



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵏⴰⴳⵉⵙⵜ | +ⵔⵉⵔⵉⵙⵜ ⵏ +ⵔⵓⵔⵓⵔⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 113/18

LES TOXIDERMIES (à propos de 39 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/05/2018

PAR

Mme .AITIFALI Wafa

Née le 11 Août 1991 à Skoura

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Toxidermies – Formes cliniques – Médicaments responsables – Prise en charge

JURY

- | | |
|---|-------------------------|
| M. EL HAOURI MOHAMED | PRESIDENT ET RAPPORTEUR |
| Professeur de Dermatologie | |
| M. MOUDDEN MOHAMED KARIM..... | } JUGES |
| Professeur agrégé de Médecine interne | |
| M. HARMOUCH TAOUFIQ..... | |
| Professeur agrégé d'Histologie Embryologie Cyto Génétique | |
| M. GALLOUJ SALIM..... | |
| Professeur agrégé de Dermatologie | |
| M. EL BENAYE JALAL..... | MEMBRE ASSOCIE |
| Professeur assistant de Dermatologie | |

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	12
PARTIE THEORIQUE.....	14
I. Rappels	15
A. Histologie de la peau	15
B. La pharmacologie : pharmacocinétique et métabolisme des médicaments	28
II. Epidémiologie	40
A. Epidémiologie descriptive.....	40
B. Epidémiologie analytique	41
III. Physiopathologie	45
A. Les mécanismes immunologiques ou immuno-allergiques.....	45
B. Les mécanismes pharmacologiques ou toxiques	50
IV. Les formes cliniques.....	53
A. Type de description : Exanthème maculo-papuleux	53
B. Les autres formes cliniques	55
V. Paraclinique	77
A. Histologie	77
B. Biologie.....	80
VI. Diagnostic positif	81
A. Interrogatoire.....	81
B. Les critères d'imputabilité.....	82
C. Les tests cutanés	86
D. Le test de provocation orale	90
E. Les tests in vitro	91
VII. Diagnostic différentiel	93
VIII. Evolution, complication et pronostic	98
IX. Prise en charge thérapeutique	102

A. Les mesures générales	102
B. Moyens	104
C. Indications	111
D. Conseils aux patients	116
PARTIE PRATIQUE	117
I. Objectifs de l'étude	118
II. Matériels et méthodes	118
RESULTATS	122
I. Données épidémiologiques	123
A. Nombre de cas	123
B. Répartition des patients selon les années	123
C. Répartition selon l'âge.....	124
D. Répartition selon le sexe	125
E. Répartition des patients selon les antécédents	126
F. Médicaments pris par le malade	127
II. Données cliniques	129
A. Délai d'apparition des signes cliniques	129
B. Les signes fonctionnels	129
C. Examen clinique de l'éruption	130
D. Les formes cliniques	132
E. La sévérité	133
F. Médicaments incriminés	135
G. Médicaments incriminés dans chaque forme clinique	136
III. Données paracliniques	137
A. Biologie	137
B. Histologie	138

IV. Imputabilité	139
V. Pharmacovigilance	139
VI. Données thérapeutiques	140
A. Lieu de la prise en charge	140
B. Durée d'hospitalisation	141
C. Traitement	141
VII. Evolution	143
VIII. Suivi- Recul	144
DISCUSSION	145
I. Données épidémiologiques.....	146
II. Données cliniques	152
III. Données paracliniques	155
IV. Imputabilité.....	155
V. Données thérapeutiques	156
LIMITES ET PERSPECTIVES	160
CONCLUSION	161
RESUMES	163
BIBLIOGRAPHIE	167

Liste des abréviations

%	: Pour cent
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
Amp	: Ampoule
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
DRESS	: Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse
EBV	: Virus d'Epstein barre
EMP	: Exanthème maculo-papuleux
EPF	: Erythème pigmenté fixe
G6PD	: Glucose-6-phosphate déshydrogénase
HHV6	: Human herpes virus
HLA	: Antigènes des leucocytes humains
HSMG	: Hépto splénomégalie
HSR	: Hypersensibilité retardée
HTA	: Hypertension artérielle
HVB	: Virus de l'hépatite B
HVC	: Virus de l'hépatite C
ICAM1	: Molécule d'adhésion moléculaire
IFD	: Immunofluorescence directe
IgE	: Immunoglobuline E
IgG	: Immunoglobuline G
IL-1	: Interleukine 1

IL-6	: Interleukine 6
IL-8	: Interleukine 8
IM	: Intramusculaire
IV	: Intra-veineuse
M2	: Mètre carré
Mm	: Millimètre
NADPH	: Le niotinamide adénine dinucléotide
NET	: Nécrolyse épidermique toxique
NFS	: Numération formulaire sanguine
Ng/ml	: Nanogramme par millilitre
PAS	: Periodic acid schiff
PEAG	: Pustulose exanthématique aigue généralisée
Ph	: Potentiel hydrogène
PNE	: Polynucléaire éosinophile
PNN	: Polynucléaire neutrophile
Sexe ratio H/F	: sexe ratio Homme/Femme
SHM	: Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse
SSJ	: Syndrome du Stevens Johnson
TGO	: Glutamyl-oxaloacétate-transférase
TGP	: Glutamyl-pyruvate-transaminase
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
VIH	: Le virus de l'immunodéficience humain
VZV	: Virus varicelle zona

Liste des figures

- Figure 1** : Structure de la peau et différents constituants
- Figure 2** : Les 4 populations cellulaires de l'épiderme
- Figure 3** : Les 4 couches de kératinocytes en microscopie optique
- Figure 4** : Aspect des cellules de langerhans en microscopie optique (A) et en microscopie électronique(B)
- Figure 5** : La jonction dermo-épidermique en microscope optique après coloration (A) et en microscopie électronique (B)
- Figure 6** : La vascularisation de la peau
- Figure 7** : Allergie IgE dépendante : phase de sensibilisation
- Figure 8** : Phase d'activation et de dégranulation mastocytaire
- Figure 9** : Les mécanismes pharmacologiques des réactions cutanées aux médicaments
- Figure 10** : Exanthème maculo-papuleux
- Figure 11** : Urticaire superficielle
- Figure 12** : Mécanisme de formation du photo-antigène
- Figure 13** : Réaction de photosensibilité limitée aux zones photo exposées
- Figure 14** : Erythème pigmenté fixe siégeant au niveau de la muqueuse génitale
- Figure 15** : Erythème pigmenté fixe palmo-plantaire
- Figure 16** : Syndrome de Lyell avec aspect en linge mouillé de l'épiderme décollé
- Figure 17** : Règle de 9 Wallace
- Figure 18** : Lésion érosive de la muqueuse labiale lors du syndrome du Stevens Johnson
- Figure 19** : DRESS syndrome
- Figure 20** : Pustulose exanthémique aigue généralisée

Figure 21 : Coupe histologique dans le cadre d'un exanthème maculo-papuleux

Figure 22 : Biopsie cutanée d'érythème pigmenté fixe

Figure 23 : Tests épicutanés positifs dans un EMP dû au tétrazepam

Figure 24 : IDR positive à 24h dans un EMP dû à la teicoplanine

Liste des tableaux

- Tableau 1** : les caractéristiques acido-basiques du médicament et la fixation aux protéines plasmatiques
- Tableau 2** : Mécanismes de l'hypersensibilité de type IV
- Tableau 3** : Les signes de gravité à rechercher rapidement devant toute allergie médicamenteuse
- Tableau 4** : Calcul du score chronologique
- Tableau 5** : Calcul du score sémiologique
- Tableau 6** : Calcul de l'imputabilité intrinsèque par combinaison des scores chronologiques et sémiologiques
- Tableau 7** : Les accidents cutanés médicamenteux : critères chronologiques en l'absence d'antécédent identique
- Tableau 8** : Les accidents cutanés médicamenteux : critères chronologiques avec antécédent identique
- Tableau 9** : Diagnostics différentiels de l'EMP médicamenteux
- Tableau 10** : Le Scorten : score pronostique du syndrome de Stevens Johnson et du syndrome de Lyell
- Tableau 11** : classification des dermocorticoïdes
- Tableau 12** : Effets secondaires des dermocorticoïdes
- Tableau 13** : Tableau récapitulatif des médicaments incriminés dans chaque forme clinique de toxidermie
- Tableau 14** : La comparaison de l'âge moyen dans notre série avec celui rapporté dans la littérature
- Tableau 15** : Comparaison entre les sex-ratios des grandes séries

- Tableau 16** : Présentation des facteurs de risque de toxidermie selon les différentes séries
- Tableau 17** : Pourcentage des patients polymédicamentés, et de l'automédication
- Tableau 18** : Répartition des formes cliniques selon les différentes séries
- Tableau 19** : Les médicaments incriminés dans les toxidermies selon les différentes séries
- Tableau 20** : Tableau représentant les différents traitements administrés en cas de toxidermies selon les différentes études

Liste des diagrammes

- Diagramme 1** : Répartitions des patients qui ont développé la toxidermie médicamenteuse selon les années
- Diagramme 2** : Répartition des patients selon les tranches d'âge
- Diagramme 3** : Répartition des manifestations cutanées selon le sexe
- Diagramme 4** : Répartition des patients selon les antécédents
- Diagramme 5** : Répartition des patients selon les habitudes thérapeutiques avant la survenue de l'éruption
- Diagramme 6** : Répartition des patients selon les médicaments pris
- Diagramme 7** : Répartition des patients selon le nombre de médicaments pris
- Diagramme 8** : Répartition des patients selon le délai d'apparition des signes cliniques
- Diagramme 9** : Répartition des patients selon la surface de la peau décollée
- Diagramme 10** : Les formes cliniques des toxidermies
- Diagramme 11** : Répartition des patients selon la gravité des toxidermies
- Diagramme 12** : Répartition des patients selon les formes graves
- Diagramme 13** : Répartition des patients selon les médicaments incriminés
- Diagramme 14** : Répartition des patients selon les résultats de la biologie
- Diagramme 15** : Répartition des patients selon l'examen histologique
- Diagramme 16** : Répartition des formes cliniques confirmées par l'examen histologique
- Diagramme 17** : Imputabilité médicamenteuse
- Diagramme 18** : Répartition des patients selon le lieu de la prise en charge
- Diagramme 19** : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation
- Diagramme 20** : Répartition des patients selon le traitement reçu
- Diagramme 21** : Evolution des patients
- Diagramme 22** : Le suivi des patients avec recul

INTRODUCTION

La iatrogénie médicamenteuse est par sa fréquence et sa sévérité potentielle un problème de santé publique. Les toxidermies qui sont des complications cutanéomuqueuses secondaires à l'administration par voie entérale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire de médicaments sont parmi les plus fréquents (environ 20% des notifications des accidents médicamenteux). [1]

La sémiologie des toxidermies est extrêmement variée, leur physiopathologie correspond vraisemblablement aussi à des mécanismes variés dont la plupart demeurent mal connus.

En effet, si la majorité a une évolution bénigne, certains cas peuvent compromettre le pronostic vital ou bien peuvent être source de complications et de séquelles non négligeables.

L'apparition d'une toxidermie implique l'arrêt immédiat du ou des médicaments suspectés et interdit de manière formelle leur introduction.

Nous avons mené une étude au sein de service de Dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (H.M.M.I), durant une période de 13 ans étalée entre Janvier 2005 et Décembre 2017, durant laquelle nous avons analysé 39 cas de toxidermies.

Les objectifs de ce travail sont :

-Décrire le profil épidémiologique, les aspects cliniques et évolutifs, le profil des médicaments en cause, ainsi que la prise en charge des toxidermies dans notre contexte marocain.

PARTIE THEORIQUE

I – Rappels

A – histologie de la peau [2,3,4,5,6,7]

La peau est un organe recouvrant la surface du corps, c'est le plus gros organe de l'être humain, représentant 1/3 du poids de l'organisme et une surface de l'ordre de 2m² chez un adulte. La peau est composée de différents tissus juxtaposés, ce qui lui confère son fort potentiel de régénération et de cicatrisation.

Sur le plan histologique, la peau est constituée de 2 parties principales séparée par la jonction dermo-épidermique

- La partie superficielle externe qui constitue l'épiderme.

- La partie interne plus épaisse constituant le derme et l'hypoderme.

Les annexes cutanées comprennent d'une part les phanères (poils et ongles) et d'autre part les glandes sébacées, sudoripares apocrines et sudoripares eccrines.

Par convention, une peau est dite épaisse ou fine suivant l'épaisseur de son épiderme ; ainsi définie, une peau épaisse n'est présente qu'au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds, épaisseur du derme et de l'hypoderme est aussi très variable, et ce, indépendamment de celle de l'épiderme.

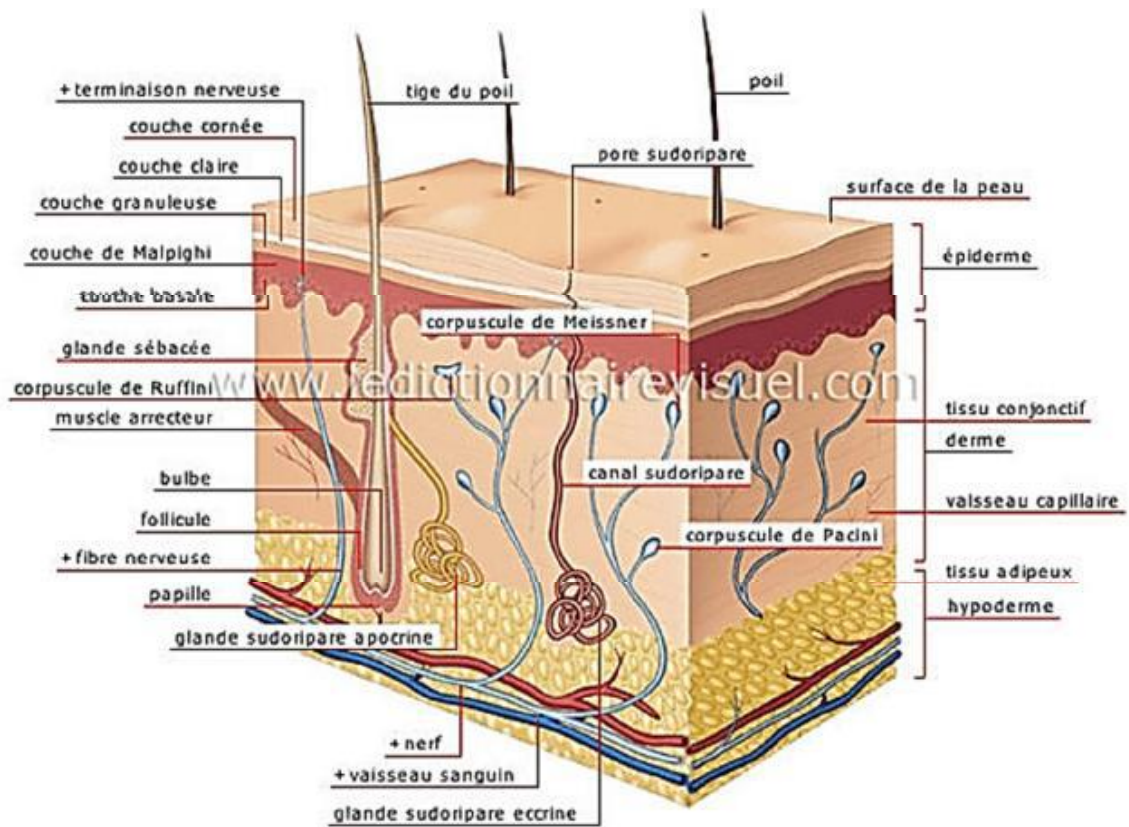


Figure 1 : structure de la peau et différents constituants

1. L'épiderme : [2]

L'épiderme, partie la plus superficielle de la peau, est fait d'une couche « autorégénérante » continue de cellules, organisée en épithélium pavimenteux stratifié orthokératosique dont l'épaisseur varie de 0,04mm sur les paupières et les parties génitales à 1,5mm sur les paumes et plantes.

On distingue 4 types de cellules entrant dans la composition de l'épiderme : les kératinocytes , d'origine ectoblastique , les mélanocytes , provenant des crêtes neurales , les cellules de langerhans , issues de la moelle hématopoïétique, et les cellules de Merkel, dérivant des cellules souches de l'épiderme embryonnaire.

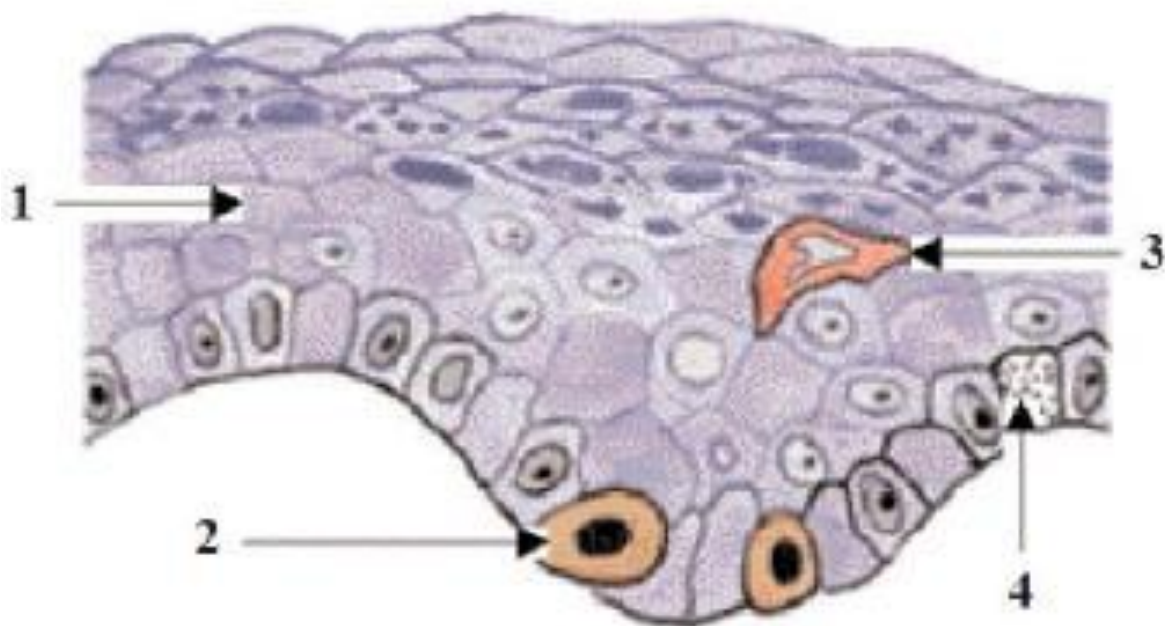


Figure 2 : Les 4 populations cellulaires de l'épiderme [3].

- 1 = kératinocytes
- 2 = mélanocytes
- 3 = cellules immunocompétentes
- 4 = cellules de Merkel

1.1 Les kératinocytes [2, 4,5]

Les kératinocytes représentent 80% des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental comme barrière cutanée, en effet son rôle protecteur assuré par la couche cornée est la résultante des modifications biochimiques, métaboliques et immunologiques qui se font au niveau du kératinocyte tout au long de sa migration de la couche basale jusqu'à sa desquamation finale. il est important de savoir aujourd'hui que la fonction des kératinocytes ne se limite pas uniquement à un rôle de barrière , mais que ce sont également des cellules qui ont une activité immunologique à part entière , pouvant ainsi exprimer des antigènes de classe et certaines molécules d'adhésion comme ICAM1 leur conférant une activité des cellules présentatrices d'antigènes . Ils produisent aussi de nombreuses cytokines (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...).

Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans 4 couches qui sont dénommées de la profondeur à la superficie: couche basale, couche spinieuse, couche granuleuse et couche cornée (Figure 3).

-La couche basale est constituée d'une assise unique de kératinocytes cylindriques, directement en contact avec la jonction dermo-épidermique.

Parmi les kératinocytes basaux se trouvent les cellules souches qui assurent le renouvellement de l'épiderme.

-La couche spinieuse est constituée de plusieurs assises de kératinocytes polygonaux.

Leurs contours apparaissent hérissés d'épines, d'où le nom de couche spinieuse.

