



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+0237601+ | +013113+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Thèse N° 248/17

TOXIDERMIES MÉDICAMENTEUSES DE L'ENFANT

Expérience du service des Urgences Médicales Pédiatriques de l'Hôpital des Enfants de Rabat (à propos de 12 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/11/2017

PAR

Mme. LEMSALLEM Chaymae Ezahra

Née le 01 Mai 1992 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Toxidermies médicamenteuses - Enfant - Épidémiologie - Lyell
Exanthème - Urticaire - Hyperpigmentation - Traitement

JURY

Mme. BENJELLOUN DAKHAMA BADR SOUOUD PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie

Mme. KARBOUBI LAMYA.....
Professeur de Pédiatrie

Mme. CHAOUKI SANA.....
Professeur de Pédiatrie

M. BOUKATTA BRAHIM.....
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

JUGES

PLAN

INTRODUCTION	10
LA TOXIDERMIE MEDICAMENTEUSE.....	13
A. Définition.....	14
B. Physiopathologie	14
1. Mécanismes non immunologiques	15
2. Mécanismes immunologiques.....	20
PATIENTS ET METHODES	34
A. Patients	35
B. Méthodes	36
C. Buts de l'étude	40
RESULTATS	41
I. Données épidémiologiques	42
A. Nombres de cas	42
B. Répartition selon l'âge	42
C. Répartition selon le sexe	43
D. Répartition selon les médicaments incriminés	44
E. Facteurs de risque	46
II. Données cliniques.....	47
A. Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption	47
B. Examen dermatologique de l'éruption	47
C. Formes cliniques de la toxidermie	49
D. Gravité	50
III. Données paracliniques	52
A. Tests cutanés	52
B. Tests de provocation orale	52
C. Tests biologiques	52

IV. Données thérapeutiques	53
A. Lieu de prise en charge	53
B. Traitement local	54
C. Traitement systémique	55
D. Traitement chirurgical	56
E. Mesures préventives	56
V. Evolution	57
VI. Cas cliniques	58
DISCUSSION	64
I. Epidémiologie	65
A. Fréquence	65
B. Age	66
C. Sexe	69
D. Médicaments incriminés	70
E. Facteurs de risque	72
II. Diagnostic de la toxidermie	80
A. Etude clinique	80
1. Diagnostic positif clinique	80
2. Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption	81
3. Lésions élémentaires dermatologiques	82
4. Formes cliniques de la toxidermie	86
a. Formes bénignes	86
b. Formes graves	93
c. Formes particulières	104
5. Gravité	108

B. Diagnostic différentiel	109
C. Etude paraclinique	111
1. Examens complémentaires	111
2. Exploration dermato-allergologique des toxidermies	112
a. Les tests cutanés	112
b. Les tests de provocation orale	120
c. Les tests biologiques	120
III. Traitement	124
A. Mesures générales	124
B. Moyens	125
1. Traitement local	125
2. Traitement systémique	129
3. Traitement chirurgical	131
4. Traitement préventif	131
C. Indications	132
D. Conseils aux patients	137
IV. Evolution et pronostic	139
CONCLUSION	141
RESUMES	143
BIBLIOGRAPHIE	147

Listes des abréviations

AINS	: Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	: Cellule Présentatrice d'Antigène
DC	: Dermocorticoïdes
DRESS	: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EPF	: Erythème Pigmenté Fixe.
HS	: Hypersensibilité
NET	: Nécrolyse Epidermique Toxique
NFS	: Numération Formule Sanguine.
PEAG	: Pustulose Exanthémique Aigue Généralisée
SSJ	: Syndrome de Stevens Johnson
TC	: Test cutané
VIH	: Virus d'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1 : Mécanismes de l'hypersensibilité de type I (phase de sensibilisation)

Figure 2 : Mécanismes de l'hypersensibilité de type I (phase de déclenchement)

Figure 3 : Mécanismes de l'hypersensibilité de type IV

Figure 4 : Bases moléculaires de la reconnaissance des médicaments

Figure 5 : Conséquence de la reconnaissance spécifique d'un médicament par un lymphocyte T au niveau de la peau.

Figure 6 : Répartition des patients qui ont développé la toxidermie médicamenteuse selon les tranches d'âge

Figure 7 : Répartition des manifestations cutanées selon le sexe

Figure 8 : Répartition des patients selon le nombre de médicaments.

Figure 9 : Répartition des patients selon la classe thérapeutique des médicaments incriminés

Figure 10 : Répartition des patients selon les facteurs de risque.

Figure 11 : Les différentes lésions élémentaires des éruptions.

Figure 12 : Topographies des éruptions

Figure 13 : Formes cliniques des toxidermies.

Figure 14 : Gravité des toxidermies.

Figure 15 : Répartition des formes graves des toxidermies.

Figure 16 : Lieu de prise en charge des toxidermies

Figure 17 : Traitement local des toxidermies

Figure 18 : Traitement systémique des toxidermies

Figure 19 : Evolution des toxidermies.

Figure 20 : Cas clinique 1 : érythème pigmenté fixe

Figure 21 : Cas clinique 2 : lésion hyperpigmentaire

Figure 22 : Cas clinique 3 : ulcération ano-sacrée

Figure 23 : Cas clinique 4 : syndrome de Lyell.

Figure 24 : cas clinique 5 : éruption érythématosquameuse

Figure 25 : cas clinique 6 : syndrome de Lyell

Figure 26 : Répartition des cas de toxidermies selon les tranches d'âge

Figure 27 : Métabolisme schématisé du sulfaméthoxazole

Figure 28 : Situations conduisant à une production accrue de métabolites oxydés réactifs du sulfaméthoxazole

Figure 29 : Exanthème de type scarlatiniforme

Figure 30 : Exanthème de type morbiliforme

Figure 31 : Macule

Figure 32 : Papule

Figure 33 : Purpura

Figure 34 : Pigmentation

Figure 35 : Ulcération

Figure 36 : Vésicule

Figure 37 : Nodule

Figure 38 : Squames

Figure 39 : Exanthème maculopapuleux dû à l'amoxicilline

Figure 40 : Urticaire médicamenteuse chez l'enfant

Figure 41 : Erythème pigmenté fixe

Figure 42 : Pseudo-maladie sérique

Figure 43 : Syndrome de Stevens Johnson : atteinte de la muqueuse buccale

Figure 44 : Syndrome de Stevens Johnson : Aspect de lésions en pseudococardes

Figure 45 : Syndrome de Lyell : exanthème étendu, décollement et atteinte de la muqueuse buccale

Figure 46 : Le syndrome de Lyell : Décollement cutané

Figure 47 : Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Figure 48 : DRESS à la Carbamazépine

Figure 49 : Purpura vasculaire médicamenteux

Figure 50 : Tests épicutanés positifs dans un exanthème maculo-papuleux dû au
Tétrazépam

Liste des tableaux

Tableau 1 : Réactions immunologiques décrites par Gell et Coombs

Tableau 2 : Classification des toxidermies selon la physiopathologie.

Tableau 3 : Les critères généraux de distinction entre les réactions immunologiques et non immunologiques.

Tableau 4 : Nombre de cas de toxidermies recensés dans différentes études.

Tableau 5 : Répartition des cas selon l'âge, dans différentes études.

Tableau 6 : Répartition des cas selon le sexe, dans différentes études.

Tableau 7 : Les médicaments responsables de toxidermies chez l'enfant selon différentes études

Tableau 8 : Facteurs de risque des toxidermies chez l'enfant selon différentes études

Tableau 9 : Les formes cliniques de toxidermies chez l'enfant retrouvées dans différentes études

Tableau 10 : Gravité des toxidermies chez l'enfant selon différentes études

Tableau 11 : Indications cliniques des tests cutanés dans le diagnostic des des toxidermies médicamenteuses

Tableau 12 : Utilité du test épicutané selon le type de toxidermie

Tableau 13 : Utilité du test épicutané selon le médicament responsable

Tableau 14 : Classification 2004 des dermocorticoïdes

Tableau 15 : Les incidents et accidents secondaires aux dermocorticoïdes

Tableau 16 : Traitement des toxidermies bénignes chez l'enfant selon différentes études

Tableau 17 : Traitement des toxidermies graves chez l'enfant selon différentes études

INTRODUCTION

Le terme de "Toxidermie" est défini comme étant l'ensemble des réactions cutanées liées à l'administration systémique d'un médicament, ce qui exclut les effets secondaires des topiques [1].

Les toxidermies chez l'enfant sont moins fréquentes que chez l'adulte et elles ont parfois des expressions cliniques particulières [2].

La hiérarchie des médicaments inducteurs est également différente, reflétant la prévalence différente des maladies traitées [2].

Leurs mécanismes comme leurs présentations cliniques sont très divers ; par ailleurs le diagnostic de toxidermie est un diagnostic de présomption, fondé sur un faisceau d'arguments ; la certitude est exceptionnelle.

L'aspect histologique est rarement spécifique.

La majorité des toxidermies sont bénignes, les formes mettant en jeu le pronostic vital étant plus rares.

Son traitement, outre l'interruption du médicament suspect, est généralement symptomatique.

Nous avons le plaisir d'entreprendre ce travail, qui regroupe la plupart des études scientifiques rapportées à ce jour en matière des toxidermies chez l'enfant, notamment, la compréhension des mécanismes pathogéniques, les nouvelles approches épidémiologiques, les aspects cliniques, les critères de diagnostic et de pronostic ainsi que les moyens thérapeutiques adoptés jusqu'à maintenant.

Nous avons également le plaisir de mener une étude au sein du service des urgences médicales pédiatriques du centre hospitalier universitaire Avicenne de Rabat, afin d'étudier le profil épidémio-clinique et thérapeutique des toxidermies chez l'enfant, à propos de 12 cas et confronter nos résultats avec les données de la littérature.

Les objectifs de la présente thèse sont :

- Identifier le caractère iatrogène de l'éruption cutanée.
- Définir les particularités des toxidermies médicamenteuses chez l'enfant
- Étudier le profil épidémiologique, clinique et évolutif des toxidermies chez l'enfant
- Montrer l'intérêt de l'exploration allergologique dans le diagnostic des toxidermies chez l'enfant
- Décrire les facteurs de mauvais pronostic
- Etablir la prise en charge thérapeutique

LA TOXIDERMIE

MEDICAMENTEUSE [3]

A. Définition

Les toxidermies ou réactions cutanées aux médicaments désignent les effets indésirables à expression cutanée des xénobiotiques administrés par voie systémique.

B. Physiopathologie

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de la grande variabilité de la sémiologie des réactions cutanées médicamenteuses mais aucun aspect sémiologique n'est spécifique d'une toxidermie, ni d'un mécanisme donné. Les toxidermies résultent d'un mécanisme immunologique (démonstré ou probable) ou d'un mécanisme non immunologique (encore appelé pharmacologique) prévisible ou imprévisible.

Notons que les accidents cutanés médicamenteux sont rarement immunologiques ; on estime que près de 80% de ces cas sont d'origine non immunologique, le plus souvent prévisibles, dose dépendants et fonction de leur action pharmacologique.

1. Mécanismes non immunologiques

Les réactions résultant de ce mécanisme sont pour la plupart prévisibles car elles sont la conséquence de l'action pharmacologique du médicament. La survenue clinique est liée à différents phénomènes :

a- Les toxidermies prévisibles par toxicité directe

- Le surdosage

Les effets sont directement liés à la dose totale présente dans l'organisme.

Ce surdosage peut être absolu (erreur de prescription, de dispensation, d'administration ou suite à une prise excessive volontaire de la substance) ou dû à des variations individuelles d'absorption, de métabolisation (ex : posologie inadéquate chez un enfant...) et d'excrétion (ex : les insuffisants rénaux et hépatiques) ou suite à des interactions médicamenteuses.

- Les effets secondaires

Il s'agit des effets indésirables qui surviennent suite à la prise du médicament. Ces effets sont plus ou moins graves et plus ou moins fréquents. Ils sont expliqués par des mécanismes pharmacologiques annexes de l'action principale du médicament (ex : la majoration d'une hypoglycémie par les β bloquants liée au blocage de la stimulation sympathique, la sécheresse des muqueuses provoquée par les antihistaminiques de première génération due à leurs effets anticholinergiques).

- Les effets facultatifs

Ce sont des effets secondaires annexes qui peuvent ou non se manifester ; tout dépend de la sensibilité de l'individu (ex : candidose buccale avec les antibiotiques par modification de la flore cutanéomuqueuse, œdème de Quincke avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion par inhibition de la synthèse des bradykinines).

- La toxicité cumulative

Cette toxicité résulte de la prise chronique, à dose normale, d'un médicament. L'excès du produit au niveau cutané peut entraîner une coloration des téguments soit par dépôts dans les cellules phagocytaires ou les muqueuses (ex : les sels d'or, d'argent...) soit par liaison du produit ou un de ses métabolites à un composant cutané (ex : chlorpromazine).

- La toxicité retardée

Ce phénomène dose dépendant se manifeste plusieurs mois voire plusieurs années après l'utilisation du médicament (ex : arsenicisme chronique, hépatotoxicité au méthotrexate).

- b- Les toxidermies prévisibles par toxicité indirecte

- Les interactions médicamenteuses

Ces interactions peuvent être à l'origine du surdosage ou du sous dosage d'un ou des médicament(s) associé(s) ce qui favorise la diminution ou l'augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables. Il existe des mécanismes d'interaction variés:

- Les interactions médicamenteuses intestinales

Parfois, suite à l'administration concomitante de deux médicaments, des phénomènes de compétition au niveau de l'absorption intestinale apparaissent. Il en résulte une diminution voire une inhibition de la substance co-administrée (ex: phénobarbital qui inhibe l'absorption de la griséofulvine).

- Les interactions au niveau des transporteurs ou des sites récepteurs

De nombreux médicaments sont liés de manière réversible à des protéines plasmatiques ou à des protéines du liquide extracellulaire. La fraction de substance fixée constitue un réservoir alors que la fraction libre est responsable de l'effet thérapeutique. Ainsi le déplacement de la substance de la protéine porteuse augmente l'activité du médicament, tandis que son déplacement du site récepteur la diminue.

- Les interactions enzymatiques

Un médicament peut être qualifié d'inducteur enzymatique s'il engendre la synthèse d'enzymes intervenant dans la dégradation médicamenteuse par les microsomes hépatiques. Le système le plus souvent en cause est le système du cytochrome P 450. Le résultat consiste en une diminution de l'efficacité du médicament associé (ex : les anticonvulsivants, les antituberculeux...)

A l'inverse, une molécule présentant un effet inhibiteur enzymatique diminue la métabolisation de la substance associée. Il en résulte une augmentation de son efficacité (ex : les antifongiques, la cimétidine, les inhibiteurs de la protéase...).

- Les modifications de l'excrétion du médicament

Il existe des phénomènes de compétition au niveau de l'élimination du médicament (ex : l'aspirine diminue la clairance rénale du méthotrexate).

● Les altérations métaboliques

Certains médicaments provoquent des altérations cutanées en modifiant l'état métabolique ou nutritionnel. La phénytoïne et le méthotrexate présentent un risque élevé d'apparition d'aphtes par interférence avec les mécanismes d'absorption et de métabolisation des folates. De même, le risque de xanthomes est important avec la prise d'isotrétinoïne car celle-ci augmente le taux de lipoprotéines de très basse densité (VLDL).

● Exacerbation d'une maladie

Plusieurs molécules génèrent l'aggravation ou la survenue de novo d'une dermatose ; c'est le cas du lithium qui potentialise le développement d'une acné ou d'un psoriasis, des corticoïdes (en particulier lors de leur décroissance) qui favorisent la manifestation de poussées de psoriasis et des β bloquants qui, en entraînant une diminution de l'AMPc intracellulaire et en stimulant la prolifération épidermique ainsi

que la libération de médiateurs de l'inflammation, sont inducteurs de lésions psoriasiformes.

- La réaction de Jarisch-Herxheimer

Cette réaction, observée dans la syphilis, correspond à l'exacerbation locale des lésions cutanées d'origine infectieuse lors de l'instauration d'une antibiothérapie par les pénicillines. Elle est classiquement expliquée par la libération brutale de micro-organismes dans des tissus donnant des lésions inflammatoires par un mécanisme immunologique ou pharmacologique. Toutefois, il ne s'agit vraisemblablement pas d'un phénomène allergique. Cliniquement, cette réaction se traduit par l'apparition d'une fièvre, de courbatures, d'adénopathies, d'arthralgies et d'une éruption maculeuse, urticarienne ou vésiculeuse.

Ce type de manifestation a aussi été décrit dans les borrélioses cutanées avec la minocycline, dans l'onchocercose avec la griséofulvine ...

- Réaction spécifique de la mononucléose infectieuse

L'ampicilline est presque toujours responsable d'une éruption morbilliforme quand elle est administrée à un patient souffrant de mononucléose infectieuse ou de leucémie lymphoïde. L'origine de cette réaction n'est pas complètement élucidée. Notons, qu'elle est moins fréquente avec l'amoxicilline.

c- Les réactions pseudoallergiques

La notion de réaction pseudo allergique est utilisée quand les manifestations cliniques simulent une réaction immunologique mais dans laquelle il n'existe aucun mécanisme immunologique de reconnaissance d'un antigène. Elles correspondent donc à la libération non spécifique de médiateurs ou à l'interférence avec des récepteurs de médiateurs impliqués dans les réactions allergiques.

Certains médicaments (opiacés, caféine, quinine, vancomycine,...) sont histamino-libérateurs par action directe sur les mastocytes. D'autres, comme les produits de contraste iodés sont capables d'activer le complément sans fabrication d'anticorps. Les tractions du complément activé (C3a, C5a) entraînent une dégranulation des mastocytes identiques à celle déclenchée par le pontage des IgE.

Des réactions pseudoanaphylactiques aux inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (aspirine, AINS) apparaissent chez des patients ayant des troubles au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique.

d- Les réactions imprévisibles

●L'intolérance

Elle peut être secondaire à une excrétion ou à un métabolisme altéré (insuffisance hépatique ou rénale) ou consécutive à une modification de la vitesse de métabolisation des médicaments d'origine génétique.

●L'idiosyncrasie

Ce terme définit les effets inattendus, dont le mécanisme n'est pas immunologique. L'origine est souvent inconnue mais parfois due à des anomalies génétiques en particulier au niveau des voies de métabolisation du médicament (déficit en G6PD, porphyries, glaucome cortisonique ...).

2. Mécanismes immunologiques

Dans ce type de mécanisme, le système immunitaire de l'enfant est sensibilisé à un médicament ou à une substance ayant un épitope commun avec le médicament (réaction croisée). L'organisme garde ainsi en mémoire cette activation immunologique. Lors de la réintroduction du médicament, il y aura le plus souvent récurrence des mêmes lésions mais d'apparition plus rapide et plus sévère avec une posologie moindre.

On regroupe donc ici, les toxidermies dont le mécanisme immunologique est soit prouvé, soit très vraisemblable. L'académie européenne d'allergologie propose de parler d'hypersensibilité médicamenteuse pour toute réaction ressemblant cliniquement à de l'allergie et dont le mécanisme n'a pas encore été analysé et d'allergie médicamenteuse ou d'hypersensibilité allergique lorsqu'un mécanisme immunologique a été démontré.

a- La classification de Gell et Coombs

Cette classification, constituée de quatre types de réactions d'hypersensibilité, demeure une référence classique en immunologie pour faciliter la compréhension des réactions immunitaires. Précisons que toutes ces réactions peuvent être induites par des médicaments.

Tableau 1 : Réactions immunologiques décrites par Gell et Coombs [3]

Type	Dénomination	Effecteur/Mécanisme	Réaction clinique
I	Hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie	IgE Mastocytes Basophiles	Choc anaphylactique Urticaire/Angio-oedème Bronchospasme
II	Hypersensibilité par cytotoxicité	IgG, IgM Complément Phagocytose	Cytopénies et/ou néphrites Pemphigus
III	Hypersensibilité par complexes immuns	Précipitines IgM, IgG Complément	Maladie sérique Fièvres Urticaire Glomérulonéphrites Vascularites
IV	Hypersensibilité retardée	Lymphocyte T	Photoallergie <u>Pathogénie supposée :</u> Érythème pigmenté fixe, Exanthème maculo-papuleux, Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, Éruptions lichénoïdes

● Les réactions de type I : se déroulent en 2 grandes étapes :

- La 1ère étape est dite *préparante ou de sensibilisation*.

Lorsque l'antigène pénètre dans l'organisme, il peut être directement immunogène ou peut nécessiter une liaison préalable à une protéine porteuse. On parle d'haptène. L'allergène est alors dégradé et le fragment le plus allergénique de la molécule initiale est présenté à la surface des cellules présentatrices d'antigène (CPA) via les molécules de la classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

L'ensemble : épitope et molécule HLA II stimule la prolifération lymphocytaire B et T. Les lymphocytes T activés vont se différencier en lymphocytes T « helpers » (Th) ce qui va permettre l'apparition d'une sélection d'un clone LTh spécifique de l'antigène.

De leur côté, les lymphocytes B activés, se transforment en LB matures ou mémoires. Puis par une modification de leurs immunoglobulines (Ig) membranaires et intracytoplasmiques, ils évoluent en plasmocytes produisant des IgE.

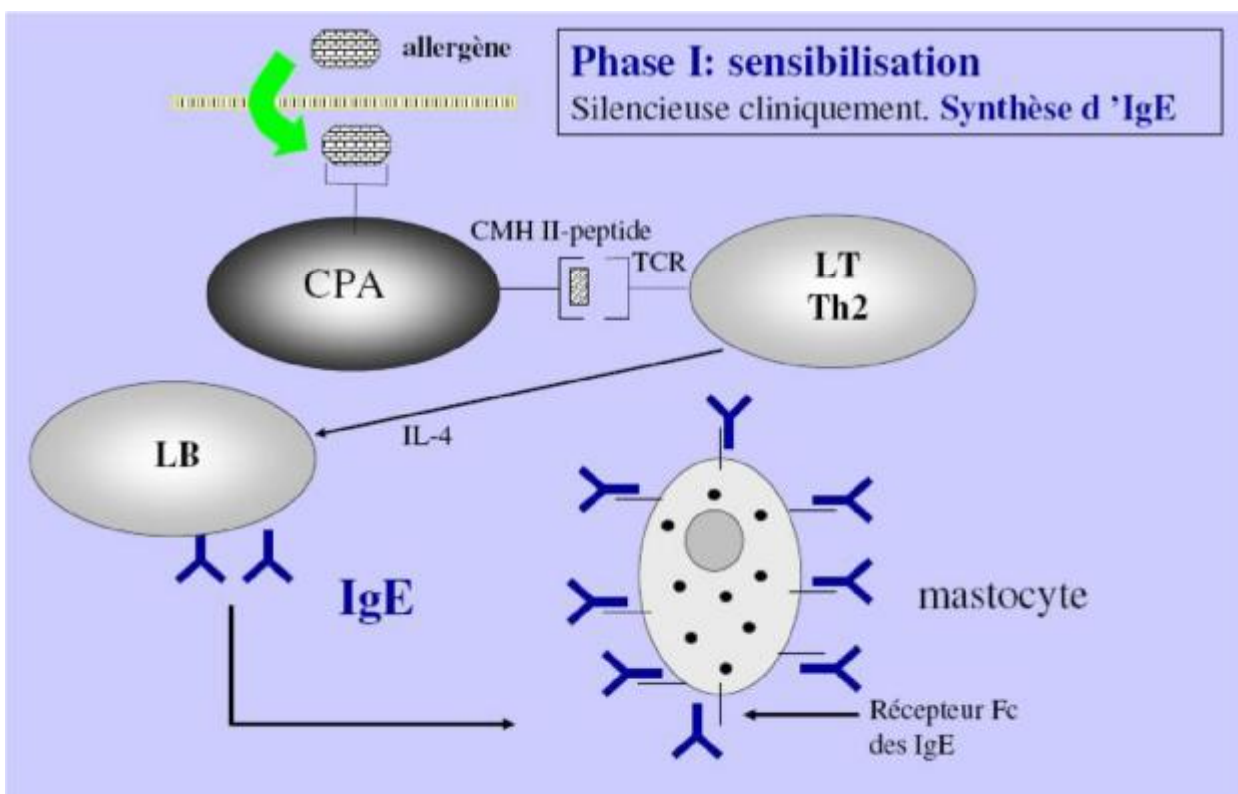


Figure 1 : Mécanismes de l'hypersensibilité de type I (phase de sensibilisation) [3]

- *La 2ème étape est dite déclenchante.*

La réintroduction de l'allergène spécifique dans l'organisme engendre la fixation de l'haptène sur deux ou plusieurs molécules d'IgE spécifiques fixées sur les récepteurs de type 1 des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

Cliniquement et chronologiquement, deux types de réactions apparaissent : l'une précoce (dans les 5 à 10 minutes après l'administration) due principalement à la libération massive d'histamine, l'autre plus tardive (environ 2 heures après la prise) liée à la libération de protéoglycanes acides, de protéases neutres, de médiateurs lipidiques (leucotriènes, prostaglandines...), de facteurs chimiotactiques et de cytokines. Cette réaction tardive s'intensifie par l'afflux de macrophages, d'éosinophiles et de lymphocytes activés par ces médiateurs, lesquels ayant comme effet sur les organes cibles : la vasodilatation (due à l'histamine), la bronchoconstriction (provoquée par les prostaglandines et les leucotriènes), la cytotoxicité (liée aux radicaux libres et molécules libérées par les éosinophiles) et l'inflammation cellulaire (pérennisée par les cytokines, les chimiokines et les molécules d'adhérence).

