler les aliments secs ?
3. Signes objectifs d'atteinte oculaire. Au moins 1 des 2 tests ci-dessous positif :
- Test de Schirmer < 5 mm à 5 minutes - Score de Van Bijsterveld > 4 (après examen au vert de Lissamine)
4. Signes objectifs d'atteinte salivaire. Au moins 1 des 3 tests ci-dessous positif :
- Scintigraphie salivaire anormale - Sialographie parotidienne (présence d'ectasies diffuses sans obstruction) - Flux salivaire sans stimulation < 1,5 ml/15 minutes (0,1 ml/min)
5. Signes histologiques :
Sialadénite avec au moins 1 focus sur la BGSA (focus = agglomérat d'au moins 50 cellules mononucléées par 4 mm ² de tissu glandulaire)
6. Autoanticorps :
Présence d'Anticorps anti-SS-A (Ro) ou anti-SS-B (La)
Critères d'exclusion :
- Antécédents d'irradiation cervicale - Infection par le VHC ou le VIH - Lymphome pré-existant - Sarcoidose - Réaction du greffon contre l'hôte - Utilisation de médicaments anticholinergiques (après une période dépassant de 4 fois la demi-vie)
Le diagnostic de SGS primitif est porté devant :
- la présence de 4 des 6 items avec présence obligatoire de l'item 5 ou de l'item 6 - ou la présence de 3 des 4 items objectifs (items 3 à 6).
Le diagnostic de SGS secondaire est porté devant :
- la présence de l'item 1 ou 2 - associé à 2 des items 3, 4, 5 - associé à une maladie systémique (PR, lupus...)

Tableau 10 : Classification de Chisholm et Mason⁽⁴⁴⁾. Elle permet la cotation de l'infiltrat lymphoplasmocytaire des glandes salivaires accessoires biopsiées selon 5 stades : le stade II étant compatible avec un SGS et les stades III et IV étant très évocateurs de SGS.

Stade	Infiltrat (focus = agglomérat d'au moins 50 cellules mononucléées)
0	Absence d'infiltrat
I	Infiltrat léger sans focus
II	Infiltrat moyen sans focus ou moins d'1 focus/4 mm ² de tissu glandulaire
III	1 focus/4 mm ²
IV	Plus d'1 focus/4 mm ²

Tableau 11 : Caractéristiques des 6 patients atteints de PA induit par les APS⁽⁹⁶⁾.

Patient	Age (ans) /sexe	Diagnostic	Durée du lupus en années	APS pris	Imputabilité de l'APS dans le PA	Intensité du PA sur une échelle de 1 à 10
1	60/F	LES	18	HCQ-CQ	Définitive	9
2	46/F	LC	10	HCQ-CQ	Définitive	7
3	46/F	LES	9	HCQ-CQ	Définitive	8
4	47/M	LES	13	CQ	Définitive	8
5	48/F	LES	8	CQ	Probable	6
6	32/F	LES	1	HCQ-CQ	Probable	6

Tableau 12 : Imputabilité chronologique d'un médicament⁽¹¹²⁾.

Critères chronologiques	Caractères
Délai de survenue de l'EI par rapport à la prise médicamenteuse	- Très suggestif (choc anaphylactique, urticaire, ...)
	- Compatible (tous les autres cas qui ne sont ni très suggestifs ni incompatibles)
	- Incompatible (délai insuffisant, EI avant la prise médicamenteuse)
DECHALLENGE (D) : évolution de l'EI à l'arrêt du médicament	- Suggestif (D ⁺) : régression de l'EI à l'arrêt
	- Non concluant (D ⁰) : médicament poursuivi, régression retardée ou recul insuffisant, évolution inconnue, lésions irréversibles voire décès du patient
	- Non suggestif (D ⁻) : absence de régression d'un EI réversible, régression malgré la poursuite du médicament
RECHALLENGE (R) : nouvelle administration du médicament	- Positif (R ⁺) : récurrence de l'EI à la réintroduction
	- Non fait (R ⁰)
	- Négatif (R ⁻) : absence de récurrence de l'EI à la réintroduction

Tableau 13 : Score d'imputabilité chronologique⁽¹¹²⁾.