Ces épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux.

-La couche granuleuse est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, au grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique. L'apparition dans le cytoplasme des kératinocytes de granulations basophiles est à l'origine de l'appellation couche granuleuse.

-La couche cornée est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, anucléées, appelées cornéocytes. La couche cornée est compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, et desquamante en superficie.

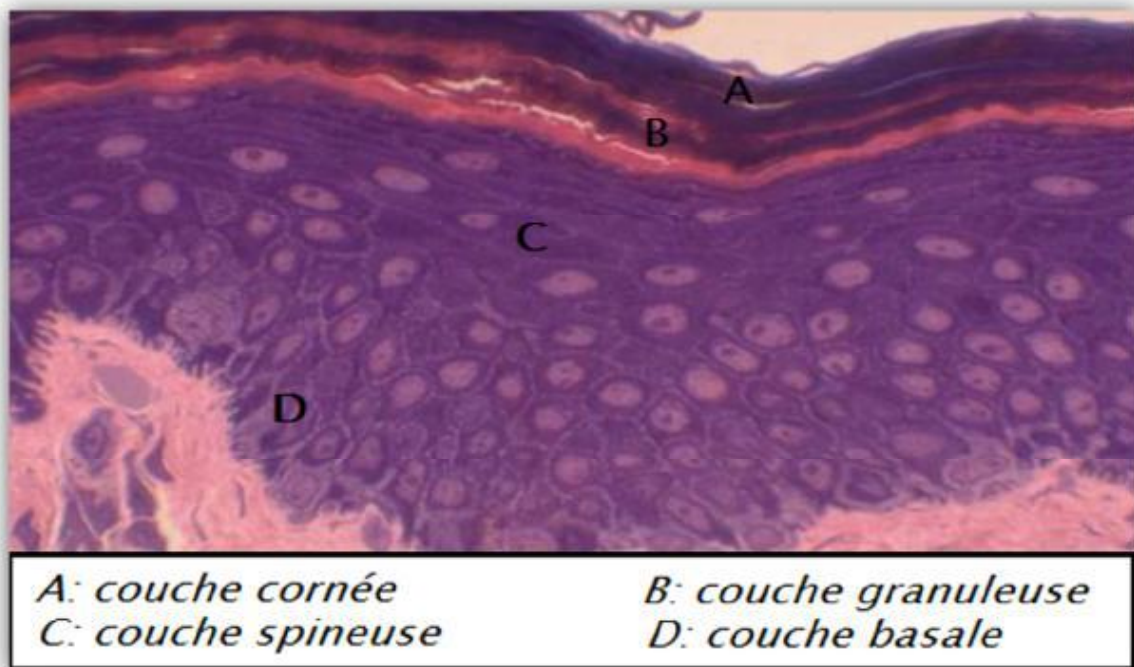


Figure 3 : les quatre couches de kératinocytes en microscopie optique [3]

1.2 Les mélanocytes [6]

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Leur fonction est la synthèse des mélanines : phéomélanines et eumélanines, dans des organites spécialisés, les mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes. Les mélanines ont à leur tour deux fonctions:

- Elles donnent à la peau sa "couleur", les phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs
- Les eumélanines ont un rôle photoprotecteur.

La morphologie des mélanocytes en microscopie optique varie avec la technique de préparation des échantillons.

Après fixation et coloration standard, les mélanocytes apparaissent le plus souvent comme des cellules arrondies et claires, à noyau rond et dense, situées entre les kératinocytes basaux de l'épiderme et faisant souvent saillie dans le derme.

Après congélation et DOPA réaction ou études immunohistochimiques, les mélanocytes apparaissent franchement comme des cellules dendritiques, avec un corps cellulaire situé entre les kératinocytes basaux de l'épiderme (1

Mélanocyte pour 10 kératinocytes basaux) et des prolongements entre les kératinocytes supra-basaux, l'ensemble formant une unité de mélanisation (1 mélanocyte pour 36 kératinocytes basaux et suprabasaux).

En microscopie électronique à faible grossissement, comme en microscopie optique, les mélanocytes apparaissent entre les kératinocytes basaux comme des cellules claires, sans tonofilaments, faisant saillie dans le derme. A fort grossissement, ils présentent des organites pathognomoniques : les mélanosomes.

1.3 Les cellules de Langerhans: [5]

Les cellules de Langerhans représentent 3 % à 8 % des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigène aux lymphocytes T, et sont transépithéliales.

Dans l'épiderme, leur fonction est de capturer les exo-antigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Elles vont ensuite rejoindre les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T CD4+.

En microscopie optique après fixation et coloration standard ou coupes semi fines, elles apparaissent comme des cellules claires, à noyau encoché, situées le plus souvent au niveau de la couche granuleuse. Après congélation et immunohistochimie, elles prennent un aspect dendritique, avec un corps cellulaire entouré de prolongements s'insinuant entre les kératinocytes supra basaux.

En microscopie électronique, elles se caractérisent par un cytoplasme clair aux électrons, contenant des filaments intermédiaires différents des tonofilaments (constitués de vimentine), un appareil de Golgi très développé et, surtout, les granules de Birbeck en raquettes, qui leur sont spécifiques. Elles n'établissent pas de desmosomes avec les kératinocytes avoisinants.

Les cellules de Langerhans de l'épiderme possèdent des marqueurs spécifiques que n'ont pas les autres cellules dendritiques : le *skin homing antigen* CLA (*lymphocyte-associated antigen*), la E-cadhérine et la langerine (associée aux granules de Birbeck). Elles expriment également beaucoup d'autres marqueurs, en particulier les molécules de classe II (et I) du CMH, le CD1a et la protéine S100.

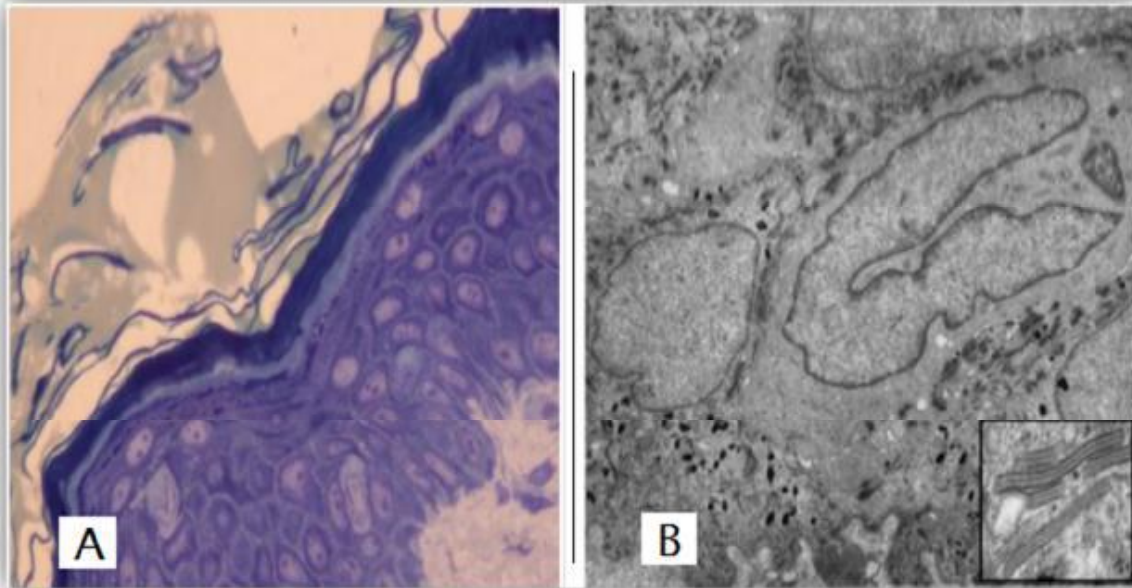


Figure 4 : aspect des cellules de Langerhans en microscopie optique (A) et en microscopie électronique (B) [4]

1-4 Les cellules de Merkel : [6]

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Elles ont des fonctions de mécanorécepteurs et des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques.

Elles ne sont pas identifiables en microscopie optique standard. En immunohistochimie, elles expriment à la fois des marqueurs neuronaux et épithéliaux et notamment la cytokératine K20 (détectable sur coupes en paraffine) .

En microscopie électronique, les cellules de Merkel de l'épiderme interfolliculaire apparaissent en général entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse, avec dans leur cytoplasme de très nombreuses "vésicules à coeur dense" caractéristiques: vésicules à centre très dense aux électrons, entouré d'un halo clair. Elles établissent des desmosomes avec les kératinocytes avoisinant et présentent de courtes microvillosités.

2. La jonction dermo-épidermique [6]

La jonction dermo-épidermique comme son nom l'indique sépare l'épiderme du derme. La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle en font une zone à part entière.

En microscopie optique, la jonction dermo-épidermique n'est pas identifiable après une coloration de routine ; elle n'est vue qu'après des colorations spéciales comme le PAS ou des études immunohistochimiques. Elle apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites "crêtes épidermiques" et les saillies du derme dans l'épiderme dites "papilles dermiques".

En microscopie électronique, la structure de la jonction dermo-épidermique est beaucoup plus complexe que ne le laisse supposer la microscopie optique. Examinée de l'épiderme vers le derme, elle comprend : la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel), la lamina lucida claire aux électrons, la lamina densa dense aux électrons.

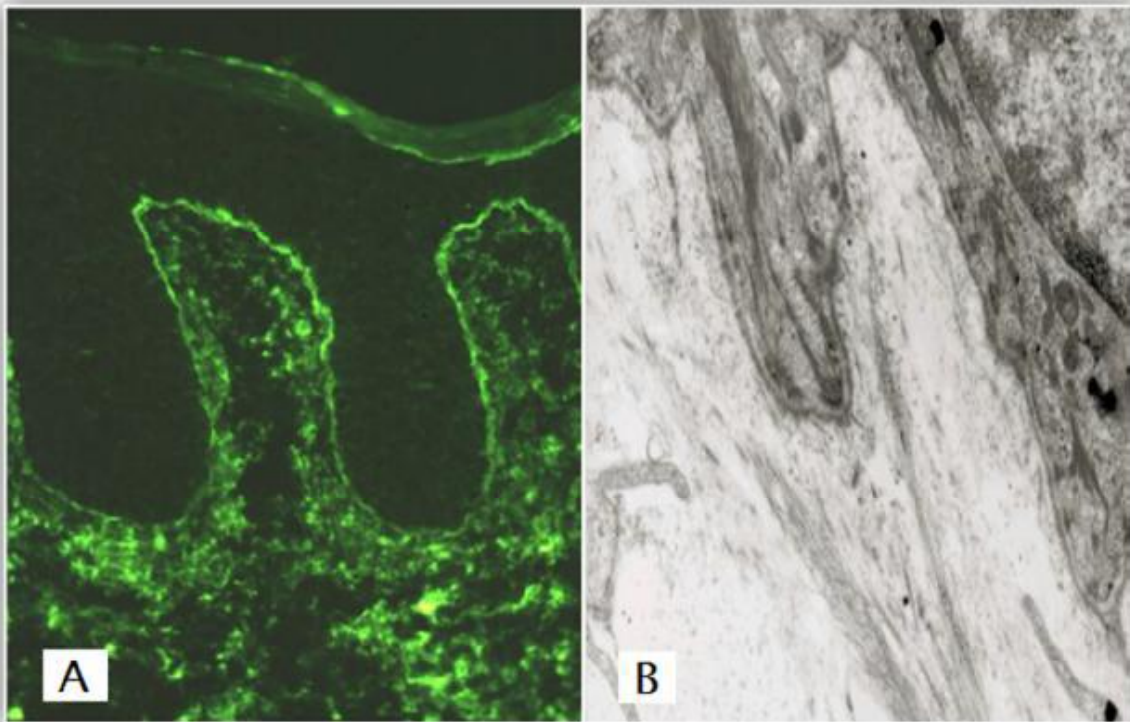


Figure 5 : la jonction dermo-épidermique en microscopie optique après coloration (A) et en microscopie électronique (B) [4]

3. Le derme [3]

Situé sous l'épiderme, le derme est souple, constitué d'un réseau de tissu de connexion fait de collagènes et fibres élastiques dans un lit de substance matricielle. Il assure les rôles de charpente structurelle de la peau et de protection contre les chocs mécaniques.

Deux zones différentes peuvent être distinguées dans le derme :

-la zone superficielle entre les crêtes épidermiques ou "derme papillaire" formée de tissu conjonctif lâche renferme tout d'abord des fibres collagènes, fines, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale et l'arborisation terminale du réseau élastique, mais aussi les anses capillaires terminales et les terminaisons nerveuses,

-la zone plus profonde ou "derme réticulaire" est formée d'un tissu conjonctif dense où les fibres de collagène plus épaisses en faisceaux et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèle à la surface cutanée. Le derme réticulaire contient aussi de petites artérioles et veinules, des petits nerfs, des follicules pilo-sébacés (sauf au niveau des paumes et des plantes) et les canaux excréteurs des glandes sudorales.

4. L'hypoderme

L'hypoderme est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules graisseux séparés par des septums inter lobulaires conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.

L'abondance du tissu adipeux varie avec les habitudes alimentaires, mais aussi les régions du corps et le sexe, chez l'homme, il se situe préférentiellement en position abdominale, alors que chez la femme, il est prédominant sous la ceinture, au niveau des hanches, des cuisses, des fesses ou de la partie basse de l'abdomen.

Cette subdivision du derme et de l'hypoderme en plusieurs régions n'est pas artificielle. Elle correspond à différents phénomènes physiologiques et physiopathologiques eux-mêmes sous-tendus par la vascularisation très systématisée de la peau.

5. Annexes cutanées

D'origine ectoblastique elles comprennent :

5-1 L'appareil pilo-sébacé :

Il comporte les poils qui sont des structures kératinisées dérivés d'une invagination de l'épiderme et propres aux seuls mammifères. Il comporte également des glandes sébacées annexées aux follicules pileux et qui sécrètent du sébum.

Dans les cas de brûlure superficielle, ils peuvent servir de réservoir de cellules souches permettant ainsi la régénération épidermique et donc la cicatrisation.

5-2 Les glandes sudoripares ou sudorales :

Elles sont de deux types : eccrines et apocrines.

Les glandes eccrines sont réparties sur toute la surface corporelle et assurent la thermorégulation par sécrétion de la sueur.

Les glandes apocrines s'abouchent aux follicules pileux, et non pas directement à la peau. Elles sont présentes dans la région axillaire et dans la région périnéo-génitale.

Elles ne deviennent actives qu'à partir de la puberté. Elles sont stimulées par les émotions et le stress. Elles n'excrètent par fragmentation cellulaire, que quelques millilitres par jour d'un liquide épais et opaque, riche en acides gras.

5-3 Les ongles :

D'origine ectoblastique, l'ongle est entièrement constitué de kératine. C'est la matrice unguéale située à la base de l'ongle, qui est responsable de la synthèse de kératine. En cas d'avulsion, la régénération des ongles des mains dure de 3 à 6 mois, et celle des pieds 12 à 18 mois avant de se reformer complètement.

6. Vascularisation (7)

La peau constitue sans conteste un véritable réservoir sanguin et les vaisseaux du derme représentent 10% du sang chez l'adulte. Par contre, l'épiderme n'est pas vascularisé, mais il est nourri par les réseaux capillaires du derme. Le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par un réseau d'artérioles, de capillaires et de veinules.

Il existe trois niveaux de réseaux :

- un niveau hypodermique,
- un niveau dermique,
- un troisième niveau formé par la jonction «derme papillaire–derme réticulaire».

Les lymphatiques naissent par une anse borneye du sommet de papilles dermiques et suivent le trajet des réseaux veineux. Il existe des anastomoses artério–veineuses au niveau du lit des ongles et des régions palmo–plantaires. Elles jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation.

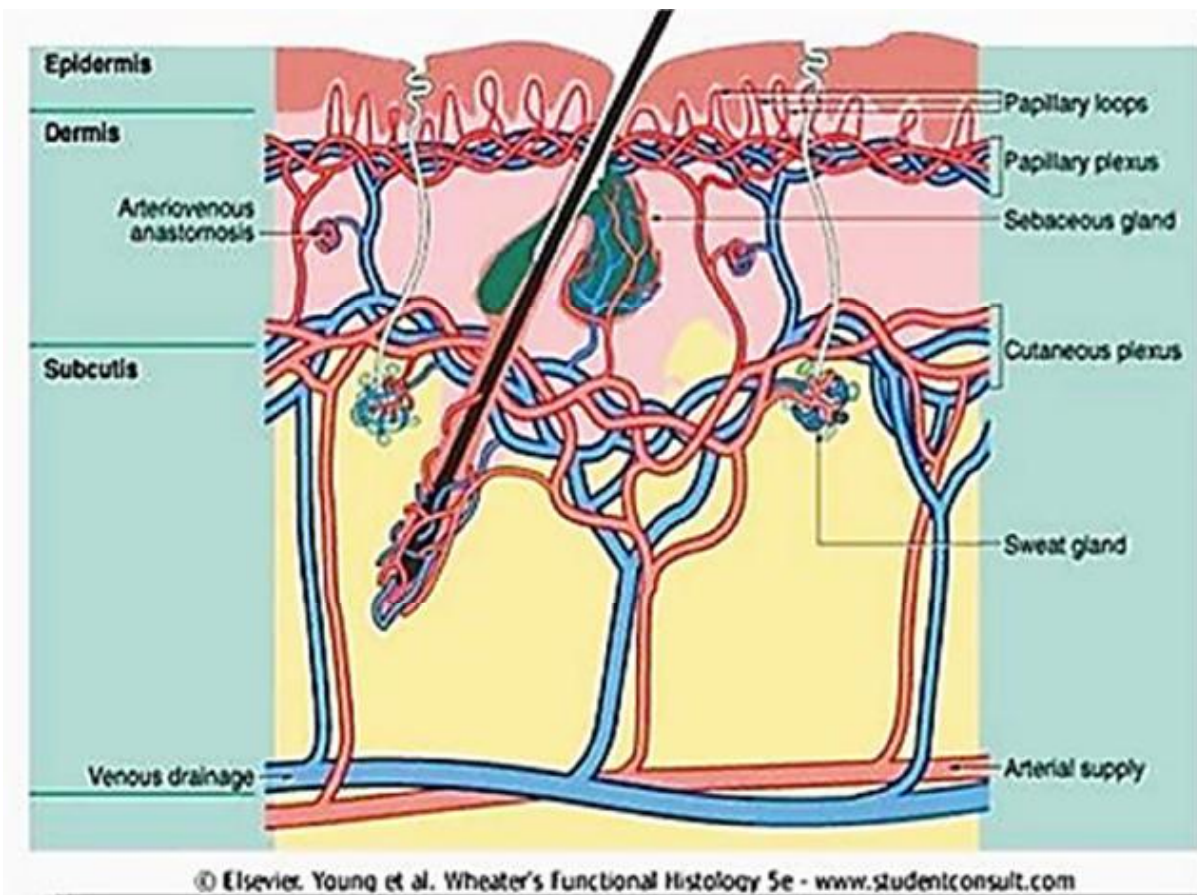
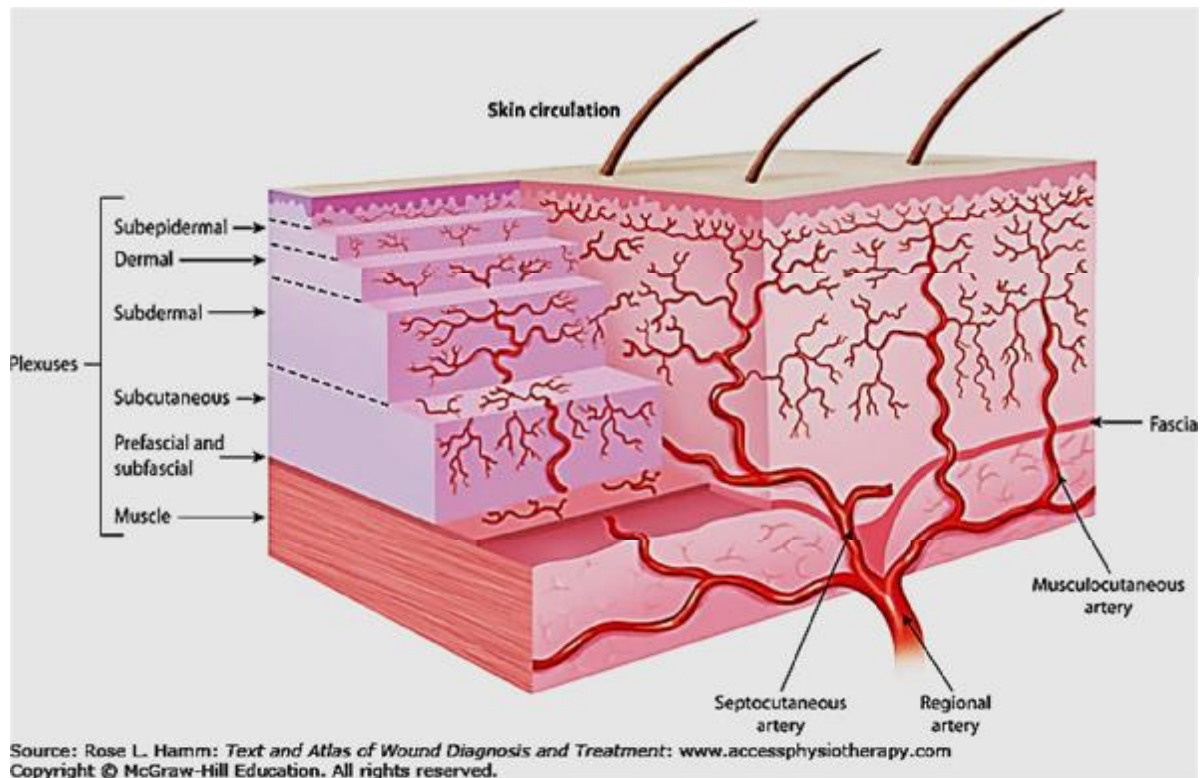


Figure 6 : la vascularisation de la peau

B- la pharmacologie : pharmacocinétique et métabolisme des médicaments [8]

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme.