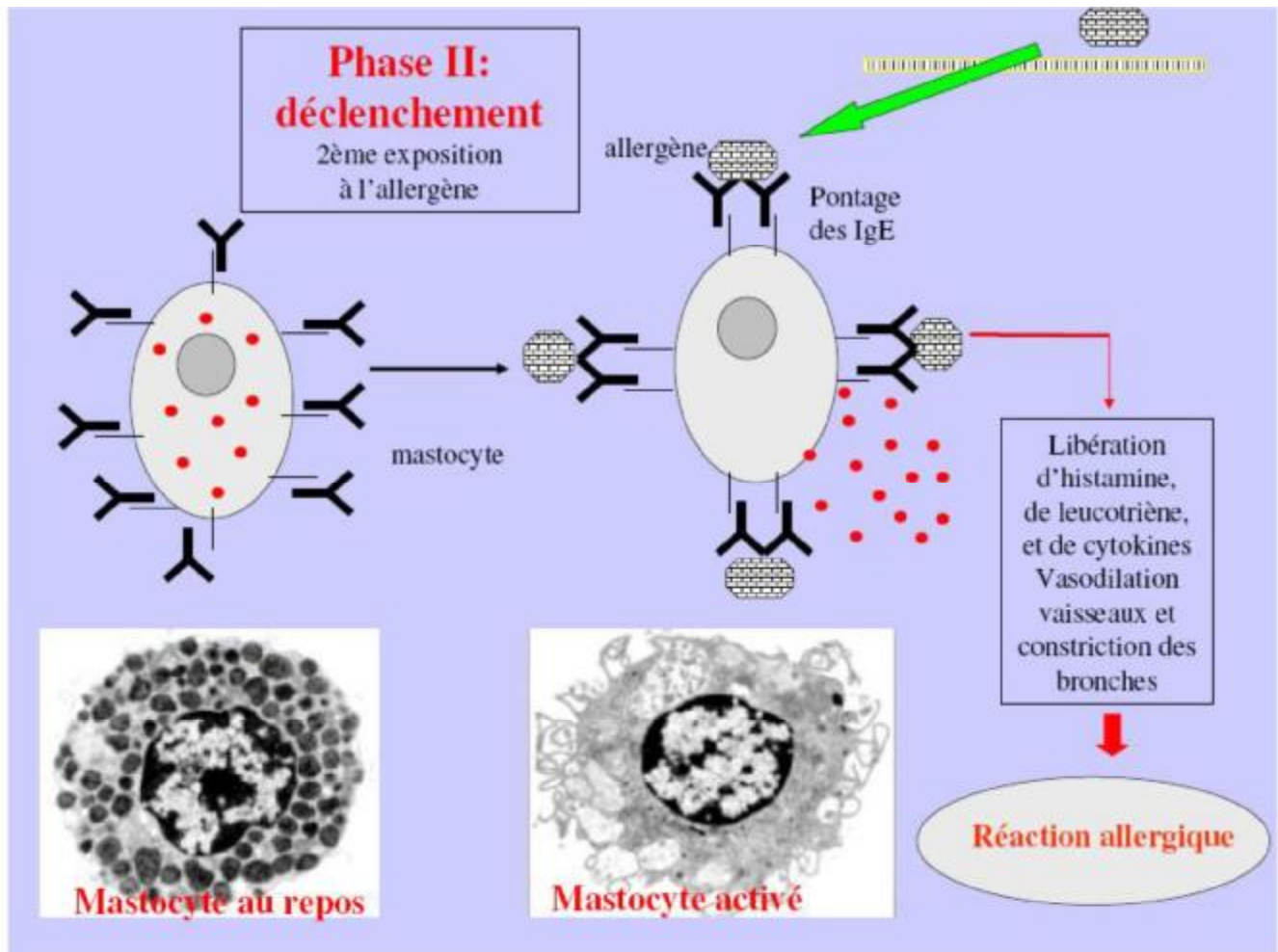


Figure 2 : Mécanismes de l'hypersensibilité de type I

(phase de déclenchement) [3]

- Les réactions de type II :

Dans ces manifestations, des complexes immuns se forment entre le médicament (haptène) fixé le plus souvent à la surface de cellules sanguines et les anticorps de type IgG ou IgM. Le complément vient se fixer sur ce complexe et entraîne la lyse de la cellule cible.

Ex : la formation d'un purpura thrombocytopénique consécutif à la formation du complexe IgG-quinidine-plaquettes.

- Les réactions de type III :

Il se forme des complexes immuns circulants (CIC) haptène-Ig de type IgG ou IgM dans les petits vaisseaux cutanés. Ces complexes favorisent l'activation du complément ; celui-ci attire les polynucléaires qui libèrent des substances vasoactives permettant une vasodilatation et un passage extravasculaire des CIC et des polynucléaires. La production de radicaux libres oxygénés par les polynucléaires activés puis la sécrétion de protéases explique les dégâts tissulaires observés en clinique.

En faible excès d'antigènes, les CIC sont solubles et déterminent une vascularite leucocytoclasique ou une maladie sérique, alors qu'en fort excès d'anticorps, ils sont peu solubles et déterminent un phénomène d'Arthus (nécrose tissulaire localisée).

- Les réactions de type IV :

Cette hypersensibilité différée à médiation cellulaire, sans production d'anticorps, est induite par des substances externes (antigènes ou haptènes), qui après pénétration dans l'organisme vont sensibiliser des lymphocytes. Après réintroduction de ces substances, les lymphocytes sensibilisés vont être activés et vont provoquer une réaction immunitaire responsable de l'inflammation.

Le modèle initial est celui de l'hypersensibilité tuberculinique qui peut être induite par des antigènes microbiens en 48 à 72 heures après l'injection

intradermique. Cette intradermoréaction ainsi que le patch-test permettent d'effectuer un diagnostic en révélant une positivité à la tuberculine, par exemple, après vaccination par le BCG.

En pathologie allergique, l'hypersensibilité retardée se caractérise surtout par l'hypersensibilité de contact, qui engendre une réaction eczémateuse. L'expression clinique de l'allergie retardée est la dermite ou l'eczéma de contact.

Malgré l'importance de cette classification, celle-ci est considérée comme incomplète pour expliquer l'ensemble des réactions médicamenteuses puisqu'elle ne prend pas en compte leur très grande diversité clinique et occulte les particularités de leur mécanisme immunologique.

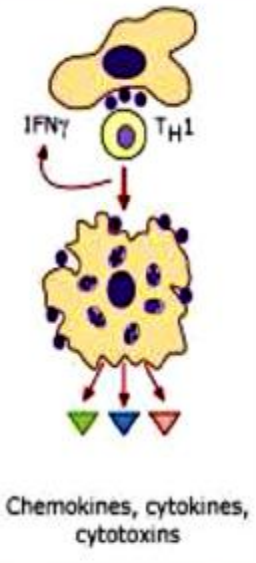
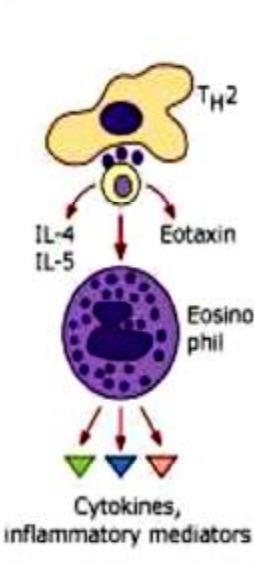
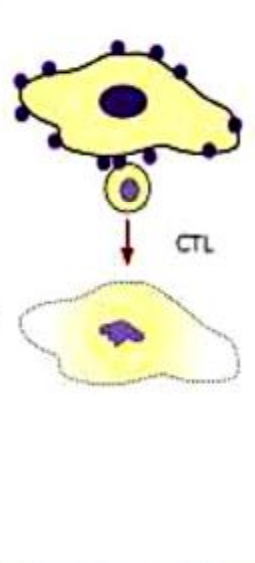
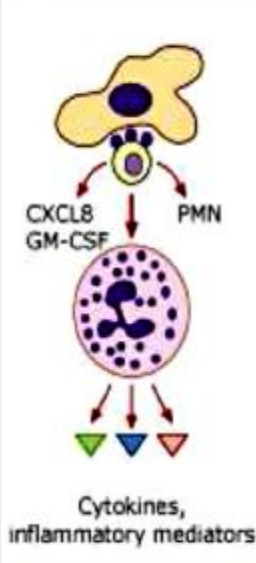
Type	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Cytokines	IFN γ , TNF α (T _H 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T _H 2 cells)	Perforin/granzyme B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T cells)
Antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Cells	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
Pathomechanism	 <p>Chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>Cytokines, inflammatory mediators</p>	 <p>CTL</p>	 <p>Cytokines, inflammatory mediators</p>
Example	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease

Figure 3 : Mécanismes de l'hypersensibilité de type IV [3]

A part les manifestations cliniques bien définies des réactions de type I, II, et III, toutes les autres toxidermies (éruptions maculo-papuleuses, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse...) sont classées dans le type IV malgré leur grand polymorphisme. De ce fait, de nombreuses études tentent aujourd'hui d'expliquer la physiopathologie de ces différentes toxidermies.

b- Les données récentes sur la physiopathologie des toxidermies

●Réactions immunologiques par les lymphocytes T.

En se basant sur l'analyse histologique et immunohistologique des lésions cutanées, ainsi que sur des clones et des lignées lymphocytaires issues de ces lésions, de nombreuses études ont permis de montrer que les lymphocytes T jouent un rôle fondamental au cours des mécanismes immuno-allergiques des toxidermies.

Leur caractérisation in vivo, après leur stimulation par un antigène médicamenteux montre qu'ils sont en général de type CD4+ et la plupart du temps restreints à certains allèles HLA. De plus, dans la très grande majorité des cas, ils expriment le récepteur TCR $\alpha\beta$.

Leur réponse face à un même allergène médicamenteux est hétérogène chez un même patient et d'un patient à l'autre selon le type de réactions: avec des clones à TCR $\alpha\beta$ différents, parfois de faible affinité et faible pouvoir de synthèse de cytokines et de présentation antigénique, parfois de forte affinité et produisant une grande quantité d'interleukine IL5 et IL4 dans les formes cliniques avec une hyper éosinophilie (éruptions maculo-papuleuses, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse...), d'interféron γ dans les érythèmes pigmentés fixes et d'IL8 dans les pustuloses érythémateuses aiguës généralisées, et enfin, quelques clones T CD4 et CD8 de type Th I mis en évidence (secrétant de l'interféron γ et peu ou pas d'IL4/IL5) dans les formes cliniques bulleuses comme le syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson.

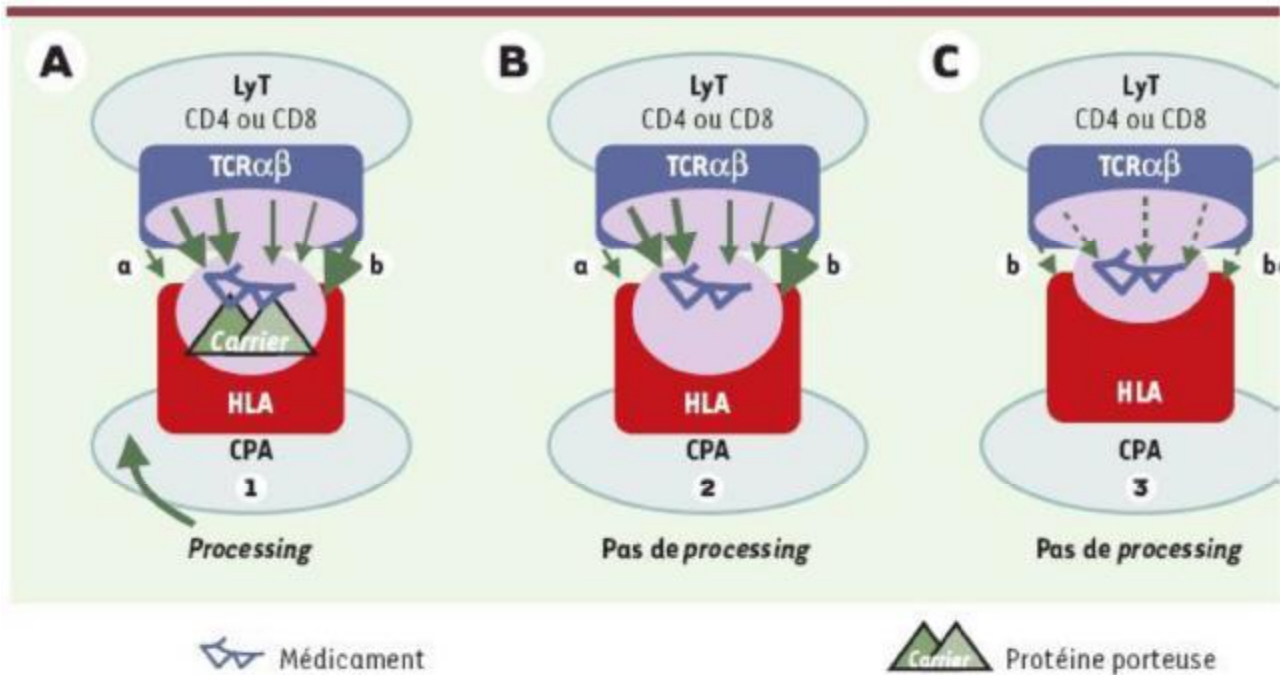


Figure 4 : Bases moléculaires de la reconnaissance des médicaments. [3]

Plus précisément les différentes étapes conduisant à une toxidermie sont :

Les cellules de Langerhans fixent et présentent l'allergène médicamenteux à leur surface puis migrent dans les ganglions lymphatiques régionaux, c'est à ce stade que peuvent apparaître des interactions entre les cellules de Langerhans, les kératinocytes et les lymphocytes T (CD4 et CD8). Les kératinocytes activés expriment à leur surface les antigènes HLA-DR et des molécules d'adhésion dont l'expression est stimulée par la sécrétion d'interféron γ par les lymphocytes T.

Celles-ci sont également exprimées par les lymphocytes (LFA-I) et les cellules endothéliales (ELAM-1, VCAM-1). L'expression de toutes ces molécules d'adhésion, favorisent le phénomène de « homing » c'est à dire le passage dans la peau de cellules inflammatoires et de lymphocytes CD4 et CD8 exprimant des marqueurs de domiciliation cutanée (CLA : cutaneous lymphocyte-associated antigen, qui se lie aux E-sélectines situées à la surface des cellules endothéliales du derme). L'expression de ces marqueurs d'activation ne concerne les lymphocytes T qu'au cours de la phase aiguë de la réaction allergique. L'expression au niveau des lymphocytes CD8 est

corrélée à la sévérité de la réaction clinique dans les réactions bulleuses et/ou avec cytolysse hépatique associée.

Des études ont confirmé le caractère cytotoxique des lymphocytes T CD4 et CD8 envers les kératinocytes, celui-ci étant médié par le système perforine/granzyme dans les éruptions maculo-papuleuses. Dans les manifestations bulleuses, les kératinocytes sont détruits par apoptose (mort programmée). Deux des trois voies conduisant à l'apoptose sont ici majoritaires :

La voie d'activation du récepteur TNF par son ligand le TNF α .

La voie d'activation du récepteur Fas par Fas ligand : les kératinocytes des lésions expriment non seulement Fas (comme tout kératinocyte normal), mais également Fasligand, cette double expression permet le « suicide collectif » des cellules épidermiques.

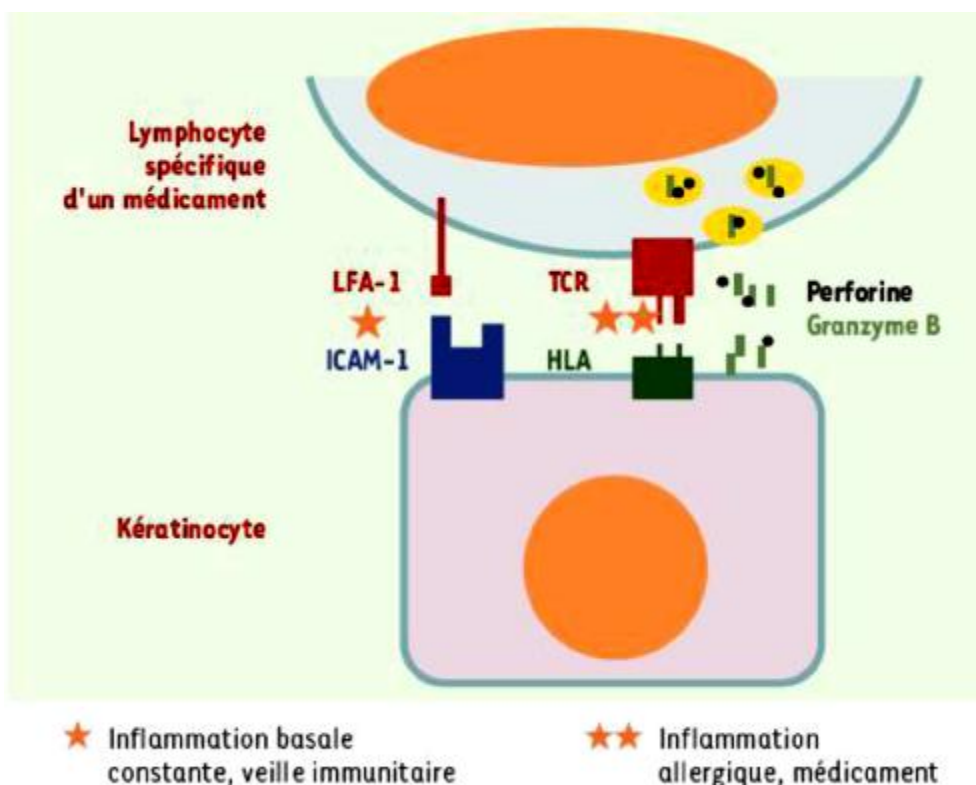


Figure 5 : Conséquence de la reconnaissance spécifique d'un médicament par un lymphocyte T au niveau de la peau. [3]

- LFA : $\beta 2$ -intégrine
- TCR : récepteur T α et β .
- ICAM : intercellular adhesion molecule

- Les différents mécanismes de reconnaissance des médicaments

L'analyse des clones T spécifiques rencontrés dans les toxidermies a permis de confirmer la théorie existante et d'élaborer trois hypothèses :

- Ø La théorie de l'haptène :

La plupart des médicaments sont des molécules chimiques de petite taille qui ont besoin, pour être reconnues par le système immunitaire, de se fixer sur des groupements nucléophiles de protéines plus importantes comme les protéines solubles, les protéines fixées sur des cellules (récepteurs membranaires ou molécules d'adhésion) et les molécules du CMH. Après une transformation intracellulaire, la structure haptène-protéine, présentée à la surface de la cellule peut être reconnue en particulier par les immunoglobulines et les lymphocytes T. Ex : β lactamines.

- Ø L'hypothèse du métabolite réactif :

Beaucoup de médicaments ne sont pas réactifs chimiquement, c'est à dire qu'ils sont incapables de se fixer directement sur des protéines, d'en changer la structure et de devenir immunogènes. C'est parfois au cours de leur métabolisme, qu'apparaissent des composés intermédiaires électrophiles dits "métabolites réactifs", capables de se fixer sur des protéines et activer la réponse immunitaire.

Ex : le sulfaméthoxazole (pro-haptène), après plusieurs réactions de métabolisation, est transformé en un métabolite réactif le nitroso-sulfaméthoxazole.

- Ø L'hypothèse des liaisons non covalentes aux molécules du CMH :

Des données récentes suggèrent que les formes natives des médicaments, plus que les métabolites réactifs, sont les principaux antigènes chez l'homme, après fixation directe non covalente aux molécules du CMH.

Exemple : la lidocaïne, la carbamazépine, le sulfaméthoxazole (90% des clones T rencontrés dans le sang de patients ayant développé une réaction cutanée aux sulfamides réagissent uniquement au sulfaméthoxazole et non à ses métabolites oxydés).

Ø L'hypothèse « signal de danger » :

Cette hypothèse renforce celle du métabolite réactif en précisant que de nombreux médiateurs de l'inflammation responsable de dommages cellulaires augmenteraient la réponse immunitaire. Ces médiateurs peuvent activer les cellules dendritiques et augmenter l'expression de leurs molécules de co-stimulation, permettant alors une réponse complète aux antigènes. Ainsi, des métabolites réactifs induisant un stress cellulaire ou une lyse cellulaire par un processus de nécrose peuvent être à l'origine de ce signal endogène.

Si on adhère à cette hypothèse, les patients qui ont une production accrue de métabolites réactifs ou une diminution de leur détoxification pourraient développer des réactions plus importantes que le métabolite réactif ou la molécule mère. De plus, cette hypothèse peut être utilisée pour expliquer la survenue fréquente d'hypersensibilités médicamenteuses aux cours des infections virales (VIH, HHV6, EBV) par la présence lors de ces infections d'un taux élevé de cytokines et de marqueurs de surface qui pourraient potentialiser l'inflammation et la réponse immunitaire.

Ø Récapitulatif :Tableau 2 : Classification des toxidermies selon la physiopathologie. [3]

<p>Réactions immuno-allergiques selon la classification de <i>Gell et Coombs</i></p>	<p><i>Type I</i> : urticaire, œdème de Quincke, anaphylaxie</p> <p><i>Type II</i> : pemphigus</p> <p><i>Type III</i> : vascularite leucocytoclasique, maladie sérique, vascularite urticarienne</p> <p><i>Type IV</i> : Eczéma systémique, photoallergie à médiation cellulaire : lichen, érythème pigmenté fixe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell exanthème maculopapuleux</p>
<p>Pharmacologiques</p>	<p><i>Prévisibles par toxicité directe</i> : surdosage, effets secondaires et effets facultatifs, effet cumulatif et toxicité retardée, tératogénicité et altérations chromosomiques</p> <p><i>Prévisibles par toxicité indirecte</i> : altérations métaboliques, interaction médicamenteuse, activation non immunologique des effecteurs, exacerbation d'une maladie et réaction d'Herxheimer</p> <p><i>Imprévisibles</i> : intolérance, idiosyncrasie</p>

Tableau 3 : les critères généraux de distinction entre les réactions immunologiques et non immunologiques [3]

Différences	Immunologique	Non immunologique
Temps de sensibilisation	Oui	Non
Dose dépendant	on	Oui
Dose nécessaire au déclenchement	Minime	Souvent importante
Tableau clinique	Varié	Stéréotypé
Effet cumulatif	Non	Souvent nécessaire
Effet prévisible	Jamais	Souvent
Reproduction par médicaments pharmacologiquement similaires	Non	Souvent
Reproduction par médicaments chimiquement similaires	Souvent	Non obligatoire

PATIENTS ET METHODES

A. Patients

Il s'agit d'une étude prospective à propos de 12 cas de toxidermies chez l'enfant, recrutés au service des urgences médicales pédiatriques de l'hôpital des enfants de Rabat.

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

✓ Patients :

- Age inférieur ou égal à 16 ans.
- Consultants ou référés au service des Urgences médicales pédiatriques de l'hôpital des enfants de Rabat pour apparition d'une éruption cutanée suite à la prise d'un médicament.

2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont les suivants :

Patients :

- Avoir un âge de plus de 16 ans.
- Absence de notion de prise médicamenteuse

B. Méthodes

1. Recueil des données

Le recueil des renseignements cliniques, thérapeutiques et évolutifs a été réalisé à partir des fiches d'exploitations (réalisées au service des urgences médicales pédiatriques) et du suivi des malades en consultation. Pour chaque fiche d'exploitation les données analysées portent sur :

- Les données épidémiologiques : l'âge du patient, le sexe, les antécédents personnels, les médicaments incriminés.
- Les données cliniques : tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet précisant : la lésion élémentaire, la forme clinique de la toxidermie, les signes associés et le degré de gravité de la toxidermie.
- Les données paracliniques : tests cutanés, tests biologiques et tests de provocation orale.
- Les données thérapeutiques : lieu de prise en charge, type de traitements prescrits, le mode d'administration, la posologie et la durée du traitement.
- Et enfin le suivi des patients : efficacité du traitement prescrit (persistance ou disparition des signes cliniques), récurrences et séquelles.

2. Fiches d'exploitation

Fiche d'exploitation :

Dossier médical n° :

Services des Urgences Médicales Pédiatriques (UMP)/Hôpital des enfants de Rabat

Dossier médical : Toxidermies médicamenteuses de l'enfant

1- Identité :

- Nom et prénom : – Date de naissance (âge) :
- Sexe : M F
- Ville de résidence :
- Adresse : – Téléphone :
- Date de consultation : .../.../....
- Référé : Non Oui / centre de santé pédiatre autres

2-Motif de consultation : **3- Délai de consultation/éruption :**

4- Interrogatoire :

*** Médicamenteux :**

- Pathologie ayant conduit à la prise médicamenteuse :
- Automédication : Oui Non
- Le (ou) les médicaments pris par l'enfant :
- Nature du médicament :
- Date de la première et de la dernière prise médicamenteuse : du ... /.../..... au .../.../.....
- Médicament déjà pris par l'enfant : Oui Non
- ***Antécédents personnels de toxidermie :** Non Oui / nature du médicament et type de toxidermie :
- ***Antécédents familiaux de toxidermie :** Non Oui
- ***Date de début des signes cutanés :** .../.../....

5- Examen clinique :

***Signes de gravité :**

Cutanés :	Généraux :
- érythème confluant : <input type="checkbox"/>	- fièvre élevée : <input type="checkbox"/> - adénopathie : <input type="checkbox"/>
- purpura : <input type="checkbox"/> - œdème facial : <input type="checkbox"/>	- arthralgies : <input type="checkbox"/> - détresse respiratoire : <input type="checkbox"/>
- douleur cutanée : <input type="checkbox"/> - érosions muq : <input type="checkbox"/>	- hypotension : <input type="checkbox"/> - signes de déshydratation : <input type="checkbox"/>

- signe de Nikolsky + :
- nécrose cutanée : - bulles :
- décollement épidermique :
- œdème de la langue :

***Type de toxidermie :**

- lésion élémentaire : macule / rouge violacée marron blanche
- Papule vésicule pustule

- type de la lésion : exanthème morbiliforme exanthème scarlatiniforme

Exanthème vésiculeux exanthème squameux

Exanthème bulleux exanthème papuleux exanthème pustuleux autres :

- forme de la lésion : arrondie ovale polycyclique annulaire

en placard en cocarde arciforme

- chronologie de l'éruption : par poussées d'une seule tenue

- topographie : généralisée localisée / où ?

- prurit : oui non

- desquamation différée : oui non où ?

→ Diagnostic de toxidermie retenu cliniquement :

- exanthème maculo-papuleux - érythème pigmenté fixe
- urticaire médicamenteuse - pseudo maladie sérique
- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS érythème polymorphe
- sd de Stevens Johnson et de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)
- pustulose exanthémique aigue généralisée - photodermatoses
- purpura vasculaire médicamenteux - autres :

6- Examens complémentaires :

***Biologie :**(en cas de toxidermie sévère)

- NFS : normal hyperéosinophilie hyperleucocytose à PNN leucopénie hyperlymphocytose

- ionogramme sanguin : + troubles hydro électrolytiques (en rapport avec déshydratation)

Non Oui /

+ fonction rénale : normale insuffisance rénale

- fonction hépatique (transaminases) : cytolysé oui non

*** Tests cutanés :**

- patch test : non oui / résultat:
- prick test et IDR : non oui / résultat :
- *Test de provocation orale :** non oui / résultat :

7- Traitement :

* **Hospitalisation** : non oui / date : .../.../... Service :

***Traitement en ambulatoire :**

<p><u>Local :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - antiseptiques <input type="checkbox"/> - dermocorticoïdes <input type="checkbox"/> - bains et émoullients <input type="checkbox"/> - antibiotiques topiques <input type="checkbox"/> - autres <input type="checkbox"/> 	<p><u>Systémique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - antihistaminiques <input type="checkbox"/> - corticoïdes oraux <input type="checkbox"/>
<p>8- Evolution :</p> <p>.....</p>	<p>9- Surveillance :</p> <p>.....</p>

C. Buts de l'étude

A travers le recensement des cas de toxidermie chez l'enfant pendant une durée de 8 mois, s'étendant de juin 2016 à janvier 2017, au niveau du service des urgences médicales pédiatriques de l'hôpital des enfants de Rabat, notre travail a eu pour buts :

- Identifier le profil épidémiologique des cas recensés.
- Décrire la présentation clinique des cas étudiés.
- Lister les médicaments incriminés.
- Spécifier les aspects évolutifs.
- Ressortir les facteurs de risques.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

A. Nombres de cas

Dans notre étude on a colligé 12 cas confirmés de toxidermies chez l'enfant ayant consulté au sein du service des urgences médicales pédiatriques de l'hôpital des enfants de Rabat.

B. Répartition selon l'âge

Tous patients confondus, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 6 ans et 3 mois, avec des extrêmes allant de 6 mois à 16 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle des enfants d'âge inférieur à 5 ans.