Délai de survenue		Très suggestif			Compatible			Incompatible
Rechallenge		R ⁺	R ⁰	R ⁻	R ⁺	R ⁰	R ⁻	Quel que soit R
Dechallenge	D ⁺	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
	D ⁰	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
	D ⁻	C ₁	C ₀	C ₀				

Imputabilité chronologique (C) :

C₀=chronologie incompatible, C₁=douteuse, C₂=plausible, C₃=vraisemblable

Tableau 14 : Imputabilité sémiologique d'un médicament⁽¹¹²⁾.

Critères sémiologiques	Circonstances
Explication pharmacodynamique (mécanisme d'action)	- Oui
	- Autres situations
Facteur favorisant du rôle du médicament dans la survenue de l'EI	- Oui
	- Autres situations
Existence de diagnostics différentiels possibles	- Non
	- Oui
Test de laboratoire (L) prouvant la cause médicamenteuse	- Positif (L ⁺)
	- Non fait ou n'existe pas (L ⁰)
	- Négatif (L ⁻)

Tableau 15 : Score d'imputabilité sémiologique⁽¹¹²⁾.

Critères sémiologiques		Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant			Autres situations		
Test de laboratoire		L ⁺	L ⁰	L ⁻	L ⁺	L ⁰	L ⁻
Diagnostics différentiels	Non	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
	Oui	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

Imputabilité sémiologique (S) :

S₁=sémiologie douteuse, S₂=plausible, S₃=vraisemblable

Tableau 16 : Imputabilité intrinsèque d'un médicament⁽¹¹²⁾.

Score d'imputabilité intrinsèque		Score d'imputabilité sémiologique		
		S ₁	S ₂	S ₃
Score d'imputabilité chronologique	C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
	C ₁	I ₁	I ₁	I ₁
	C ₂	I ₂	I ₂	I ₂
	C ₃	I ₃	I ₃	I ₃

Imputabilité intrinsèque (I) :

I₀=imputabilité incompatible, I₁=douteuse, I₂=plausible, I₃=probable, I₄=très vraisemblable

Tableau 17 : Imputabilité extrinsèque d'un médicament⁽¹¹²⁾.

Score d'imputabilité extrinsèque	Critères bibliographiques
B ₀ : EI non décrit	Non décrit après recherche exhaustive dans la littérature
B ₁ : EI non décrit	Non décrit dans la littérature
B ₂ : EI non notoire	Publié à une ou deux reprises avec une sémologie différente ou un médicament voisin
B ₃ : EI notoire décrit	Référencé dans les ouvrages de référence : <ul style="list-style-type: none"> - Dictionnaire des médicaments - Vidal - Martindale - Meyler's Side Effects of Drugs