La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future.

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

- son absorption
- sa diffusion dans l'organisme
- son métabolisme
- son élimination de l'organisme

1- Absorption d'un médicament

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure). La voie d'administration du médicament influence cette première phase : la voie intra-veineuse est la voie de référence puisque par définition, à la différence des autres voies (orale par exemple) toute la dose administrée atteint la circulation générale.

Différentes voies d'administration d'un médicament

- voie orale ou per os
- voie intra-veineuse : sur une veine périphérique ou centrale
- voie sub-linguale : vers les veines linguales et maxillaires internes puis la veine jugulaire externe et la veine cave supérieure
- voie rectale : vers les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes puis en partie le tronc porte

- voie sous-cutanée : généralement sur l'abdomen
- voie cutanée ou trans-dermique
- voie intra-musculaire : quadrant supéro-externe du fessier ou deltoïde...
- dans un organe ou in situ : intra-oculaire, intra-thécale, intra-tumoral...
- voie nasale (sprays) ou oculaire (collyres)
- voie inhalée

1-1 Modalités d'absorption

Le médicament doit passer une barrière qui le sépare de la circulation générale (l'épithélium digestif lors d'une administration orale par exemple). Parmi les différents mécanismes, 2 sont importants :

-Diffusion passive : pas de consommation d'énergie/non spécifique/ pas de compétition/ pas de saturation ⇒ Loi de Fick++

-Transport actif : contre un gradient/ saturable/ spécifique/ compétition++/ énergie++

L'absorption est influencée par :

-Les caractéristiques du médicament :

- Physico-chimiques : pKa (la forme non ionisée d'un médicament est absorbée plus facilement)
- Hydro/lipo solubilité
- Taille et morphologie de la molécule
- La forme galénique (sirop, comprimé, gélule...) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament...

- Les caractéristiques liées à l'individu :

- Le pH digestif
- La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale
- L'alimentation : repas riche en graisses...

- La prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique)
- L'âge
- Les pathologies associées : digestives, cardiaques (diminution débit...)

1-2 la biodisponibilité

La **biodisponibilité** se définit comme étant la **fraction** de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale **et la vitesse** à laquelle elle l'atteint.

L'absorption digestive proprement dite, c'est-à-dire la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique est difficile à mesurer puisque la circulation porte est d'accès peu aisé. L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevé au niveau périphérique, c'est à dire après le foie.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d'autres processus d'élimination pré-systémique :

- dégradation dans la lumière intestinale,
- métabolisme au niveau des entérocytes

- **captage hépatique important au premier passage.** Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est à dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'effet de premier passage hépatique.

Voies d'administration permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique

- Voie intra-veineuse +++
- Voie sub-linguale
- Voie trans-dermique
- voie inhalée

❖ Le facteur quantitatif (F)

De la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi :

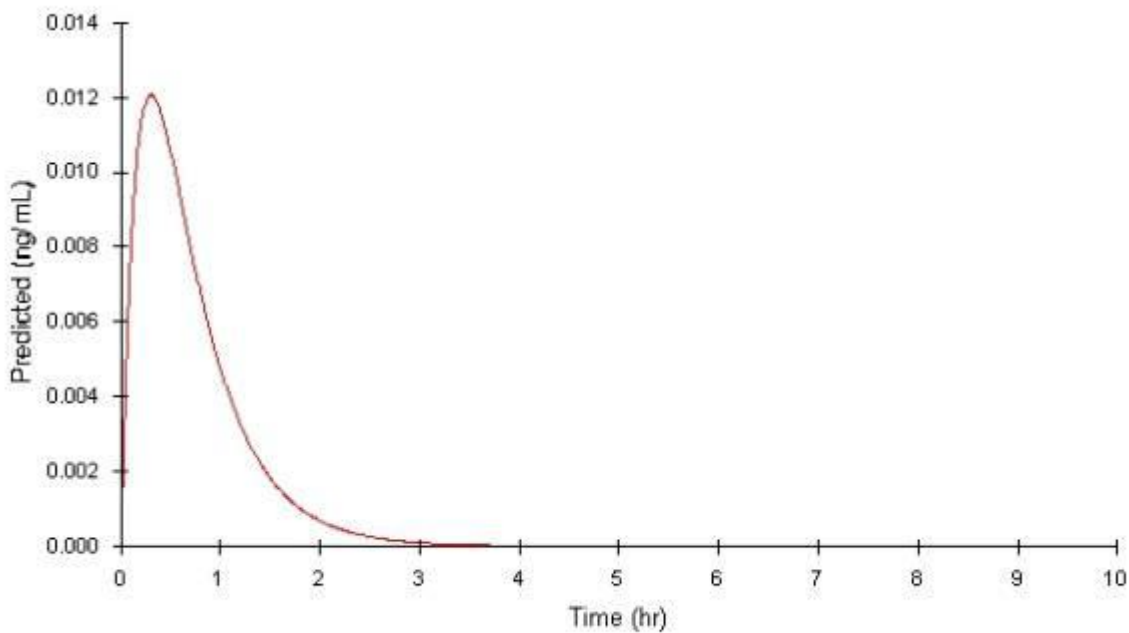
- La **biodisponibilité absolue** : une forme extra-vasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.

- La **biodisponibilité relative** où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des **génériques**).

En général la quantification du facteur (F) de biodisponibilité s'effectue par comparaison des surfaces sous la courbe des concentrations en fonction du temps (SSC) après administration de chaque forme séparément. Celles-ci sont en effet proportionnelles à la quantité de médicament présent dans la circulation générale (figure ci-dessous)

F est obtenu selon :

$$F = \text{SSCpo} / \text{SSCiv} \text{ (biodisponibilité absolue)}$$



SAVOIR INTEPRETER LA BIODISPONIBILITE ABSOLUE :

On voit selon cette équation que si toute la dose administrée par voie orale est absorbée (comme en intra-veineux) la biodisponibilité absolue de ce produit sera 1.

Une biodisponibilité absolue de 0,5 pour un produit signifie que seule la moitié de la quantité administrée est retrouvée dans la circulation générale.

Ainsi, la dose contenue dans le comprimé ou la gélule ne reflète pas toujours la dose biodisponible

F est donc par définition compris entre 0 et 1

❖ Le facteur vitesse

Est apprécié par la constante de vitesse d'absorption K_a ou plus facilement par la **concentration maximale** (C_{max}) et le **temps pour atteindre cette concentration**(T_{max}).

Au même titre que la quantité absorbée, la vitesse d'absorption d'un médicament est un paramètre significatif pour le délai d'action d'un principe actif.

La vitesse de passage est un paramètre prépondérant pour les médicaments destinés à une action rapide (antalgique par exemple) en prise unique ou de courte durée. Pour les traitements chroniques, où une imprégnation constante est recherchée, la notion de T_{max} est moins déterminante.

2 – Distribution

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution.

2-1 Fixation aux protéines plasmatiques

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques, présentes en grande quantité, pour former des complexes. Il s'agit le plus souvent d'une liaison réversible et en équilibre tel que :

Médicament libre + protéine libre \Leftrightarrow Complexe médicament protéine

Seul le médicament libre est actif.

Différentes protéines plasmatiques et structures cellulaires sont impliquées :

- Albumine++
- Alpha1 glycoprotéine acide (AAG)++
- Lipoprotéines

- Gammaglobulines
- Cellules sanguines (érythrocytes, polynucléaires, lymphocytes, plaquettes).

La fixation aux protéines plasmatiques dépend beaucoup des caractéristiques acido-basiques du médicament. Schématiquement

Tableau 1 : la fixation aux protéines plasmatiques dépend des caractéristiques acido-basiques des médicaments

	Type 1	Type 2
Nature du médicament	Acide faible	Base faible / substance non ionisable
Protéine fixatrice	Albumine	Albumine AAG
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites de fixation	Petit	Grand
Possibilité de saturation	Oui	Non
Possibilité d'interaction	Possible	Improbable

2-2 Diffusion tissulaire

Généralement, la distribution se fait dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) et peut aussi comprendre le volume cellulaire. Pour diffuser les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Dans certains tissus (foie...), la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion facile du médicament. A l'opposé dans d'autres organes (cerveau et barrière hémato-encéphalique...) la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissables.

Les mécanismes du passage trans-membranaire du médicament sont identiques à ceux exposés pour l'absorption digestive.

La diffusion tissulaire est donc dépendante de

- Caractéristiques physico-chimiques du médicament (lipophilie)
- Capacité du médicament à franchir les parois vasculaires et cellulaires
- La fixation protéique (sanguine et tissulaire)
- Le débit sanguin tissulaire (très élevé pour le foie et le rein, faible pour l'os et la peau...)

2-3 Volume apparent de distribution

Il est difficile de quantifier la distribution d'un médicament compte-tenu de l'impossibilité de mesurer les concentrations tissulaires, seul le secteur plasmatique étant facilement accessible.

La relation entre la quantité totale de médicament présente dans l'organisme et la concentration observée au niveau plasmatique s'exprime par le **Volume de distribution**. Connaissant la dose administrée (D) et la concentration plasmatique (C) extrapolée à l'origine C_0 après injection intraveineuse, il est en effet simple de calculer ce Volume de distribution

$$V = \text{dose} / C_0$$

Cette méthode est souvent fautive, à cause de l'imprécision régnant sur l'estimation de cette concentration à l'origine, du fait des phénomènes de distribution qui rendent hasardeuse toute extrapolation.

Il est de loin préférable d'utiliser la relation qui existe entre la clairance et la constante d'élimination k .

$$V = Cl/k = \text{dose} / \text{aire sous la courbe} \times k$$

2-4 Facteurs modifiant la distribution

-Volume liquidiens de l'organisme

- Age (nourrisson...)
- Déshydratation

-Rapport masse maigre/tissu adipeux

- Obésité
- Age

-Hémodynamique

- Etat de choc
- Insuffisance cardiaque chronique

-Modifications des protéines plasmiques**Diminution de la concentration d'albumine**

- Grossesse
- Syndrome néphrotique
- Dénutrition
- Grands brûlés
- Cirrhose

Diminution AAG

- Grossesse
- Contraceptifs oraux
- Age : nouveau-né
- Cirrhose

Augmentation de la concentration AAG

- Etats inflammatoires
- Affections rhumatologiques
- Etats infectieux sévères

3- Métabolisme et élimination des médicaments

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus. Elle comprend la capacité métabolique de différents organes, en premier lieu le foie et l'excrétion sous toutes ses formes, en particulier rénale (urine) mais aussi hépatique (bile).

3-1 Biotransformations

➤ Définition

L'analyse du métabolisme d'un principe actif est avant tout une approche descriptive des diverses voies métaboliques et de leur importance relative, ainsi que des conséquences sur l'élimination du médicament.

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes. Ceci est expliqué par le flux sanguin très important du foie, organe épurateur, par rapport aux autres organes : il reçoit environ 1,5 litres de sang par minute (1,2 l par la veine porte et 0,3 l par l'artère hépatique). Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations ou la rupture oxydative des liaisons N-C et O-C. L'élément fondamental de ce système enzymatique est le cytochrome P450 comprenant de nombreuses isoenzymes.

Schématiquement on distingue 2 phases de métabolisme selon les processus de transformation induits par ces enzymes : les réactions de phase I et celles de phase II.

❖ Réactions de phase I

- *Les réactions d'oxydation* sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par les **cytochromes P450**.

- *Les réactions de réduction* sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne.

- *L'hydrolyse* enfin est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma. Les enzymes de type des estérases sont le plus souvent non spécifiques. La réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide, est chez l'homme, très rapide.

L'oxydation, la réduction et l'hydrolyse sont des biotransformations regroupées sous le terme de « métabolisme de phase I » qui conduit à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH₂) ou des carboxyles (-COOH).

❖ Réactions de phase II

Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués. C'est la réaction de phase II.

Les mécanismes de conjugaison chez l'homme sont généralement appelés à l'acide glucuronique, au glycoconjugué, au sulfate ou à l'acétyl.

Glucuroconjugaison. La conjugaison avec l'acide glucuronique est la plus fréquente des conjugaisons. Elle est catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé. Les glucuronides sont très hydrosolubles ce qui explique la facilité avec laquelle ils sont éliminés dans l'urine et la bile. Dans quelques cas, les esters sont instables et après hydrolyse dans l'urine ou le plasma redonnent la molécule mère.

3-2 Elimination

3-2-1 Elimination hépatique

Outre ses capacités métaboliques, le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire.

Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé : c'est le cycle **entéro-hépatique**.

3-2-2 Elimination rénale

La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation. Le plus souvent les médicaments ou leurs métabolites ont une masse moléculaire bien inférieure à 5000 et sont de ce fait filtrés par le glomérule. Seule la partie non fixée est filtrée.

La réabsorption tubulaire intervient tout au long du néphron. Il s'agit le plus souvent d'un processus passif qui est influencé par le degré d'ionisation du médicament : seule la fraction non ionisée au Ph urinaire est réabsorbée. Cette propriété est utilisée dans certains surdosages pour accélérer l'élimination du médicament en alcalinisant les urines pour bloquer la réabsorption.

Une sécrétion active est également observée pour quelques molécules, entre autres des cations ou anions qui sont sécrétés dans la lumière du tubule par des systèmes de transport spécifiques, consommant de l'énergie et à capacité saturable. On peut donc observer des phénomènes de compétition.

3-2-3 Autres voies d'excrétion

Les autres voies (salivaires, pulmonaire...) sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique.

II – Epidémiologie

A – Epidémiologie descriptive

Au Maroc, une enquête prospective menée au sein de l'hôpital régional Cherif El Idrissi, Kénitra entre Avril 2012 et Avril 2013 a montré l'admission de 5137 patients, dont 114 cas ont présenté des effets indésirables médicamenteux. En effet 45 cas ont eu des toxidermies d'origine médicamenteuse, soit une incidence de 0.9%. [9]

En France, Les réactions cutanées sont les plus fréquentes des effets secondaires des médicaments, environ 20 % des notifications spontanées d'accidents médicamenteux. [1]

Elles motivent 1% des consultations et 5% des hospitalisations en dermatologie.

Elles s'observent chez 1 à 3 % des utilisateurs de nombreux médicaments d'usage courant.

Plus de 90 % des toxidermies sont bénignes. Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont très rares (1 cas pour 10 000 à 1 000 000 patients traités), trop rares pour être détectées lors des essais précédant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau médicament.

Ces toxidermies graves ou non connues doivent (obligation légale) être notifiées aux instances de pharmacovigilance.

Les toxidermies les plus fréquentes sont les éruptions érythémateuses (ou exanthèmes maculopapuleux) (40 à 60 % des notifications de toxidermies) et les urticaires (20 à 30 % des notifications).

B – Epidémiologie analytique

Les données d'épidémiologie analytique sont dans l'ensemble peu nombreuses [10–12].

Elles représentent des facteurs liés au médicament et liés à l'hôte, ces facteurs sont ceux liés à :

1 – la nature du médicament

Pour être immunogène à l'état natif, une substance doit avoir un poids moléculaire suffisant (> 1000 daltons), ce qui est le cas des sérums hétérologues et de certaines enzymes (chymopapaine...) ou hormones (insuline...).

La plupart des autres médicaments ont un poids moléculaire insuffisant et devront donc, pour induire une réponse immunitaire spécifique, se comporter comme des haptènes et se coupler à une protéine porteuse (le plus souvent autologue, comme l'albumine plasmatique) [13].

2- La posologie du médicament et ses modalités d'administration

Influencent la fréquence des réactions. Ainsi, dans les cas d'allergie aux pénicillines ou à l'insuline, il est depuis longtemps rapporté que les administrations intermittentes et répétées sont plus sensibilisantes qu'un traitement ininterrompu. Le patient sensibilisé réagit alors à des doses minimales.

La voie parentérale est la plus immunogène, devant les voies locales (pommades, crèmes, collyres...), également très immunogènes du fait, probablement, de l'inflammation locale.

3 – sexe de l'hôte

La plupart des études démontrent que les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (65 %–70 % *versus* 30 %–35 %) [14].

4- Age de l'hôte

Il est par ailleurs souvent rapporté que les enfants sont moins concernés par ce type de réactions que les adultes.

5 - Atopie

L'atopie signe la capacité d'un sujet à développer une allergie.

Les patients atopiques ne semblent pas prédisposés, mais leurs réactions pourraient être plus sévères. Cette notion est cependant régulièrement controversée et l'atopie pourrait jouer un rôle dans le cas de réactions à certains médicaments tels que la chymopapaine [14].

6 - les antécédents allergiques

Dans le travail de Haddi et al, les auteurs ont démontré que le pourcentage de sujets porteurs d'immunoglobulines E spécifiquement dirigées contre les principaux aero-allergènes, évalués globalement par la positivité du PhadiatopR, n'est pas plus élevé chez des sujets présentant un antécédent de réactions allergiques aux médicaments (17,6 %) que chez des sujets dénués d'antécédent (19,5 %) [14]

7 - HLA

Pour de nombreux effets indésirables, il a été observé un lien avec certains phenotypes du complexe majeur d'histocompatibilité.

Plusieurs observations de toxidermies familiales ont confirmé la ségrégation du risque avec les halotypes du complexe majeur d'histocompatibilité. Ces constatations n'ont pas de conséquences pratiques mais témoignent de facteurs génétiques prédisposants. Une des explications de cette prédisposition réside dans le polymorphisme génétique des systèmes enzymatiques assurant le métabolisme et l'élimination des xenobiotiques. Ces éléments sont à rapprocher de la constatation d'une incidence accrue de toxidermie à fortes doses pour de nombreux médicaments.

La littérature fait parfois état d'une concentration familiale de certains cas, et des halotypes HLA particuliers semblent impliqués dans les réactions retardées aux aminopenicillines et à la pyrazolone mais pas aux anti convulsivants. [15 16 17]

8 – Associations médicamenteuses

Les toxidermies semblent plus fréquentes chez les sujets poly médicamentés.

A l'évidence, plus un malade utilise de médicaments, plus le risque d'effets secondaires est important.