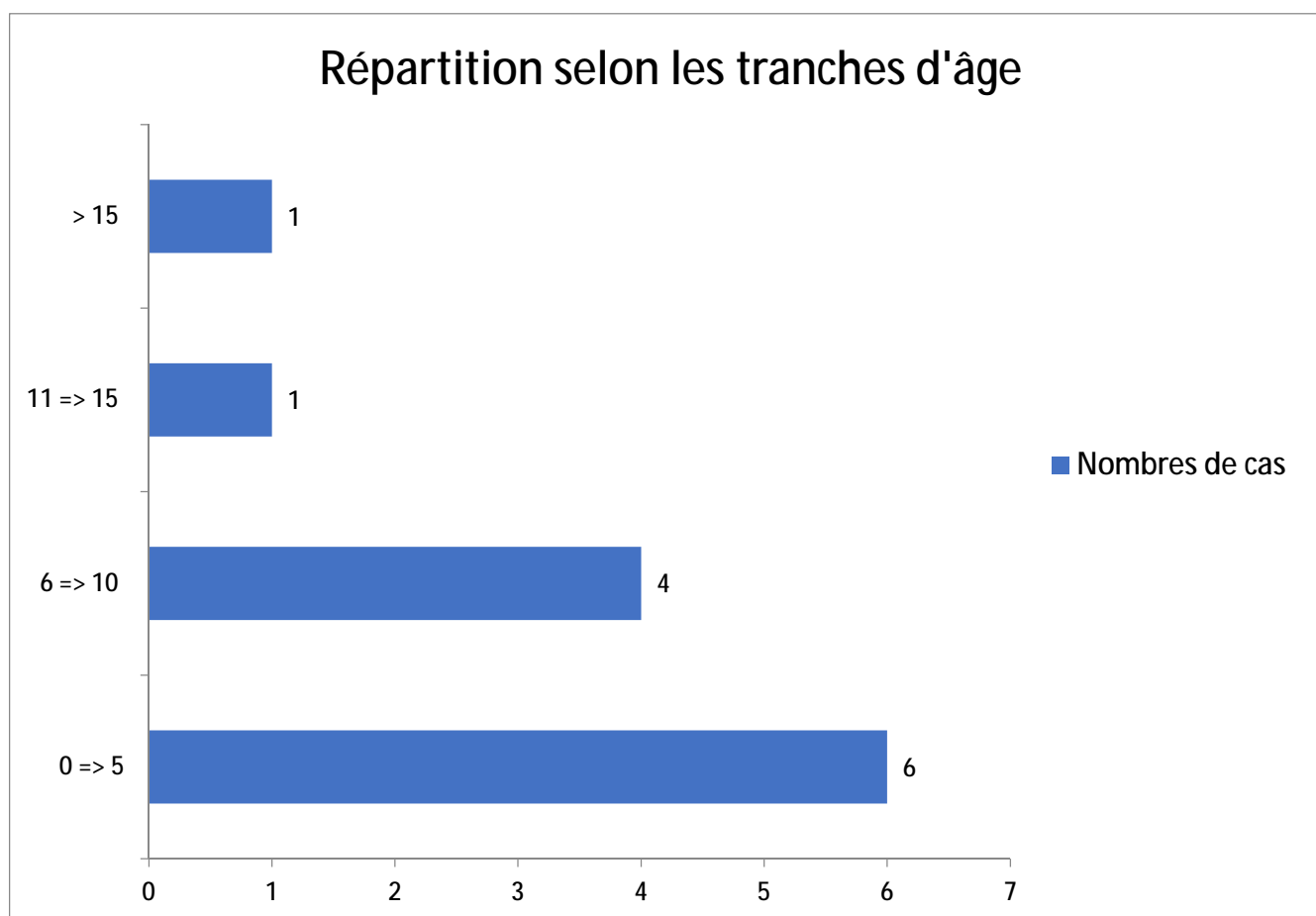


Figure 6 : Répartition des patients qui ont développé la toxidermie médicamenteuse selon les tranches d'âge

C. Répartition selon le sexe

Notre série regroupait 12 patients, dont 7 garçons (soit 58%) et 5 filles (soit 42%) avec un sexe ratio H/F= 1,4, de ce fait une prédominance masculine a été notée.

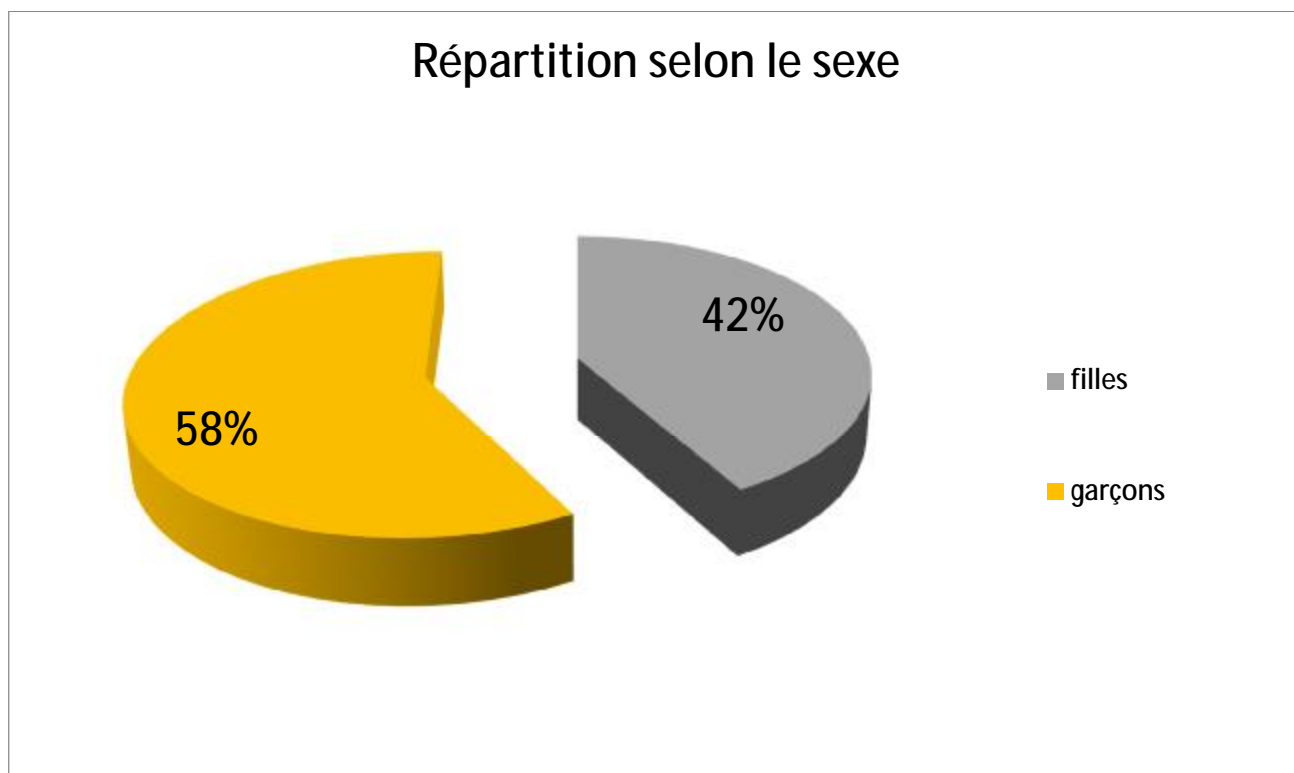


Figure 7 : Répartition des manifestations cutanées selon le sexe

D. Répartition selon les médicaments incriminés

- La notion de prise médicamenteuse a été retrouvée chez tous nos patients.
- L'automédication (médicaments donnés par les parents sans avis médical) était retrouvée chez 5 de nos patients (soit 42%).
- 75% des patients avaient pris un seul médicament, 25% des patients étaient poly médicamenteux (prise de 2 médicaments).
- Les antibiotiques étaient responsables de 5 cas de toxidermies chez nos patients (soit 42%), représentant ainsi la classe thérapeutique la plus incriminée dans l'apparition des toxidermies dans notre série.

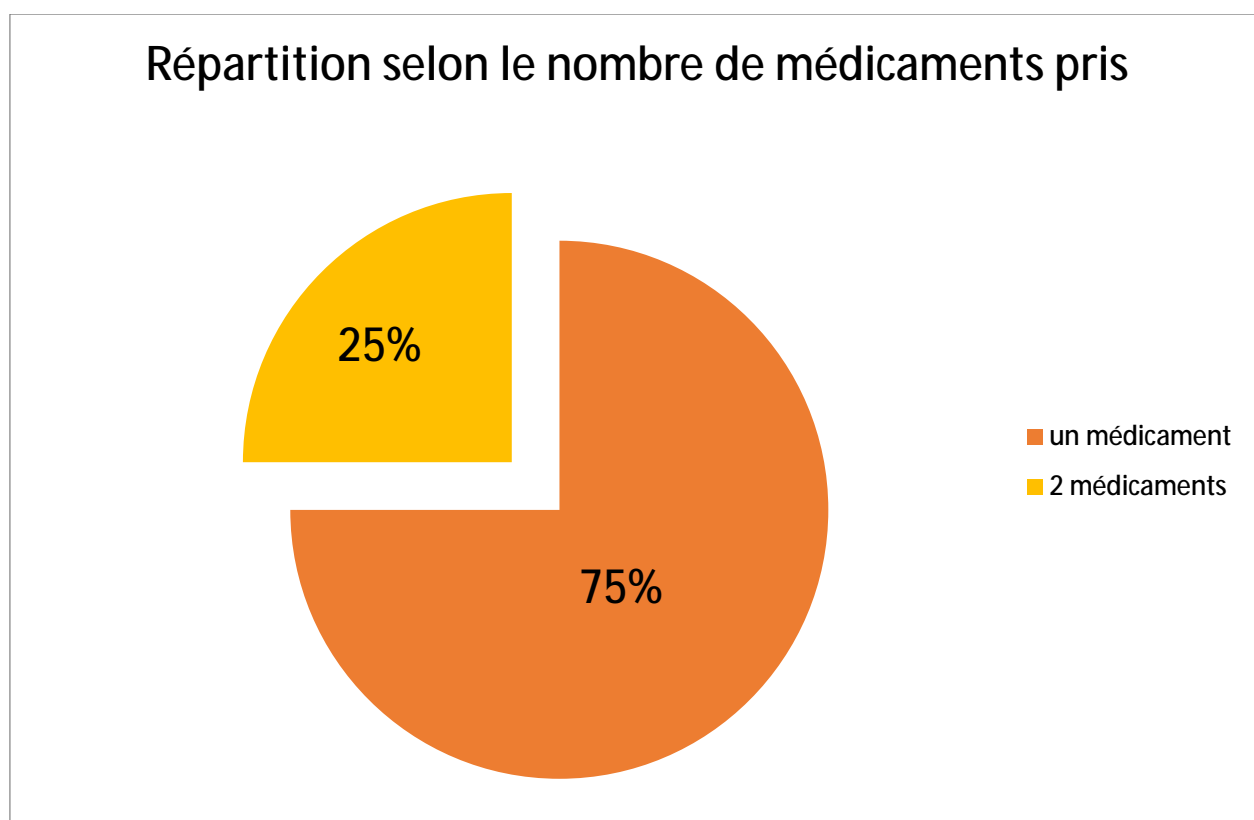


Figure 8 : Répartition des patients selon le nombre de médicaments pris

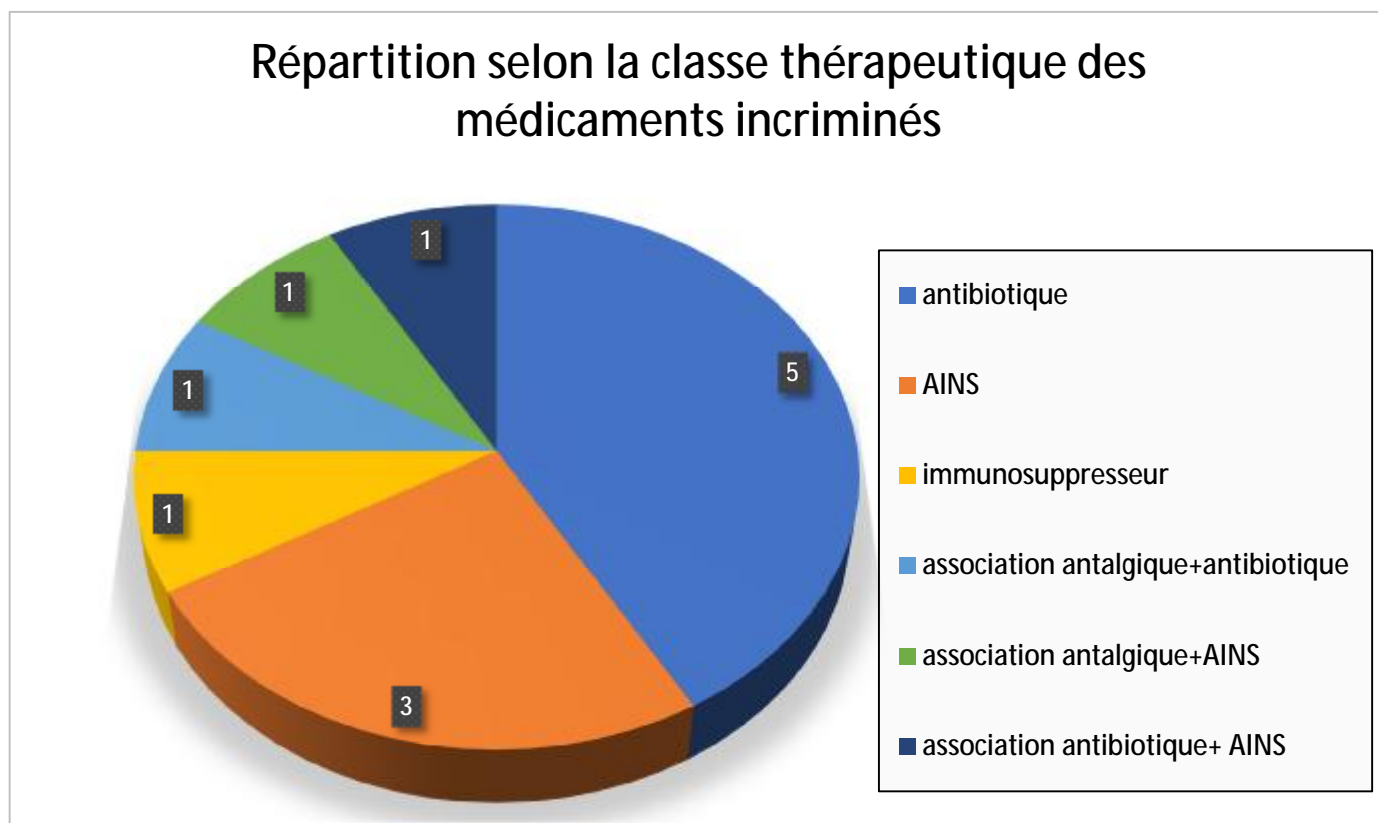


Figure 9: Répartition des patients selon la classe thérapeutique des médicaments incriminé

E. Facteurs de risque

- Dans notre échantillon, 4 patients avaient un antécédent d'accident médicamenteux antérieur (soit 33%).
- Le terrain d'atopie était retrouvé dans 1 cas.
- Un patient était suivi pour un ostéosarcome, sous traitement immunosuppresseur : Méthotrexate (terrain d'immunodépression).

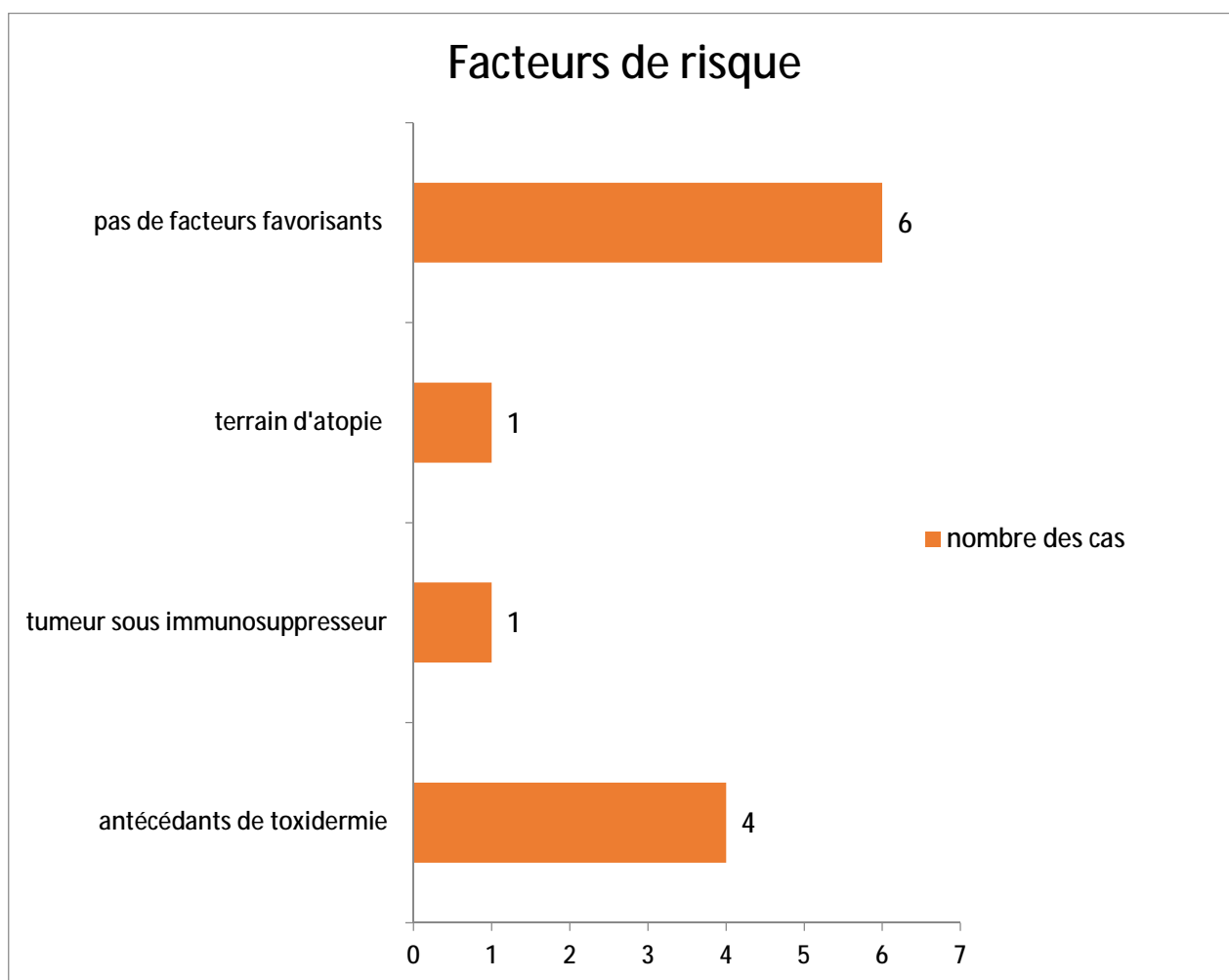


Figure 10 : Répartition des patients selon les facteurs de risque.

II. Données cliniques

A. Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption

Le délai entre la prise médicamenteuse et l'apparition de l'éruption est compris entre 12 heures et 8 jours.

B. Examen dermatologique de l'éruption

Ø Lésion élémentaire

- Dans notre série, l'examen clinique a retrouvé différentes lésions élémentaires :

✓ L'association macule-papule était la lésion élémentaire la plus fréquente dans notre échantillon, retrouvée dans 4 cas.

✓ Suivi de la papule et de la bulle, présentes respectivement chez 2 cas chacune.

✓ Enfin nous retrouvons la macule, les squames, l'hyperpigmentation et l'ulcération présentes respectivement chez 1 seul cas chacune.

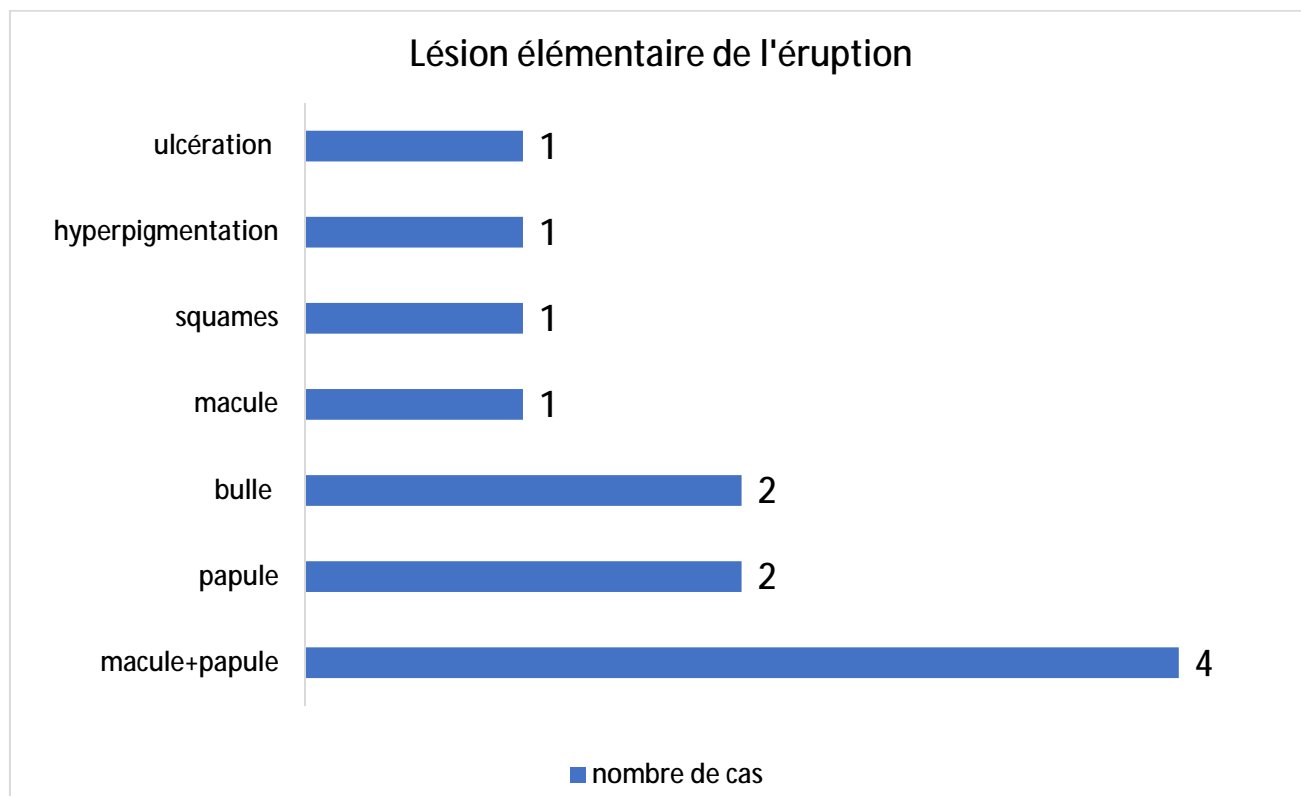


Figure 11 : Les différentes lésions élémentaires des éruptions.

Ø Topographie des lésions

- Dans notre série, l'examen clinique a retrouvé également des lésions de topographie différentes :

✓ Les éruptions localisées étaient plus fréquentes dans notre échantillon, retrouvées dans 9 cas (soit 75%) : membre supérieur, région ano-sacrée, visage, tronc, dos).

✓ Les lésions généralisées étaient retrouvées dans seulement 3 cas (soit 25%).

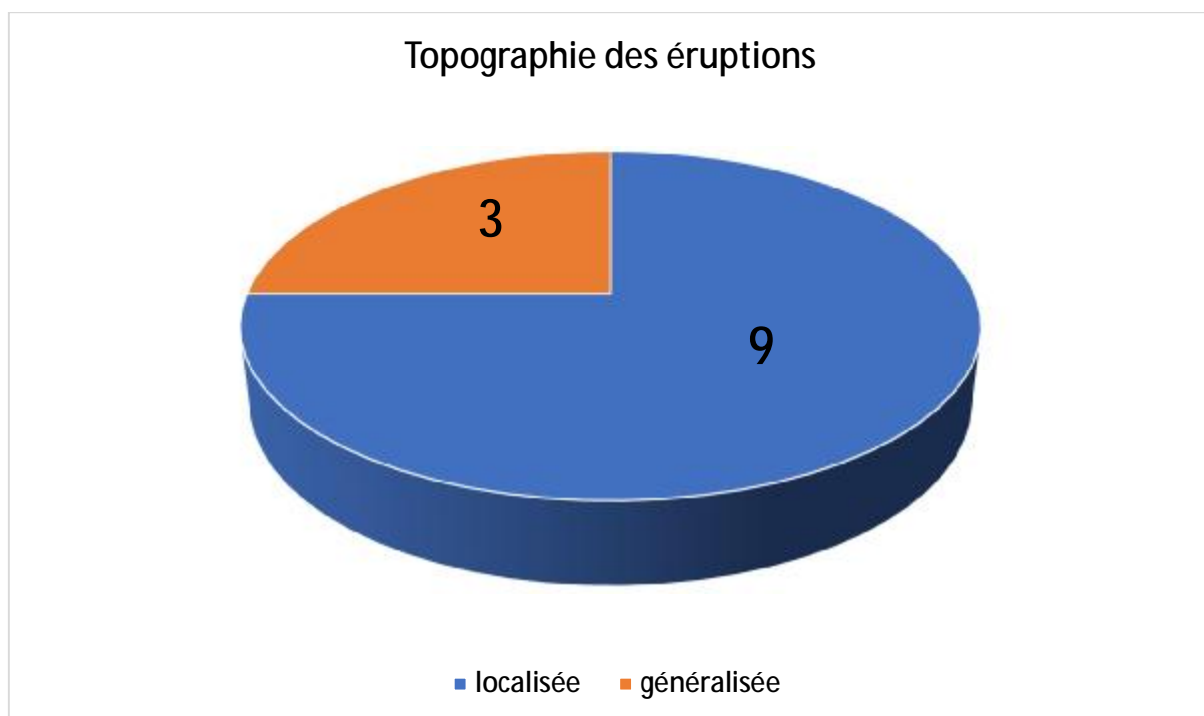


Figure 12: Topographies des éruptions

Ø Chronologie de l'éruption

- Dans 8 cas, les éruptions ont évolué d'une seule tenue, et dans 4 cas l'évolution était par poussée.

Ø Prurit

- Dans 7 cas les éruptions étaient prurigineuses, le reste des patients (5 cas) n'ont pas présenté de prurit.

C. Forme clinique de la toxidermie

- Compte tenu des résultats de l'examen clinique, dans notre échantillon la toxidermie est représentée par plusieurs formes cliniques, dont la plus recensée était l'exanthème maculo-papuleux retrouvé dans 4 cas (soit 33,3%).
- Suivi de l'urticaire et du syndrome de Lyell retrouvés respectivement chez 2 cas chacun (soit 16,6 %).
- Et en queue de la liste nous retrouvons d'autres formes cliniques de toxidermies : érythème pigmenté fixe, ulcération ano-sacrée, lésion hyperpigmentaire et éruption érythémato-squameuse, retrouvées respectivement chez 1 cas chacune (soit 8,3%).