Bibliographie

- (1) Sommer F, Hensen P, Bockenholt B, Metze D, Luger TA, Stander S. Underlying diseases and co-factors in patients with severe chronic pruritus: a 3-year retrospective study. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:510-6.
- (2) Misery L, Taieb C. Épidémiologie du prurit en France. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138(12S):A165.
- (3) Afifi Y, Aubin F, Puzenat E, Degouy A, Aubrion D, Hassam B, Humbert P. Enquête étiologique d'un prurit sine materia: étude prospective d'une série de 95 patients. *Rev Med Interne.* 2004;25:490-3.
- (4) Polat M, Oztas P, Ilhan MN, Yalçın B, Alli N. Generalized pruritus: a prospective study concerning etiology. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:39-44.
- (5) Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:535-47.
- (6) Ward JR, Bernhard JD. Willan's itch and other causes of pruritus in the elderly. *Int J Dermatol.* 2005;44:267-73.
- (7) Yosipovitch G. Pruritus. *Curr Probl Dermatol.* 2003;15:135-64.
- (8) Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet.* 2003; 361 : 690-4.
- (9) Toutous-Trellu L, Borradori L. Prurit du sujet âgé. *Rev Med Suisse.* 2004 Mar.
- (10) Collège des enseignants de dermato-vénérologie de France. Prurit. *Ann Dermatol Venereol.* 2005;132(S10):206-210.
- (11) Misery L, Alexandre S, Dutray S, et al. Functional itch disorder or psychogenic pruritus: suggested diagnosis criteria from the French psychodermatology group. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:341-4.
- (12) Misery L. La peau neuronale: les nerfs à fleur de peau. Paris, France: Ellipses; 2000;94 p.
- (13) Reznik M. Structure et fonctions du système nerveux cutané. *Pathol Biol.* 1996;44:831-7.
- (14) Schmelz M, Schmidt D, Bickel A, et al. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci.* 1997;17:8003-8.
- (15) Potenziari C, Udem BJ. Basic mechanisms of itch. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:8-19.
- (16) Akiyama T, Carstens E. Neural processing of itch. *Neuroscience.* 2013;250:697-714.

- (17) Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci*. 2003;23:6176-80.
- (18) Stander S, Steinhoff M, Schmelz M, et al. Neurophysiology of pruritus: Cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol*. 2003;139:1463-70.
- (19) Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM*. 2003;96:7-26.
- (20) Misery L. Le prurit : des avancées physiopathologiques considérables. *Med Sci*. 2014;30(12):1123-8.
- (21) Bigliardi PL. Prurit: causes, diagnostic et traitement. *Rev Med Suisse*. 2006;2:1115-21.
- (22) Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci*. 2001;4:72-7.
- (23) Johanek LM, Meyer RA, Friedman RM, et al. A role for polymodal C-fiber afferents in nonhistaminergic itch. *J Neurosci*. 2008;28:7659-69.
- (24) Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature*. 2007;448:700-3.
- (25) Ross SE. Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21:880-7.
- (26) Dou YC, Hagstromer L, Emtestam L, Johansson O. Increased nerve growth factor and its receptors in atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:31-7.
- (27) Stander S, Schmelz M. Chronic itch and pain-similarities and differences. *Eur J Pain*. 2006;10:473-8.
- (28) Schmelz M. Pruritus. *Curr Probl Dermatol*. 2003;15:135-64.
- (29) Long D, Long RA, Grillo MP, Marshman G. Development of a psychological treatment service for pruritic skin conditions. *Australas J Dermatol*. 2006;47:237-41.
- (30) Orstavik K, Weidner C, Schmidt R, et al. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain*. 2003;126:567-78.
- (31) Bigliardi-Qi M, Lipp B, Sumanovski LT, et al. Changes of epidermal mu-opiate receptor expression and nerve endings in chronic atopic dermatitis. *Dermatology*. 2005;210:91-9.
- (32) Steinman HK, Greaves MW. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:91-6.
- (33) Shelley W. Questions and answers. *JAMA*. 1970;212:1385.
- (34) Greaves MW, Black AK, Eady RAJ, Coutts A. Aquagenic pruritus. *BMJ*. 1981;282:2008-10.