Il est admis que l'association à l'allopurinol augmente le risque de réactions cutanées aux aminopenicillines, bien que cette donnée ait été remise en question.

[18]

9 – VIH

Les toxidermies sont particulièrement fréquentes au cours de l'infection par le VIH ; la forme la plus courante est l'exanthème maculo-papuleux. Elles peuvent se compliquer de l'apparition d'un SSJ ou d'un syndrome de Lyell qui met en jeu le pronostic vital.

Le traitement peut être poursuivi dans 50% des cas

Les médicaments le plus souvent à l'origine de toxidermie sont les associations:

- pyriméthamine-sulfadiazine
- triméthoprim-sulfaméthoxazole
- pyriméthamine -clindamycine.

Le phénotype acétyleur lent, un déficit en glutathion et un antécédent d'allergie médicamenteuse prédispose à l'apparition d'une toxidermie. [19][20]

Les mécanismes responsables de ces toxidermies sont [20]:

- L'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire, un déséquilibre en faveur des lymphocytes T de phénotype TH2 est suggéré et enfin une accumulation de métabolites réactifs et/ou une sensibilité accrue des métabolites

Facteurs de risque :

- Le degré du déficit immunitaire : les données de la littérature concernant la relation entre l'importance du déficit immunitaire et la survenue de toxidermie sont divergentes [19] : les toxidermies sont plus fréquentes chez les patients qui ont

moins de 200 lymphocytes CD4/mm³ et elles sont moins fréquentes lorsque le taux des CD4 est <25/mm³ ou CD4 /CD8 < 0,1.

-Médicaments : les Sulfamides ont le risque relatif le plus élevé de syndrome de Lyell ou de SSJ.

- Interactions médicamenteuses : l'association de deux médicaments pourrait augmenter le risque de toxidermie à l'un des composants, peut être par augmentation de la concentration sérique.

- Antécédents de toxidermie: Avoir déjà fait une toxidermie semble prédisposer à la survenue d'une toxidermie ultérieure à la même molécule (réintroduction) mais aussi à des molécules de familles différentes (allergies croisées)

La prescription conjointe d'une corticothérapie prévient, dans certaines conditions l'apparition d'une toxidermie au cours du traitement de la pneumocystose par le triméthoprime-sulfaméthoxazole . [20]

10 - autres virus [21]

Le rôle des infections virales au cours des toxidermies est illustré par le classique rash à l'amoxicilline au cours des infections virales et en particulier la mononucléose infectieuse.

Récemment la participation de virus du groupe herpès virus (HHV-6, EBV, CMV) a pu être démontrée au cours d'une toxidermie grave, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).

Les réactivations virales au cours de ce syndrome apparaissent n'être pas contingentes, mais participent directement aux manifestations clinicobiologiques de ce syndrome.

III – physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des toxidermies sont multiples, ce qui rend compte de la grande variabilité sémiologique observée, on peut en distinguer schématiquement deux grandes catégories : d'une part les mécanismes immunologiques /immuno-allergiques médiés par les effecteurs cellulaires ou humoraux du système immunitaire, d'autre part, les mécanismes toxiques/pharmacologiques dans lesquels le médicament exerce directement son effet sur la cible.

A- les mécanismes immunologiques ou immuno-allergiques

[22,23,24,25]

Ils sont à l'origine des manifestations les plus largement impliquées ou rapportées dans la littérature. Leur classification repose encore aujourd'hui sur les 4 groupes définis par Gell et Coombs :

Type I : C'est le type le plus fréquent et le plus important du point de vue clinique ; il correspond à l'hypersensibilité immédiate (HSI) avec anticorps circulants qui sont des immunoglobulines de type Ig E capables de se fixer sur les mastocytes tissulaires et sur les basophiles du sang circulant.

Ces anticorps Ig E se trouvent à l'état libre dans le sang circulant, mais c'est la partie fixée sur les cellules qui est la plus importante, et qui est directement responsable des symptômes allergiques. Ceux-ci apparaissent quand les Ig E fixées à la surface des mastocytes et des basophiles réagissent avec l'allergène correspondant ; il en résulte la dégranulation de ces cellules qui libèrent dans la circulation des amines vasoactives qui sont les médiateurs chimiques de l'allergie (histamine, sérotonine, protéases, tryptase, prostaglandines, leucotriènes...). La caractéristique des réactions de l'allergie de type I est que les symptômes

apparaissent très rapidement après l'exposition à un allergène, en règle générale entre 10 et 20 minutes, mais quelquefois moins d'où le nom d'**hypersensibilité immédiate**. Ce terme ne devrait pas être conservé, car on sait maintenant que les manifestations de l'allergie de type I se prolongent parfois bien au-delà du délai pendant lequel peuvent agir les médiateurs libérés.

Le mécanisme de la réaction allergique médiée par IgE se déroule en 2 phases:

Phase I : la sensibilisation

Le système immunitaire de l'organisme va produire des IgE spécifiques lors du premier contact avec l'allergène. Cette première étape est muette cliniquement, on ne présentera donc aucun symptôme.

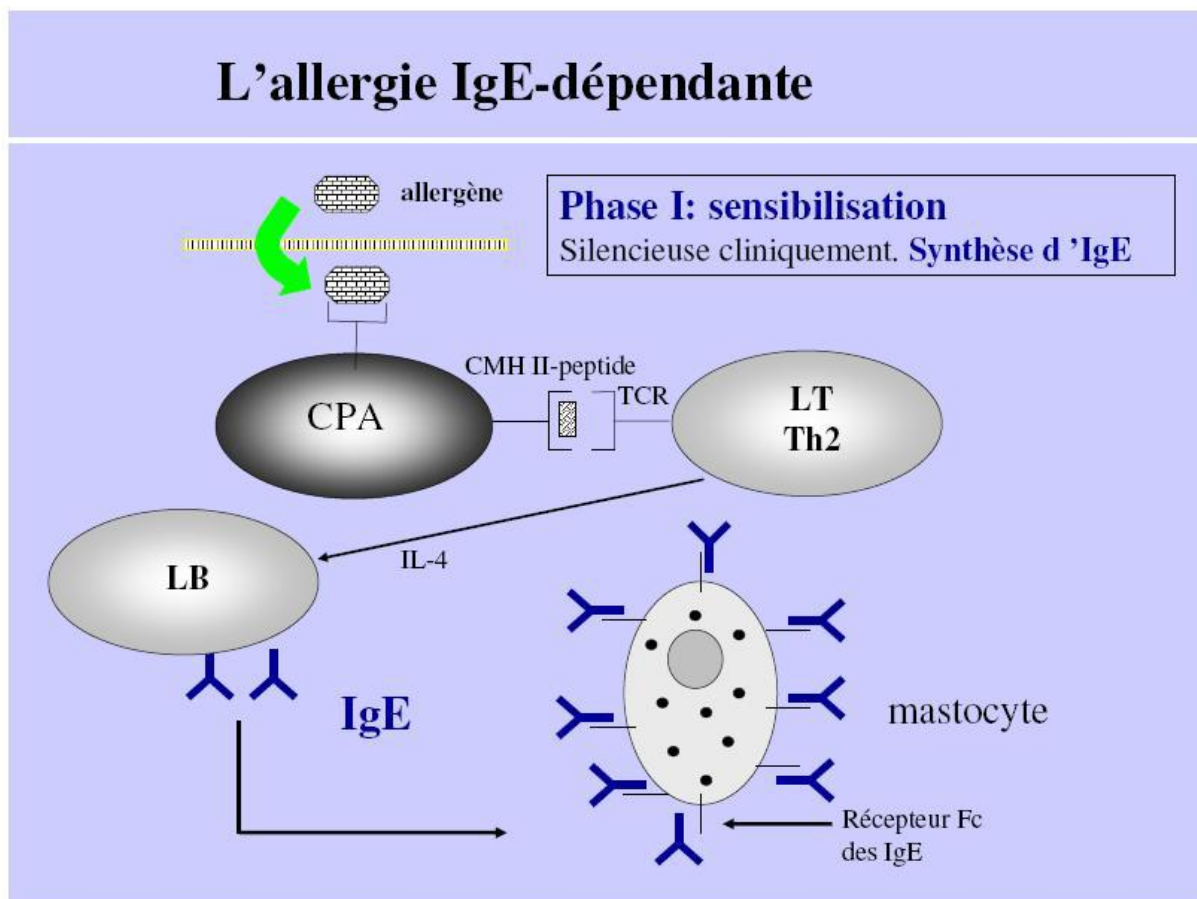


Figure 7 : allergie IgE - dependante : phase de sensibilisation [24]

Phase II : la réaction allergique proprement dite

Lors d'un second contact avec l'allergène (ou d'un allergène de structure proche dans le cas des allergies croisées), le système immunitaire va reconnaître l'allergène et réagir contre lui (activation des mastocytes et basophiles et libération de médiateurs chimiques, notamment l'histamine, et des cytokines pro-inflammatoires). Le sujet va déclencher, lors de cette étape, une manifestation clinique allergique dont la gravité dépend de chaque individu.

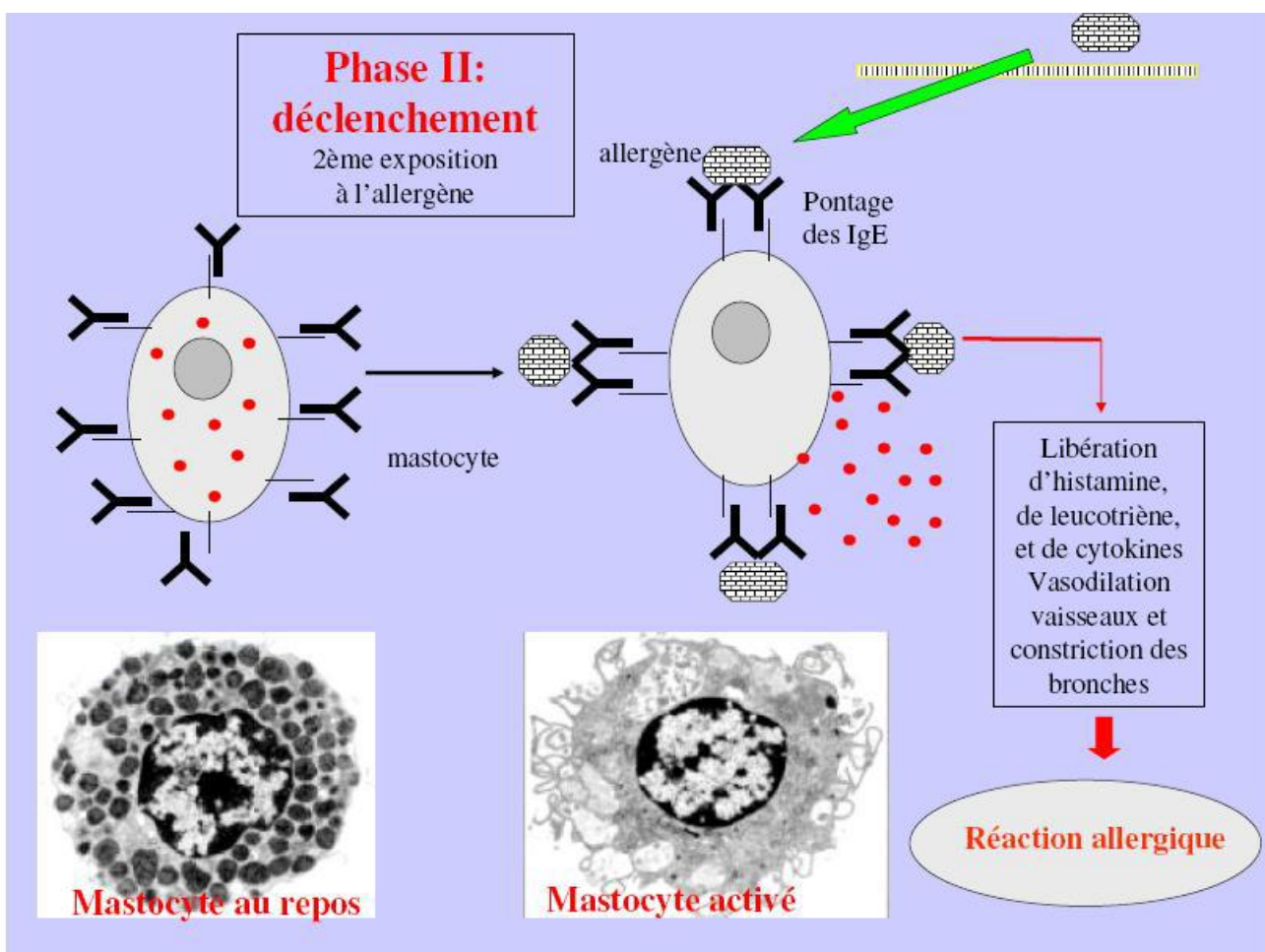


Figure 8 : phase d'activation et de dégranulation mastocytaire [24]

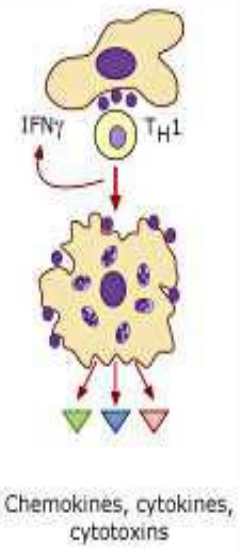
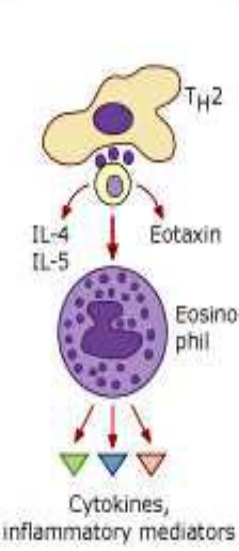
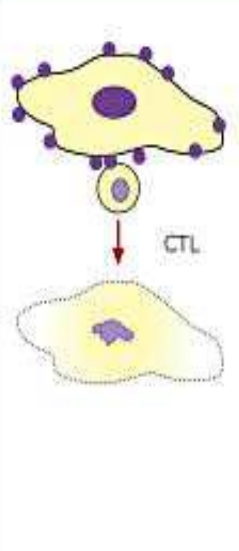
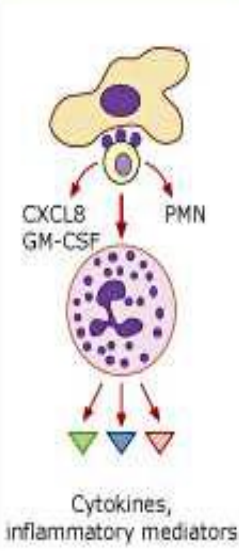
Type II : Celle-ci est dite cytotoxique ou cytolytique. Dans ces réactions immunes, les anticorps sont libres dans le sérum alors que l'antigène est fixé à la surface de certaines cellules ou est un composant de la membrane cellulaire elle-même. Quand les anticorps réagissent avec l'antigène, il se produit une activation du complément qui aboutit à la détérioration de la cellule et même à sa lyse.

Type III : Ces réactions sont dues à des anticorps circulants, les précipitines qui appartiennent à la classe des Ig G. Le système complémentaire est activé quand ces anticorps réagissent avec des antigènes pour produire un complexe antigène-anticorps. Cette activation du complément entraîne une accumulation de polynucléaires et une libération d'histamine, et aboutit à des lésions tissulaires analogues à celles du phénomène d'Arthus. Ces réactions sont semi-retardées (> 6 heures).

Type IV : Celle-ci se différencie des 3 autres en ce sens qu'elles ne sont pas produites par des anticorps mais par des cellules immunocompétentes, les lymphocytes. Ces réactions se caractérisent aussi par le délai de 24 à 72 heures nécessaire à l'apparition des manifestations après la réintroduction de l'antigène : d'où le nom d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire.

Au sein de ce groupe, une classification en 4 sous-groupes (de IVa à IVd) a été proposée en fonction du profil lymphocytaire, des cytokines et des cellules effectrices impliquées afin de rendre compte des différents tableaux cliniques.

Tableau 2 : Mécanismes de l'hypersensibilité de type IV

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>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

B – les mécanismes pharmacologiques ou toxiques [26]

Elles peuvent être classées selon que leur mécanisme est prévisible (lié à l'action du médicament) ou non

1 – Toxidermies prévisibles

Elles sont prévisibles car dues à l'action pharmacologique du médicament.

Leur survenue clinique peut être liée à plusieurs phénomènes différents :

- Le surdosage : il correspond à la présence dans le corps d'une quantité anormalement importante du médicament.
- La toxicité cumulative est due à l'exposition prolongée au médicament pris à doses normales (ex: phototoxicité de l'amiodarone).
- La toxicité retardée est un effet toxique, dose dépendant survenant plusieurs mois ou années après l'utilisation du médicament
- Les effets secondaires sont des effets obligatoires liés à la prise de médicament à dose normale : alopecie des chimiothérapies, sécheresse buccale des antidépresseurs.
- Les effets annexes sont des effets secondaires facultatifs à titre d'exemple les candidoses buccales secondaires aux antibiotiques.

L'exacerbation des dermatoses par les médicaments est un effet annexe observé avec :

- porphyries (barbituriques, oestrogènes...)
- lupus érythémateux (sulfamides, cimétidine, pénicilline).
- La réaction de Herxheimer observée dans la syphilis

Les interactions médicamenteuses: peuvent être à l'origine d'un surdosage ou d'effets annexes.

2- Toxidermies non prévisibles

2-1 Idiosyncrasie

C'est la survenue d'effets inattendus (non prévisibles par la pharmacologie du médicament ou les modèles animaux) et dont le mécanisme n'est pas immunologique. Ils seraient dus à des anomalies génétiques dans les voies de métabolisation du médicament (déficit enzymatique en G6PD, troubles du métabolisme des porphyries).

2-2 Intolérance

C'est la survenue d'effets caractéristiques du surdosage en l'absence de surdosage absolu ou relatif. Il pourrait être lié à un polymorphisme particulier des enzymes intervenant dans la métabolisation du médicament.

2-3 Réactions anaphylactoïdes

Les réactions anaphylactoïdes miment un mécanisme allergique de type I (anaphylaxie).

Certains médicaments sont histamino-libérateurs par action directe sur les mastocytes en se fixant sur leurs ligands (opiacés, caféine, quinine).

D'autres médicaments sont capables d'activer directement le complément sans fabrication d'anticorps. Les fractions du complément activé (C3a, C5a) entraînent une dégranulation des mastocytes (exp : produits de contraste iodés).

Mécanismes pharmacologiques des réactions cutanées aux médicaments

- Prévisibles par toxicité directe**
 - surdosage
 - effets secondaires et effets facultatifs
 - effets cumulatifs et toxicité retardée
 - tératogénicité et altérations chromosomiques
- Prévisibles par toxicité indirecte**
 - altérations métaboliques
 - interaction médicamenteuse
 - activation non immunologique des effecteurs
 - exacerbation d'une maladie et réaction d'Herxheimer
- Imprévisibles**
 - intolérance, idiosyncrasie

Figure 9 : les mécanismes pharmacologiques des réactions cutanées aux médicaments

IV – Les formes cliniques

A – type de description : Exanthème maculopapuleux

L'EMP est la forme la plus fréquente des toxidermies (50–95 %).

1 – physiopathologie

Le mécanisme des EMP correspond à une manifestation d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire due à l'activation dans la peau de lymphocytes T spécifique d'haptène médicamenteux [26].

Il existe une activation des kératinocytes basaux qui expriment des molécules d'adhésion à leur surface tel HLADR et les ICAM1, ainsi que celle des cellules endothéliales qui expriment à leur tour des molécules d'adhésions à savoir les ELAM1 et les ICAM1+, ces derniers vont entraîner un recrutement des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes T perivasculaires qui sont constituées principalement de CD4 + (avec 30 % de CD8+), ceci est associé à une production importante de l'interleukine 5 (IL- 5) [27–28].

Même si les lymphocytes CD4 + sont les plus nombreux, il est possible que les lymphocytes CD8 + soient les plus importants de point de vue physiopathologique, ces derniers produisent de l'interleukine 2 et de l'interféron alpha qui amplifient la cytotoxicité cellulaire [28– 29].