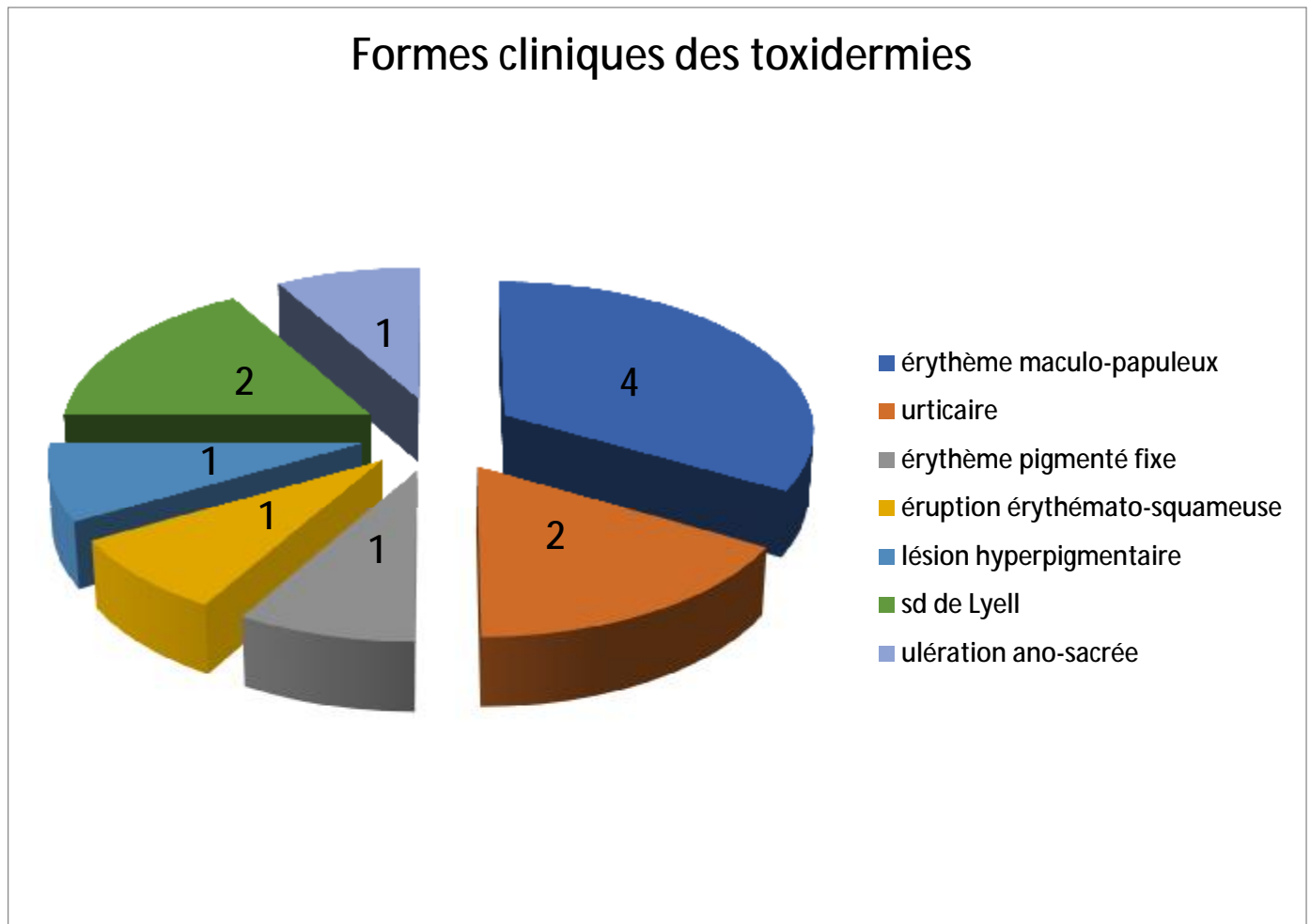


Figure 13 : Formes cliniques des toxidermies.

D. Gravité

- Au terme de l'examen clinique, plusieurs signes de gravité ont pu être décelés.

Ils sont d'ordre :

- Cutanés :

- Ø Le signe de Nikolsky positif, la douleur cutanée et une érosion muqueuse ont été retrouvés dans 2 cas.

- Ø Une nécrose cutanée était également retrouvée dans 1 cas.

- Généraux :

- Ø La fièvre a été retrouvée chez 2 cas (2 cas de syndrome de Lyell).

- Ø Par ailleurs pas de signes de détresse respiratoire, ni de signes de déshydratation n'ont pu être décelés au sein de notre échantillon.

- Compte tenu des signes de gravité décelés, 9 patients présentent des formes bénignes de toxidermie (soit 75%), et 3 cas seulement étaient des formes graves de toxidermie : Syndrome de Lyell =2 cas et ulcération ano-sacrée = 1 cas.

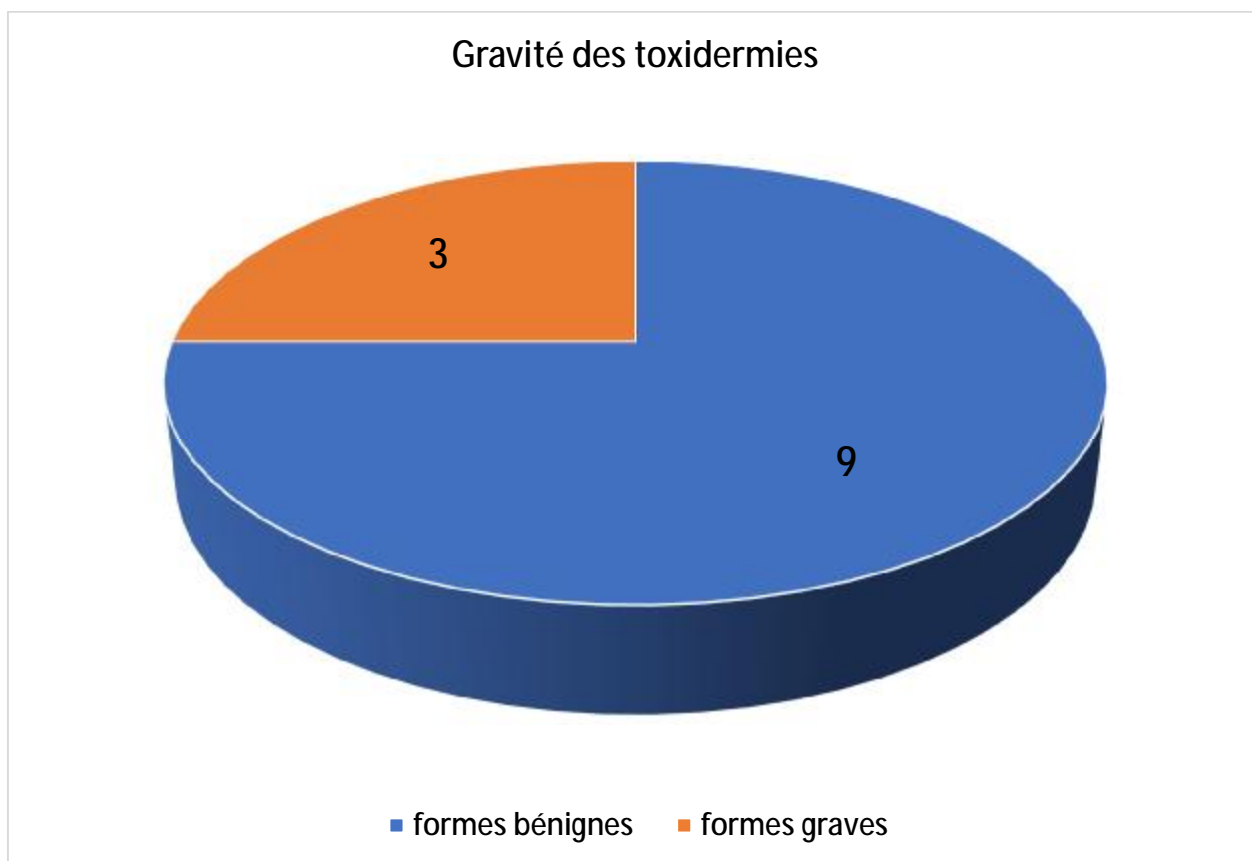


Figure 14 : Gravité des toxidermies.

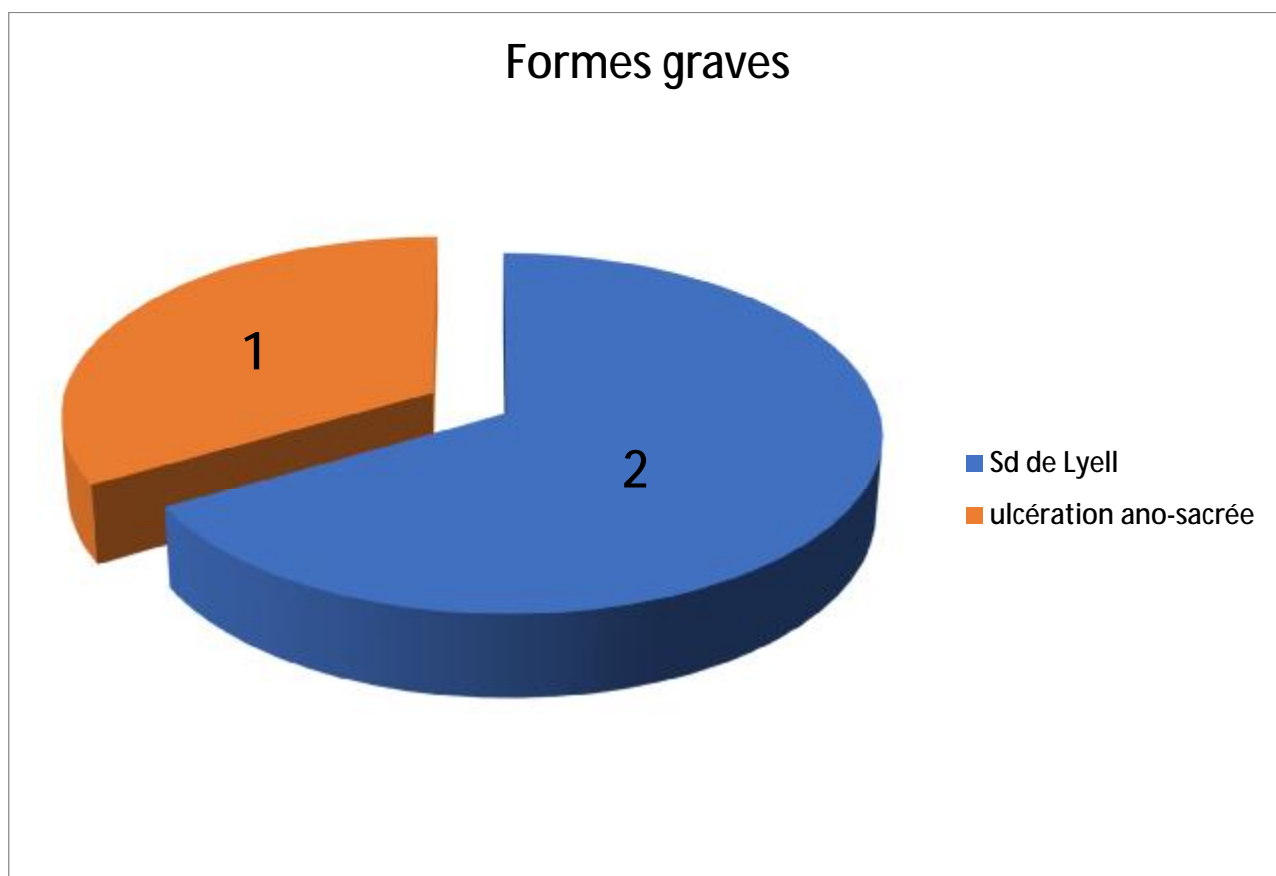


Figure 15 : Répartition des formes graves des toxidermies.

III. Données paracliniques

A. Tests cutanés

- Dans notre échantillon, les tests cutanés n'ont pas été réalisés chez nos patients.

B. Tests de provocation orale

- Dans notre échantillon, l'un de nos patients a bénéficié d'un test de provocation orale, qui est revenu positif : récurrence de la lésion au même site ; c'est le cas de l'érythème pigmenté fixe.

C. Tests biologiques

- Un bilan biologique fait d'une NFS et d'un ionogramme sanguin a été réalisé chez les cas de toxidermies graves, objectivant chez 1 cas de Syndrome de Lyell des troubles hydro électrolytiques minimes.

IV. Données thérapeutiques

A. Lieu de prise en charge

- Le ou les médicaments en cause ont été arrêtés chez tous les patients dès l'admission quel que soit le lieu de prise en charge.
- La prise en charge était en ambulatoire chez 9 patients (soit 75%).
- Pour les 3 patients présentant des formes graves de toxidermie : 2 patients ont nécessité une hospitalisation et 1 patient a été pris en charge en milieu de réanimation.

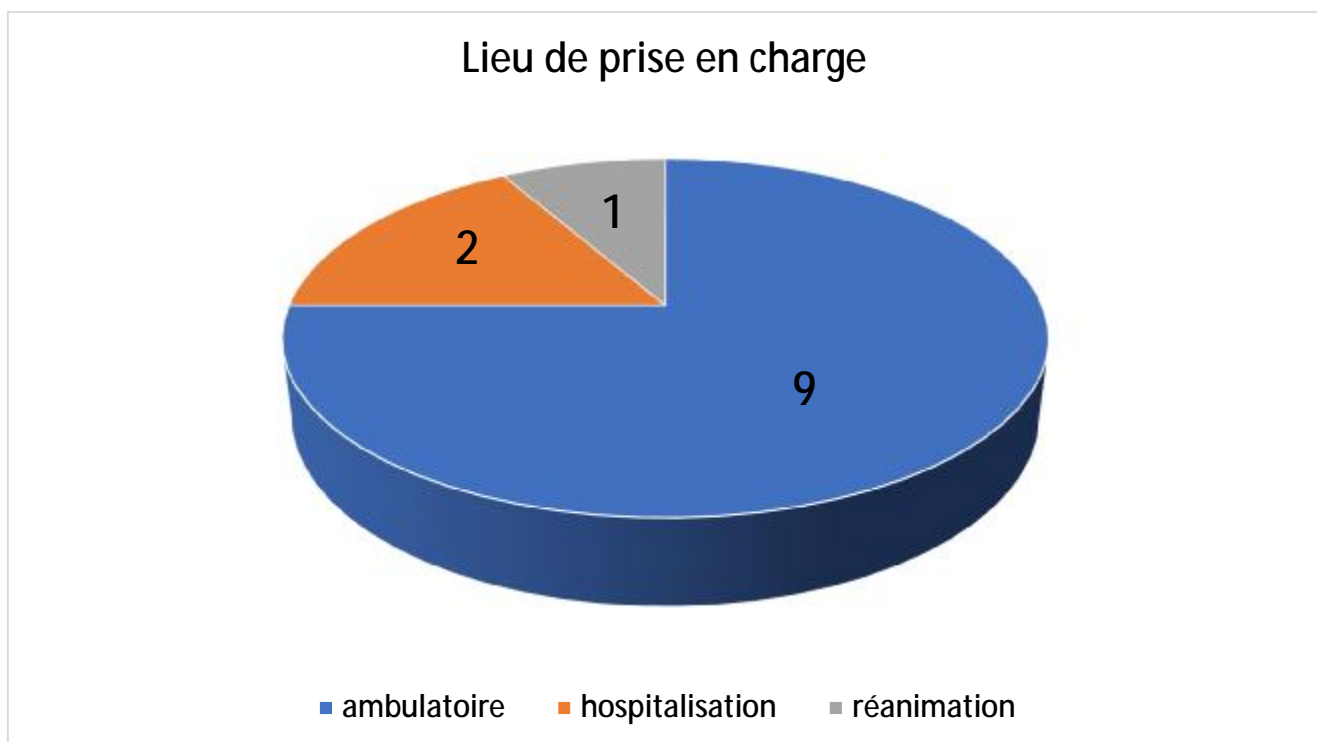


Figure 16 : Lieu de prise en charge des toxidermies

B. Traitement local

- Dans notre échantillon de 12 patients, 7 patients ont bénéficié d'un traitement local, se basant essentiellement sur les émoullients et les dermocorticoïdes.
- Les émoullients ont été mis en route chez 5 patients, 2 patients seulement ont bénéficié de dermocorticoïdes.

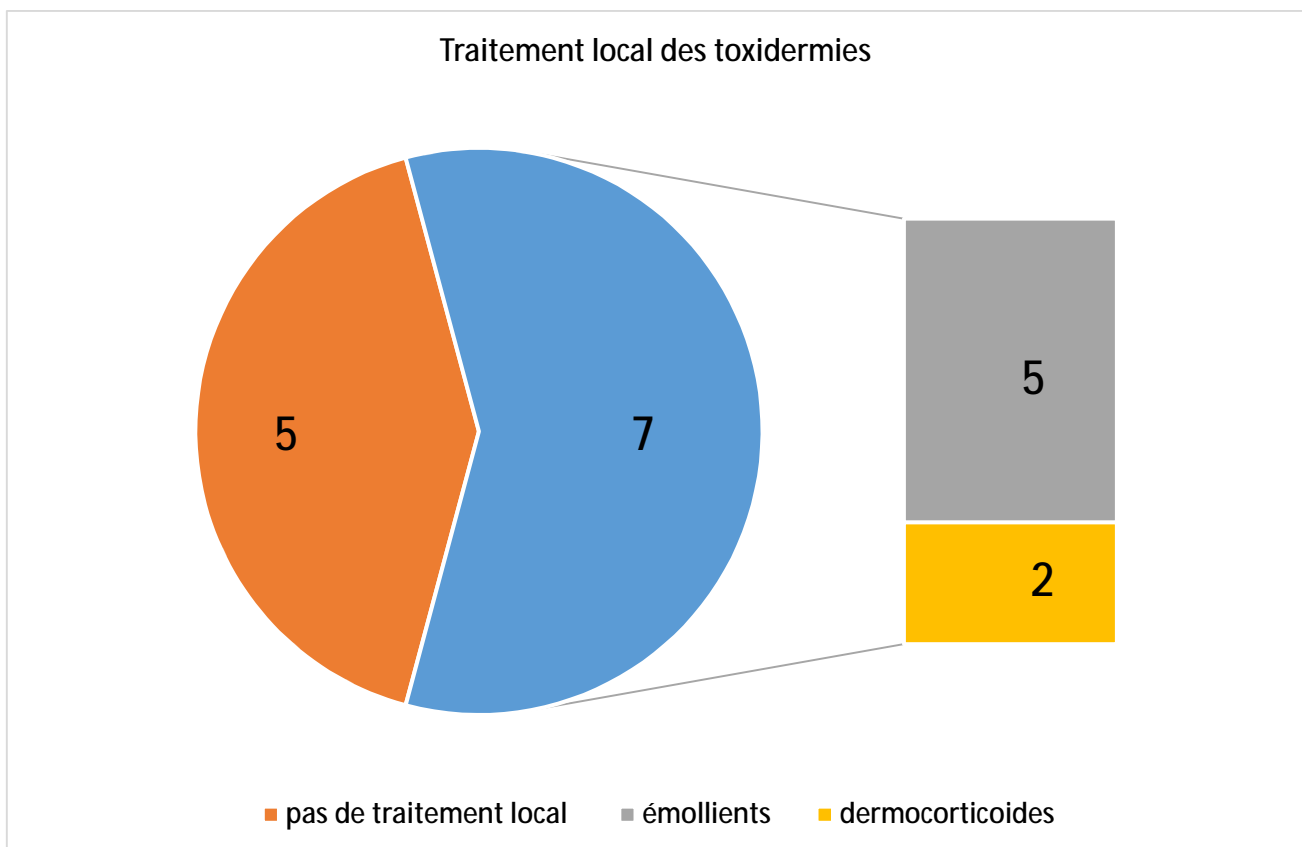


Figure 17 : Traitement local des toxidermies

C. Traitement systémique

- Dans notre échantillon de 12 patients, 9 patients ont bénéficié d'un traitement systémique, se basant essentiellement sur les antihistaminiques et les corticoïdes oraux.
- Les antihistaminiques ont été mis en route chez 8 patients, 1 patient seulement a bénéficié de corticoïdes oraux.

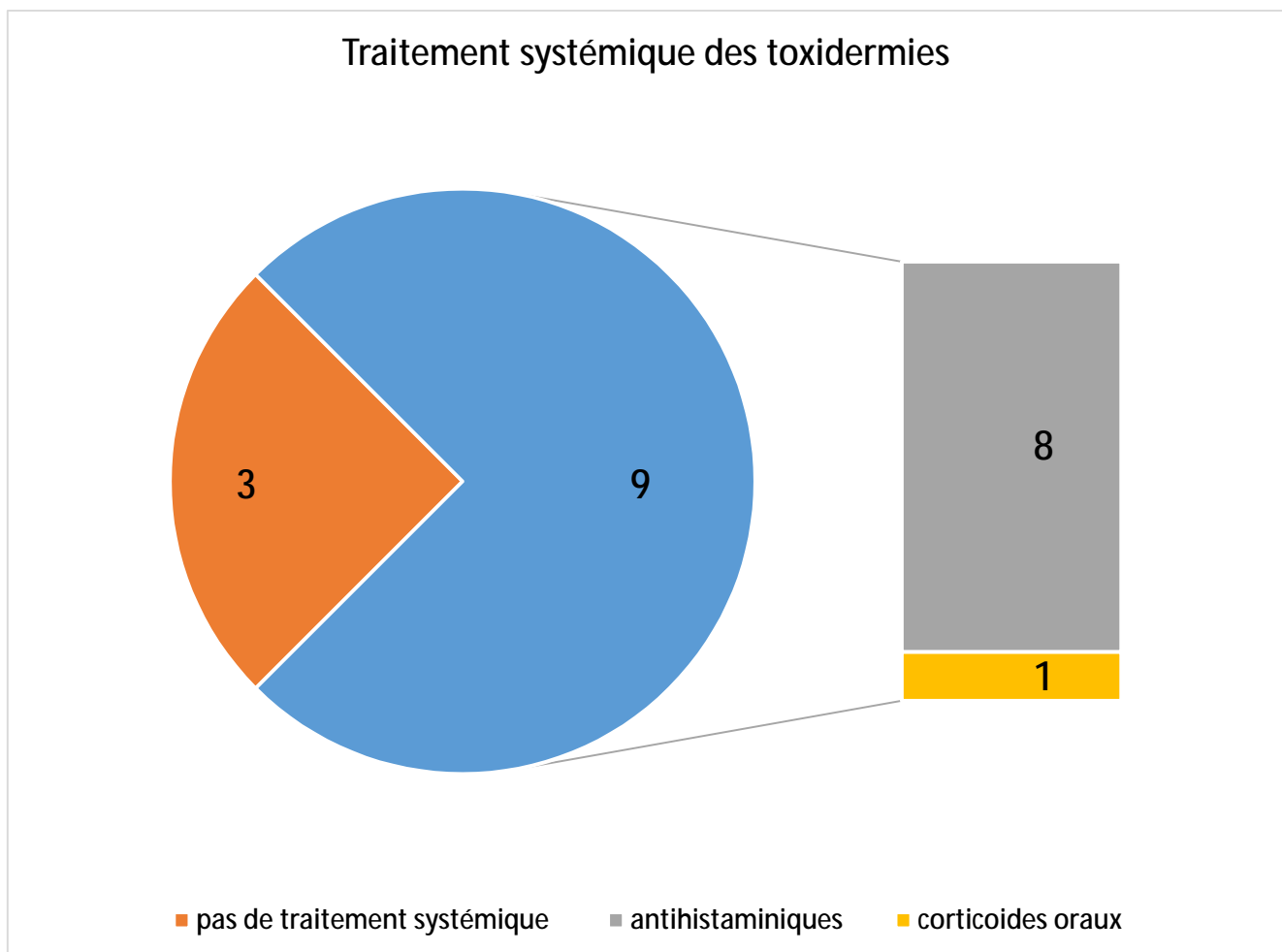


Figure 18 : Traitement systémique des toxidermies

D. Traitement chirurgical

- Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement chirurgical.

E. Mesures préventives

- Prévenir l'enfant et les parents de la possibilité d'apparition d'une éruption suite à la prise d'un médicament.
- Mentionner la gravité de l'accident et les risques majeurs liés à une réintroduction du médicament, en particulier en présence de signes de gravité.
- Mentionner tous les médicaments à éviter qui appartiennent à la même classe thérapeutique ou qui ont une sensibilité croisée.
- En cas d'accident grave présenté par l'enfant, une carte est délivrée aux parents, comportant la nature de l'accident et le médicament responsable.

V. Evolution

- L'évolution était favorable chez 10 patients.
- Des séquelles étaient survenues chez 2 patients.
 - Syndrome de Lyell : 1 cas.
 - Ulcération ano-sacrée : 1 cas.

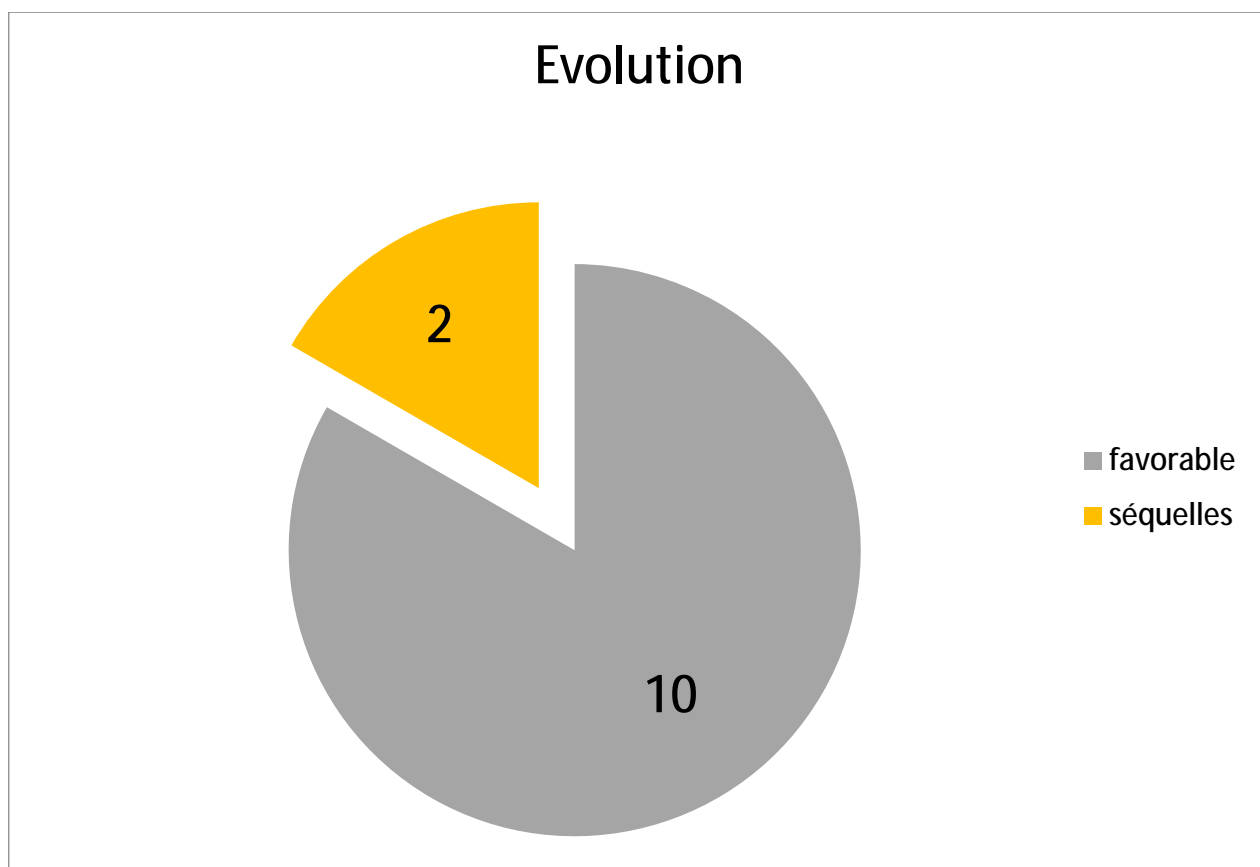


Figure 19 : Evolution des toxidermies.