- (35) Kligman AM, Greaves MW, Steinman HK. Water-induced itching without cutaneous signs: aquagenic pruritus. *Arch Dermatol.* 1986;122(2):183-6.
- (36) Gougerot H. Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives (et parfois des muqueuses nasale, laryngée, vulvaire) "Sécheresse de la bouche, des conjonctives etc.". *Bull Soc Fr Derm Syph.* 1925;32:376.
- (37) Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2004;3:175-82.
- (38) Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G et al. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:39-43.
- (39) Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjogren's syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:247-55.
- (40) Fox RI. Sjögren syndrome. *Lancet.* 2005;366:321-31.
- (41) Bernacchi E, Amato L, Parodi A, et al. Sjogren's syndrome: A retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian group of immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:55-62.
- (42) Valdes-Rodriguez R, Rowe B, Lee HG, et al. Chronic pruritus in primary Sjögren's syndrome: characteristics and effect on quality of life. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(3):385-6.
- (43) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification Criteria of Sjögren's syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-55.
- (44) Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol.* 1968;21(5):656-60.
- (45) Feuerman EJ. Sjögren's Syndrome Presenting as Recalcitrant Generalized Pruritus. *Dermatology.* 1968;137(2):74-86.
- (46) Seror R, Theander E, Bootsma H, et al. Outcome measures for primary Sjogren's syndrome: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2014;51:51-6.
- (47) Fauchais AL, Richard L, Gondran G, et al. Small fiber neuropathy in primary Sjogren's syndrome. *Rev Med Interne.* 2011;32(3):142-8.
- (48) Haber JS, Valdes-Rodriguez R, Yosipovitch G. Chronic Pruritus and Connective Tissue Disorders: Review, Gaps, and Future Directions. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(5):445-9.
- (49) Brito-Zeron P, Kostov B, Fraile G, et al. SS Study Group GEAS-SEMI. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):90.

- (50) Abrol E, Gonzalez-Pulido C, Praena-Fernandez JM, et al. A retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjögren's syndrome: 25-year experience. *Clin Med Lond*. 2014;14(2):157-64.
- (51) Vaillant L, Le Dû S. Syndrome de Gougerot-Sjögren. In: Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ, (éds). *Dermatologie et Médecine*, vol. 1 : Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées. France: Springer; 2006; p.81-89.
- (52) Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest*. 2010;40:828-34.
- (53) Fjellner B, Hägermark O. Pruritus in polycythemia vera: treatment with aspirin and possibility of platelet involvement. *Acta Derm Venerol*. 1979;59:505-12.
- (54) Archer CB, Camp RD, Greaves MW. Polycythaemia vera can present with aquagenic pruritus. *Lancet*. 1988;1:1451.
- (55) Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: Prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol*. 2001;115:619-21.
- (56) Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2617V>F mutation in patients with polyzythämia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;110:840-6.
- (57) Le Gall-Ianotto C, Brenaut E, Gouillou M, et al. Le prurit aquagénique est présent dans toutes les néoplasies myéloprolifératives: étude clinique chez 70 patients. *Ann Dermatol Venereol*. 2015;142(12):S631.
- (58) LE Gall-Ianotto C, Calloch RL, Mollard LM, Misery L, Ianotto JC. Thrombocytémie essentielle avec prurit aquagénique: une entité plus agressive au diagnostic et une forte morbidité au cours du suivi. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(12S):162.
- (59) Ratnaval RC, Burrows NP, Marcus RE, Norris PG. Aquagenic pruritus and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Dermatol*. 1993;129:348-9.
- (60) Newton JA, Singh AK, Greaves MW, Spry CJ. Aquagenic pruritus associated with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol*. 1990;122:103-6.
- (61) Ferguson JE, August PJ, Guy AJ. Aquagenic pruritus associated with metastatic squamous cell carcinoma of the cervix. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:257-8.
- (62) McGrath JA, Greaves MW. Aquagenic Pruritus and the myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol*. 1990;123:414-5.
- (63) Khalifa N, Singer CR, Black AK. Aquagenic pruritus in a patient associated with myelodysplasia and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:144-5.
- (64) Nestler JE. Hemochromatosis and pruritus. *Ann Intern Med*. 1983;98:1026.