2 – clinique [30, 31, 32]

L'éruption survient en moyenne 8 jours (4 à 21 jours) après l'introduction du médicament, parfois plus rapidement en cas de réintroduction.

Elle apparaît à la racine des membres et au tronc et s'étend progressivement. L'éruption prurigineuse est polymorphe associant aux macules et papules érythémateuses des plaques urticariennes, un purpura des membres inférieurs ou quelques pustules, parfois des pseudo-cocardes ou des nappes scarlatiniformes.

La fièvre est absente ou modérée et l'état général est en règle bien conservé.

L'éruption régresse en une semaine environ avec une desquamation.

Ces toxidermies érythémateuses sont bénignes mais il est indispensable devant un EMP « banal » de rechercher des signes cliniques de DRESS qui imposeraient alors l'hospitalisation du malade.



Figure 10 : Exanthème maculo-papuleux [32]

3 - les critères de gravité

- diffusion de l'érythème ;
- Infiltration des lésions, en particulier œdème du visage;
- Fièvre élevée;
- Poly adénopathies;
- Douleurs cutanées ou muqueuses intenses;
- Érosions muqueuses;
- Apparition d'un signe de Nikolsky ;
- Purpura ou nécrose.

L'apparition de l'un ou l'autre de ces marqueurs de gravité impose une hospitalisation.

4 – les médicaments inducteurs [33,34]

- Antibiotiques :(aminopénicillines, sulfamides antibactériens, céphalosporines, antituberculeux).
- Anticomitiaux : barbituriques, carbamazépine
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Allopurinol
- Captopril et autres inhibiteurs de l'enzyme de conversions
- Cytokines
- Sels d'or, tiopronine, D-pénicillamine
- Phénothiazines
- Produits de contraste iodés

B – les autres formes cliniques

1 – urticaires médicamenteuses

La fréquence est estimée entre 10 est 30 % des cas [35].

L'urticaire médicamenteuse est souvent aigue.

A type soit :

- urticaire superficielle
- Angio-œdème (=urticaire profonde= œdème de Quincke) avec ou sans choc anaphylactique

1-1 Aspect clinique

1-1-1 Urticaire superficielle [36 ,37,38]

Le plus souvent, elle débute quelques minutes et en tous cas moins de deux heures après la prise du traitement. Le rapport de cause à effet est évident.

Les papules sont mobiles, fugaces et s'effacent rapidement. Un risque d'anaphylaxie contre-indique définitivement le médicament responsable.

Il existe une forme retardée d'urticaire, survenant au septième jour, avec papules persistantes associées à des arthralgies faisant évoquer une maladie sérique.



Figure [11] : Urticaire superficielle [37]

1-1-2 angio-œdème ou œdème de Quincke [39]

L'œdème de Quincke se manifeste par un œdème blanc rosé, mal circonscrit, de consistance ferme élastique, souvent plus douloureux que prurigineux avec sensation de tension et de cuisson, siégeant préférentiellement à la face (lèvres, paupières, langue, pharynx, larynx), aux régions génitales et aux régions palmo-plantaires.

Il peut être isolé ou associé à une urticaire superficielle.

1-2 Les principaux médicaments responsables [40]

- B-lactamines
- Anesthésiques généraux (curares)
- AINS, acide acétylsalicylique
- IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion)
- Produits de contraste iodés
- Sérums et vaccins

2- Les réactions de photosensibilité

2-1 physiopathologie [41,42]

Classiquement on distingue 2 mécanismes de photosensibilisation :

- **Les réactions photo toxiques** : sont fréquentes, survenant chez tous les individus sans prédisposition particulière à condition que la peau subisse une exposition solaire (dose suffisante et longueur d'onde efficace) et qu'elle contienne une substance chimique douée de pouvoir photo toxique (chromophore) à des concentrations relativement élevées.

- **Les réactions photo allergiques** : ne surviennent que chez les individus préalablement sensibilisés, les rayons ultraviolets A (UVA) mais parfois les UVB convertissent la drogue (topique, médicament par voie systémique) en un composé

immunologiquement actif ou haptène. 2 mécanismes de formations du photo antigène

- 1er mécanisme : l'absorption des radiations ultraviolettes par la drogue conduit à la formation de photo produits stables. L'un de ces photoproduits sert d'haptène et peut se lier à une protéine tissulaire ce qui le rend antigénique
- 2ème mécanisme: la drogue après absorption lumineuse passe dans un état excité instable. Lorsque la molécule retourne à son état fondamental, de l'énergie est libérée facilitant sa conjugaison avec une protéine porteuse ; un antigène complet est ainsi formé, capable d'induire la réaction immunologique.

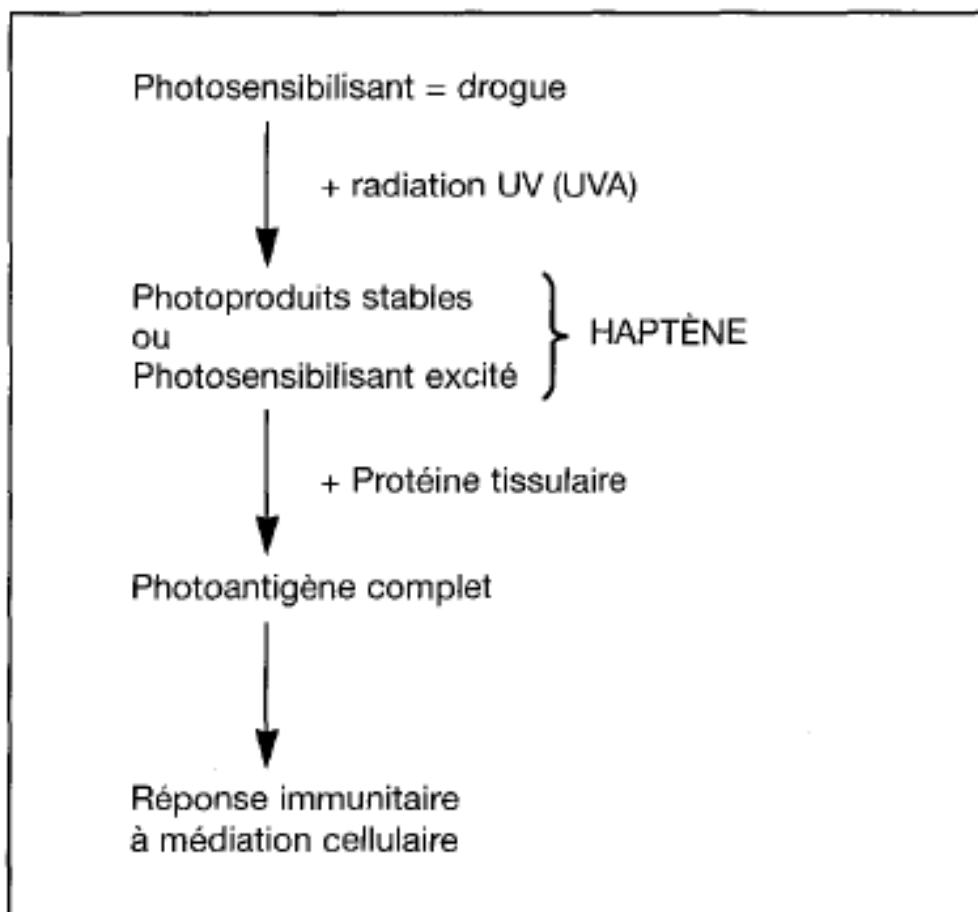


Figure 12 : mécanisme de formation du photo antigène [41]

2-2 Aspect clinique [43]

2-2-1 La phototoxicité

Elle concerne tous les patients exposés au médicament en cause et survient immédiatement après l'exposition solaire/UV.

Cliniquement, l'éruption se caractérise par un érythème de type érythème solaire (« coup de soleil ») limité aux zones photo-exposées, parfois associé à des lésions vésiculo-bulleuses et évoluant vers une pigmentation post-inflammatoire. La photosensibilité régresse immédiatement après l'arrêt de la substance photosensibilisante.

L'éviction ou la protection solaire permettent la régression et la prévention des manifestations cutanées



A



B

*Figure [13] A-B: Réaction de photosensibilité limitée aux zones photo exposées
(Collection du service de Dermatologie de l'H.M.M.I)*

2-2-2 la photoallergie

Les réactions photoallergiques se présentent comme des lésions d'eczéma débutant aux zones exposées mais pouvant s'étendre aux zones couvertes et parfois déclenchées par des expositions solaires minimales. Exceptionnellement ces réactions photoallergiques peuvent persister malgré l'arrêt du médicament inducteur (on parle alors de photosensibilité persistante).

2-3- Les principaux médicaments responsables

❖ De la phototoxicité [44]

- La doxycycline
- Acide nalidixique
- Le voriconazole
- Amiodarone
- Hydrochlorothiazide
- Naproxene
- Le piroxicam
- La chlorpromazine
- Le vémurafenib

❖ De la photoallergie [34]

- Antibiotiques (sulfamide, pyréthamine, fluoroquinolone),
- Phénothiazine,
- Diurétiques thiazidique,
- AINS

3- Erythème pigmenté fixe

Pathognomonique d'une toxidermie : seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse, rare en France [45].

3-1 Physiopathologie [46]

L'EPF est dû à une réaction localisée de cytotoxicité de cellules T CD8 positives, entraînant une activation et une souffrance des kératinocytes qui expriment *intercellular adhesion molecule* (ICAM)-1 (CD54).

Cette activation des cellules T est prolongée mais demeure localisée, contrairement aux phénomènes de cytotoxicité généralisée observés dans les syndromes de Stevens-Johnson (SSJ) ou le syndrome de Lyell.

Selon les travaux récents de Teraki et al, l'absence de généralisation des lésions pourrait être due à une régulation immunitaire assurée par des cellules T exprimant le CD4.

Les cytokines libérées par les keratinocytes activés entraînent un phénomène d'amplification autocrine des keratinocytes voisins et une stimulation (antigène-indépendante) des lymphocytes cytotoxiques.

3-2 Aspect clinique [32,46,47]

Les lésions apparaissent dans les heures (<48 heures) suivant la prise du médicament inducteur. Il s'agit de quelques (1 à 10) plaques érythémateuses arrondies, de 2 à 5 centimètres de diamètre, souvent douloureuses et infiltrées.

Siégeant de façon symétrique sur le tronc et les membres. Les muqueuses buccales et ano-génitales sont assez fréquemment touchées.

Elles peuvent se recouvrir d'une bulle (EPF bulleux). Les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant des taches pigmentées, brunes ou ardoisées.

Les lésions d'EPF disparaissent en une semaine de jours en laissant une cicatrice pigmentée.

La reprise du médicament inducteur provoque la récurrence de l'éruption aux mêmes endroits mais parfois avec de nouvelles plaques.

Certaines formes d'EPF sont de diagnostic plus difficile :

- formes non pigmentaires uniques ou multiples chez les sujets à peau claire
- formes muqueuses pures, souvent bulleuses ;
- formes étendues, bulleuses faite de grands placards érythémateux bordure nette avec des décollements épidermiques. Cette forme ressemble à un syndrome de Lyell mais il n'existe pas de pseudo-cocardes ni de macules purpuriques, les muqueuses sont peu atteintes, l'état général n'est pas altéré.



A

B

*Figure [14] A-B: Erythème pigmenté fixe siégeant an niveau de la muqueuse génitale
(Collection du service de Dermatologie de l'H.M.M.I)*



A



B

***Figure [15] A-B: Erythème pigmenté fixe palmo-plantaire
(Collection du service de Dermatologie de l'H.M.M.)***

3-3 Les médicaments en cause [48,49,50]

Dans les pays occidentaux, les principaux médicaments identifiés comme pourvoyeurs d'EPF sont le paracétamol, les AINS (en particulier les oxicams), les antibiotiques (bêta-lactamines, quinolones, sulfamides, cyclines, macrolides), la carbocystéine.

Mais de nombreuses autres familles sont concernées comme les antiépileptiques, les benzodiazépines, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antihistaminiques, certains antifongiques (terbinafine, fluconazole).

4- syndrome de Stevens Johnson /syndrome de Lyell

Il s'agit de formes bulleuses, rares et plus graves de toxidermie, s'accompagnant d'une mortalité à court terme (6 semaines) de 23 % et de 34 % à 1 an [51] par sepsis et/ou défaillance multiviscérale.

L'incidence de ces toxidermies bulleuses est estimée à 2 cas par million d'habitants et par an en Europe [52].

4-1 La physiopathologie [53,54 ,55,56]

La physiopathologie du SSJ et du syndrome de Lyell est mal connue, associant des mécanismes immunologiques à une toxicité directe du médicament favorisée par des anomalies du métabolisme médicamenteux d'origine génétique ou virale. Ces toxidermies avec une nécrolyse épidermique sont dues à une cytolysse des kératinocytes probablement d'origine multifactorielle. Une prédisposition génétique portant sur les capacités de métabolisme enzymatique médicamenteux, la capacité de présentation antigénique, des infections virales (en particulier par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), une toxicité directe de certaines drogues associées à des mécanismes immunologiques peuvent favoriser le développement d'une destruction kératinocytaire particulière : la mort kératinocytaire programmée

par apoptose. L'apoptose est caractérisée par une fragmentation de l'ADN entraînant la mort cellulaire.[53 ,54]

La lyse kératinocytaire pourrait être consécutive à différents mécanismes une cytotoxicité des cellules T CD8 positives infiltrant l'épiderme,[55]

la libération par ces cellules T de perforines qui entraînent un élargissement des pores membranaires des kératinocytes,[53,54]

Une activation des récepteurs (*death receptors*) transmembranaires pouvant transmettre rapidement un signal de mort cellulaire par apoptose. Parmi ces *death receptors*, le système Fas et Fas ligand est un des plus puissants inducteurs d'apoptose.

Dans le SSJ et le syndrome de Lyell, le système Fas–Fas ligand est impliqué et conduit à l'apoptose kératinocytaire. Les cellules dendritiques et la production de *tumor necrosis factor*–alpha pourraient aussi être inducteurs d'apoptose.[56]

4-2 Aspect clinique

4-2-1 L'atteinte cutanée [57,58,59,60]

❖ Nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell

Le syndrome de Lyell débute une dizaine de jours après le début du traitement inducteur par un syndrome pseudo–grippal avec rapidement des signes muqueux : conjonctivite bilatérale, dysphagie haute, et en 24 à 48h apparaissent les signes cutanées.

L'éruption initiale est douloureuse et fébrile, prédominant au tronc et aux racines des membres, faites de macules érythémateuses purpuriques et de cocardes atypiques ou pseudococardes en raison des bords moins réguliers et non oedémateux.

Plus rarement l'éruption initiale est faite d'un exanthème scarlatiniforme.

Les lésions s'étendent en deux à trois jours, parfois en quelques heures et rarement en une semaine. IL réalise un décollement en « linge mouillé », le signe de Nikolsky est positif. L'épiderme entier se décolle, en particulier dans les zones de pression ou les zones traumatisées, et fait place à un derme rouge suintant.



Figure [16] : Syndrome de Lyell avec un aspect en linge mouillé de l'épiderme décollé [57]

❖ Syndrome de STEVENS–JOHNSON

Il fait partie du même spectre, se définit par une surface de peau décollée <10% de la surface cutanée. Les bulles et les vésicules disséminées restent distinctes et de petite taille et les zones de décollements par confluence sont limitées.

L'éruption peut s'étendre en quelques jours se transformant de SSJ en NET.

Le SSJ même dans les formes les plus sévères, est rarement létale chez l'enfant.

L'extension de l'épidermolyse doit être appréciée car elle constitue un facteur pronostic essentiel. Elle est exprimée en % de la surface cutanée en utilisant les mêmes tables que pour les brûlés : règle des 9 de Wallas (figure)

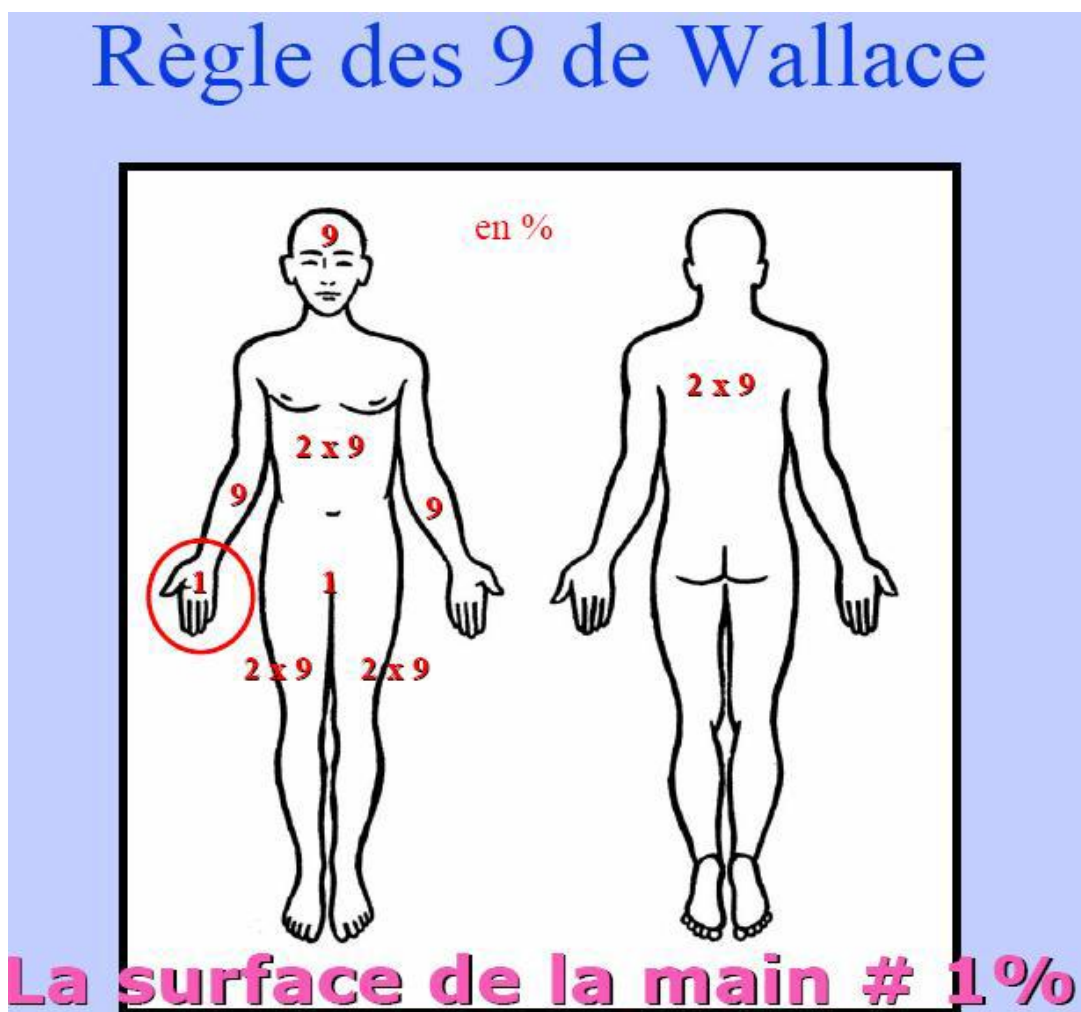


Figure [17] : Règle de 9 de Wallace

4-2-2 L'atteinte muqueuse [61,62,63]

Elle est quasi constante, elle précède souvent les lésions cutanées de 1 à 3 jours. Toutes les muqueuses peuvent être atteintes, notamment oropharyngée, oculaire, génitale et anale.

Elle est faite d'érosions douloureuses responsables de lésions croûteuses des lèvres, d'une hyper sialorrhée, de photophobie et de brûlures mictionnelles.

**A****B**

***Figure [18] A-B : lésion érosive de la muqueuse labiale lors du SSJ
(Collection du service de Dermatologie de l'H.M.M.I)***

Atteinte génitale : érosions et d'ulcérations vulvovaginales responsables de douleurs, brûlures, prurit, sécheresse ou écoulement purulent, avec une évolution compliquée par des cicatrices synéchiants et un phimosis

Atteinte oculaire : paupières adhérentes, perte des cils, une conjonctivite bilatérale. Les principales complications sont: le symblépharon, l'entropion, le trichiasis et le syndrome sec.