VI. Cas cliniques

▼ Cas clinique 1 :



Figure 20 : érythème pigmenté fixe

Enfant âgé de 5 ans, sans antécédents, victime d'une chute sur le front, mis sous ibuprofène (Brufen ©). Le lendemain il a présenté une éruption maculopapuleuse à centre cyanique (érythème pigmenté fixe). Bonne évolution après arrêt de l'ibuprofène et prescription d'un antihistaminique.

v Cas clinique 2 :

Figure 21 : lésion hyperpigmentaire

Enfant de 16 ans suivi pour ostéosarcome, mis sous méthotrexate, il a présenté une lésion hyperpigmentaire généralisée.

▼ Cas clinique 3 :

Figure 22 : ulcération ano-sacrée

Nourrisson âgé de 6 mois, sans antécédents qui a présenté une toux grasse avec encombrement nasal et fièvre chiffrée à 38-39 C. Il a été mis sous amoxicilline simple et ibuprofène suppositoire. Après deux jours, le nourrisson a développé un érythème de la région anale avec une ulcération ano-sacrée et nécrose cutanée.

▼ Cas clinique 4 :

Figure 23 : syndrome de Lyell.

Enfant âgé de 12 ans, hospitalisé pour fièvre typhoïde, mis sous Thiobactin par voie intraveineuse. Après 7 jours de traitement l'enfant a présenté une éruption polymorphe avec signe de Nikolski positif évoluant vers un syndrome de Lyell.

v Cas clinique 5 :

Figure 24 : éruption érythématosquameuse

Enfant de 6 ans, sans antécédents pathologiques, qui a présenté des céphalées, pour lesquelles il a pris un demi comprimé de Surgam® 100 mg (automédication). Le lendemain il a présenté une éruption érythématosquameuse péri-buccale.

v Cas clinique 6 :

Figure 25 : syndrome de Lyell

Nourrisson âgé de 18 mois sans antécédents, qui a présenté une fièvre pour laquelle il a été mis sous ibuprofène (Brufen ©). Le lendemain il a développé une éruption cutanée, puis il a été mis sous corticoïdes oraux. L'évolution a été marquée par l'apparition d'un syndrome de Lyell.

DISCUSSION

Les toxidermies correspondent aux effets indésirables médicamenteux à expression cutané-muqueuse. Elles présentent une grande variabilité sémiologique, non spécifique de l'étiologie médicamenteuse [4].

Les toxidermies médicamenteuses graves représentent les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment observés et notifiés aux centres de pharmacovigilance dans le monde entier et aussi au Maroc [5].

I. Epidémiologie

A. Fréquence

Les réactions susceptibles d'évoquer une hypersensibilité aux médicaments sont rapportées chez 7 à 20 % des enfants selon les études [2].

Les toxidermies chez l'enfant sont rares par rapport à l'adulte [6] et ceci peut expliquer le faible nombre de cas qu'on a pu recenser dans notre étude. Mais ce nombre reste relativement élevé en comparaison avec les résultats rapportés par d'autres études dans différents pays [7,8,9,10]. Cela peut s'expliquer par l'attitude de certains parents au Maroc, qui se contentent d'une automédication de leurs enfants sans avis médical, tout en négligeant les effets secondaires possibles notamment les toxidermies. Dans notre étude, la notion d'automédication a été retrouvée chez 5 enfants (soit 42%).

Tableau 4 : Nombre de cas de toxidermies recensés dans différentes études.

	Notre étude	Tunisie [7]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [10]
Nombre des cas	12	9	10	7	6

B. Age

Celui-ci constitue un facteur de risque plus ou moins important selon la nature de la toxidermie et du médicament utilisé.

Heckbert et al [12] ont observé que des tableaux de maladie sérique au Céfaclor® étaient plus fréquents chez les enfants.

De même, le jeune âge constitue un facteur de risque dans l'apparition des syndromes d'hypersensibilité à la lamotrigine en raison d'un taux de cytochrome P450 plus élevé chez les enfants que chez les adultes [12].

En revanche, pour le syndrome de Lyell aucune tranche d'âge n'est épargnée mais l'incidence est plus élevée chez le sujet âgé, probablement du fait d'une consommation médicamenteuse plus importante dans cette population [12].

Une étude rétrospective récente portant sur 77 patients âgés de plus de 65 ans a montré que l'incidence de NET chez ces patients était 2.7 fois plus élevée que chez les enfants [12] .

Globalement, la fréquence des toxidermies chez les enfants reste encore mal connue, faute d'étude épidémiologique, mais semble toutefois moins fréquente que chez les adultes.

L'âge des enfants dans notre étude est compris entre 6 mois et 16 ans, avec une moyenne d'âge de 6,25 ans. La proportion la plus élevée est rencontrée chez les enfants ayant un âge inférieur à 5 ans qui constituent 50% des toxidermies de cette étude. Elle décroît significativement chez les enfants âgés de 6-10 ans (34%), chez les enfants de 11-15 ans et de plus de 15 ans elle n'est plus que de 8%.

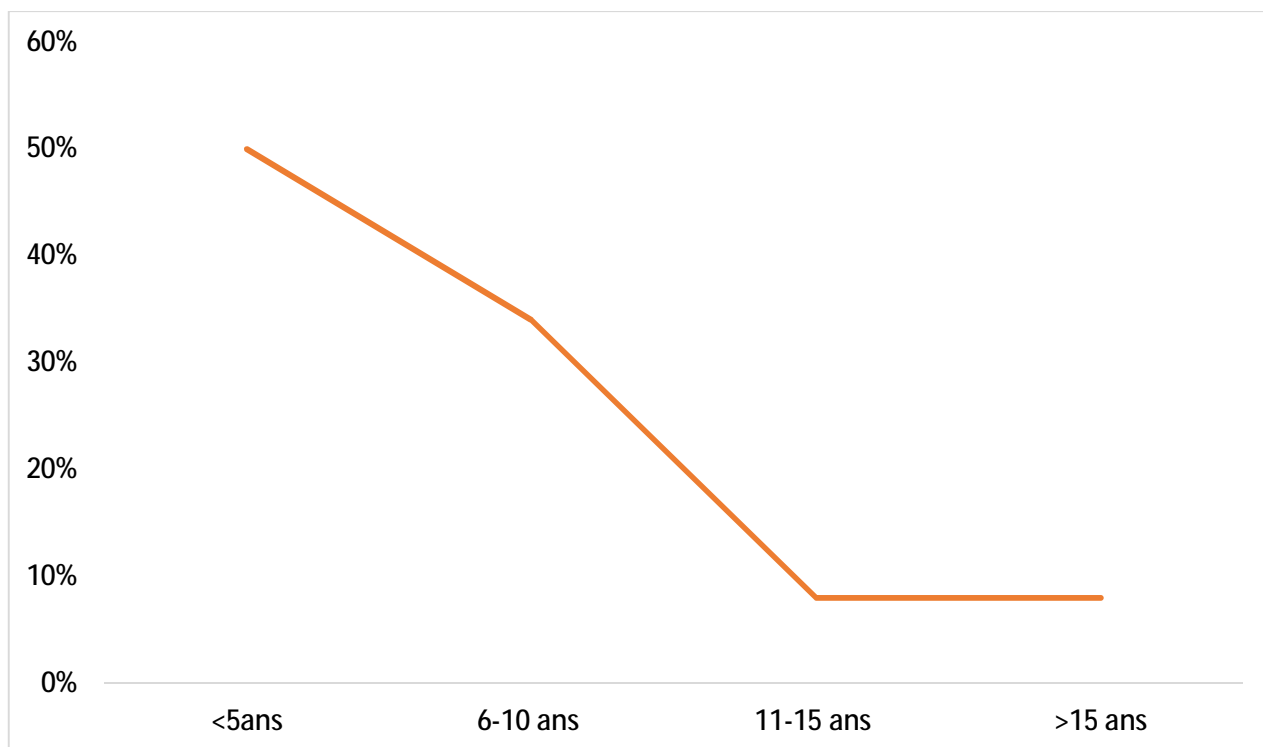


Figure 26 : Répartition des cas de toxidermies selon les tranches d'âge

Les données de notre étude sont sensiblement similaires à ceux d'une étude menée en Tunisie, qui a rapporté que l'âge moyen était de 6,5 ans et la tranche d'âge la plus retrouvée était les enfants de moins de 6 ans [7]. Ceci dit que, plus l'âge de l'enfant diminue, plus la fréquence des toxidermies augmente. Cette constatation est expliquée par l'augmentation de la consommation des médicaments chez les enfants durant les premières années de vie, vu la fréquence des pathologies infantiles à cet âge en comparaison avec les enfants d'un âge plus élevé.

Par ailleurs d'autres études ont rapporté des résultats qui ne rejoignent pas les notre, notamment une étude au Canada, qui a rapporté que la tranche d'âge la plus retrouvée était celle des enfants entre 2 et 12 ans [11]. En Inde, celle des enfants de plus de 10 ans [8]. En Turquie l'âge moyen était de 1,99 ans [10], et au Bénin la moyenne d'âge était de 5,4 ans [9].

Tableau 5 : Répartition des cas selon l'âge, dans différentes études.

Notre étude	Tunisie [7]	Canada [11]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [10]
Age moyen était de 6,25 ans.	Age moyen était de 6,5.	Tranche d'âge la plus retrouvée	Tranche d'âge la plus retrouvée	Age moyen était de 5,4 ans.	Age moyen était de 1,99 ans.
Tranche d'âge la plus retrouvée était celle des enfants de moins de 5 ans.	Tranche d'âge la plus retrouvée était celle des enfants de moins de 6 ans.	était celle des enfants entre 2 et 12 ans.	était celle des enfants de plus de 10 ans.		

C. Sexe

M. RYBOJAD et al [13] ont rapporté une prédominance masculine : sexe ratio H/F : 2/1, au moment où Thong BY et al [14] ont trouvé une prédominance féminine, de même Demoly P et al [15] ont dit que la plupart des études démontrent que les filles sont plus souvent atteintes que les garçons. Chez nos malades les toxidermies ont touché les garçons plus que les filles avec un sexe ratio H/F de 1,4 et ceci rejoint les résultats de M. RYBOJAD et al [13].

Tableau 6 : Répartition des cas selon le sexe, dans différentes études.

Notre étude	Tunisie [7]	Canada [11]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [10]
Sexe ratio H/F = 1,4	Sexe ratio H/F = 1,19	Sexe ratio H/F = 0,87	Sexe ratio H/F = 4,5	Sexe ratio H/F = 0,94	Sexe ratio H/F = 1,34

D. Médicaments incriminés

Les principaux médicaments inducteurs de toxidermies chez l'enfant sont représentés par [2] :

- Les médicaments *Anti-infectieux*, qui sont les premiers en cause chez l'enfant :

- Les bêtalactamines étant les plus fréquemment accusées (50-75 %),
- Les sulfamides (25-30 % des cas),
- Les autres anti-infectieux sont suspectés dans 10-20 % des cas.

- Les *Anticonvulsivants* gardent une place importante qui pourrait être réduite en évitant les prescriptions "masquées" de phénobarbital encore présent dans certains antitussifs.

- Les *Antalgiques, Antipyrétiques et AINS* ont une faible prévalence.

Tous les médicaments peuvent être en cause de toxidermie, mais les antibiotiques sont les plus responsables de ces accidents selon plusieurs études : C. Ponvert et al [6], Jennifer Le et al [16] et Heinzerling LM et al [17]. Notre étude montre également que les anti-infectieux étaient les plus incriminés, ils sont responsables de 5 cas de toxidermie (soit 42%) surtout les bêta-lactamines, suivis par des AINS (ibuprofène) responsables de 3 cas (soit 25%), et en troisième rang on trouve : les immunosuppresseurs, l'association antalgique-AINS, l'association antalgique-antibiotique et l'association AINS-antibiotique, responsables respectivement de 1 cas chacune (soit 8%).

Selon Demoly P et al [15] et VAUDEL.P et al [18] les toxidermies graves sont plus fréquentes en cas de polythérapie. Dans notre étude, pour les 3 cas de toxidermies graves, 2 cas de Syndrome de Lyell étaient secondaires à la prise d'un seul médicament (Thiobactin, Ibuprofène). Le cas d'ulcération ano-sacrée était secondaire à l'association de deux médicaments (amoxicilline + ibuprofène), ce qui concorde avec les données de Demoly P et al [15] et VAUDEL.P et al [18].

Tableau 7 : Les médicaments responsables de toxidermies chez l'enfant selon différentes études

Rang	Notre étude	Tunisie [7]	Canada [11]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [10]
1	Antibiotiques	Antibiotiques	Antibiotiques	AINS	Antibiotiques	Antibiotiques
2	AINS	AINS	Anti-comitiaux	Antibiotiques	Antalgiques	Antalgique-AINS
3	Immunosuppresseurs Antalgique-AINS Antibiotique-antalgique Antibiotique-AINS	Anti-comitiaux	-----	Anti-comitiaux	Vaccins	Anti-comitiaux
4	-----	Antalgiques	-----	-----	AINS	Vaccins

E. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risques de toxidermie ont été évoqués :

1. Infections virales [3] :

La discussion sur le rôle des virus dans certaines éruptions cutanées suite à la prise médicamenteuse est ancienne : l'éruption cutanée survenant après prise d'amoxicilline au cours d'une mononucléose infectieuse est une donnée classique dont le mécanisme reste toujours incompris. Après guérison de la mononucléose le risque d'éruption aux aminopénicillines redevient le même que dans la population générale.

● L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Les patients infectés par le VIH présentent une incidence plus élevée de toxidermies médicamenteuses.

En effet, Coopman et al ont constaté que 43% des 684 patients VIH inclus dans leur étude présentaient une éruption cutanée à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim (Bactrim®) et les résultats étaient du même ordre avec les aminopénicillines alors que l'incidence dans la population générale était 10 fois moins importante.

Par ailleurs, d'autres études ont démontré que le taux d'accidents cutanés chez des patients VIH+ traités par des sulfamides pour une pneumopathie à *Pneumocystis carinii*, était beaucoup plus élevé que chez des sujets traités par les mêmes médicaments, aux mêmes doses et pour la même indication après un immunodéficit thérapeutique (transplantation...)

L'infection VIH favorise donc les réactions cutanées médicamenteuses indépendamment de l'immunodéficit qu'elle induit. Ce risque de toxidermie semble être multiplié par 4 à 30 selon les médicaments employés, au cours de l'infection VIH.

Initialement démontré chez l'adulte, ce risque est également présent chez l'enfant infecté par le VIH. Sulfamides antibactériens, anticomitiaux, antituberculeux et nevirapine sont les principaux médicaments à risque élevé.

● Les autres infections virales :

Récemment, le rôle des infections virales, principalement du groupe herpès virus (Epstein-Barr virus, Human Herpes virus 6, cytomégalovirus) a pu être confirmé dans le développement d'une toxidermie grave, du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS.

Les réactivations virales au cours de ce syndrome ne semblent pas être contingentes, mais participent directement aux manifestations clinico-biologiques de ce syndrome.

2. Effets de la durée du traitement [3]

La plupart des toxidermies surviennent assez précocement après la mise en route d'un traitement pour la première fois.

Les éruptions érythémateuses débutent habituellement en moins de deux semaines (classique érythème du 9ème jour).

Les délais caractéristiques sont plus courts pour l'urticaire et l'angioedème (de quelques minutes à quelques heures).

Le syndrome d'hypersensibilité débute de façon caractéristique plus longtemps après le début du traitement (deux à six semaines).

Une éruption peut parfois apparaître après l'arrêt du médicament, surtout pour des médicaments à demi-vie longue, ce qui reste globalement compatible avec la notion classique que le médicament doit être présent dans l'organisme pour induire la réaction, et qu'après l'arrêt du traitement ce médicament persiste pendant environ cinq fois sa demi-vie d'élimination plasmatique.

3. Facteurs génétiques [3]

La mise en évidence d'un polymorphisme génétique a permis de comprendre les variations individuelles dans la façon de métaboliser et d'éliminer les médicaments. Il existe aujourd'hui de nombreuses situations cliniques où ce polymorphisme explique des différences dans l'efficacité ou les effets secondaires des médicaments.

La littérature contemporaine a surtout insisté sur le rôle favorisant d'un phénotype de dégradation lente du médicament (exemple acétylation lente pour les réactions aux sulfamides).

Les progrès de la biologie moléculaire a permis une analyse directe des gènes des enzymes concernées par PCR sur l'ADN extrait de cellules du sang. En outre, le décryptage du génome humain a permis de mieux maîtriser l'abondance de la diversité génétique.

- *Arguments cliniques en faveur des facteurs génétiques*

Quelques observations familiales ont été rapportées, pour le syndrome de Stevens-Johnson et pour le syndrome d'hypersensibilité.

Il semble en outre établi que l'incidence du syndrome d'hypersensibilité est plus forte chez les sujets à peau noire (africains, antillais, afro-américains).

À l'inverse ces mêmes patients à peau noire ont un risque diminué de réactions aux sulfamides au cours de l'infection VIH.

Les observations familiales et la variation du risque avec l'ethnie suggèrent l'intervention de facteurs génétiques dans l'apparition de toxidermies médicamenteuses.

● Rôle du phénotype de dégradation lente du médicament

L'exemple le plus connu est celui des *réactions aux sulfamides*

Les acétyleurs lents des sulfamides auraient une augmentation relative du métabolisme oxydatif de ces sulfamides par le cytochrome P 450 2C9, avec une production accrue d'hydroxylamine et de dérivé nitroso.

Ces dérivés, fortement réactifs, sont capables d'induire une toxicité et de se comporter comme des haptènes induisant une réponse immune.

Les malades souffrant de réaction d'hypersensibilité auraient en outre une anomalie de la détoxification de ces métabolites réactifs par un déficit (acquis) en glutathion associé ou non à un dysfonctionnement (génétique ou acquis) de la glutathion transférase.

Metabolisme du sulfamethoxazole

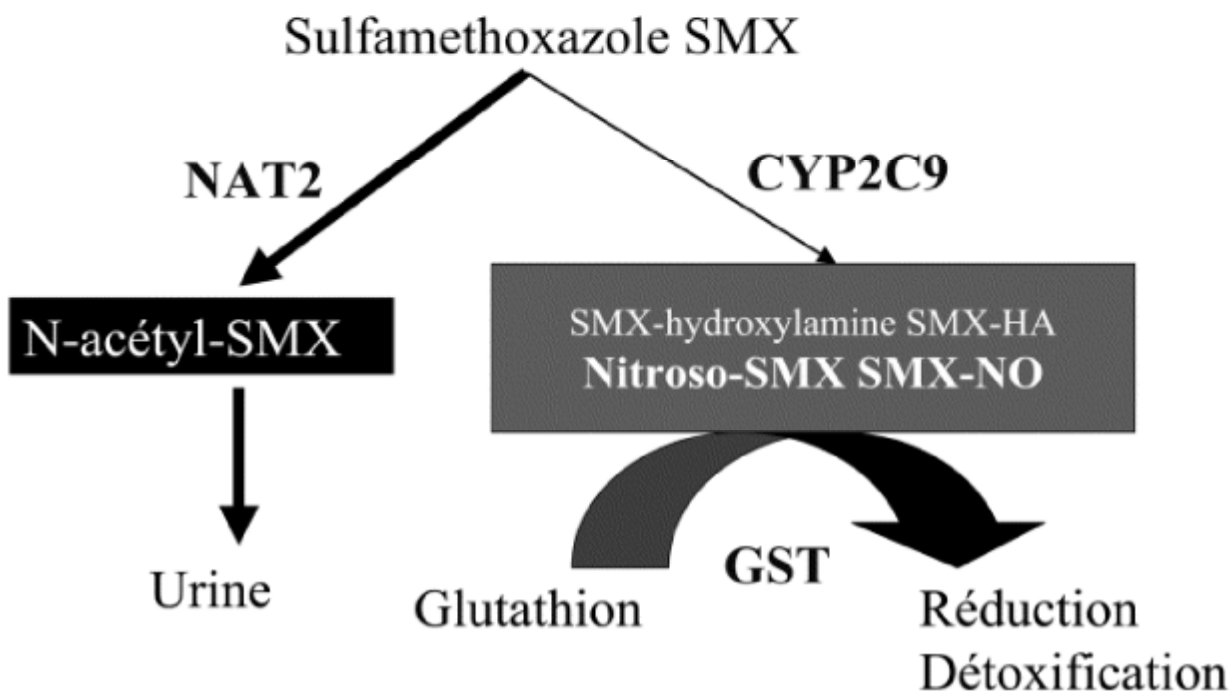


Figure 27 : Métabolisme schématique du sulfaméthoxazole [3].

Production accrue de Métabolites Réactifs

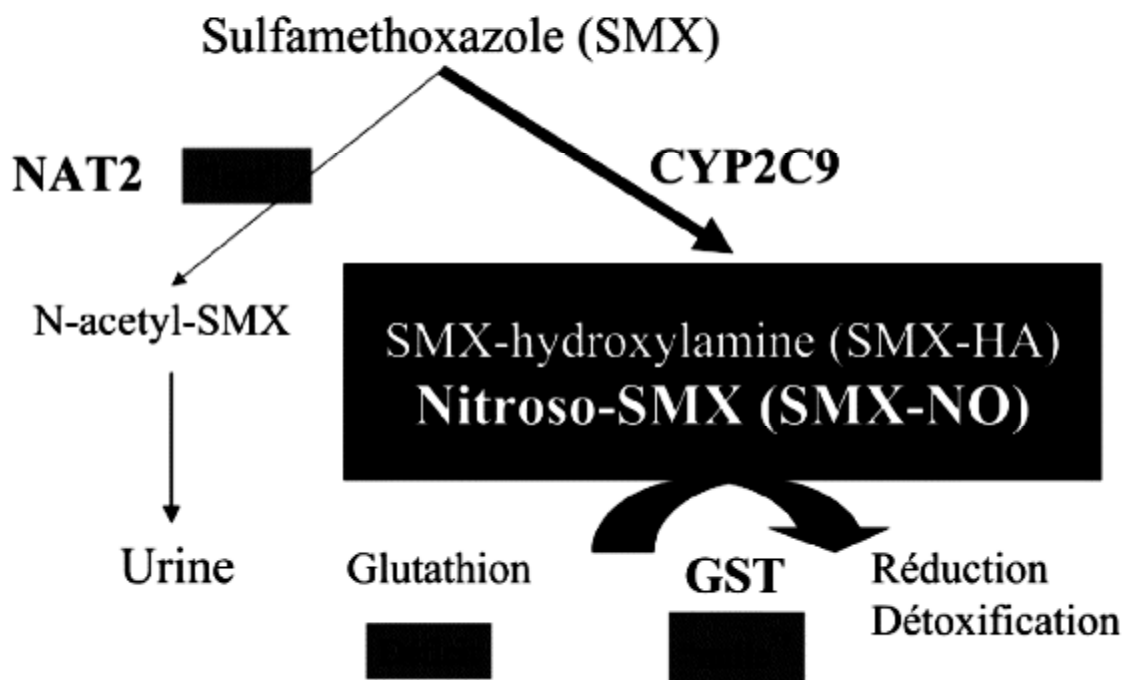


Figure 28 : Situations conduisant à une production accrue de métabolites oxydés réactifs du sulfaméthoxazole [3].

- Autres polymorphismes concernant le métabolisme des médicaments

Les gènes qui codent pour les protéines porteuses des médicaments, les récepteurs à ces médicaments et la chaîne des enzymes de transduction des signaux à partir de ces récepteurs peuvent modifier l'efficacité des médicaments.

- Gènes contrôlant la réponse immune

Il a été établi pour plusieurs médicaments (bêtalactamines, sulfaméthoxazole, phénobarbital, carbamazépine) que la réponse immunitaire était initiée par une liaison entre médicament et molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Il semble que cette liaison puisse se faire avec plusieurs molécules (de classe II pour la stimulation de lymphocytes CD4).

Il est donc possible que le génotype du CMH gouverne la possibilité ou l'impossibilité de développer une réponse immunitaire à un médicament.

En revanche, de nombreux gènes, en particulier ceux qui contrôlent la production des cytokines sont capables de moduler l'intensité de cette réponse.

Depuis une vingtaine d'années de nombreuses études ont suggéré l'existence d'associations entre réactions cutanées aux médicaments et phénotype du CMH.

Parmi les réactions, ce fut le cas de l'anaphylaxie, la pustulose exanthématique et les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell.

Deux équipes différentes ont comparé les gènes du CMH chez des malades VIH+ ayant souffert d'hypersensibilité à l'Abacavir et chez des malades l'ayant parfaitement toléré (témoins).

Les deux équipes ont objectivé une association très forte avec un antigène de classe I : HLA-B57, retrouvé respectivement dans 46 et 78 % des cas contre 4 et 2 % des témoins.

L'une des études montrait que l'association concernait en fait tout un haplotype du CMH (HLA-B57, HLA-DR7, HLA-DQ3), suggérant que le locus gouvernant l'hypersensibilité à l'Abacavir se situait dans une région du chromosome 6 située entre un gène de la fraction C4 du complément et HLA-C.

Dans cette même région du CMH se situe le gène promoteur du TNF alpha. Ce gène avait été préalablement incriminé dans des réactions à la carbamazépine. L'association ici encore impliquait l'ensemble de la région, le lien étant retrouvé avec l'haplotype TNF2-DR3-DQ2.

Ces publications relancent donc l'intérêt pour les études d'association entre HLA et toxidermies médicamenteuses.

Les principaux facteurs de risque des toxidermies étaient l'immunodépression (le HIV, traitements immunosuppresseurs, néoplasies), les pathologies auto-immunes, certains génotypes du système HLA pour les toxidermies bulleuses et le syndrome d'hypersensibilité, selon Lebrun-Vignes et al [19].

Delaporte et al [18] ont ajouté à ces facteurs la « polymédication » (« effet cocktail »), les infections virales aiguës ou chroniques concomitantes (EBV, CMV, HIV++) et la chimiothérapie qui rentre dans le cadre de l'immunodépression.

L'épilepsie était la principale association pathologique avec les toxidermies médicamenteuses graves selon Mrini et al [20].

L'atopie et l'antécédent personnel de toxidermie sembleraient jouer un rôle favorisant dans les toxidermies selon Castro-Pastrana et al [11]. Par contre pour M. RYBOJAD et al [13] et Demoly P et al [15] l'atopie ne semblerait pas jouer un rôle dans les toxidermies.

Le rôle de l'infection virale est au premier plan chez l'enfant (EBV, CMV, HHV6, HIV) selon M. RYBOJAD et al [13], de même Demoly P et al [15] ont retrouvé que l'infection par le HIV favorise les réactions médicamenteuses indépendamment de l'immunodéficit qu'elle induit.

Le principal facteur de risque discuté actuellement est d'ordre génétique, avec implication de certains génotypes du système HLA dans les toxidermies bulleuses et le syndrome d'hypersensibilité selon Phillips EJ et al [21], de même ROUJEAU J.C et al [22] ont rapporté quelques observations familiales, pour le syndrome de Stevens-Johnson et pour le syndrome d'hypersensibilité.

Dans notre échantillon, le principal facteur de risque était l'antécédent de toxidermie retrouvé chez 4 enfants, ce qui rejoint les résultats de Castro-Pastrana et al [11]. D'autres facteurs de risque étaient retrouvés au sein de notre série, notamment le terrain d'atopie chez 1 enfant, ce qui rejoint les résultats de Castro-Pastrana et al [11], sans oublier l'immunodépression (enfant suivi pour ostéosarcome sous méthotrexate) retrouvée chez un seul patient, ce qui concorde avec les résultats de Lebrun-Vignes et al [19]. Par contre dans notre série, aucun patient n'a présenté un antécédent d'infections virales, ni d'antécédents familiaux de toxidermie.