- (65) Handfield-Jones SE, Hills RJ, Ive FA, Greaves MW. Aquagenic pruritus associated with juvenile xanthogranuloma. *Clin Exp Dermatol*. 1993;18:253-5.
- (66) Weber S, Hermes B, Czarnetzki BM. Aquagener Pruritus assoziiert mit Urticaria factitia. *Dermatol Monatsschr*. 1993;179:285-7.
- (67) Gregor M. Aquagenic pruritus and hepatitis C. *Internist Berl*. 1999;40:220-1.
- (68) Treudler R, Tebbe B, Steinhoff M, Orfanos CE. Familial aquagenic urticaria associated with familial lactose intolerance. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:611-3.
- (69) T. Heitkemper T, Hofmann T, Phan NQ, Stander S. Aquagenic pruritus: associated diseases and clinical pruritus characteristics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:797-804.
- (70) Demoly P, Viola M, Gomes E, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. In: Pichler WJn (ed). *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007;2:17.
- (71) Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL, Crickx B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention. *Toxidermies médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol*. 2002;129(2S1)63-9.
- (72) Yawalkar N. Drug-induced exanthems. *Toxicology*. 2005;209:131-4.
- (73) Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15438 consecutive inpatients, 1975-1982. *J Am Med Assoc*. 1986;256:3358-63.
- (74) Raksha MP, Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:80.
- (75) Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park K. Immunological principles of adverse drug reactions. *Drg Saf*. 2000;23:483-507.
- (76) Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:268-72.
- (77) Gerber BO, Pichler WJ. Cellular mechanism of T-cell mediated drug hypersensitivity. *Curr Opin Immunol*. 2004;16:732-37.
- (78) Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park K. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:S74-81.
- (79) Ständer S, Streit M, Darsow U, et al. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei chronischem Pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:350-70.
- (80) Shirin H, Schapiro JM, Arber N, Pinkhas J, Sidi Y, Salomon F. Erythromycin base-induced rash and liver function disturbances. *Ann Pharmacother*. 1992;26:1522-23.
- (81) Morton A, Muir J, Lim D. Rash and acute nephritic syndrome due to candesartan. *BMJ*. 2004;328:25.

- (82) Reich A, Ständer S, Szepietowski JC. Drug-induced Pruritus: A Review. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89:236-44.
- (83) Quattropiani C, Schneider M, Helbling A, Zimmermann A, Krähenbühl S. Cholangiopathy after short-term administration of piperacillin and imipenem/cilastatin. *Liver.* 2001;21:213-16.
- (84) Amaro P, Nunes A, Maçôas F, et al. Ticlopidine-induced prolonged cholestasis: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:673-76.
- (85) Hunt CM, Washington K. Tetracycline-induced bile duct paucity and prolonged cholestasis. *Gastroenterology.* 1994;107:1844-47.
- (86) Mikhail NE. Methimazole-induced cholestatic jaundice. *South Med J.* 2004;97:178-82.
- (87) Nammour FE, Fayad NF, Peikin SR. Metformin-induced cholestatic hepatitis. *Endocr Pract.* 2003;9:307-9.
- (88) Odeh M, Oliven A. Verapamil-associated liver injury. *Harefuah.* 1998;134:36-7.
- (89) Kowdley KV, Keeffe EB, Fawaz KA. Prolonged cholestasis due to trimethoprim sulfamethoxazole. *Gastroenterology.* 1992;102:2148-50.
- (90) Larrey D, Amouyal G, Pessayre D, et al. Amitriptyline-induced prolonged cholestasis. *Gastroenterology.* 1988;94:200-3.
- (91) Metze D, Reimann S, Szépfalusi Z, Bohle B, Kraft D, Luger TA. Persistent pruritus after hydroxyethyl starch infusion therapy: a result of long-term storage in cutaneous nerves. *Br J Dermatol.* 1997;136:553-59.
- (92) Ajayi AA, Kolawole BA, Udoh SJ. Endogenous opioids, μ -opiate receptors and chloroquine-induced pruritus: A double-blind comparison of naltrexone and promethazine in patients with malaria fever who have an established history of generalized chloroquine-induced itching. *Int J Dermatol.* 2004;43:972-77.
- (93) Jurecka W, Szépfalusi Z, Parth E, et al. Hydroxyethylstarch deposits in human skin - a model for pruritus?. *Arch Dermatol Res.* 1993; 285:13-9.
- (94) Weisshaar E. Evidence-based medicine and pruritus. (Abstr. OP4). *Acta Derm Venereol.* 2007;87:462.
- (95) Mendlowicz MV, Lopes Lima JL, Fontenelle LF. Aquagenic pruritus induced by clomipramine. *General Hospital Psychiatry.* 2013;35(5):577.e4.
- (96) Jiménez-Alonso J, Tercedor J, Jáimez L, García-Lora E. Antimalarial drug-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis Rheum.* 1998;41:744-5.
- (97) Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;21:247-54.