4-2-3 L'atteinte extra dermatologique

Un syndrome général : fièvre, hypothermie, asthénie, anxiété, agitation et confusion traduisant un trouble hémodynamique ou un sepsis.

Atteinte respiratoire : dyspnée, hypoxémie sévère par encombrement bronchique dans 27% des cas.

Atteinte rénale : insuffisance rénale fonctionnelle (39%)

Atteinte digestive : dysphagie, douleurs abdominales, diarrhées, mélénas, rectorragies et hépatite grave dans 10% des cas.

Atteinte hématologique : une lymphopénie (90%), une neutropénie (30%), une thrombopénie (15%) et une anémie.

4-3 Les médicaments responsables [52,64]

Les études épidémiologiques cas-témoins européennes menées par le groupe EuroSCAR ont permis d'identifier les médicaments pourvoyeurs de SJS/NET :

- Sulfamides antibactériens,
- Allopurinol,
- Carbamazépine
- Phénobarbital,
- Phénytoïne,
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de la famille des oxicams [52] et secondairement névirapine, lamotrigine mais aussi sertraline, pantoprazole et tramadol [64]

5- le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

5-1 Généralités

Le DRESS est une réaction idiosyncrasique rare et grave associant une éruption maculopapuleuse diffuse sémiologiquement peu spécifique, une hyper éosinophilie et une atteinte viscérale, les principales étant par ordre de fréquence hépatique, rénale, pulmonaire ou cardiaque [65].

Il a été décrit dès les années 1940 avec les antiépileptiques aromatiques [66], puis rapporté sous le nom de pseudolymphome médicamenteux [67].

Avec les anticomitiaux le risque a été estimé de 1/1 000 à 1/10 000 [68].

Les facteurs de risque identifiés ou suspectés incluent :

- Un antécédent personnel ou familial de DRESS [69],
- Une origine afroaméricaine [70].

5-2 la physiopathologie

La physiopathologie du DRESS, comme celle des autres réactions cutanées idiosyncrasiques reste encore obscure. Le concept selon lequel un déficit enzymatique génétiquement hérité conduirait à l'accumulation de métabolites réactifs agissant comme des haptènes et induisant une réponse immune [71] est de plus en plus remis en question [72].

Les études récentes mettent l'accent sur le rôle de la reconnaissance spécifique du médicament par des lymphocytes T, stimulés de façon polyclonale [73] et dirigeant une réaction inflammatoire.

Dans le cas du DRESS, le recrutement des éosinophiles [74] semble essentiel aux manifestations viscérales de la maladie notamment des atteintes cardiopulmonaires .

Des agents infectieux, en particulier viraux, sont suspectés comme facteurs déclenchants ou favorisants du DRESS : HHV6 [75,76,77], EBV [78], CMV [79,80], parvovirus B19 [81], VIH [83], VZV [82].

HHV6 pourrait interagir avec les voies de détoxification enzymatique, modifier la réponse immune ou prolonger le SHM sous la forme d'un syndrome mononucléosique viral indistinguable des symptômes initiaux.

5-3 La clinique

5-3-1 Les manifestations cutanées [83,84,85]

Un exanthème maculo-papuleux morbilliforme, parfois une érythrodermie, souvent accompagné d'un œdème facial à prédominance péri-orbitaire.

On peut également observer des cocardes atypiques, quelques vésiculo-bulles tendues, du purpura, et des pustules dans près de 20% des cas.

L'atteinte muqueuse est rare (moins de 10%), unipolaire et le plus souvent discrète : chéilite, conjonctivite, érosions aphtoïdes buccales ou génitales.



*Figure [19] : DRESS syndrome
(Collection du service de Dermatologie de l'H.M.M.I)*

5-3-2 les manifestations viscérales et hématologiques [85,86]

Fièvre élevée+ état général est altéré.

Des adénopathies diffuses, bilatérales et symétriques, constituées de ganglions mesurant de 1 à 2 cm de diamètre.

Des atteintes viscérales parfois graves, (hépatosplénomégalie, hépatite Cytolyse, pneumopathie interstitielle, néphropathie interstitielle, myocardite...).

D'autres organes peuvent être la cible du DRESS : arthralgies, rhabdomyolyse, hypothyroïdie transitoire, coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance pancréatique endocrine avec diabète insulino-dépendant, hypotension voire choc.

Une hyperéosinophilie (souvent $>1\ 500/mm^3$ mais parfois retardée) et souvent une lymphocytose avec syndrome mononucléosique.

5-4 Les médicaments responsables [87,88]

Les anticonvulsivants aromatiques tels que la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine,

Les sulfamidés,

La lamotrigine,

L'acide valproïque,

L'allopurinol,

Les AINS

La terbinafine

6- Pustulose exanthématique aigue généralisée

La PEAG a été individualisée par Beylot *et al.* [89] en 1980.

Il s'agit d'une toxidermie sévère mettant en jeu le pronostic vital dans 1 % des cas [89,90].

6-1 physiopathologie [26,91,92,93]

Il s'agit d'une réaction immunologique retardée, mettant en jeu l'immunité cellulaire [26]

Les cellules T circulantes stimulées par le médicament responsable produisent de l'IL5 et de l'IL8. La production de ce dernier par les cellules T CD4+ spécifiques et par les kératinocytes est probablement en cause dans l'afflux secondaire des PNN dans la peau des patients atteints de PEAG [91, 92,93].

6-2 Clinique

Elle apparaît dans les 10 jours qui suivent la mise en route du traitement responsable [89,94].

La PEAG débute brutalement par un érythème scarlatiniforme qui se recouvre rapidement d'un semi de petites pustules superficielles, non folliculaires, amicrobiennes prédominant dans les grands plis (aisselles, plis inguinaux). L'éruption est prurigineuse ou à l'origine d'une sensation de cuisson cutanée. La fièvre est souvent très élevée ce qui, en présence d'une pustulose fait évoquer à tort une infection généralisée.[30,32,95]

La confluence des lésions pustuleuses peut engendrer des décollements superficiels avec pseudo signe de Nikolski.

Un œdème du visage et des mains, un purpura, des lésions vésiculo-bulleuses ou une atteinte muqueuse peuvent également être observés [89,96].

Les lésions cutanées s'accompagnent généralement d'un prurit ou d'une sensation de brûlure.



*Figure [20] : Pustulose éxanthémique aigue généralisée
(Collection du service de Dermatologie de l'H.M.M.I)*

6-3 Les médicaments inducteurs [97,98]

Les principaux médicaments à risque de PEAG ont été identifiés par une enquête de pharmacovigilance menée en France [97], confirmée par une étude cas-témoin du groupe EuroScar [98] :

Il s'agit de la pristinamycine, de l'ampicilline, des quinolones, de l'hydroxychloroquine, des sulfamides antibactériens, de la terbinafine et du diltiazem.

7-Purpura vasculaire

Les vascularites médicamenteuses sont rares et représentent moins de 10 % des vascularites. Il s'agit donc d'un diagnostic d'élimination après recherche négative d'une autre étiologie (tumorale, auto-immune, infectieuse, etc.).

7-1 Aspect clinique

Le purpura vasculaire prédominant aux membres inférieurs, souvent infiltré, peut s'associer à des bulles hémorragiques et/ou à des lésions pseudo-urticariennes [99]. Il existe souvent des polyarthralgies, des atteintes rénales, digestives ou d'autres organes.

7-2 les médicaments responsables

Les médicaments impliqués dans les vascularites médicamenteuses sont :

L'allopurinol, les AINS, les céphalosporines, la pénicilline, les sulfamides antibactériens, le propylthiouracile, les anti-TNF, les anti-vitamines K, la minocycline.

V. Paraclinique

A. Histologie

1. Exanthème maculopapuleux

La biopsie cutanée montre une image histologique non spécifique :

-Discret infiltrat lymphocytaire du derme superficiel autour des capillaires et à la jonction du derme et de l'épiderme.

-Présence dans l'épiderme de rares kératinocytes nécrotiques [43].

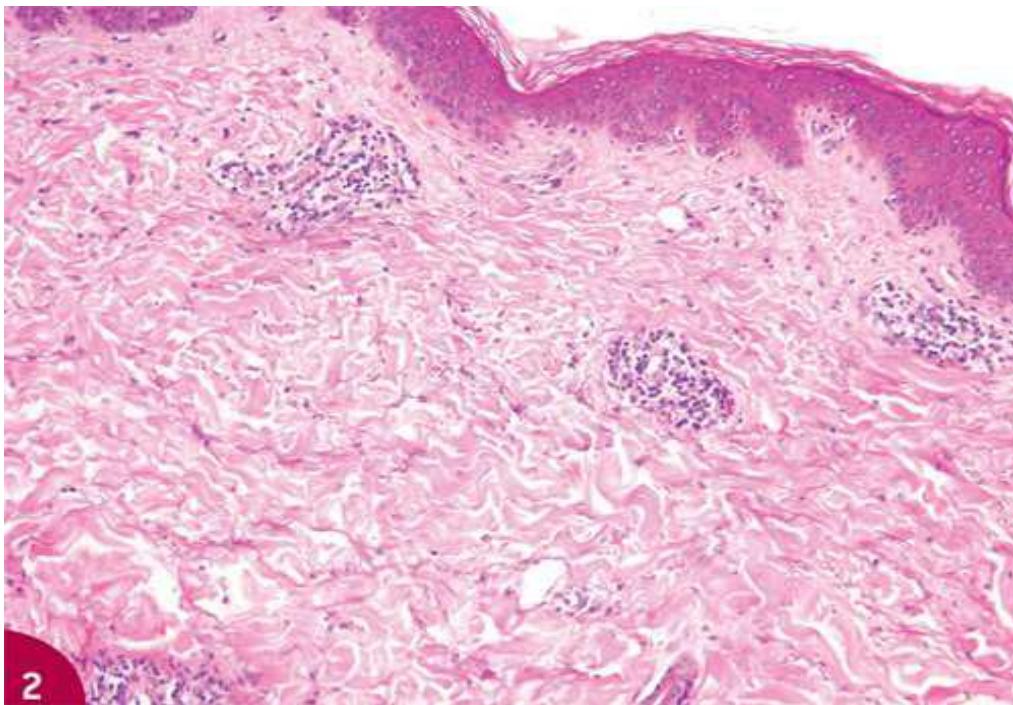


Figure [21] : Coupe histologique dans le cadre d'un exanthème érythémato papuleux (HES× 100) [43]

2. Urticaires

La biopsie montre une image d'infiltrat mononucléé avec œdème du derme et dilatation des capillaires [22].

3. Les réactions de photosensibilité

Histologiquement, on retrouve une dégénérescence de l'épiderme avec une nécrose kératinocytaire, un discret infiltrat lymphocytaire, un œdème dermique et une dilatation capillaire [22].

4. Erythème pigmenté fixe

L'examen histologique met en évidence classiquement une nécrose kératinocytaire parfois confluyente pouvant être responsable d'un décollement sous-épidermique. L'infiltrat mononucléé est souvent plus abondant que dans la NET touchant le derme superficiel et profond. Il s'y associe des lymphocytes, polynucléaires éosinophiles et parfois neutrophiles de topographie interstitielle mais également péri-vasculaire.

Dans les formes récidivantes, l'accumulation de mélanophages dans le derme superficiel permet le diagnostic. Les immunofluorescences directe et indirecte sont négatives [100].

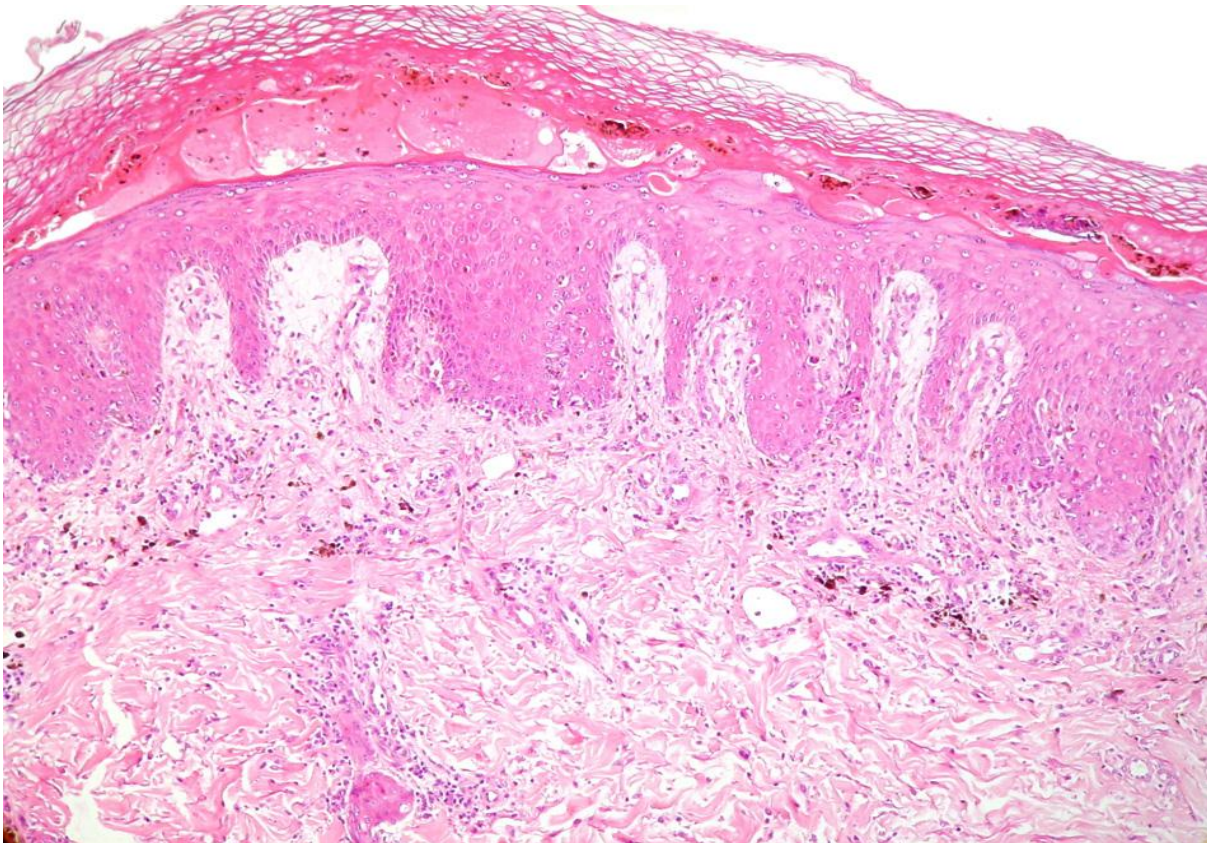


Figure [22] : Biopsie cutanée d'EPF se caractérisant par une nécrose épidermique, responsable d'un décollement épidermique. L'épiderme sous-jacent est en cours de régénération. Il s'y associe un infiltrat mononucléé dermique modéré et la présence de mélanophages[100]

5. Syndrome de Stevens Johnson / syndrome de Lyell

L'histologie montre une nécrose kératinocytaire par apoptose de l'épiderme sur toute sa hauteur [101].

La nécrose est associée à un infiltrat mononucléé modéré dermique superficiel et péri-vasculaire à prédominance CD8+.

6. le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

L'examen histologique des lésions n'est pas spécifique. Est noté le plus souvent un infiltrat inflammatoire lymphocytaire dermique plus ou moins dense, avec parfois présence d'éosinophiles et d'un œdème dermique.

Dans l'épiderme sont observées des nécroses kératinocytaires éparses.

La densité de l'infiltrat dermique, un épidermotropisme, peuvent parfois prêter à confusion avec un lymphome cutané ou un pseudolymphome [65].

7. Pustulose exanthémique aigue généralisée

L'examen histologique met en évidence des pustules spongiformes sous ou intra-cornées, ou intradermiques, contenant des éosinophiles dans un tiers des cas. Une nécrose kératinocytaire est souvent présente ainsi qu'un oedème du derme papillaire et un infiltrat dermique à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, sans vascularite leucocytoclasique [102].

8. Purpura vasculaire

La biopsie cutanée montre une vasculite leucocytoclasique (dépôts fibrinoïdes dans les capillaires et infiltrat périvasculaire par des polynucléaires à noyaux pycnotiques) ou lymphocytaire [43].

B. Biologie [22]

Les examens biologiques sont réalisés en cas de toxidermies sévères :

NFS à la recherche d'une hyper éosinophilie, 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 ;

1. Syndrome de Stevens Johnson / Syndrome de Lyell

Les examens biologiques montrent une leucopénie, une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique, des troubles hydro-électrolytiques (hypophosphatémie) résultant des déperditions cutanées, une cytolysé hépatique.

L'hyper éosinophilie n'est pas classique.

2. le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Une lymphopénie est fréquente initialement suivie d'un syndrome mononucléosique avec présence de nombreux lymphocytes hyper basophiles et d'une hyper éosinophilie (souvent $>1\ 500/mm^3$).

Une cytolysé hépatique, une insuffisance rénale aigue ainsi qu'un syndrome inflammatoire sont également retrouvées.

3. Pustulose exanthémique aigue généralisée

Il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, un syndrome inflammatoire, une hypercalcémie, et rarement une éosinophilie.

VI. Diagnostic positif

A. Interrogatoire

L'interrogatoire doit être minutieux, s'attacher à la description précise de la symptomatologie et de la chronologie des symptômes (contacts antérieurs, délai d'apparition après la dernière prise, effet de l'arrêt du médicament), rechercher la prise d'autres médicaments au moment de la réaction, et de médicaments de la même classe depuis, et étudier les antécédents du patient (notion d'incidents allergiques antérieurs, en présence ou non de toute prise médicamenteuse...) [103].

L'interrogatoire recherche également tout signe de gravité (Tableau 3) dont la présence doit faire suspecter, explorer et, éventuellement, rapidement traiter un choc anaphylactique, un œdème laryngé, un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, une vascularite ou un syndrome d'hypersensibilité avec atteintes multi-organes (DRESS). La présence de ces signes de gravité impose le dosage de différents paramètres biologiques et l'arrêt immédiat du traitement.

Tableau 3 : signes de gravité à rechercher rapidement devant toute allergie médicamenteuse [103]

Signes d'alerte	Rechercher	Diagnostic en urgence
Prurit palmoplantaire Chute tensionnelle	Autres signes d'anaphylaxie (urticaire/angio-œdème)	Choc anaphylactique
Dysphonie Hypersialorrhée		Œdème laryngé
Décollement cutané, bulles, signe de Nikolsky Eruption douloureuse Erosions muqueuses	Bilan hydro-électrolytique NFS, TGO-TGP Complications systémiques	Syndromes de Lyell et de Stevens Johnson
Fièvre > 40 °C EMP très étendu : à plus de 40% de la surface corporelle Infiltration du visage Polyadénopathies	NFS (éosinophiles) TGO-TGP Créatininémie,protéinurie	DRESS
Purpura infiltré Nécrose cutanée	NFS (plaquettes) Complément Créatininémie,protéinurie	Vascularite

B. Les critères d'imputabilité [104,105]

La recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'arguments dont aucun n'a de valeur absolue

Tous les centres de pharmacovigilance Francophones utilisent la méthode rapportée en 1985 par Bégaud et al. pour estimer l'imputabilité d'un médicament.

Cette méthode sépare l'imputabilité extrinsèque, qui repose sur les connaissances bibliographiques de l'imputabilité intrinsèque correspondant aux données de l'observation. L'imputabilité de chaque médicament est calculée séparément sans tenir compte du degré d'imputabilité des médicaments associés.

Il existe de nombreux pièges dans l'interrogatoire médicamenteux :

-omission de ce qui n'est pas considéré comme médicament (analgésiques ou somnifères pris occasionnellement, édulcorants de synthèse, produits de « médecines » parallèles. . .) ;

-attribution par excès d'un événement à la prise de médicament(s) en coïncidence.