Tableau 8 : Facteurs de risque des toxidermies chez l'enfant selon différentes études

Rang	Notre étude	Canada [11]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [10]
1	Antécédents de toxidermie	Infections virales	Antécédents de toxidermie	Atopie	Antécédents de toxidermies
2	Immunodépression Atopie	Atopie	Atopie	HIV	Epilepsie
3	-----	Asthme	Maladies auto-immunes	----- ----	----- -

II. Diagnostic de la toxidermie

A. Etude clinique

1. Diagnostic positif clinique [3]

Ø Interrogatoire

* *L'interrogatoire médicamenteux :*

- Doit être minutieux en énumérant toutes les pathologies ayant pu conduire à une prise médicamenteuse.

- Doit déterminer la totalité des médicaments pris par le patient ainsi que la date de la première et de la dernière prise, tout en précisant si le patient a déjà pris ce type de traitement auparavant.

- Doit également permettre de déterminer la nature des *médicaments imputables* afin d'interdire définitivement la reprise de ces médicaments ou de médicaments apparentés.

* *Antécédents de toxidermies :* en précisant la nature du médicament et le type de toxidermie.

* *Date de début des signes cutanés.*

Ø Examen clinique

* *Rechercher les signes de gravité :*

- signes de déshydratation
- atteinte muqueuse
- extension importante de l'éruption
- signe de Nikolsky
- bulles
- adénopathies
- fièvre.

* *Déterminer le type de toxidermie* (cf. chapitre : les formes cliniques de toxidermie).

2. Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption

Le délai d'apparition de ces toxidermies après la prise médicamenteuse était retardé (> 48 heures) pour les 12 cas - avec un délai moyen variable selon chaque tableau clinique. En aucun cas le délai d'apparition était immédiat (< 2 heures). Ce qui concorde avec les résultats de Jean-Marie et al [23].

3. Lésions élémentaires dermatologiques [24,25]

● ERYTHEME : une rougeur localisée ou diffuse de la peau, s'effaçant à la vitropression

- Mécanisme : dilatation des vaisseaux dermiques.

-3types : érythème généralisé, érythrodermie, érythème localisé.

*Erythème généralisé = Exanthème : 2 types (scarlatiniforme - morbilliforme) :

- scarlatiniforme : érythème rouge vif, en grands placards continus sans intervalles de peau saine (Exemple : scarlatine, rubéole, toxidermie).

- morbilliforme : érythème rouge étendu fait d'éléments de petite taille (≤ 1 cm de diamètre) avec intervalles de peau saine (Exemple : rougeole).

*Erythrodermie : érythème généralisé qui touche plus de 90% de la surface cutanée. (Exemple : psoriasis, eczéma, dermatite atopique, toxidermie, lymphome cutané)

*Erythème localisé : (Exemples : eczéma de contact, lupus érythémateux, photosensibilisation, dermatomyosite, érythème pigmenté fixe)



Figure 29 : Exanthème de type scarlatiniforme [25]



Figure 30 : Exanthème de type morbilliforme [25]

● **MACULE** : modification circonscrite de la peau sans modification de son relief, diamètre de quelques mm à 2-3 cm.

on parle de plaque si macule de grande taille, couleur variable

4 types : érythème, macule vasculaire, macule purpurique, dyschromie.



Figure 31 : Macule [25]

● **PAPULE** : lésion circonscrite en relief de la peau, diamètre de quelques mm à 2-3 cm, couleur variable.

- une papule peut être érythémateuse, érythémato- squameuse, purpurique, ou pigmentée.

-la plaque peut résulter de la confluence de petites papules



Figure 32 : Papule [25]

● **PURPURA** : érythème qui ne disparaît pas à la vitropression.

- Mécanisme : extravasation de globules rouges :

+ maculeux : fragilité capillaire ou anomalie de l'hémostase

+ papuleux : vascularite



Figure 33 : Purpura [25]

● HYPER / HYPOPYGMENTATION : variation du pigment mélanique.



Figure 34 : Pigmentation [25]

● ULCERATION : perte de substance intéressant le derme profond laissant une cicatrice lors de la réparation tissulaire.

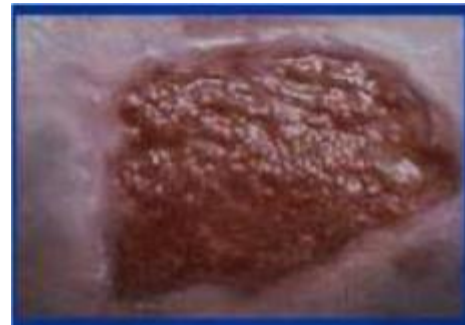


Figure 35 : Ulcération [25]

● VESICULE (< 3 mm) / BULLE (> 3 mm) : collection liquidienne superficielle intra épidermique ou sous-épidermique.

Signe de Nikolski : apparition d'un décollement épidermique par frottement en zone saine.



Figure 36 : Vésicule [25]

- NODULE : élevation palpable (sous-cutanée), assez bien délimitée et de taille variable.



Figure 37 : Nodule [25]

- SQUAMES : traduisent une augmentation de l'épaisseur de la couche cornée (histologie : hyperkératose)



Figure 38 : Squames [25]

- EROSION : perte de substance plus superficielle intéressant l'épiderme ou le derme superficiel, guérison sans cicatrice.

4. Formes cliniques de la toxidermie

a. Les formes bénignes

Ø Exanthème maculo-papuleux [3]

C'est la toxidermie la plus fréquente chez l'enfant.

- * Médicaments les plus fréquemment en cause : les amino-pénicilline, les sulfamides, les pyrazolés et les anticonvulsivants surtout le Tégrétol.
- * Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : 4- 14 jours. On parle « d'érythème du 9ème jour ».
- * Début : sur le tronc ou les racines des membres, pouvant s'étendre progressivement en quelques jours.
- * Clinique :
 - Aspect polymorphe : macules isolées (morbilliformes) à certains endroits, confluant ailleurs en nappes scarlatiniformes, papules ou plaques oedémateuses avec parfois une disposition arciforme, parfois purpura pétéchiial (jambes).
 - Prurit est fréquent, parfois sévère.
 - Fièvre modérée.
 - Absence d'énanthème.
- * Examens complémentaires :
 - Parfois une hyperéosinophilie à l'hémogramme.
 - *La biopsie cutanée* : montre une image histologique non spécifique :
 - ü Discret infiltrat lymphocytaire du derme superficiel autour des capillaires et à la jonction du derme et de l'épiderme.
 - ü Présence dans l'épiderme de rares kératinocytes nécrotiques.



Figure 39 : Exanthème maculopapuleux dû à l'amoxicilline [49]

Ø Urticaire médicamenteuse [3]

Au deuxième rang des toxidermies de l'enfant, l'urticaire aiguë d'origine médicamenteuse ne présente aucune particularité clinique qui aide à la différencier des autres causes d'urticaire.

* Médicaments les plus fréquemment en cause : les pénicillines + + + , l'aspirine et les curarisants.

* Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : quelques minutes à quelques heures ou le 7ème jour.

* Clinique :

- Se caractérise par des papules pouvant confluer en plaques à contour Géographique. Ces papules érythémateuses, œdémateuses sont disséminées sur le tégument et ont un aspect ortié.

- Ces lésions sont mobiles et fugaces accompagnées d'un prurit.

- Risque de formes grave : angioedème (œdème de Quincke) et choc anaphylactique avec collapsus cardiorespiratoire et bronchospasme pouvant engagé le pronostic vital.

- Des signes généraux, fièvre, arthralgies, troubles digestifs ou neurologiques peuvent accompagner urticaire et angioedème.

* Examens complémentaires :

- Eosinophilie sanguine souvent associée.

- *L'examen histologique n'a pas d'intérêt* : s'il est pratiqué, il montre un œdème du derme et parfois autour des capillaires un discret infiltrat lymphocytaire et plus tardivement éosinophile.



Figure 40 : Urticaire médicamenteuse chez l'enfant [3]

Ø Erythème pigmenté fixe [3]

Il est défini comme étant une éruption récurrente laissant une pigmentation résiduelle. C'est la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse.

* Médicaments les plus fréquemment en cause : les sulfamides+++ (Triméthoprim-sulfaméthoxazole), les analgésiques notamment le paracétamol et l'aspirine, et les cyclines.

* Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : 2 à 48 heures.

* Début : brutale, par un prurit ou des brûlures localisées.

* Clinique :

- Quelques plaques (1 à 10) ovalaires de quelques centimètres de diamètre, érythémato-violacées ou brunes, œdémateuses, parfois vésiculeuses ou bulleuses.

- Les muqueuses (en particulier génitales) peuvent être touchées isolément touchés mais l'atteinte muqueuse est rarement multifocale.

- Il y a peu ou pas de signe systémique.

- Les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant des plages pigmentées brunes ou ardoisées.

- En cas de réintroduction du médicament inducteur, les lésions récidivent au mêmes sites (fixe).

* Examens complémentaires :

- *L'histologie :*

ü Montre à la phase aiguë une vacuolisation des cellules basales, avec parfois une nécrose kératinocytaire ;

ü Une bulle sous-épidermique peut se produire avec un oedème dermique et infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire et vasodilatation.



Figure 41 : Erythème pigmenté fixe [3]

Ø Photodermatoses [3]

L'anamnèse (survenue des lésions dans les heures suivant une exposition solaire associée à une prise médicamenteuse) et la localisation des lésions aux niveau des zones découvertes font évoquer facilement l'hypothèse de photosensibilité. On distingue deux variantes de photosensibilisation médicamenteuse :

1- Les phototoxicités

Elles dépendent uniquement de la dose du médicament et de l'importance de l'exposition solaire ; il n'y a pas de prédisposition connue.

- * Médicaments les plus fréquemment en cause : les tétracyclines + + + , les AINS, les phénothiazidines et les sulfamides.
- * Délai d'apparition : débute quelques heures après une exposition solaire.
- * Clinique : La présentation clinique habituelle est celle d'un « super coup de soleil ». On observe parfois des bulles tendues au niveau des mains ou des jambes ou encore un décollement distal douloureux de la tablette des ongles (onycholyse).

2- Les photoallergies

Elles surviennent uniquement chez des sujets prédisposés et préalablement sensibilisés.

- * Médicaments les plus fréquemment en cause : sulfamides et diurétiques thiazidiques.
- * Délai d'apparition : 5 à 21 jours.
- * Clinique : Lésions d'eczéma débutant au niveau des zones découvertes mais pouvant s'étendre aux zones couvertes. Exceptionnellement ces réactions photoallergiques peuvent persister malgré l'arrêt du médicament inducteur (on parle de photosensibilité persistante).

Ø Pseudo-maladie sérique [3]

On rapporte sous cette dénomination un tableau associant fièvre, arthralgies, adénopathies et éruption cutanée. A la différence de la maladie sérique faisant suite à l'administration de protéines étrangères, il n'y a pas de consommation du complément et l'atteinte rénale est rare.

* Médicaments les plus fréquemment en cause : céfaclor +++ (Alfatil®), aminopénicillines et les sulfamides.

* Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : 8 à 12 jours.

* Clinique :

- L'éruption est un érythème maculo-papuleux morbilliforme du tronc, des plis, s'associant parfois à une atteinte palmoplantaire caractéristique : un érythème de type serpigneux et discrètement purpurique du bord des paumes ou des plantes.

- Une urticaire est parfois associée.

* Examens complémentaires : Protéinurie de 24 H à la recherche d'une éventuelle atteinte rénale.



Figure 42 : Pseudo-maladie sérique [3]

b. Les formes graves

Ø Syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) [3]

Ce sont les formes les plus graves des toxidermies médicamenteuses. Elles surviennent plus fréquemment chez les enfants immunodéprimés, particulièrement ceux infectés par le VIH.

Histologiquement et cliniquement, il existe un continuum entre SSJ et syndrome de Lyell qui ne sont actuellement distingués que par la surface d'épiderme nécrosé qui représente un facteur majeur de gravité :

- ü < 10 % du revêtement cutané = SSJ,
- ü 30 % = syndrome de Lyell,
- ü Entre 10 et 30 % = transition SSJ-Sd de Lyell.

Ces chiffres sont ceux de grandes séries de cas, tout âge confondu car chez l'enfant le pronostic est bien meilleur avec une mortalité de l'ordre de 5 % pour tous les cas où les décollements épidermiques dépassent 10 % de la surface corporelle.

* Médicaments les plus fréquemment en cause : les sulfamides, les anticomitiaux (phénobarbital+++), la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, lamotrigine et parmi les AINS les pyrazolés et les oxicams. La névirapine, qui est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine, est responsable d'un nombre particulièrement important de syndromes de Lyell chez l'enfant atteint du VIH.

* Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : entre 7 et 21 jours.

* Prodromes : fièvre, brûlures oculaires, pharyngite.

* Clinique :

- L'atteinte cutanée initiale est douloureuse, prédomine au niveau du tronc (thorax++) et à la racine des membres.

-Il s'agit le plus souvent de macules cutanées prenant parfois un aspect de cocardes atypiques, associées à des lésions érythémateuses ou purpuriques souvent confluentes.

-Les lésions s'étendent en 2 à 3 jours, parfois en quelques heures. Elles confluent et donnent un aspect en linge mouillé. Des *bulles* flasques y sont habituelles, ainsi que des zones de décollement épidermique aux points de pression.

- Le frottement d'une de ces zones met à nu le derme réalisant le signe de Nikolsky. L'intégralité de l'épiderme peut être atteint à l'exception du cuir chevelu.

- Il y a presque toujours *une atteinte muqueuse* sévère : conjonctivite, kératite, ulcérations des muqueuses buccales(stomatite), nasales et génitales (balanite et vulvite).

- Les signes systémiques :

ü La fièvre est constante, l'état général est altéré avec des signes de déshydratation.

ü Des atteintes viscérales sont parfois associées :

- Nécrose de l'épithélium bronchique (polypnée avec hypersécrétion bronchique) : pronostic péjoratif ;

- Atteinte digestive, hépatique ou rénale (par défaillance multiviscérale due au sepsis).

▼ En pratique :

- *Au cours du SSJ* : bulles et vésicules disséminées restent distinctes et de petite taille, les zones de décollement par confluence sont limitées.

- *Au cours du Lyell* : de vastes lambeaux d'épiderme sont décollés mettant à nu le derme suintant rouge vif, ou « décollables » restant en place avec un aspect de "linge fripé".

* Examens complémentaires :

- *Les examens biologiques* montrent une leucopénie, une anémie, une élévation de multiples enzymes, parfois des troubles hydroélectrolytiques résultant des déperditions cutanées.

- *La gazométrie* montre une hypoxémie et une alcalose respiratoire en cas d'atteinte pulmonaire.

- *L'histologie* :

* Dans les stades bulleux, l'image histopathologique est caractérisée par une nécrose totale de l'épiderme avec décollement au niveau de la membrane basale. La sévérité de la destruction épithéliale contraste avec la discrétion de l'infiltrat inflammatoire dermique lympho-monocytaire.

* A un stade plus précoce, des foyers isolés de kératinocytes nécrotiques associés à une exocytose lymphocytaire limitée et à une vacuolisation des couches basales de l'épiderme, sont souvent retrouvés.

* Par ailleurs, l'immunofluorescence directe est négative.



Figure 43 : Syndrome de Stevens Johnson : atteinte de la muqueuse buccale [3]



Figure 44 : Syndrome de Stevens Johnson : Aspect de lésions en pseudococcardes [3]



Figure 45 : Syndrome de Lyell : exanthème étendu, décollement et atteinte de la muqueuse buccale [3]



Figure 46 : Le syndrome de Lyell : Décollement cutané. [3]

Ø Pustulose exanthématique aiguë généralisée [3]

Elle est caractérisée par l'installation aiguë d'une éruption de plusieurs centaines de pustules non folliculaires, stériles, sur fond érythrodermique et œdémateux, associée à une fièvre élevée.

* Médicaments les plus fréquemment en cause : essentiellement les aminopénicillines et les macrolides plus rarement les anticonvulsivants et le paracétamol.

* Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption :

- Pour des médicaments d'usage fréquent, le délai d'apparition est très bref (< 48 h) et correspond vraisemblablement à une réintroduction.

- Dans d'autres cas, le délai est de 7 à 15 j.

* Clinique :

- Il s'agit de la survenue brutale de très nombreuses pustules de moins de 5 mm de diamètre, non folliculaires, stériles, développées sur des placards érythémateux étendus, œdémateux, prédominant sur le visage et/ou les plis.

- Un purpura, des cocardes atypiques et des lésions muqueuses peuvent être associés aidant à différencier la pustulose exanthématique aiguë généralisée du psoriasis pustuleux.

- La coalescence de pustules peut parfois entraîner des décollements épidermiques superficiels.

- Signes généraux : fièvre et altération de l'état général.

* Examens complémentaires :

- *NFS* : hyperleucocytose à PNN.

- *Biopsie cutanée* : elle objective des pustules intra épidermiques et/ou sous-cornées infiltrées de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles avec parfois une nécrose focale des kératinocytes, un œdème du derme papillaire et de façon inconstante une vascularite et/ou un infiltrat périvasculaire comportant des éosinophiles.

- *Prélèvement bactériologique de la pustule* : stérile.



Figure 47 : Pustulose exanthématique aiguë généralisée [3]

Ø Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS [3]

Il s'agit d'une toxidermie sévère d'origine immunologique, qui a sa spécificité au sein des exanthèmes d'origine médicamenteuse. Ce syndrome est particulier par son caractère aigu, sa sévérité, ses atteintes viscérales et ses anomalies sanguines.

* Médicaments les plus fréquemment en cause : les anticonvulsivants, les sulfamides et exceptionnellement la minocycline chez l'adolescent.

* Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : 2 à 6 semaines.

* Clinique :

- Une éruption maculo-papuleuse étendue ou parfois une érythrodermie avec souvent un œdème du visage et du cou.

- Une polyadénopathie douloureuse, parfois une hépatosplénomégalie.

- Des signes généraux marqués : fièvre élevée, altération de l'état général.

- Des atteintes viscérales parfois grave :

ü Hépatite,

ü Néphropathie interstitielle par atteinte tubulaire,

ü Pneumopathie interstitielle,

ü Myocardite

* Examens complémentaires :

- NFS :

ü Une hyperéosinophilie souvent $> 1500 /\text{mm}^3$,

ü Une hyperlymphocytose avec parfois des atypies cellulaires,

ü Un syndrome mononucléosique.

- Ionogramme sanguin peut objectiver :

ü Une cytolyse hépatique,

ü Une insuffisance rénale aigue.

- L'histologie cutanée : montre un infiltrat lymphocytaire, parfois dense, voire épidermotrope avec des atypies cellulaires pouvant faire évoquer un diagnostic de " pseudo-lymphome ".

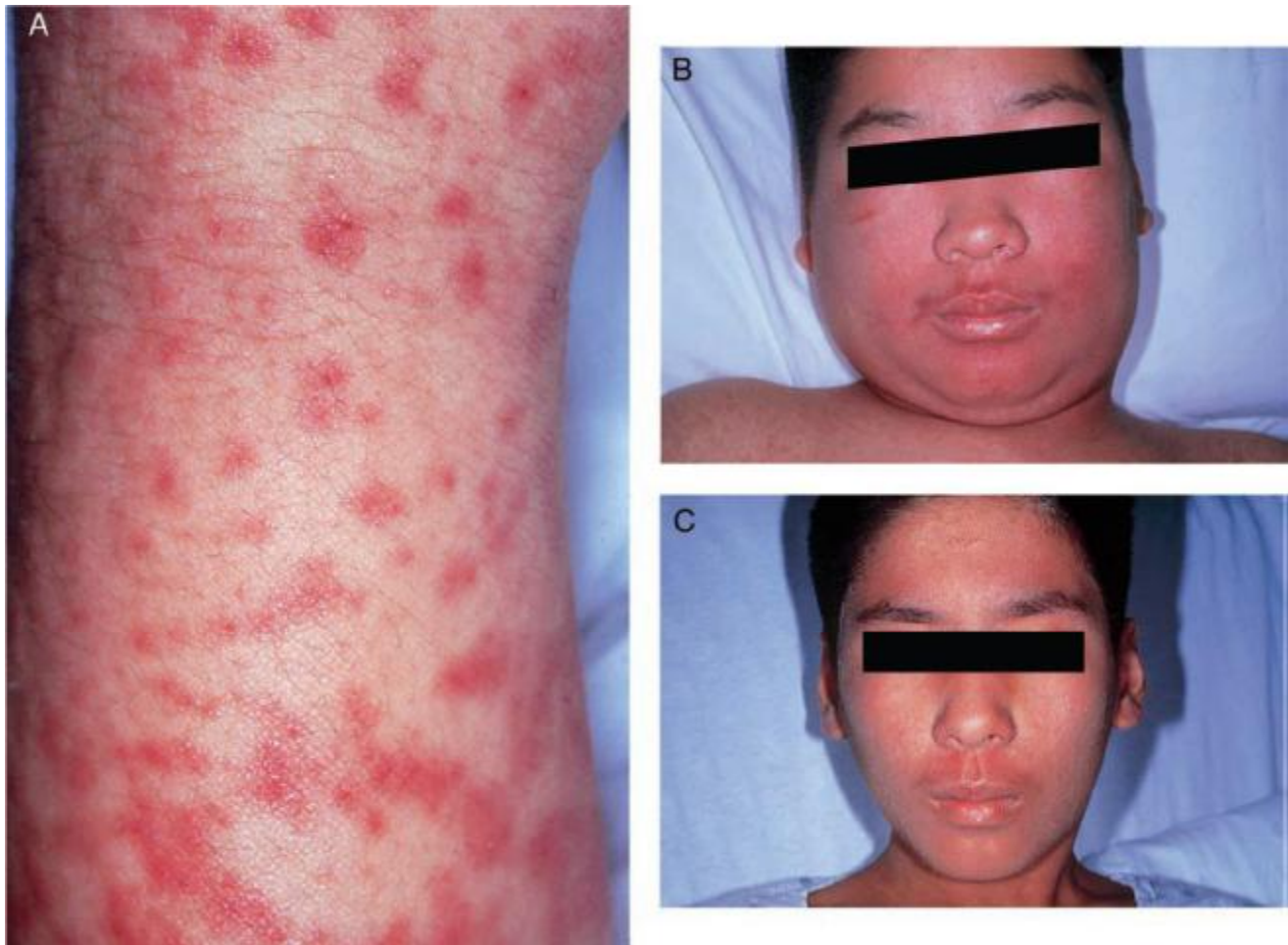


Figure 48: DRESS à la Carbamazépine [3]

A : Rach cutané maculo-papuleux

B : Œdème du visage

C : Evolution de l'œdème après traitement.

Ø Purpura vasculaire médicamenteux [3]

Du fait de sa rareté, l'origine médicamenteuse d'un purpura vasculaire reste un diagnostic d'élimination.

* Médicaments les plus fréquemment en cause : la cimétidine, le furosémide, les pénicillines et les sulfamides.

* Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : 7 à 21 jours (moins de 3 jours en cas de réintroduction).

* Clinique :

- Il s'agit de lésions purpuriques le plus souvent pétéchiales et infiltrées, elles sont palpables, sensibles, avec parfois des éléments urticariens, des ulcérations, des bulles hémorragiques ou des nécroses.

-Parfois elles sont accompagnées de signes de vascularite : arthralgies, douleurs abdominales, glomérulonéphrite, neuropathies périphériques.

-Rarement, il existe une atteinte viscérale (digestive, rénale, cardiaque, pulmonaire), qui fait la gravité potentielle de ces vascularites médicamenteuses.

* Examens complémentaires :

-*La biopsie cutanée* objective une vascularite leucocytoclasique : dépôts fibrinoïdes dans les capillaires et infiltrat péri-vasculaire par des polynucléaires à noyaux pycnotiques ou lymphocytaire.



Figure 49 : Purpura vasculaire médicamenteux [3]

c. Formes particulières

✚ Toxidermies rares [3]

Ø Les érythèmes noueux

Ils sont exceptionnellement médicamenteux ; on a pu incriminer le phénylbutazone et certains sulfamides.

Ø Les éruptions papuleuses lichénoides

Il s'agit d'éruptions à type de pityriasis rosé. On accuse essentiellement les anti-tuberculeux, le phénothiazine, la Griséfuline et les cyclines.

Ø Les érythrodermies

Les médicaments en cause sont : les AINS, les sulfamides et carbamazépine.

Ø Sclérose, Atrophie

L'infiltration de corticoïdes, l'injection d'insuline ou de vitamine K et la corticothérapie générale sont essentiellement incriminées.

Ø Toxidermies limitées aux ongles

- *Dyschromies* dues aux anti-mitotiques,
- *Onycholyses* dues aux tétracyclines chez l'adolescent.

Ø Atteinte des follicules pilo-sébacés

✓ L'acné : principalement due à la corticothérapie, aux tétracyclines et à la vitamine B12.

✓ L'alopécie médicamenteuse

Elle est principalement due aux antimétabolites : en cas de chimiothérapie, l'alopécie est constante mais transitoire.

Par ailleurs, il existe des alopécies secondaires aux anticoagulants et aux rétinoïdes ; elles sont rares, imprévisibles et disparaissent à l'arrêt du médicament.

✓ L'hypertrichose : due aux corticostéroïdes et à l'hydantoïne.

Ø Atteinte des muqueuses

▼ Hypertrophie gingivale : due à l'hydantoïne et à la cyclosporine.

▼ Pigmentation : due aux antipaludéens.

▼ Ulcérations : due aux drogues cytotoxiques.

✚ Autres causes [3]

Ø Toxidermies mimant une dermatose commune

Des éruptions à type d'érythème annulaire ou pityriasiforme ont été décrites.

Des eczémas endogènes ont également été rapportés. Les pseudolymphomes suggèrent cliniquement et histologiquement un lymphome cutané.

Les médicaments impliqués sont la phénytoïne, la carbamazépine, les IEC et les sulfamides.

Ø Déclenchement ou exacerbation d'une dermatose commune

Certaines dermatoses communes peuvent être exacerbées ou induites par un médicament. C'est le cas du *psoriasis et des porphyries*.

Toute atypie clinique ou évolutive doit faire évoquer l'éventualité d'une cause médicamenteuse.

Les médicaments incriminés sont : les barbituriques et la vitamine B12.

Ø Maladies auto-immunes induites par les médicaments

Certains médicaments peuvent induire un *pemphigus, un lupus érythémateux, une dermatomyosite ou encore une sclérodermie*.

Ces maladies auto-immunes surviennent après plusieurs mois voire des années de traitement.

Après arrêt du médicament en cause, la maladie peut guérir ou alors s'autonomiser.

Les médicaments en cause sont : l'isoniazide et plus rarement les antipaludéens de synthèse et les quinidiques et la D-pénicillamine pour la pemphigus.

Pour Castro-Pastrana et al [11] les éruptions érythémateuses (exanthème maculo-papuleux) sont les plus fréquentes des toxidermies chez l'enfant ; elles représentent à elles seules 30 à 40 % des notifications, suivies de l'urticaire qui est retrouvé dans environ 20 % des cas. Les réactions de photosensibilités sont rarement rapportées (moins de 3 % des notifications). Les formes sévères incluant angioedème, anaphylaxie, vascularite (souvent chez l'enfant sous forme de "pseudo-maladie sérique"), syndrome d'hypersensibilité, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell représentent environ 10 % des cas.