- (98) Boye T, Fournier B, Guennoc B, Carsuzaa F. Prurit aquagénique au cours du lupus érythémateux systémique: penser aux antipaludéens de synthèse. *Rev Med Int.* 2003;24(S1):73.
- (99) Moreno Caballero B, Castro Barrio M, Blanco Andrés C. Prurito acuagénico por el uso de bupropión. *Aten Primaria.* 2002;30:662-3.
- (100) Martín Cantera C, Ferrer S. Bupropión: un tratamiento no nicotínico para dejar de fumar. *FMC.* 2001;8:343-50.
- (101) Benson E. Bupropion-induced hypersensitivity reactions. *MJA.* 2001;174:650-1.
- (102) McCollom Robert A, Elbe Dean HT, Ritchie Alec H. Bupropion-induced Serum Sickness-Like Reaction. *Ann Pharmacoter.* 2000;34:471-3.
- (103) Liu M, Shinkai K. Reversible aquagenic pruritus associated with testosterone-induced erythrocytosis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):e139-40.
- (104) Fernández-Balsells MM, Murad M, Lane M, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2560-75.
- (105) Abdel-Naser MB, Gollnick H, Orfanos CE. Aquagenic pruritus as a presenting symptom of polycythemia vera. *Dermatology.* 1993;187:130-3.
- (106) Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest.* 2010;40:828-34.
- (107) Lotti T, Cappugi P, Lattari P, Panconesi E. Increased cutaneous fibrinolytic activity in a case of aquagenic pruritus. *Int J Dermatol.* 1984;23:61-2.
- (108) Bircher AJ, Meier-Ruge W. Aquagenic pruritus. Water-induced activation of acetylcholinesterase. *Arch Dermatol.* 1988;124:84-9.
- (109) Pieri L, Bogani C, Guglielmelli P, et al. The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. *Haematologica.* 2009;94:1537-45.
- (110) Kelly MW, Myers CW. Clomipramine: a tricyclic antidepressant effective in obsessive compulsive disorder. *DICP.* 1990;24:739-44.
- (111) Yolles JC, Armenta WA, Alao Adekola O. Serum Sickness induced by Bupropion. *Ann Pharmacoter.* 1999;33:931-3.
- (112) Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie.* 1985;40(2):111-8.

(113) Osifo NG. Chloroquine-induced pruritus among patients with malaria. Arch Dermatol 1984;120:80-2.

(114) Ajayi AA, Oluokun A, Sofowora O, Akinleye A, Ajayi AT. Epidemiology of antimalarial-induced pruritus in Africans. Eur J Clin Pharmacol. 1989;37:539-40.

(115) Blétry O, Kahn JE, Somogyi A. Immunopathologie: réaction inflammatoire. 2^{ème}ed. Paris: Masson; 2005;p.131-139.

(116) Hatron PY, Mariette X, Amoura Z, Hachulla E, Le Guern V, Sibilia J. In: Du Mesnil L, (éd). Le Gougerot Sjögren: 100 questions pour mieux gérer la maladie. Les réponses claires des spécialistes des centres de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares. Paris: Maxima; 2012;90 p.