1. Imputabilité extrinsèque

Le calcul de l'imputabilité extrinsèque est relativement facile, il repose sur la bibliographie (d'où le B) et il est coté en 4 groupes de B0 à B4.

B0 : effet indésirable jamais rapporté ;

B1 : effet non publié dans les traités usuels ;

B2 : effet rare, mais publié ;

B3 : effet connu et bien décrit (Vidal ou traités).

2. Imputabilité intrinsèque

Le calcul de l'imputabilité intrinsèque est un peu plus difficile. Ce calcul, repose sur la réponse à 3 questions pour le calcul de l'imputabilité chronologique et à 4 questions pour l'imputabilité sémiologique.

Les 3 questions chronologiques sont :

1. Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'événement indésirable est-il très suggestif, compatible ou incompatible ?

2. L'évolution de l'effet inattendu après arrêt du médicament est-elle suggestive, non concluante ou non suggestive ?

3. La ré administration du médicament est-elle positive, négative, non faite ou non évaluable ?

La réponse à ces 3 questions permet de calculer un score chronologique coté de 0 à 3 en utilisant le tableau suivant :

Tableau 4 : calcul du score chronologique

Délai entre la prise de médicament et la survenue de la toxidermie	très suggestif			Compatible			Incompatible
	+	o	—	+	o	—	
Réintroduction*	+	o	—	+	o	—	
Evolution après arrêt du médicament :							
— suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	Co
— non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	Co
— non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	Co

* positive (+) ; négative (-) ; non faite (o) ; Co : incompatible ; C1 : douteux ; C2 : plausible ; C3 : vraisemblable.

(d'après Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

1. La sémiologie proprement dite est-elle évocatrice du rôle du médicament

2. Existe-t-il un facteur très favorisant et bien validé (pour les toxidermies la réponse usuelle est non)

3. Existe-t-il une autre explication non médicamenteuse

4. Un examen complémentaire spécifique et fiable est-il positif, négatif ou non disponible

La réponse à ces 4 questions permet de calculer un score sémiologique côté de S1 à S3 en utilisant le tableau suivant :

Tableau 5 : Calcul du score sémiologique

Sémiologie évocatrice	oui			non		
	+	o	—	+	o	—
Examen complémentaire spécifique : positif (+), négatif (-) ; non disponible (o)	+	o	—	+	o	—
Pas d'autres causes identifiées	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Autres causes identifiées ou non cherchées	S3	S2	S1	S3	S1	S1

S1 : douteux ; S2 : plausible ; S3 : vraisemblable.
(simplifié d'après Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

Enfin, le calcul de l'imputabilité intrinsèque (I0 : exclue ; I1 : douteuse ; I2 : plausible ; I3 : vraisemblable ; I4 : très vraisemblable) s'obtient par la combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) grâce au tableau

Tableau 6 : calcul de l'imputabilité intrinsèque par combinaison des scores chronologiques(C) et sémiologiques (S)

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

I0 : exclu ; I1 : douteux ; I2 : plausible ; I3 : vraisemblable ; I4 : très vraisemblable.

(d'après Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

3. Réintroduction

La reproduction de la toxidermie après réintroduction volontaire du médicament suspect est évitée.

Une récurrence après réintroduction accidentelle, ou moins rarement un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure à la même valeur, rendant l'imputabilité très vraisemblable.

Tableau 7 : accidents cutanés médicamenteux : critères chronologiques en l'absence d'antécédent identique

Délai 1 ^e prise médicament et début de l'éruption	Très suggestif	Compatible	Incompatible
Vasculite	7-21 j	autre	< 0 j, > 21 j après arrêt
Stevens-Johnson, Lyell	7-21 j	autre	< 1 j, > 21 j après arrêt
Exanthème maculo-papuleux	5-15 j	autre	< 1 j, > 15 j après arrêt
Urticaire à IgE	< délai d'apparition du pic sérique	(quel que soit le nombre de prise médicamenteuse)	
Photoallergie	aucun	autre	< 5 j 1 ^e prise < 3 h si prise antérieure ou > 21 j après arrêt
Erythème noueux	5-15 j	autre	< 0 j > 15 j après arrêt
Eruption lichénoïde	30-90 j	autre	< 5 j > 45 j après arrêt
Syndrome d'hypersensibilité	14-28 j	autre	< 1 j, > 21 j après arrêt

Tableau 8 : accidents cutanés médicamenteux : critères chronologiques avec antécédent identique

Délai 1 ^e prise médicament et début de l'éruption	Très suggestif	Compatible	Incompatible
Vasculite	≤ 3 j	autre	> 21 j après arrêt
Stevens-Johnson, Lyell	≤ 3 j	autre	> 21 j après arrêt
Erythème pigmenté fixe	≤ 48 h	autre	> 21 j
Exanthème maculo-papuleux	< 3 j	autre	> 21 j après arrêt
Urticaire à IgE	< délai d'apparition du pic sérique	(quel que soit le nombre de prise médicamenteuse)	
Photoallergie	3-72 h	autre	< 15 h
Erythème noueux	< 3 j	autre	> 15 j après arrêt
Eruption lichénoïde	< 30 j	autre	> 30 j après arrêt
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	< 48 h	autre	> 21 j

C. Les tests cutanés

Les tests cutanés sont très utiles pour explorer les toxidermies, qu'ils s'agissent des patch-tests, prick-tests ou tests intradermiques (IDR). Au cours de ces 20 dernières années, les tests cutanés médicamenteux ont été évalués et il apparaît que leur sensibilité varie en fonction du médicament testé et de la toxidermie explorée [106].

Le bilan allergologique peut être réalisé entre 6 semaines et plus de 6 mois (DRESS, SJS/NET) après l'épisode en l'absence de toute corticothérapie générale ou locale et d'antihistaminiques. Il doit être pratiqué par des équipes entraînées à leur réalisation et à leur interprétation. Une nécessaire standardisation des pratiques est en cours en Europe.

1. les tests epicutanés : les patch-tests

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.

Les tests épicutanés ou patch tests consistent à poser pendant 48 heures le médicament à tester dilué (eau ou vaseline) sur la peau à l'aide de cupules d'aluminium ou en plastique.

La lecture est réalisée 30 minutes, 48 et 96 heures après le décollement du matériel, et à une semaine en cas de négativité.

L'exploration d'une photoallergie nécessite une exposition des zones testées à de faibles doses d'UVA et d'UVB (photo-patch tests).

L'intérêt des patch-tests dépend à la fois du médicament testé et du type de toxidermie.

À titre d'exemple, ils peuvent être utiles dans les exanthèmes maculo-papuleux sous bêtalactamines, dans le DRESS induit par la carbamazépine ou les inhibiteurs de la pompe à protons. Ils sont intéressants dans la PEAG et l'EPF, mais sont souvent négatifs dans les SJS/TEN et dans les toxidermies induites par l'allopurinol et la salazopyrine [106].



Figure [23] : Tests épicutanés positifs dans un exanthème maculo-papuleux dû au tétrazépam[105]

2. Le prick-test

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

Les prick-tests (pt) sont réalisés avec toutes les formes de médicament existantes, réalisés sur l'avant-bras, comparés à un témoin histamine et un témoin avec sérum physiologique,

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

Ils sont considérés positifs si la papule, à 20 minutes, est entourée d'un érythème et est égale au moins à 3 mm. Dans les hyper-sensibilités retardées (HSR) médicamenteuses, les prick-tests peuvent être positifs après 24 heures, ils sont alors le siège d'une papule érythémateuse [106].

3. L'intradermo-réaction (IDR)

On envisage IDR seulement lorsque le prick-test est négatif.

Les IDR médicamenteuses, réalisées seulement avec des médicaments injectables, sont très intéressantes pour explorer les toxidermies non graves. Brockow et al. [107] ont publié les concentrations recommandées pour réaliser des IDR avec de très nombreux médicaments.

On recommande d'injecter 0,02mL du médicament à tester.

Après 20 minutes, elles sont considérées positives si la papule de réaction est entourée d'un érythème et par ailleurs, si son diamètre est supérieur ou égal au diamètre de la papule d'injection, + 3 mm.

Dans les HSR médicamenteuses, les IDR sont intéressantes lorsqu'elles sont lues après 24 ou 48 heures [108].



Figure [24] : IDR positives à 24 heures dans un exanthème maculopapuleux dû à la téicoplanine[105].

4. Quels tests pour quelles toxidermies ?

Dans les exanthèmes maculo-papuleux (EMP), les patch-tests, les prick-tests et surtout les IDR tous lus de façon retardée sont intéressants.

Dans l'urticaire, choc anaphylactique et angioedème, les prick-tests et IDR lus de façon immédiate, sont intéressants. Les patch-tests sont moins sensibles. Il faut noter que les patch-tests, en particulier, en cas de choc anaphylactique médicamenteux, peuvent réinduire le choc et sont donc contre-indiqués.

La réinduction d'un choc par les patch-tests a été rapportée avec les bêta-lactamines, mais également, la bacitracine et le diclofénac.

Dans les chocs anaphylactiques, il est important de débiter avec de faibles concentrations du médicament à tester, y compris lors de la réalisation de prick-tests et ceci, tout particulièrement avec les bêta-lactamines. En dehors des anesthésiques généraux, les prick-tests et les IDR sont intéressants pour explorer les réactions à d'autres antibiotiques, aux sels de platine, les inhibiteurs de pompe à protons [109] et les produits de contraste iodés [110].

Dans l'érythème pigmenté fixe, les patch-tests réalisés in situ sont intéressants.

Dans les toxidermies graves, les patch-tests peuvent être intéressants.

Une étude multicentrique française a permis de montrer 57,5 % des patients, atteints de toxidermie grave, avaient au moins un patch-test médicamenteux positif pertinent [111]. Il y avait 58% de positivité en cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), 64% des cas de Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), et 23,5% de syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (SSJ/NET).

Dans les PEAG, Wolkenstein et al. [119] retrouvaient 50% de positivité

Les médicaments induisant des PEAG puis tests positifs sont très nombreux (bêta-lacatamines, pristinamycine, corticoïdes). Des prick-tests et IDR retardées à 24 heures peuvent être positifs dans les PEAG mais les IDR peuvent redéclencher la PEAG.

Dans le DRESS, les patch-tests réalisés au moins après 6 mois sont très intéressants, ils peuvent de plus révéler une multi-réactivité à différentes classes médicamenteuses fréquente (18 %) dans le DRESS [111].

Dans les SSJ/NET, les patch-tests ont une sensibilité moindre entre 9 % [112] et 23,5% [111].

Dans ces toxidermies graves, les IDR faites avec un médicament très suspect sont formellement contre-indiquées. Par contre, on peut souligner que les IDR peuvent avoir un intérêt dans les PEAG et dans certains DRESS pour retrouver des molécules alternatives mais il ne s'agit jamais d'utiliser ces tests pour prouver la responsabilité d'un médicament, car on risque de ré-induire une toxidermie grave.

D. Le test de provocation orale

En cas de négativité des tests cutanés, un test de provocation orale est possible quand le médicament concerné est indispensable, et en dehors d'une toxidermie sévère (SJS/NET, DRESS). La balance risque bénéfice est établie pour chaque patient, le test se déroule en milieu hospitalier avec des doses croissantes de médicaments [22].

E. Les tests in vitro

Ces tests sont peu nombreux et, pour la plupart, non validés.

1. Le dosage des IgE spécifiques

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).

2. 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.

3. Les tests de dégranulation des polynucléaires basophiles

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

4. 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.

5. La recherche et le dosage des IgM et IgG antimédicaments

Ne sont indiqués que dans certaines affections relativement rares. Il s'agit notamment des réactions aux dextrans et de certaines réactions accélérées locales ou généralisées survenant après des injections de rappels de certains vaccins contenant des anatoxines notamment ou après administration de céphalosporines.

6. Autres

-Pour les réactions de type II et III de la classification de Gell et Coombs, un test de Coombs, un test d'hémolyse in vitro, un dosage du complément et la recherche de complexes immuns circulants peuvent être réalisés.

-Devant une réaction clinique aigue, les dosages sanguins d'histamine ou de tryptase et les dosages urinaires de méthylhistamine, précisent le rôle des basophiles et mastocytes, quelle que soit la cause de la dégranulation et pourraient avoir une valeur médico-légale en allergeo-anesthésie.

VII. Diagnostic différentiel

A. Exanthème maculopapuleux

Les diagnostics différentiels de l'EMP sont toutes les causes d'éruption maculo-papuleuse, au premier rang desquelles les primo-infections (parfois réactivations) virales, mais aussi quelques causes bactériennes, parasitaires et inflammatoires [22].

L'origine virale de l'éruption virale sera préférentiellement suspectée dans un contexte d'épidémie, en présence d'une éruption monomorphe à prédominance acrale associée à un énanthème et d'un syndrome infectieux clinique et/ou biologique.

Les principaux arguments en faveur d'une éruption d'origine infectieuse sont :

- La symptomatologie : absence de prurit, de brûlures sauf quelques viroses (Varicelle par exemple...).
- le contagage ;
- le syndrome infectieux ;
- l'énanthème ;
- le monomorphisme de l'exanthème

Tableau 9 : Diagnostics différentiels des exanthèmes maculo-papuleux médicamenteux [22]

Infections virales	Herpès virus (EBV, CMV, HHV6 et 7), parvovirus B19, entérovirus dont les virus coxsackies, adénovirus, échovirus, VIH, rougeole, rubéole, arbovirus, virus des hépatites virales (A et B)
Infections bactériennes	Rickettsioses, mycoplasme, leptospirose, méningocoque, bartonelles, tréponématose (syphilis), entérobactéries (typhoïde)
Infections parasitaires	Toxoplasmose, helminthiases (toxocarose, trichinose)
Maladies inflammatoires et dysimmunitaires	Syndrome de Kawasaki, réaction du greffon contre l'hôte (GVH), lupus érythémateux

B. Urticaires médicamenteuses

1. Urticaire superficielle

-Papular urticaria: éruption urticariforme aux poils urticants des chenilles processionnaires.

-Infections : exanthème maculo-papuleux d'origine virale coalescence des lésions, présence d'érythème.

-Erythème polymorphe : aspect en « cocarde », atteinte symétrique des extrémités.

-Erythème annulaire centrifuge : aspect plutôt maculeux avec présence d'un anneau complet.

-Pemphigoïde gestationis et la pemphigoïde bulleuse : femme, sujet âgée, apparition de lésions vésiculobulleuse sur base urticarienne.

-Mucinoïse folliculaire ortiée: papules folliculaires, parfois kératosique, de couleur rose ou jaunâtre et le caractère fixe des lésions.

-Lucite estivale bénigne ou polymorphe : lésions papulo-vésiculeuses, photo exposées, de survenue saisonnière.

2. Angio-œdème ou œdème de Quincke

-Zona : éruption métamérique, syndrome infectieux.

-Eczéma de contact: placard suintant prurigineux.

-Staphylococcie de la face à Staphylococcus aureus.

-Syndrome de la veine cave supérieure : cyanose, circulation veineuse collatérale.

-Érysipèle : signes infectieux, la fixité et le caractère inflammatoire du placard érythémateux.

-Dermatomyosite, lupus : éruption photo distribuée, érythémateuse congestive.

-Syndrome de Melkersson Rosenthal: macro chéilite, langue scrotale, paralysie faciale.

C. Les réactions de photosensibilité

Les autres causes possibles de photosensibilités sont nombreuses [45] :

- **photosensibilités « endogènes »** : métaboliques (porphyries), lupus érythémateux, idiopathiques.

-**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.

D. Erythème pigmenté fixe

Dans la forme solitaire, le principal diagnostic différentiel à évoquer est la piqûre d'araignée, voire une réaction à piqûre d'insecte.

Dans les formes génitales, la récurrence herpétique peut être discutée.

Dans les formes bulleuses, la nécrolyse épidermique toxique (NET), l'érythème polymorphe, les dermatoses bulleuses auto-immunes (dermatose Ig A linéaire, pemphigus. . .) sont des diagnostics alternatifs pour lesquels la topographie des lésions et le résultat des immunofluorescences sont essentiels [100].

E. Syndrome de Stevens Johnson/Syndrome de Lyell

Le syndrome de Stevens-Johnson doit être distingué de l'érythème polymorphe majeur [113].

L'érythème polymorphe est une maladie peu fréquente prédominant chez l'enfant et l'adulte jeune.

Sa définition est clinique :

- lésions éruptives en « cocardes » ou « cibles » (trois zones concentriques avec un centre inconstamment bulleux) ;

- Distribution acrale (coudes, genoux, mains, pieds, visage) ;
- Fréquence des lésions érosives muqueuses (définissant l'érythème polymorphe majeur) ;
- Fréquence des récurrences.

L'érythème polymorphe survient le plus souvent (50-60 % des cas) après un herpès récurrent, labial plus que génital. De nombreuses autres maladies infectieuses (en particulier, pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae*) sont plus rarement la cause d'érythèmes polymorphes.

Les éléments de distinction entre un érythème post infectieux et post médicamenteux sont :

- Cocarde atypique +++
- Topographie asymétrique et atypique
- Lésions grandes

La nécrolyse épidermique toxique doit être distinguée [113]:

- De l'épidermolyse staphylococcique (nourrisson, pas d'érosions muqueuses, décollements sous-cornés à l'histologie) ;
- D'une dermatose bulleuse auto-immune (pas de nécrose de l'épiderme, dépôts d'anticorps en IFD) ;
- De brûlures (absence de lésions muqueuses, nécrose cutanée de profondeur variable).

F. le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Les principaux diagnostics différentiels du DRESS sont [45]:

- les éruptions virales (primo-infection ou réactivation virale chez le patient immunodéprimé),
- La maladie sérique,
- Le pseudolymphome,
- Le lymphome cutané,
- Le syndrome hyperéosinophilique primitif ou secondaire.

G. Pustulose exanthémique aigue généralisée

Le principal diagnostic différentiel de cette toxidermie est le psoriasis pustuleux généralisé survenant souvent chez des malades ayant des antécédents de psoriasis, d'évolution moins brutale et comportant des caractères histologiques différents qui sont [114] :

-La présence de la pustule spongiforme de Kogoj-Lapierre.

-Cette pustule siège dans les couches superficielles du corps muqueux, elle est arrondie, ovalaire ou parfois triangulaire à base supérieure et contient des polynucléaires altérés.

-C'est une pustule spongiforme multiloculaire, c'est-à-dire cloisonnée par le reliquat des membranes de cellules épidermiques qui circonscrivent ainsi de nombreuses logettes, surtout visibles à la périphérie de la pustule.

H. Purpura vasculaire

Le diagnostic différentiel se fait avec les autres causes de vasculite leucocytoclasique (infectieuse, cancéreuse, auto-immune notamment). Au sein de celles-ci, les causes médicamenteuses sont rares (10% des vascularites)[115].

VIII. Evolution, complication et pronostic

A. Exanthème maculo-papuleux

À l'arrêt du médicament en cause, l'évolution de l'EMP est favorable sans séquelle en une à deux semaines, souvent avec une desquamation [22].

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

B. Angio-œdème ou œdème de Quincke

La localisation aux muqueuses de la sphère orolaryngée conditionne le pronostic.

L'apparition d'une dysphonie et d'une hyper salivation par des troubles de la déglutition est un signe d'alarme qui peut précéder l'asphyxie si l'œdème siège sur la glotte[40].

L'œdème de Quincke peut être le signe inaugural d'un choc anaphylactique.

C. Les réactions de photosensibilité

1. Phototoxicité

Elle régresse immédiatement après l'arrêt de la substance photosensibilisante [22].

L'éviction ou la protection solaire permettent la régression et la prévention des manifestations cutanées.

2. Photoallergie

Les lésions régressent progressivement à l'arrêt du médicament [22].

D. Erythème pigmenté fixe

L'EPF se caractérise par une cicatrisation rapide dans les suites de l'arrêt de la molécule, laissant une pigmentation résiduelle.

La réintroduction de la molécule incriminée entraîne une récurrence de l'éruption dans un délai beaucoup plus court. Les lésions classiquement récidivent aux mêmes endroits mais peuvent également être plus nombreuses, voire s'associer à une proportion plus importante de lésions bulleuses.