Par contre, nos résultats avaient objectivé que la toxidermie la plus recensée dans notre échantillon était l'exanthème maculo-papuleux retrouvé chez 4 enfants (soit 33,3%). Suivi de l'urticaire retrouvé chez 2 enfants (soit 16,6 %). Et en queue de la liste nous retrouvons d'autres formes cliniques de toxidermies : érythème pigmenté fixe, lésion hyperpigmentaire et éruption érythémato-squameuse, retrouvées respectivement chez 1 enfant chacune (soit 8,3%). Pour les formes graves de toxidermie, le Syndrome de Lyell a été retrouvé chez 2 enfants (soit 16,6%), suivi d'ulcération ano-sacrée retrouvée chez 1 enfant (soit 8,3%).

Tableau 9 : Les formes cliniques de toxidermies chez l'enfant retrouvées dans différentes études :

Rang	Notre étude	Tunisie [7]	Canada [11]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [10]
1	Exanthème maculo-papuleux	Exanthème maculo-papuleux	Exanthème maculo-papuleux	Urticaire	Exanthème maculo-papuleux	Urticaire
2	Urticaire Syndrome de Lyell	Urticaire	Urticaire	Erythème pigmenté fixe	Urticaire	Exanthème maculo-papuleux
3	Erythème pigmenté fixe Eruption érythémato-squameuse Lésion hyperpigmentaire Ulcération ano-sacrée	Erythème pigmenté fixe	Syndrome de Stevens Johnson/ Syndrome de Lyell	Angioedème	Anaphylaxie	DRESS
4	-----	Syndrome de Lyell	-----	-----	-----	-----

5. Gravité

Le plus souvent les formes graves ont une sémiologie qui permet de les reconnaître d'emblée : angioedème, anaphylaxie, PEAG, purpura vasculaire, SSJ et syndrome de Lyell avec érosions muqueuses et bulles cutanées.

Cependant une toxidermie d'aspect initial bénin (éruption érythémateuse) peut progresser en quelques jours vers un tableau grave [26].

Diffusion de l'érythème, infiltration des lésions en particulier œdème du visage, fièvre élevée, polyadénopathies doivent faire craindre un « syndrome d'hypersensibilité » [26].

Douleurs cutanées ou muqueuses intenses, érosions muqueuses, apparition d'un signe de Nikolsky évoquent la progression vers un syndrome de Stevens-Johnson ou un Syndrome de Lyell.

L'apparition de l'un ou l'autre de ces marqueurs de gravité impose l'arrêt du médicament suspect et une hospitalisation [26].

L'utilisation ultérieure du médicament suspect et des médicaments apparentés sera formellement contre-indiquée.

Selon Jean-Marie et al [23] plus de 90 % des toxidermies sont bénignes. Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont très rares.

Par contre nos résultats avaient objectivé que les toxidermies bénignes représentées 75% de notre série (9 cas). Les formes graves étaient retrouvées chez 3 enfants (soit 25%).

Tableau 10 : Gravité des toxidermies chez l'enfant selon différentes études :

Notre étude	Tunisie [7]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [10]
Forme bénigne : 75%	Forme bénigne :96%	Forme bénigne :80%	Forme bénigne : 85%	Forme bénigne : 95%
Forme grave :25%	Forme grave :4%	Forme grave :20%	Forme grave :15%	Forme grave : 5%

B. Diagnostic différentiel [3]

1-L'exanthème maculopapuleux

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec *les éruptions des maladies infectieuses* virales (rougeole, scarlatine...) ou toxiques (staphylocoques, streptocoques).

Contage, syndrome infectieux, énanthème et monomorphisme de l'exanthème sont les principaux arguments en faveur d'une éruption d'origine infectieuse.

2-Urticaire et angio-œdème

Les diagnostics d'urticaire ou d'angio-œdème ne prêtent pas à confusion.

Il faut dans ce cas se garder d'attribuer trop facilement ce tableau à un médicament ; moins de 10 % des urticaires aiguës ont une cause médicamenteuse.

3-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le diagnostic différentiel se fait avec :

- *Les autres causes d'érythrodermies :*

- ü psoriasis,
- ü dermites de contact,
- ü lymphomes T épidermotropes

Ils sont écartés par l'anamnèse, l'histologie cutanée et la NFS.

- *Les syndromes hyperéosinophiliques primitifs ou secondaires :*

Ils ont habituellement un début moins aigu.

4- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell

- *Le syndrome de Stevens-Johnson doit être distingué de :*

* *L'érythème polymorphe majeur, caractérisé par :*

ü Des cocardes typiques à disposition acrale,

ü Une forte tendance à la récurrence (1/3 des cas),

ü Une origine souvent post-infectieuse, en particulier post-herpétique.

- *La nécrolyse épidermique toxique peut être confondue avec :*

* *L'épidermolyse staphylococcique, caractérisée par :*

ü Sa survenue chez le nourrisson,

ü L'absence d'érosions muqueuses,

ü Un décollement sous-corné à l'histologie.

* *La dermatose bulleuse auto-immune, caractérisée par :*

ü L'absence de nécrose de l'épiderme,

ü Un dépôt d'anticorps en immunofluorescence directe.

* *Les brûlures, caractérisées par :*

ü L'absence de lésions muqueuses,

ü Une nécrose épidermique de profondeur variable.

5- Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec *le psoriasis pustuleux* qui est caractérisé par :

ü Un début moins brutal,

ü Une évolution plus prolongée,

ü Des aspects différents à la biopsie cutanée.

6- Les photodermatoses

Les causes possibles de photosensibilités sont très nombreuses :

- *Les photosensibilités « endogènes » :*

ü Métaboliques (porphyries),

ü Lupus érythémateux,

ü Idiopathiques (« allergies solaires »).

- *Les photosensibilités de contact :* plantes, parfums, topiques médicamenteux.

L'absence d'antécédent de réaction de photosensibilité est un argument de poids pour une cause « exogène », médicamenteuse ou de contact.

7- Purpura vasculaire médicamenteux

Le diagnostic différentiel se pose avec les vascularites d'autres étiologies.

C. Etude paraclinique

1. Examens complémentaires [3]

* Les examens complémentaires sont réalisés en *cas de toxidermie sévère* :

- *L'histologie cutanée* à visée diagnostique ;

- *NFS* à la recherche d'une hyperéosinophilie, d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, d'une leucopénie ;

- Un *ionogramme sanguin* afin de rechercher des signes de déshydratation et de déterminer la fonction hépatique et rénale ;

- *Une radiographie du thorax.*

* Les tests cutanés et le test de provocation oral (cf. chapitre exploration dermato-allergologique des toxidermies)

2.Exploration dermato-allergologique des toxidermies

a. Les tests cutanés

Cet outil diagnostique est en voie de standardisation afin d'en augmenter la sensibilité et la spécificité et d'améliorer la valeur prédictive positive ou négative du résultat.

Le choix du type de tests cutanés utilisés est dicté par le mécanisme étiopathogénique suspecté à partir du tableau clinique [27].

Tableau 11 : Indications cliniques des tests cutanés dans le diagnostic des toxidermies médicamenteuses [28].

Patch tests en première intention et/ou intradermoréaction à lecture tardive	Prick tests ou intradermoréaction à lecture immédiate
<ul style="list-style-type: none"> - Pustulose exanthémique aiguë généralisée - Exanthème maculopapuleux - Erythème pigmentée fixe - Photodermatoses - Purpura vasculaire - Syndromes de Stevens-Johnson et Lyell 	<ul style="list-style-type: none"> -Anaphylaxie -Urticaire/angioedème

Les tests épicutanés : Les patch-tests [29,30,31]

ü Définition

Les patch-tests encore appelés tests épicutanés visent à reproduire « un eczéma expérimental » à l'endroit de la peau où l'allergène suspecté est appliqué.

Cette lésion cutanée est le résultat, dans la majorité des cas, d'une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire mais parfois une réaction d'hypersensibilité immédiate peut être à l'origine de ce phénomène.

ü Intérêt

Un des problèmes majeurs dans la prise en charge des enfants ayant développé une toxidermie est de déterminer le médicament responsable de l'éruption cutanée.

Chez ces enfants, la réalisation de tests épicutanés médicamenteux avec le ou les médicament(s) suspecté(s) semble être un moyen d'investigation étiologique, de réalisation aisée et avec moins de risques que d'autres tests cutanés (prick tests et injections intradermiques), mais dont la méthodologie reste à codifier pour établir leur spécificité et leur sensibilité dans l'exploration des toxidermies.

ü Optimisation des patch-tests

Il est nécessaire de respecter les précautions suivantes dans la réalisation et la pose des patch-tests de manière à obtenir des résultats satisfaisants :

- Il est conseillé que la pose de ces patchs survienne si possible, 6 semaines à 6 mois après la disparition de la toxidermie.

- Ces tests doivent être fabriqués avec des concentrations suffisantes en médicament de façon à ce que l'obtention de résultats positifs soit possible. Les médicaments à tester sont dilués à 30% dans la vaseline, l'eau ou l'alcool. Cependant, pour certaines molécules à tester comme l'aciclovir, la carbamazépine ou la pseudoéphédrine, cette concentration peut entraîner une récurrence de la toxidermie. Des dilutions plus faibles seront donc utilisées.

- Chaque dilution est préparée pour un seul patient et ne doit pas être conservée plus de 24H.

- Pour éviter la récurrence de toxidermies sévères comme : DRESS syndrome, SJS, NET, urticaire, angio-oedème, choc anaphylactique (...), les patch-tests devront être préparés en utilisant de faibles concentrations médicamenteuses (0.1 %). Si les tests restent négatifs à cette concentration, celle-ci pourra être augmentée (à 1 % puis à 10%).

- La lecture des tests épicutanés doit se faire au bon moment :

- * Pour les réactions d'hypersensibilité immédiate, essentiellement rencontrées avec les antibiotiques (β lactamines, gentamycine, néomycine) et plus récemment avec

le diclofénac, ou chez les enfants ayant développé un urticaire ou un choc anaphylactique, la lecture se fera dans les 20 min après la pose des tests.

* Pour les réactions d'hypersensibilité retardée, la lecture se fera à la 48ème et 96ème heures voire au 7ème jour si les patchs sont négatifs.

- Les patchs sont en général placés sur le dos du patient mais dans certains cas d'antécédents d'érythèmes pigmentés fixes, de NET ou de rashes maculo-papuleux , les patchs paraissent être plus sensibles s'ils sont posés sur la zone où a débuté la toxidermie ou sur celle où l'éruption était la plus importante.

ü Particularités des résultats

• Nature de la toxidermie

Les résultats des tests épicutanés dépendent du type clinique de toxidermie, en particulier ils semblent plus sensibles lorsque celle-ci relève initialement d'un mécanisme d'hypersensibilité cellulaire retardée comme dans les exanthèmes maculo-papuleux, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et les érythrodermies.

En revanche, ces tests paraissent de moindre intérêt pour l'exploration des SSJ, des NET et des urticaires.

• Nature du médicament imputable

Les résultats des patch-tests semblent aussi dépendre de la nature du médicament en cause dans la survenue de la toxidermie.

Ces tests épicutanés paraissent utiles pour déterminer l'implication de certaines molécules comme les β lactamines, en particulier l'amoxicilline et les céphalosporines, la carbamazépine, le tétrazépam, la pseudoéphédrine, les corticoïdes, le diltiazem, le cotrimoxazole, le paracétamol et de nombreuses autres molécules.

- Existence de faux négatifs et de faux positifs

Les tests épicutanés peuvent avoir des résultats faussement négatifs pour différentes raisons parmi lesquelles il faut retenir :

- *Les tests réalisés avec des médicaments qui ne pénètrent pas dans l'épiderme;

- *Une concentration choisie trop faible pour induire une réaction positive ;

- *L'excipient choisi pour diluer le médicament peut ne pas faciliter, voire empêcher la pénétration cutanée. Dans cette situation, il paraît nécessaire de refaire les tests avec le médicament dilué dans d'autres excipients ;

- *La molécule responsable de la toxidermie peut ne pas être le médicament sous sa forme native mais un de ses métabolites réactifs ;

- *Les lectures tardives ne sont pas réalisées à 96 heures, voire à une semaine.

Les patch-tests peuvent aussi être à l'origine de résultats faussement positifs lorsque le médicament est testé sous sa forme commercialisée.

La positivité du test peut être liée à la présence d'un excipient ou d'un conservateur particulier contenu dans la spécialité, auquel l'individu a été préalablement sensibilisé.



Figure 50 : Tests épicutanés positifs dans un exanthème maculo-papuleux dû au Tétrazépam [32]

ü -Evaluation des patch-tests

Très peu d'études portant sur de grandes séries d'enfants ayant présenté une toxidermie permettent d'évaluer la sensibilité et la spécificité de ces tests. La sensibilité de ces tests est considérée comme moyenne.

Romano et al [33] ainsi que Bruynzeel et al [34] ont obtenu des tests épicutanés positifs pour les β lactamines chez 17% à 35% des enfants suspects d'allergie à la pénicilline. Dans d'autres séries comportant des toxidermies avec différentes classes de médicaments, le pourcentage de positivité est de 31.5% et 39.7% .

Tableau 12 : Utilité du test épicutané selon le type de toxidermie [35]

Médicament	% de réactions positifs
Diltiazem	100 %
Carbamazépine	86 %
Corticostéroïdes	83 %
Amoxicilline/acide clavulanique	80 %
Tétrazépam	67 %
Bêtalactamines	33%

Tableau 13 : Utilité du test épicutané selon le médicament responsable [35]

Type de l'éruption	% de réactions positifs
<i>Utilité maximale</i>	
Érythrodermie/eczéma	76,5 %
Érythème pigmenté fixe	60-75 %
Éruption maculopapuleuse	54 %
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	50 %
DRESS	-
<i>Utilité minimale</i>	
Urticaire/angio-œdème	11%
Syndrome de Stevens-Johnson	9 %
Nécrolyse épidermique toxique	9 %
Vascularite	-

Le prick-test et l'intradermoréaction

Le prick-test et l'intradermo-réaction sont des techniques qui n'ont pas été autant étudiées que le test épicutané.

Lorsqu'ils sont associés au test épicutané, ils permettent la détection de cas additionnels, mais on peut observer également des réactions faussement positives.

Dans une étude par Barbaud et al , la positivité du test épicutané était de 43 % et l'addition du prick-test et de l'intradermo-réaction a augmenté la sensibilité à 72 % [36].

La valeur des intradermo-réactions pour les déterminants antigéniques majeurs et mineurs de la pénicilline est bien établie dans les cas de réactions urticariennes ou anaphylactiques.

Étant donné qu'ils sont plus invasifs, ils sont associés à un risque plus élevé d'anaphylaxie ou de récurrence de la toxidermie initiale.

ü Le prick-test [37,38].

On a recours au prick-test lorsque le résultat du test épicutané est négatif.

Il est effectué sur la face antérieure de l'avant-bras à l'aide des solutions aqueuses utilisées pour le test épicutané.

Cependant, si la toxidermie était urticarienne, on doit utiliser les dilutions recommandées pour les tests par injection intradermique.

Les produits témoins négatifs et positifs sont la solution saline à 0,9 % et l'histamine à une dose de 10 mg/ml.

Les lectures sont effectuées à 20 minutes et à 24 heures après le test.

Pour un grand nombre de réactions, les résultats sont positifs à la dernière lecture, en particulier dans les cas d'éruptions maculopapuleuses et lorsqu'il s'agit d'un test avec des bêtalactamines.

ü L'intradermo-réaction [37]

On envisage l'intradermo-réaction seulement lorsque le prick-test est négatif après 20 minutes.

La technique est complexe et potentiellement dangereuse, car elle nécessite de nombreuses dilutions de solutions stériles et une surveillance étroite dans un cadre hospitalier.

Les intradermo-réactions sont contre-indiquées dans les cas du syndrome de Stevens-Johnson, de vascularite leucocytoclasique et de nécrolyse épidermique toxique.

De l'épinéphrine et du matériel de réanimation doivent être facilement accessibles et une perfusion intraveineuse doit être installée.

Les signes vitaux sont surveillés pendant le test et pendant 6 heures après celui-ci.

Les médicaments doivent être fraîchement préparés, pas plus de deux heures avant le test, avec une dilution séquentielle de 10⁻⁴, 10⁻³, 10⁻² et 10⁻¹ dans une solution salée à 0,9 %.

Le test est effectué en injectant dans le derme superficiel de la face d'extension du bras 0,04 ml de la dilution la plus faible.

Le test est positif lorsque l'on note une papule œdémateuse de plus de 10 mm après 30 minutes.

Si le test est négatif, on passe aux concentrations supérieures d'un volume similaire à des intervalles de 30 minutes jusqu'à ce que l'on observe une réponse positive ou une absence de réponse au médicament dilué.

Dans tous les cas, des lectures tardives sont effectuées 6 et 24 heures après le test.

b. Les tests de provocation orale [3]

La place du test de provocation oral (TPO) doit être discutée soigneusement.

Il est contre-indiqué dans les syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell, le DRESS et les vascularites.

Lorsqu'une urticaire par intolérance médicamenteuse est suspectée, le TPO est réalisé avec une stricte surveillance hospitalière.

Dans les autres toxidermies, l'attitude est différente si le médicament a une faible ou une forte imputabilité :

* Lorsqu'un médicament a une faible imputabilité et si les tests sont négatifs, une réadministration du médicament progressive sous surveillance peut être faite.

* Lorsque le médicament a une imputabilité vraisemblable avec des tests négatifs et en l'absence de signes viscéraux associés à la toxidermie initiale, deux attitudes peuvent être discutées avec le patient :

ü Soit réaliser un TPO,

ü Soit contre-indiquer définitivement le médicament mais en associant cet interdit à l'administration sous surveillance d'une molécule de remplacement.

c. Les tests biologiques [39,40,41,42]

Pour l'instant, le diagnostic de toxidermie médicamenteuse est avant tout clinique, puisque la plupart des tests biologiques disponibles, peu nombreux et non validés, connaissent de nombreux faux positifs et faux négatifs.

✚ La détection d'IgE spécifique

Elle ne suffit pas à elle seule à porter le diagnostic de toxidermie médicamenteuse. Mais elle permet, dans un contexte clinique évocateur, de préciser que le mécanisme de la réaction est dépendant des IgE (surtout si des tests cutanés

au médicament sont également positifs) et permet, parfois, d'explorer les réactivités croisées entre plusieurs médicaments par inhibition quantitative.

En revanche, l'absence d'IgE spécifiques circulantes ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

Par ailleurs, ces types de dosages ne sont disponibles en pratique clinique que pour certains médicaments (pénicillines, insuline, protamine, toxine tétanique).

Les tests d'histaminolibération

Ils sont effectués sur sang total en présence du médicament

Ils sont bien corrélés aux tests cutanés et aux IgE spécifiques pour l'allergie aux curares, mais ne sont pas assez sensibles pour les autres médicaments.

Les tests de dégranulation des polynucléaires basophiles

Compte tenu du faible nombre de basophiles circulants, ces tests ne sont pas fiables.

Ils ont été remplacés par l'étude de l'expression à leur surface de marqueurs d'activation, parmi lesquels le CD63.

Les tests de libération de leucotriènes

Ils sont proposés à la fois dans l'allergie dépendante des IgE et dans les fausses allergies par libération de ces médiateurs (comme avec l'aspirine, par exemple).

Ils ne permettent pas encore un diagnostic suffisamment fiable.

Autres

ü Pour les réactions de type II et III, *un test de Coombs, un test d'hémolyse in vitro*, peuvent être envisagés ainsi qu'un *dosage du complément* et la *recherche de complexes immuns circulants*.

ü Devant une réaction clinique aiguë, les *dosages sanguins d'histamine* ou de *tryptase* et les *dosages urinaires de méthylhistamine* précisent le rôle

des polynucléaires basophiles et des mastocytes, quelle que soit la cause de la dégranulation.

ü La recherche d'une *hyper-éosinophilie* et d'une *cytolyse hépatique* devant un érythème maculo-papuleux sévère fébrile permet d'évoquer le diagnostic de DRESS.

Enfin, *l'étude des lymphocytes T* (prolifération+++ , activation, clones) reste encore du domaine de la recherche.

Pour Castro-Pastrana et al [11] le diagnostic positif des toxidermies est avant tout clinique, les examens complémentaires ne sont indiqués que dans les formes sévères. La biopsie cutanée est intéressante dans les formes atypiques et graves de toxidermies. Les tests cutanés relèvent encore du domaine de la recherche clinique et sont rarement réalisables et potentiellement dangereux, ils n'ont d'intérêt que dans des situations bien définies : eczéma généralisé, dermatose de contact systémique, exanthème maculo-papuleux, pustulose exanthématique aiguë généralisée ou érythème pigmenté fixe. La sensibilité de ces tests dépend aussi du médicament en cause. Le Test de provocation oral est réservé aux enfants rapportant des réactions peu graves, il est contre-indiqué dans les pseudo-maladies sériques et les toxidermies potentiellement sévères.

Dans notre série, les tests cutanés n'ont pas été réalisés chez nos patients. L'un de nos patients a bénéficié d'un test de provocation orale, qui est revenu positif : récurrence de la lésion au même site ; c'est le cas de l'érythème pigmenté fixe. Un bilan biologique fait d'une NFS et d'un ionogramme sanguin a été réalisé chez les cas de toxidermies graves, objectivant chez 1 cas de Syndrome de Lyell des troubles hydro électrolytiques minimes.

III. Traitement [3]

A. Mesures générales

1. L'arrêt du médicament suspect

Une première approche est d'interrompre tous les médicaments pouvant être responsables du déclenchement de la toxidermie ; un retard d'interruption entraîne une gravité accrue de cette dernière.

Cette approche n'est cependant concevable que si les médicaments n'ont pas une utilité immédiate et qu'ils peuvent être remplacés, ou si la réaction cutanée est grave et impose l'arrêt rapide des médicaments suspects.

2. L'hospitalisation

a- En dermatologie pédiatrique

Elle doit être décidée devant les signes suivants :

Cutanés :

- Erythème confluant ou purpura,
- Œdème facial,
- Douleur cutanée,
- Nécrose cutanée, bulles ou décollement épidermique,
- Signe de Nikolsky positif,
- Erosions muqueuses,
- Urticaire et/ou œdème de la langue.

Généraux :

- Fièvre élevée,
- Adénopathies,
- Arthralgies ou arthrites,
- Dyspnée expiratoire,
- Hypotension.

Biologiques :

- Eosinophilie supérieure à 1 000/mm³,
- Lymphocytose avec lymphocytes atypiques,
- Anomalies biologiques hépatiques.

b- En unité de soins intensifs

Le recours à des structures spécialisées de réanimation est réservé :

- *Aux grands décollements bulleux* des syndromes de Lyell ou de Stevens Johnson.
- *Au choc anaphylactique*

3. La déclaration

Une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance doit être faite en cas de toxidermie grave ou d'un effet secondaire méconnu (non signalé dans la monographie Vidal®).

B. Moyens

1. Traitement local

Il est surtout représenté par les *Dermocorticoïdes*, les *Antiseptiques* et les *Emollients*.

a. Les dermorticoides

Ø Propriétés :

- *Activité anti-inflammatoire* qui est due à la liaison aux récepteurs cellulaires.

C'est l'effet thérapeutique le plus recherché.

- *Action immunosuppressive* résultant de leur action anti-inflammatoire mais aussi d'une diminution du nombre des cellules de Langerhans et de leur capacité de présentation des antigènes. Cette action est rapide.

- *Effet antiprolifératif* qui est dû à une action non spécifique sur le cycle cellulaire.

Ø Classification

Les dermocorticoïdes sont classés en quatre classes en fonction de leur activité:

- classe 4 : activité très forte ;

- classe 3 : activité forte ;

- classe 2 : activité modérée ;

- classe 1 : activité faible.

Tableau 14 : Classification 2004 des dermocorticoïdes [3]

<i>Classe 4 Très forte</i>	Clobétasol propionate bétaméthasone dipropionate	Dermoval® Diprolène®
<i>Classe 3 Forte</i>	Bétaméthasone valérate bétaméthasone dipropionate diflucortolone valérate hydrocortisone acéponate	Betneval® Diprosone® Nérisone® Locoïd®
<i>Classe 2 Modérée</i>	Désonide	Locapred® Tridésanit®
<i>Classe 1 Faible</i>	Hydrocortisone	Hydrocortisone® Hydracort®

Ø Contre-indications :

- Dermatoses infectieuses virales, bactériennes, fongiques et parasitaires ;
- Dermatoses ulcérées ;
- Dermatoses faciales.

Ø Effets indésirables

Ils sont le plus souvent réversibles. Leur prévention repose sur une bonne information du malade, un diagnostic précis et la surveillance du traitement.

L'enfant est plus exposé au risque ; une information des parents et une surveillance médicale sont recommandées.

Tableau 15 : Les incidents et accidents secondaires aux dermocorticoïdes [3]

<p><i>Atrophie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Épidermique : amincissement épidermique, fragilité au moindre traumatisme (réversible), - Dermique : retard de cicatrisation, télangiectasies, purpura ecchymotique, vergetures (non réversibles)
<p><i>Dermatites du visage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Acné induite Aggravation d'une rosacée Rosacée cortisonique Dermatite périorale
<p><i>Infections cutanées</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Aggravation d'une infection (herpès + + +, dermatophytoses, gâle..) Infection secondaire d'une dermatose (peu fréquent)
<p><i>Dermatoses de cause non contrôlée</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Phénomène de rebond Dépendance
<p><i>Effets secondaires oculaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Glaucome Cataracte
<p><i>Effets hormonaux</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hypertrichose Hyperplasie sébacée Généraux : rares
<p><i>Divers</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hypopigmentation Granulome glutéal infantile Eczéma de contact allergique au DC ou à l'excipient

b. Les antiseptiques [3]

L'emploi d'antiseptiques dans les toxidermies améliore l'évolution et réduit le temps de cicatrisation. On distingue :

- * Les antiseptiques majeurs : *bactéricides à large spectre*
 - Biguanides : chlorhexidine (Hibitane®),
 - Halogénés : dérivés iodés (Bétadine®),
 - Dérivés chlorés : Dakin®,
 - Alcools : Alcool éthylique 70°.
- * Les antiseptiques intermédiaires : *bactéricides à spectre étroit*
 - Ammoniums quaternaires : Sterlane®.
- * Les antiseptiques mineurs : *bactériostatiques à spectre étroit*
 - Carbanilides : Triclocarban (Solubacter®, Septivon®)
 - Diamidines : Hexamidine (Hexomédine®)
 - Acides : acide salicylique (Dermacide®)
 - Dérivés métalliques : Nitrate d'argent, Sulfates de cuivre et zinc.

c. Les bains et émollients [3]

- Sont utiles pour décaper les lésions et soulager le prurit.
- Ils peuvent être associés à tous les autres traitements.
 - * Emollients : Petrolatum (Vaseline®),
 - * Bains : d'amidon ou de savon d'avoine.

d. Les antibiotiques [3]

- Ne sont administrés qu'en cas d'infection bactérienne.
- Ils ne sont pas utilisés à titre préventif.

2. Traitement systémique

a. Les antihistaminiques

ü Les Antihistaminiques de première génération :

Ils sont liposolubles et traversent la barrière hémato-encéphalique.

Ils agissent par antagonisme compétitif au niveau des récepteurs, entraînant un effet sédatif.

On distingue :

- Dexchlorphéniramine : Polaramine® (cp, injectable) ,
- Hydroxyzine : Atarax® (cp, sirop, injectable),
- Méquitazine : Primalan® (cp, sirop).

Ils sont contre-indiqués en cas de Glaucome.

ü Les Antihistaminiques de 2ème génération :

Ils ne présentent pas d'effets centraux en raison de leur hydrophilie et de leur fixation réduite au niveau des récepteurs cérébraux.