(117) Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(1):189-220.

(118) Brito-Zeron P, Ramos-Casals M. E-Stf group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2014;26(5):520-7.

Résumé

Introduction: Le prurit aquagénique (PA) peut être induit par des maladies systémiques. La découverte de son étiologie est parfois retardée ou vaine. Le diagnostic de PA induit par un médicament n'est pas aisé et reste un événement exceptionnel. Un cas d'intérêt de PA induit par l'amitriptyline (AMI) chez un patient atteint d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire (SGS et SGSp) est rapporté ici.

Observation: Il s'agit d'un homme de 40 ans présentant un PA qui, 6 ans plus tard, conduisit au diagnostic de SGS. Le PA a persisté lors du traitement du SGS. 15 ans après son apparition, le PA a disparu lors de l'arrêt de l'AMI prise depuis le début dans le cadre d'un syndrome anxio-dépressif.

Discussion: Le diagnostic de SGSp sans signe de gravité ni de complication était établi devant la présence de 5 des 6 critères consensuels de 2002 du groupe américano-européen (symptômes secs oculo-buccaux, test de Schirmer pathologique, sialadénite lymphocytaire grade IV de Chisholm, anticorps anti-SS-A) et devant l'absence des critères d'exclusion, de maladie auto-immune associée, d'atteinte viscérale et de lymphome. Le traitement par hydroxychloroquine a permis la régression des manifestations articulaires du SGS, pas du PA. Le PA n'était pas lié au SGS, mais à l'AMI en raison de sa disparition totale quelques jours après le retrait définitif du médicament. L'imputabilité de l'AMI dans la survenue du PA est probable selon la méthode française d'imputabilité médicamenteuse.

Conclusion: A notre connaissance, c'est le 1^{er} cas de PA induit par l'AMI, le 2^{ème} de PA induit par un antidépresseur imipraminique et le 12^{ème} PA médicamenteux décrit. Tout PA survenant au cours d'un traitement par antidépresseurs tricycliques doit faire évoquer l'origine iatrogène médicamenteuse de ce PA.

Mots clés : prurit aquagénique, syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, prurit aquagénique induit par l'amitriptyline.

Amitriptyline-induced aquagenic pruritus in a patient with primary Sjögren's syndrome

Summary

Background: Aquagenic pruritus (AP) can be induced by systemic diseases. The discovery of its etiology is sometimes delayed or vain. The drug-induced AP diagnosis is not easy and remains an exceptional event. A case of amitriptyline (AMI)-induced AP in a patient with primary Sjögren's syndrome (pSS and SS) is reported hereby.

Patients and methods: A 40-year-old man with developed AP which, 6 years later, led to the diagnosis of SS. AP persisted during the SS treatment. 15 years after its appearance, AP disappeared when AMI, taken since the beginning for an anxio-depressive syndrome, was stopped.

Results: The pSS diagnosis without sign of gravity or complication was established according to the presence of 5 to the 6 consensus criteria of the 2002's american-european group (oro-ocular dryness symptoms, pathological Schirmer's test, lymphocytic sialadenitis grade IV of Chisholm, anti-SS-A antibodies) and the absence of exclusion criteria, associated autoimmune disease, visceral systemic involvement and lymphoma. Hydroxychloroquine treatment allowed SS's articular manifestations regression but not of the AP. The AP was not SS linked but AMI related because of its complete disappearance a few days after the definitive drug withdrawal. The AMI accountability in the AP occurrence is probable according to the drug accountability french method.

Conclusions: To our knowledge, this is the 1st AMI-induced AP case, the 2nd imipramine antidepressant-induced AP and the 12th drug-induced AP described. Any AP occurring during treatment with tricyclic antidepressants should suggest the AP iatrogenic drug origin.

Keywords: aquagenic pruritus, primary Sjögren's syndrome, amitriptyline-induced aquagenic pruritus.



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