On distingue :

- Cetirizine : Zyrtec®, Virlix® (cp 10 mg, sirop, gouttes),
- Fexofenadine: Telfast® (cp 180 mg),
- Desloratadine: Aerius®, Deslor® (cp 10 mg).

b. Les inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire

- Le Cromoglycate disodique : Nalcron®,
- Le kétotifène : Zaditen® : son efficacité dans l'urticaire n'a pas été établie.

c. Les corticoïdes oraux

Une dose de 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone est parfois utilisée.

Mais aucune preuve de leur intérêt et/ou de leur efficacité n'a été apportée.

d. Les techniques de désensibilisation

Elles ont été proposées pour la pénicilline et les sulfamides, en particulier chez les enfants atteints du SIDA.

Les protocoles utilisent des doses très faibles rapidement croissantes pour aboutir à des doses thérapeutiques en quelques heures.

Le risque d'accidents urticariens ou anaphylactiques impose leur pratique en milieu hospitalier.

e. Les immunoglobulines intraveineuses

Il a été récemment démontré que l'administration d'immunoglobulines intraveineuses à hautes doses (1 g/kg/jour pendant 2 à 3 jours) constitue un traitement efficace des formes graves de toxidermies.

On suppose que ce traitement agirait en inhibant l'apoptose massive des kératinocytes.

f. Autres : en cours d'évaluation

D'autres médicaments ont été proposés en cas de toxidermies graves sur base de rapports isolés ou de petites séries de patients.

Leur utilisation ne peut pas être recommandée actuellement sans études contrôlées plus approfondies.

Il s'agit de :

- *La Cyclosporine* : effet inhibiteur sur les lymphocytes T,
- *La N-acétylcystéine* : inhibition de la production de TNF- α et augmentation de la clairance des médicaments,
- *La Pentoxifylline* : inhibiteur de la production de TNF- α et de l'activation lymphocytaire T,
- *Cyclophosphamides* : inhibition de la cytotoxicité à médiation cellulaire,
- *Anticorps monoclonaux chimériques anti- TNF- α* (infliximab).

3. Traitement chirurgical

Il est utilisé de manière occasionnelle pour le débridement ou le nettoyage de lésions cutanées nécrotiques.

4. Traitement préventif

Le médecin doit prévenir le malade de la possibilité d'apparition d'une éruption suite à la prise d'un médicament.

Il doit faire mention de la gravité de l'accident et des risques majeurs liés à une réintroduction du médicament, en particulier lors d'un accident allergique ou en présence de signes de gravité.

Le médecin doit aussi mentionner tous les médicaments à éviter qui appartiennent à la même classe thérapeutique ou qui ont une sensibilité croisée.

Le médecin pourra, éventuellement, faire appel au centre régional de pharmacovigilance qui possède de telles listes.

En cas d'accident grave ou de mécanisme allergique présenté par le malade, une carte ou un certificat devrait être délivré comportant la nature de l'accident et le médicament responsable.

C. Indications

Les indications thérapeutiques dépendent de la forme clinique de la toxidermie :

1. L'exanthème maculo-papuleux

La reconnaissance et l'arrêt du médicament incriminé constituent la base du traitement.

En cas de prurit intense, on a recours aux :

- Emollients.
- Dermocorticoïdes : classe 1 ou 2.

2. L'urticaire et l'œdème de Quincke

✓ L'urticaire :

- Les Antihistaminiques :

Ils constituent le pilier de la thérapie de l'urticaire ; surtout les antihistaminiques à longue durée d'action : Loratidine et Cetizine.

La Prise nocturne est recommandée afin d'éviter la sédation à l'école.

Si l'urticaire n'est pas suffisamment réprimée après 1 à 2 jours de traitement ; une augmentation progressive des doses voire l'association d'un deuxième antihistaminique d'une autre classe chimique est recommandée.

- Le Kétotifène (Zaditen®) : son efficacité dans l'urticaire n'a pas été établie.

- Les traitements locaux : n'ont pas d'utilité. Ils peuvent transitoirement apaiser le prurit (exemple : bains d'amidon).

- Les dermocorticoïdes : sont inutiles.

- Les corticoïdes systémiques : n'ont pas de place dans l'urticaire banale.

✓ L'œdème de Quincke :

Il s'agit d'urgence qui nécessite une hospitalisation en réanimation :

- L'oxygénothérapie :

- L'Adrénaline :

- En aérosol ou en sous cutané : 0,25- 1 mg
- Ou en IV lente : dans les formes graves.

- Les corticoïdes : Celestène® (4-8 mg), Solumédrol® (20-40 mg) : IM ou IV

selon la gravité.

- Les Antihistaminiques : Prolamine® en IM ou IV.

3. La pseudo-maladie sérique

Le traitement est essentiellement symptomatique :

- Le prurit peut être traité par les antihistaminiques oraux et / ou les DC de faible à moyenne activité,
- Les AINS peuvent soulager les arthralgies,
- Parfois on a recours à une corticothérapie générale de courte durée s'il existe une atteinte rénale associée.

4. L'érythème pigmenté fixe

La majorité des EPF sont asymptomatiques et ne posent pas de sérieux problèmes chez l'enfant, dans les autres cas les antihistaminiques oraux ou les DC classe 1 ou 2 peuvent être utiles.

5. La photosensibilité

Le traitement consiste en :

- Une protection solaire
- Un traitement symptomatique par les antihistaminiques oraux ou les DC en cas de prurit ou d'inconfort.
- Une corticothérapie générale est réservée aux formes graves.

6. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

- Une éviction rapide du médicament responsable améliore le pronostic vital.
- *Place de la corticothérapie orale ou intraveineuse à haute dose :*

Une amélioration notable de la symptomatologie clinique a été notée. Les effets bénéfiques porteraient aussi bien sur les manifestations cutanées du syndrome que sur l'atteinte des organes internes.

Toutefois, il n'existe pas actuellement d'étude clinique contrôlée apportant la preuve que les glucocorticoïdes systémiques raccourcissent la durée du DRESS, en diminuant la morbidité et augmentent la survie.

Il semble que l'usage des glucocorticoïdes systémiques à hautes doses, mais pendant de brèves périodes, semble souhaitable en cas de DRESS cutané et/ou interne sévère.

- *Les dermocorticoïdes topiques puissants :*

Ils ont certainement leur place dans le traitement notamment en cas d'atteinte cutanée prédominante du DRESS.

- *La N-acétylcystéine :*

Utilisée à haute dose par voie intraveineuse, elle a été proposée pour son action inhibitrice sur la production de cytokines inflammatoires et l'expression d'ICAM-1 par les kératinocytes.

Ses effets bénéfiques dans le DRESS doivent cependant être confirmés avant de recommander son utilisation.

7. La pustulose exanthématique aiguë généralisée

La corticothérapie topique ou générale peut atténuer les signes inflammatoires locaux et généraux.

Cependant, il n'existe pas de consensus ; et les effets secondaires des glucocorticoïdes (surtout par voie générale) doivent être mis en balance avec le bénéfice éventuel car la PEAG guérit spontanément assez vite.

8. Le syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson

Il n'existe pas de traitement spécifique et standardisé du syndrome de Lyell et de Stevens- Johnson, cependant certaines mesures s'imposent :

- *Arrêt* du ou des médicaments suspects.
- *Hospitalisation urgente* et transfère dans une unité de soins intensifs ou dans un centre spécialisé dans la prise en charge des grands brûlés.
- *Mesures générales* :
- Apport massif d'eau, d'électrolytes et de macromolécules (albumine) par voie veineuse périphérique.
- Apports nutritionnels hypercalorique et hyperprotidique : indispensable pour compenser les pertes protéiques et favoriser la cicatrisation.
- Prévention des infections : repose sur des soins locaux avec une antibiothérapie adaptée.
- Réchauffement : élévation de la température extérieure 30 - 32°C avec des bains chauds.
- *Les glucocorticoïdes systémiques* : leur utilisation est controversée :

Certaines études leur attribuent un effet bénéfique en freinant la progression de la nécrose épidermique et donc une amélioration de la survie.

Par contre ; quand plus de 20% de la surface corporelle est atteinte par le décollement cutané, les glucocorticoïdes semblent en tout cas strictement contre-indiqués, car le risque de septicémie s'accroît considérablement.

- *Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) :*

Elles sont utilisées à fortes doses (1 g/kg/jour pendant 2 à 3 jours).

Les résultats cliniques, initialement prometteurs, ont cependant été remis récemment en question.

- *Le thalidomide, le cyclophosphamide, la ciclosporine A ou la plasmaphérèse :*

N'ont pas fait preuve d'efficacité sur de grandes séries de patients.

D. Conseils aux patients

- Une automédication est interdite.
- Avoir le double du dossier médical récapitulatif sur lequel figure : le type de la toxidermie, les investigations faites, la liste des classes des médicaments interdits.
- Faire noter cette information sur le carnet de santé.
- Porter toujours avec soi, une carte d'allergie médicamenteuse.
- Avoir la liste des médicaments interdits, le nom des médicaments étant noté avec la dénomination commune internationale.
- Avoir une liste des médicaments autorisés et qui pourront remplacer les médicaments interdits.
- Penser à signaler pour son hypersensibilité pour tout nouveau médecin ou dentiste.

Pour ROUJEAU J.C [22] et al l'administration de tout médicament non indispensable doit être interrompue. La poursuite de l'administration comporte en effet un risque d'extension des lésions voire d'apparition de lésions graves. Dans notre série le ou les médicaments en cause ont été arrêtés chez tous les patients dès l'admission quel que soit le lieu de prise en charge.

Pour M. RYBOJAD et al [13] et Demoly P et al [15] Les antihistaminiques, les émoullients et les dermocorticoïdes peuvent être indiqués en cas de prurit intense. La corticothérapie générale est réservée à des situations très particulières : érythrodermies, surtout lorsqu'elles s'intègrent dans le tableau dit d'hypersensibilité avec polyadénopathie, splénomégalie, lymphocytose atypique et hyperéosinophilie. Les malades atteints de toxidermies graves engageant le pronostic vital (syndrome de Lyell, d'hypersensibilité, érythrodermie...) doivent être hospitalisés en milieu spécialisé. Dans notre échantillon de 12 patients, 7 patients ont bénéficié d'un traitement local, se basant essentiellement sur les émoullients et les dermocorticoïdes vu l'importance du prurit. Tandis que 9 patients ont bénéficié d'un traitement systémique, se basant essentiellement sur les antihistaminiques et les corticoïdes oraux. Les antihistaminiques ont été mis en route chez 8 patients, 1 patient seulement a bénéficié de corticoïdes oraux. La prise en charge était en ambulatoire chez 9 patients (soit 75%). Pour les 3 patients présentant des formes graves de toxidermie : 2 patients ont nécessité une hospitalisation et 1 patient a été pris en charge en milieu de réanimation.

Tableau 16 : Traitement des toxidermies bénignes chez l'enfant selon différentes études :

Rang	Notre étude	Tunisie [7]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [10]
1	Antihistaminiques	Dermocorticoïdes Emollients	Antihistaminiques	Antihistaminiques	Antihistaminiques
2	Emollients Dermocorticoïdes	Antihistaminiques	Emollients	Emollients	Emollients Dermocorticoïdes
3	Corticoïdes oraux	Corticoïdes oraux	Dermocorticoïdes	-----	-----

Tableau 17 : Traitement des toxidermies graves chez l'enfant selon différentes études

Rang	Notre étude	Tunisie [7]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [10]
1	Hospitalisation	Réanimation	Hospitalisation	Hospitalisation	Hospitalisation
2	Réanimation	Hospitalisation	Réanimation	Réanimation	Réanimation

IV. Evolution et pronostic [2]

Plus de 90 % des toxidermies chez l'enfant sont bénignes [2] : éruptions érythémateuses, urticaires, photosensibilités, l'érythème pigmenté fixe...

Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital : anaphylaxie, vascularites, syndrome d'hypersensibilité et surtout le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell sont rares [2].

1- L'exanthème maculo-papuleux

Son évolution est le plus souvent favorable en une semaine laissant parfois place à une fine desquamation.

Du fait d'une éventuelle évolution vers le syndrome d'hypersensibilité ; il faudrait systématiquement surveiller l'apparition de l'un des signes suivants : lésions muqueuses, œdème du visage, altération de l'état général et adénopathies.

2- L'urticaire

Sa localisation au niveau des voies aériennes supérieures peut engager le pronostic vital.

L'autre complication potentiellement létale est la survenue d'un choc anaphylactique.

3- Érythème pigmenté fixe

L'évolution est favorable en quelques jours avec possibilité de cicatrice pigmentée séquellaire.

En cas de réintroduction du médicament inducteur, les lésions récidivent sur le même site (fixe).

4- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell

Le décès survient dans environ 30 % des cas pour le syndrome de Lyell et dans 5% des cas pour le syndrome de Stevens- Johnson, le plus souvent du fait d'une détresse respiratoire aiguë, d'une défaillance polyviscérale ou d'un sepsis.

L'arrêt précoce du médicament responsable est associé à un meilleur pronostic. Dans les cas favorables, la cicatrisation cutanée est obtenue en 1 à 3 semaines (plus pour les lésions muqueuses).

Des séquelles à type de cicatrices pigmentaires, de dystrophies unguéales, de synéchies muqueuses (notamment vaginales), ainsi que des séquelles oculaires parfois sévères peuvent être observées.

5- Pustulose exanthématique aiguë généralisée

L'évolution est favorable en 10 j ; les pustules disparaissent laissant place à une fine desquamation.

6- Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le plus souvent lentement favorable : il est marqué par une succession de rémissions et de rechutes s'étalant sur une période d'un à plusieurs mois.

Il faut cependant redouter une hépatite cytolytique, une néphropathie interstitielle, une pneumopathie interstitielle ou une myocardite à éosinophile qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant.

Pour M. RYBOJAD et al [13] l'évolution des toxidermies chez l'enfant est favorable dans plus 90% des cas. Mais certaines toxidermies quoique bénignes peuvent avoir une évolution vers des formes plus graves. Pour les formes graves, l'évolution peut être favorable, mais le décès et des séquelles à long termes sont à craindre.

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 10 patients, des séquelles étaient survenues chez 2 patients, aucun patient n'est décédé

CONCLUSION

Le terme de "Toxidermie" est défini comme étant l'ensemble des réactions cutanées liées à l'administration systémique d'un médicament.

Les toxidermies chez l'enfant sont moins fréquentes que chez l'adulte.

La hiérarchie des médicaments inducteurs est également différente, les médicaments anti-infectieux et en particulier les aminopénicillines sont les premiers en cause chez l'enfant.

L'étiopathogénie des toxidermies reste encore mal élucidée, mais on admet actuellement qu'il existe une prédisposition génétique liée surtout au type HLA-B57 et que l'infection par le VIH constitue un facteur de risque majeur dans la survenue de ces dermatoses.

Sur le plan physiopathologique, Les toxidermies résultent soit d'un mécanisme immunologique (démonstré ou probable) soit d'un mécanisme non immunologique (encore appelé pharmacologique) prévisible ou imprévisible.

Leur présentation clinique est extrêmement polymorphe et peuvent, en dehors de tableaux spécifiques, simuler de nombreuses dermatoses.

L'utilisation des tests cutanés (patch-tests, prick-tests et intradermoréactions) dans l'exploration de toxidermies est encore en cours d'évaluation et reste controversée ; les principaux problèmes étant, plus que le risque, la sensibilité et la spécificité de ces tests. Le test de provocation est éthiquement illicite compte tenu du risque qu'il fait courir au patient.

Le traitement consiste avant tout en l'interruption du médicament suspect qui demeure une règle de " bon sens" et qui doit être pondérée en fonction de son importance thérapeutique. Les traitements locaux sont utilisés à visée symptomatique (les antiseptiques et les dermocorticoïdes) et les traitements systémiques (La corticothérapie générale) ne se discutent que dans les formes graves.

La majorité des toxidermies sont bénignes (éruptions érythémateuses, urticaires, photosensibilités...) et évoluent d'une manière favorable, les formes de mauvais pronostic qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital étant plus rares (surtout syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique).

RESUMES

Résumé

Nous rapportons dans notre étude prospective, 12 cas de toxidermies médicamenteuses chez l'enfant notifiés au service des Urgences Médicales Pédiatriques à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

Le terme de "Toxidermie" est défini comme étant l'ensemble des réactions cutanées liés à l'administration systémique d'un médicament.

L'analyse de ces observations a montré une prédominance masculine.

La tranche d'âge la plus touchée était celle des enfants d'âge inférieur à 5 ans avec une moyenne d'âge de 6 ans et 3 mois.

Du point de vue clinique ; on a recensé : 4 cas d'exanthème maculo-papuleux, 2 cas d'urticaire, 2 cas de syndrome de Lyell, 1 cas d'érythème pigmenté fixe, 1 cas d'ulcération ano-sacrée, 1 cas de lésions hyperpigmentaires, et 1 cas d'éruption érythémato-squameuse.

Du point de vue étiologique, les familles de médicaments incriminées dans notre étude sont : les antibiotiques (surtout les β -lactamines), les AINS (ibuprofène), les immunosuppresseurs (méthotrexate) et les antalgiques (paracétamol).

Sur le plan thérapeutique, l'arrêt du médicament responsable a constitué la base du traitement chez tous nos patients. Pour les toxidermies bénignes, l'autre volet du traitement était d'adopter un traitement local (émollients et/ ou dermocorticoïdes), en plus d'un traitement systémique (antihistaminiques et/ou corticoïdes oraux). Pour les toxidermies graves, la prise en charge était en milieu hospitalier ou en réanimation.

Pour nos 12 patients, l'évolution était favorable chez 10 enfants, tandis que 2 ont gardé des séquelles.

Summary

We relate in our prospective study, 12 cases of drugs eruption in children notified in the Pediatric Emergency Department at Rabat Children's Hospital.

Drug eruption is defined as being the whole cutaneous reactions linked to the systemic administration of a drug.

Analysis of this observations has shown masculine predominance.

The most affected age group was children under age 5 with an average age of 6 years and 3 months.

According to the clinical point of view, we have identified: 4 cases of maculopapular exanthema, 2 cases of urticaria, 2 cases of Lyell Syndrome, 1 case of fixed drug eruption, 1 case of ano-sacral ulceration, 1 case of hyperpigmentary lesion and 1 case of erythematous squamous eruption.

Of an etiological point of view, the drugs families responsible in our study are: antibiotics (especially β -lactams), NSAIDs (ibuprofen), immunosuppressants (methotrexate), and analgesics (paracetamol).

The elimination of the drug which is responsible of the drug eruption settles the base of the treatment in all our patients. For the benign drug eruptions, the other part of the treatment was to adopt a local treatment (emollients and / or dermocorticoids), in addition to systemic treatment (antihistamines and / or oral corticosteroids). For the serious drug eruptions, care was in hospital or in intensive care.

For our 12 patients, the evolution was favorable for 10 children, while 2 had sequelae.

مطى

يضمن هذا العمل دراسة ثني عشر حالة من الجلادات السمية دوائية عند الطل المعن عنها بصلحة المستجلات الطبية للطفول بهدشفى الطفول الربط. إن مصطلح جلادة سمية يعني مجموع التفاعلات لجلاد يقا لناجمة عن الاستعمال الدل لخليل دواء.

لقد اظهرت دللى هذه الحالت زيادة لظ لذكور.

المشريحاً لعمر يقال أكثر لصا بهذه الجلادات السمية تتملى في الطفولا الذين تلى أعمارهم عن كس سنوت. معدل السن يبلغ كس سنوت و3 أشهر. من لندل يظ لسر يرة جردنا: 4 حالات من المطفح لجلادى لبقعي المطفح لجلادى من المشكح لجلادى من متلازمة لالى، حالة من المطفح لجلادى الم بقل لثابت، حالة من التقرح المشريحى لعجري حالة من المطفح تصبغية، وأخيراً حالة من المطفح لجلادى لحمامى الحرشفى.

لقد تبين من خلال استنادنا أن الأدوية المسؤولة عن هذه الجلادات السمية هي: المضادات الحيوية (بوتلاكتام)، مضادات الالتهاب (بوبروفين)، علاج كيميائى مضاد للأورام (بيتوتريكس)، وأخيراً المسكنات (راسبيتامول).

أما من ناحية العلاج، فقد شكى توقيف استعمال الدواء المسبب لهذه الجلادات السمية الأساسية الأساسية فى المعالجة عند جمع الحالات بالسنوية للجلادات السمية الحميدة، يعتمد العلاج أيضاً على أدوية محلولة فى الماء (الكورتيكوستيرويدات)، بالإضافة إلى العلاج الدللى (مضادات الحساسية أو الكورتيكوستيرويدات عن طريق الفم) أما بالسنوية للجلادات السمية لطيرة، يها لعلاج ودة استشفائية أوبالإعاش.

بالسنوية للحالات ثني عشر، كالمطاولو بجا بى عند 10 طفول يها لفظ طفول بين ببعض الآر.

BIBLIOGRAPHIE

1. Efstathios R, Diminitros G. Balatsouras B Et Al
Drug eruptions in children with ENT infections Int J of Pediatr . 2006 ; 70: 53- 57

2. Roujeau J.C
Toxidermies de l'enfant Arch Pédiatr . 2000 ; 7 : 215-217

3. Thèse : les toxidermies médicamenteuses de l'enfant par K Setti sous la direction de Professeur Jabourik. 2008 faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

4. Lebrun-Vignesa B, Valeyrie-Allanore L.
Toxidermies. La Revue de médecine interne 36 (2015) 256-270

5. Agouzal M, Benkirane R, Soulaymani A, Soulaymani R, Quayou A.
Prévalence des effets indésirables médicamenteux à l'hôpital d'enfants de Rabat.
L'officiel N° 82 Octobre/Novembre 2010.

6. Ponvert C.
Diagnostic et prévention des réactions toxidermies de l'enfant. Médecine & enfance juin 2009.

7. Khaled A, Kharfi M, Ben Hamida M, El Fekih N, El Aidli S, Zeglaoui F, Ezzine N, Fazaa B, Kamoun M.R.
Les toxidermies chez l'enfant. Une série de 90 cas. La Tunisie Médicale - 2012 ;
Vol 90 (n°01) : 45 - 50

8.Agrawal V, Singh B, Pandey S. P.

A prospective study of adverse cutaneous drug reaction in pediatric patients.
European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences, 2015, Volume 2,
Issue 5, 513-518.

9.Adegbidi H, Atadokpede F, Sagbo G, Koudoukpo C, D'almeida M, Teclessou J,N'dah
P, Djoonyam A, Eroume AT, Yedomon HG, DO Ango-Padonou F.

Toxidermies chez les enfants à Cotonou, Bénin. Mali médical 2012 TOME XXVII
N°1

10.Dilek N, Özkol H.U, Akbaş A, Kılınc F, Dilek A.Z, Saral Y, Metin A, Çalka O

Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. Postep Derm Alergol
2014; XXXI, 6: 368-371

11.Castro-Pastrana L, Ghannadan R, Rieder M.J, Dahlke E, Hayden M, Carleton B.

Cutaneous adverse drug reactions in children: An analysis of reports from the
canadian pharmacogenomics network for drug safety (CPNDS). J Popul Ther Clin
Pharmacol Vol 18 (1):106-120; March 21, 2011

12. Heckbert S.R Et Al

Serum sickness in children after antibiotic exposure Am. J. Epidemiol. 1998; 132:
336-341

13.Rybojad M.

Toxidermies de l'enfant : actualités. Réalités pédiatriques # 181_Octobre 2013

14. Thong BY, Tan TC.

Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:684-700.

15. Demoly P, Raison-Peyron N, Godard P, Michel F.B, Bousquet J.

Comprendre les allergies médicamenteuses. *Medecine/Science* 2003,19.

16. Aagaard L, Hansen EH.

Cutaneous adverse drug reactions reported in children: a national register-based study. *Br J Dermatol.* 2013 Feb;168(2):434-7.

17. Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD.

Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol* 2012;166(1):107-14.

18. Delaporte E.

Formes cliniques des toxidermies. Lille, 15/10/2014. Disponible sur: (https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwimzp3Dro3TAhXJWxoKHQ0xCmMQFggfMAA&url=http%3A%2F%2Fpharmacovigilance-npdc.fr%2Fwp-content%2Fuploads%2Fdlm_uploads%2F2014%2F10%2FTOXIDERMIES-Delaporte.pdf&usg=AFQjCNEmYdzXINN-tKGvSHjOlP5xSxSjHoQ&sig2=TBfxbj2w-S9-cc2MKIN6VA)

19. Lebrun-Vignesa B, Valeyrie-Allanore L.

Toxidermies. La Revue de médecine interne 36 (2015) 256–270

20. Mrini L.H, Amal S.

Les toxidermies médicamenteuses graves (Expérience du service de dermatologie CHU Mohamed VI Marrakech). Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. Thèse n° 69 / 2008.

21. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA.

Drug hyper-sensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S60–6.

22. Roujeau J.C

Pharmacogénétique des réactions médicamenteuses cutanées. Rev. Fr. Allergol et Immunol. 2003 ; 4 : 221- 215

23. Bonnetblanc J.M.

Iatrogénie, diagnostic et prévention : Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol 2008; 135S, F168-F174.

24. Poulalhon N, Les lésions élémentaires, dermatologie CHLS

25. Benjelloun H. Les lésions élémentaires en dermatologie. Service de dermatologie Hassan II Fes, 2013.

26.Raksh M.P , Marfatia Y.S

Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008 ; 1: 74- 80

27.Ponvert C

Valeurs diagnostique des tests cutanés aux médicaments Rev Fr Allergol Immunol 2006 ; 46 : 14-28

28.Brockow K, Romano A, Blanca M Et Al

Skin tests procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy. 2002 ; 57 : 45-51.

29.Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet MI Et Al.

Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions Contact Derm 1998 ; 35: 234-236.

30. Barbaud A

Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy Toxicology. 2005; 209: 109- 116

31.Barbaud A

Tests épicutanés dans les toxidermies médicamenteuses Rev Fr Allergol. 1998 ; 38 : 374- 378

32. Barbaud A

Prise en charge globale des toxidermies Ann Dermatol Venereol 2007;134: 391-401

33.Romano A, Quaratino D, Papa G Et Al

Repeated patch testing in delayed aminopenicillin allergy Arch Dis Child 1997;76: 513-517

34.Bruynzeel Dp, Van Ketel Wg.

Patch testing in the diagnosis of drug eruptions in children Dermatologica 2003 ;8:196- 203.

35.Gonçalo M, Fernandes B, Oliveira Hs Et Al

Epicutaneous patch testing in drug eruptions. Contact Dermatitis 2000; 42: 22.

36.Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Et Al.

The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Br J Dermatol 1998;139:49-58.

37.Sasseville M.D , Denis F

Le rôle des tests cutanés dans la toxidermie Dermatologie 2002 ; 1 : 119- 124

38.Lisi P, Lapomarda V, Stingeni L, Et Al.

Skin tests in the diagnosis of eruptions caused by betalactams. Contact Dermatitis 1997;37:151-154

39.Roziere A , Hennino A, K. Rodet Et Al

Diagnostic biologique des toxidermies Rev Fr Allergol. Immuno. 2007 47 :
180-182

40.Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G Et Al

Histamine release assay for the detection of IgE in drugs eruption Ann Fr Anesth
Reanim 2005; 12: 182-186.

41.Lebel B, Messaad D, Kvedariene V Et Al

Cysteinyl-leukotriene release test in the diagnosis of drug reactions. Allergy
2001; 56: 688-692.

42.Nyfeler B, Pichler Wj.

The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy Allergy
2007; 27: 175-181.