Dans le cas d'EPF bulleux généralisé, le pronostic à l'échelle européenne est de 22 % de mortalité, à l'identique des NET et paraît directement corrélé au pourcentage de surface décollée [116].

E. Syndrome de Stevens Johnson/Syndrome de Lyell

Le risque de mortalité est élevé 5% dans le SSJ et 30% dans le syndrome de Lyell par sepsis et/ou défaillance multiviscérale (en particulier détresse respiratoire)[43].

L'évolution est marquée à la phase aiguë par une extension progressive du détachement sur une dizaine de jours suivie par une période de ré-épithélialisation de 2 à 3 semaines en moyenne [22].

Les complications sont multiples : infectieuses (surinfection locale, septicémie, pneumopathies, etc.), troubles hydro-électrolytiques secondaires à l'hyperthermie et à l'effraction de la barrière cutanée, détresse respiratoire secondaire à l'atteinte spécifique, dénutrition.

Après la phase aiguë, les séquelles sont fréquentes et multiples et altèrent significativement la qualité de vie du patient [22].

Les séquelles cutanées comprennent des dyschromies (hypo-ou hyperpigmentation), des cicatrices dystrophiques, des dystrophies unguéales, un prurit.

Les séquelles muqueuses incluent une sécheresse et plus rarement des lésions cicatricielles (synéchies) oculaires, œsophagiennes, bronchiques, urétrales, vaginales et anales.

L'atteinte ophtalmologique est la plus invalidante allant d'une photophobie à une perte d'acuité visuelle compromettant la reprise d'une activité socioprofessionnelle.

En parallèle, le retentissement psychologique est souvent majeur et trop souvent sous-estimé.

Le pronostic vital est corrélé à un score prédictif validé par différentes équipes (Tableau), le SCORTEN, dans lequel chaque item cote 1 point et qui a démontré une plus grande valeur prédictive à J3 [117,118].

Tableau 10 : Le SCORTEN, score pronostique du syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et du syndrome de Lyell (syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique)[22].

	0	1
Age	<40ans	> 40 ans
Néoplasie	Non	Oui
Fréquence cardiaque	<120/min	> 120/min
Urée plasmatique	<10mmol/L	> 10 mmol/L
Surface cutanée décollée	<10%	> 10 %
Bicarbonates	<20mmol/L	> 20 mmol/L
Glycémie	<14mmol/L	> 14 mmol/L
Nombre de facteurs de risque		Taux de mortalité (%)
0-1		3,2
2		12,1
3		35,3
4		58,3
≥5		> 90

F. le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

L'évolution du syndrome d'hypersensibilité peut être prolongée de quelques mois à un an, même après arrêt du médicament inducteur, entrecoupée de rémissions et de rechutes cliniques et biologiques, possiblement expliquées par les réactivations virales [22].

La tachycardie, l'hyperleucocytose, une tachypnée, une coagulopathie, une hémorragie digestive ou un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) sont des facteurs associés à un mauvais pronostic [119].

Une évolution fatale est observée dans 2 à 10 % des cas selon les séries, le plus souvent secondaire à une hépatite fulminante.

G. Pustulose exanthémique aigue généralisée

La guérison de la PEAG est en général rapide, en une à deux semaines, se terminant par une desquamation superficielle ne laissant pas de séquelle. Les atteintes internes, en particulier hépatiques, sont également réversibles.

Le pronostic global est bon, même si la fièvre élevée ou une surinfection des lésions cutanées peuvent parfois amener des situations critiques chez des patients âgés ou en mauvaise condition générale. Dans ces cas, la mortalité est d'environ 1 %. [120]

H. Purpura vasculaire

L'évolution est favorable à l'arrêt de l'agent causal.

IX. Prise en charge thérapeutique

A. Les mesures générales

1. Arrêt des médicaments suspects [105]

Il faut interrompre tous les médicaments qui peuvent être responsables du déclenchement de la toxidermie. Le retard d'interruption du médicament responsable entraîne une gravité accrue de la toxidermie (extension des lésions et apparition des signes de gravité).

Il ne faut pas essayer de deviner quel médicament parmi plusieurs a déclenché l'éruption mais faire la liste de toutes les thérapeutiques prises, y compris les médicaments usuels ou supposés être sans effet secondaire.

Il ne faut pas éliminer la responsabilité d'un médicament parce qu'il avait été supporté antérieurement. La sensibilisation survient lors d'une prise, mais la révélation de la sensibilisation, ici la toxidermie, se produit lors d'une prise ultérieure.

Dans les toxidermies graves, l'arrêt précoce du médicament inducteur était un facteur d'amélioration du pronostic vital

Dans les formes banales et si le traitement responsable doit être poursuivi pour des raisons vitales, on voit pratiquement toujours la disparition de toxidermie dans des délais peu différent de son évolution habituelle, cette situation est fréquente chez des patients séropositifs au VIH à risque important de réactions cutanées. La poursuite du traitement se fait en milieu spécialisé. L'apparition de lésions muqueuses ou de décollement imposerait l'arrêt immédiat du ou des médicaments en cause.

2. Les critères d'hospitalisation [32]

L'hospitalisation sera nécessaire devant les symptômes suivants :

- Angio-œdème à risque asphyxique ;
- Eruption dépassant 40 % de la surface corporelle ;
- Fièvre supérieure à 38,5°;
- Décollement cutané et/ou signe de Nikolski ;
- Erosions muqueuses buccales et/ou génitales ;
- Présence d'adénopathies périphériques ou d'un œdème facial ou d'une hépato-splénomégalie faisant suspecter un DRESS ;
- Pustulose ;
- Purpura ;
- Eosinophilie > 1000 PNE/mm³ ;
- ALAT > 2 N.

3. 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®)[105].

B. Moyens

1. Traitement local

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

1.1 Les antiseptiques

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.

1.2 Les bains et émoullients

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.

1.3 Les Dermorticoïdes [121 ,122]

❖ Propriétés et mécanismes d'action :

- 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 avec diminution de synthèse des macromolécules.

❖ 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 11 : classification des dermocorticoïdes[121]

Activité anti inflammatoire	Dénomination commune internationale(DCI)	Nom commercial
Classe 4 Très forte	Clobétasol propionate bétaméthasone dipropionate	Dermoveal® Diprolène®
Classe 3 Forte	Bétaméthasone valérate diflucortolone valérate hydrocortisone acéponate	Betneval® Nérisone® Locoïd®
Classe 2 Modérée	Désonide	Locapred® Tridésonit®
Classe 1 Faible	Hydrocortisone	Hydracort®

❖ Indications :

- Exanthème maculo-papuleux en cas de prurit intense
- Les réactions de photosensibilité
- Erythème pigmenté fixe
- DRESS syndrome en l'absence de signes de gravité
- Pustulose éxanthémique aiguë généralisée

❖ Résultats :

L'application des Dermocorticoïdes permet de faire régresser l'inflammation et de diminuer l'intensité du prurit.

❖ Contre-indications :

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

❖ 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.

*Tableau 12 : Effets secondaires des dermocorticoïdes [122]***1. Atrophie**

Épidermique, réversible : épiderme fin en « papier à cigarette », fragilité au moindre traumatisme

Dermique : retard de cicatrisation, pseudo-cicatrices, télangiectasies, purpura ecchymotique

2. Dermatitis rosacéiformes du visage

Acné induite

Aggravation d'une rosacée

Dermatite péri-orale

3. Infections cutanées

Transformation de l'éruption par mauvaise indication : dermatophytes (trichophytie rosacéiforme, granulomateuse), gale

Aggravation d'une infection : herpès...

Infection secondaire d'une dermatose (peu fréquent)

4. Effets secondaires oculaires

Glaucome

Cataracte

5. Effets hormonaux

Hypertrichose

Hyperplasie sébacée

Généraux : rares

6. Dermatoses de cause non contrôlée

Phénomène de rebond

Dépendance

7. Divers

Hypopigmentation

Granulome glutéal infantile

Eczéma de contact allergique au CS ou à l'excipient

2. Traitement systémique

2.1 Les antihistaminiques [40]

❖ Les Antihistaminiques de première génération H1 :

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.

❖ Les Antihistaminiques de 2ème génération H2:

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).
- Lévocétirizine (*Xyzal*),

2.2 Les inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire

- Le Cromoglycate disodique : Nalcron®,
- Le kétotifène : Zaditen®

2.3 Les corticoïdes oraux [123]

A dose moyenne 0,5 à 1 mg/kg/j rapidement dégressive est utilisée par beaucoup de Dermatologues.

D'après Roujeau et al [123], la preuve de l'efficacité de la corticothérapie générale n'a jamais été apportée et des toxidermies sévères peuvent apparaître chez des sujets préalablement traités par corticothérapie à très fortes doses.

Ce sujet a fait l'objet de nombreuses polémiques qui ne seront probablement jamais réglées, faute d'un essai thérapeutique contrôlé, d'après Roujeau et al :

-Les services de brûlés ont montré par des études rétrospectives que dans les formes les plus sévères de toxidermie à savoir le Lyell avec une nécrose de l'épiderme dépassant 50% du revêtement cutané, la corticothérapie était nuisible et apparaissait lors d'analyses statistiques multi variées comme un facteur de surmortalité.

-A l'inverse, plusieurs équipes de Dermatologues, dans des formes moins graves, ont utilisé en routine la corticothérapie générale et estimé que cela permettait d'améliorer le pronostic vital.

Dans la grande majorité des toxidermies d'évolution spontanée rapidement favorable, il ne semble pas logique de recourir à la corticothérapie.

L'administration conjointe de corticoïde, oral d'antihistaminique et d'alpha mimétique diminue les récives des réactions immédiates aux produits iodés. De même chez des malades séropositifs au VIH.

2.4 Les techniques de désensibilisation [123]

Lorsqu'un médicament est indispensable à un patient ayant présenté une toxidermie, plusieurs équipes ont proposé des réintroductions médicamenteuses à doses très lentement progressives.

Ces protocoles dits de désensibilisation ont été pour la plupart calqués sur ce qui avait été démontré en matière d'allergie de type I (urticaire ou anaphylaxie) à la Pénicilline.

Par analogie des réintroductions per os à doses lentement progressives ont été proposés pour d'autres médicaments essentiellement Béta-lactamines et sulfamides anti bactériens.

La plupart des publications récentes concernent des patients infectés par VIH.

2.5 Les immunoglobulines intraveineuses [120]

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.

Leur activité anti-Fas-R permettrait le blocage du système Fas-R-Fas-L incriminé dans l'apoptose des kératinocytes.

2.6 Autres : en cours d'évaluation [120]

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 (influximab).

3. Traitement préventif [123]

En ce qui concerne les réactions anaphylactiques ou anaphylactoides aux produits de contraste iodés, plusieurs études contrôlées ont montré que chez des patient ayant eu un antécédent d'allergie, le risque de récurrence était diminué par un traitement préventif qui en général associe un antihistaminique anti H1, une corticothérapie générale en dose unique, et parfois un alpha mimétique.

C. Indications

1. 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 [22] :

- Les antihistaminiques
- Emollients.
- Dermocorticoïdes : classe 1 ou 2

2. Urticaires médicamenteuses

2.1 Urticaire superficielle

On utilisera des antihistaminiques de seconde génération pendant une semaine.

2.2 Angio-œdème ou œdème de Quincke

Dans les formes modérées :

-Commencer par les corticoïdes : Bétaméthasone (célestène) 1 à 2 amp à 4mg/ml ou méthylprednisolone (solumédrol), 20 à 40 mg, par voie IM ou IV lente en fonction de la gravité.

-Ensuite, on utilise un antihistaminique H1 : Polaramine 1amp par voie IM ou IV à renouveler en cas de besoin.

En cas de gêne laryngée :

- Adrénaline en aérosol.

En cas de dyspnée (œdème de la glotte) :

- Hospitalisation d'urgence en réanimation
- Oxygène
- Adrénaline en SC ou IM : 0,25mg à 0,5mg, à répéter éventuellement toutes les 15 min.

3. Les réactions de photosensibilité

Le traitement consiste en [22] :

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

4. Erythème pigmenté fixe

Le traitement de l'EPF doit être, en effet, basé principalement sur l'identification et l'éviction de la molécule responsable pour un patient donné.

La prise en charge spécifique repose sur les symptômes cutanés et/ou muqueux : en présence de lésions bulleuses ou érosives les dermocorticoïdes de classe forte à très forte sont recommandés, selon l'intensité et l'extension des lésions.

Sur les lésions inflammatoires pré- ou non bulleuses, le recours aux dermocorticoïdes est légitime, permettant de faire régresser l'inflammation et son cortège de signes fonctionnels dont les sensations de brûlures.

Cependant, dans les formes très extensives, l'application seule d'un émollient est privilégiée afin de limiter le risque de surinfection et de sepsis à point de départ cutané.

Les formes étendues bulleuses généralisées doivent être prises en charge avec la même vigilance et les mêmes soins de support (soins intensifs) qu'une nécrolyse épidermique toxique [100,116]

5. Syndrome de Stevens Johnson/Syndrome de Lyell

Il n'existe pas de traitement spécifique et standardisé de syndromes de Stevens– Johnson et de Lyell, cependant certaines mesures s'imposent [124] :

– **Arrêt du ou des médicaments suspects** est bien sûr la première et la plus importante des mesures à prendre. .

– **Hospitalisation** urgente dans un centre de dermatologie spécialisé ou dans un service 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 si possible par sonde nasogastrique : 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.
- Un matelas à air électrique permet de prévenir la survenue d'escarres.

–**la corticothérapie systémique**

La corticothérapie systémique n'a pas fait preuve de son efficacité sur le taux de mortalité à la phase aiguë comparativement à un traitement de soutien seul. Elle pourrait également retarder la cicatrisation post-inflammatoire.

- **Les immunoglobulines intraveineuses(IgIV)**

Quelques études de petite taille ont montré une diminution de la mortalité et un arrêt de l'épidermolyse après deux à trois jours d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) à hautes doses (2-3 g/kg administrés sur trois à quatre jours) débutées en moyenne sept jours après les premiers symptômes.

- **La ciclosporine**

La ciclosporine était ensuite le recours préférentiel.

Une étude récente a pu démontrer une tendance vers une baisse de la mortalité sous traitement de ciclosporine (3 mg/kg/jour pendant dix jours).

- **une efficacité des anti-TNF-alpha (infliximab et étanercept),du cyclophosphamide et de la plasmaphérèse a été rapportée sur des séries de cas .**

6. le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

La prise en charge thérapeutique dépend de l'atteinte clinico-biologique et doit être réévaluée en fonction de l'évolution et en lien avec les spécialistes d'organe. Elle fait actuellement l'objet d'un essai thérapeutique (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01987076),les éléments de cette prise en charge étant [125]:

- **Arrêt du ou des médicaments suspects ;**

- **En l'absence de signe de gravité** : dermocorticoïdes (forts ou très forts), émoullients et antihistaminiques si prurit.

- **En présence de signes de gravité** (transaminases > 5 fois la normale, insuffisance rénale organique, pneumopathie, hémophagocytose, atteinte cardiaque, etc.) : corticothérapie générale (0,5 ou 1 mg/kg/j de prednisone), à évaluer au cas par cas.

- **En cas de signes de menace vitale** (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère avec insuffisance hépatocellulaire, insuffisance respiratoire aiguë), l'association d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) 2 g/kg répartis sur cinq jours à la corticothérapie générale peut se discuter, mais elles ne doivent pas être administrées en monothérapie du fait du risque d'effets indésirables graves. Les bolus de corticoïdes peuvent également être proposés.

- **En présence de signes de gravité avec confirmation d'une réactivation virale majeure**, l'adjonction d'un antiviral (ganciclovir) ou d'IgIV à la corticothérapie générale est parfois proposée.

7. Pustulose exanthémique aigue généralisée

Le traitement de la PEAG nécessite en priorité l'interruption de la prise du médicament responsable.

Une hospitalisation permet d'équilibrer correctement la balance hydro-électrolytique en assurant une hydratation suffisante et d'apporter des soins locaux visant à éviter une infection générale à départ cutané (lit fluidisé par air, bains et topiques antiseptiques,).

La corticothérapie locale et/ou générale peut probablement atténuer les signes inflammatoires locaux et généraux. Il n'y a cependant 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 [120].

8. Purpura vasculaire

L'introduction d'une corticothérapie générale peut être nécessaire selon la sévérité du tableau clinique notamment en cas d'atteinte viscérale associée [22].

D. Conseils aux patients [105]

- L'automédication est interdite
- Avoir le double du courrier médical récapitulatif sur lequel figure : le type de toxidermie, les investigations faites, la liste des classes de médicaments interdits
- Faire noter cette information sur le carnet de santé
- Porter toujours avec soi une carte d'allergie médicamenteuse à placer entre ses papiers d'identité et sa carte d'assuré social (carte vitale)
- Avoir la liste des classes de médicaments interdits, les noms des médicaments étant notés en dénomination commune internationale
- Avoir une liste positive de médicaments autorisés qui pourront remplacer les classes interdites
- Penser à signaler son hypersensibilité médicamenteuse à tout nouveau médecin consulté et dentiste

PARTIE PRATIQUE

I. Objectif de l'étude

L'objectif général de cette étude est de décrire le profil épidémiologique, les aspects cliniques et évolutifs, le profil des médicaments en cause, ainsi que la prise en charge des toxidermies au sein du service de Dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (H.M.M.I).

II. Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive qui a permis de recueillir 39 cas de toxidermies recrutés au service de dermatologie de l'hôpital militaire

Moulay Ismail (HMMI-Meknès) durant une période de 13 ans, étalée entre Janvier 2005 et Décembre 2017.

Une fiche d'exploitation préétablie précisait pour chaque patient des données générales, ainsi que des données cliniques, para cliniques et thérapeutiques, et les résultats de la prise en charge.

Les données recueillies ont été saisies et traitées respectivement sur Word et Excel.

Fiche d'exploitation des toxidermies

Dossier N°

Cas N°

1 -Identité :

Nom : Age : Sexe :

N° d'entrée :

Date d'entrée : Date de sortie :

Adresse :

2- les antécédents

- ATCD :

- Personnel

- Médicaux

- Chirurgicaux :

- Familiaux :

- Facteurs favorisants et terrain :

- ATCD médicamenteux antérieur

- VIH

- Maladie auto-immune

- Terrain atopique

3- Médicaments pris par le patient :

1-

2-

3-

4-

5-

6-

7-

8-

4- les habitudes thérapeutiques avant l'apparition de l'éruption : prescription ou automédication

5- Délai d'apparition des signes cliniques :

6- clinique :

➤ les signes fonctionnels :

Prurit

Brulures

Autres

- les signes généraux
- la localisation
- atteinte des muqueuses
- surfaces
- Autres manifestations systémiques : ADP, OMI

7 – les formes cliniques

- Exanthème maculo papuleux
- Erythème pigmenté fixe
- Photosensibilité
- Urticaire : forme habituelle
 - Forme grave : œdème de Quincke
 - Choc anaphylactique
- Pustulose exanthématique aiguë généralisé
- Syndrome de Stevens Johnson
- Lyell
- Purpura

8 – para clinique

Bilan histologique
Bilan biologique

9 –Signes de gravité:

- Fièvre
- AEG
- Atteinte muqueuse
- Hépatomégalie Splénomégalie
- Poly-adénopathies
- Biologie : hyperleucocytose , hyper éosinophilie , cytolyse hépatique
- Choc séptique

10 – Médicaments incriminés

11 – Imputabilité

12 – Pharmacovigilance

13 – Prise en charge

- Réanimation
- Hospitalisation au service
- Externe

14– Durée d’hospitalisation**15 – Traitement reçu****16 – Evolution**

- Décès
- Guérison
- Complications
- Séquelles

17 – Suivi : Recul

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

A. Nombres de cas

Dans notre étude nous avons colligé 39 cas confirmés de toxidermies ayant consulté au sein du service de Dermatologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (H.M.M.I) durant la période janvier 2005- Décembre 2017.

B. Répartition des patients selon les années

Le nombre de cas varie entre 1 à 6 patients par an, avec une exception en 2013 où aucun cas n'a été admis au service.

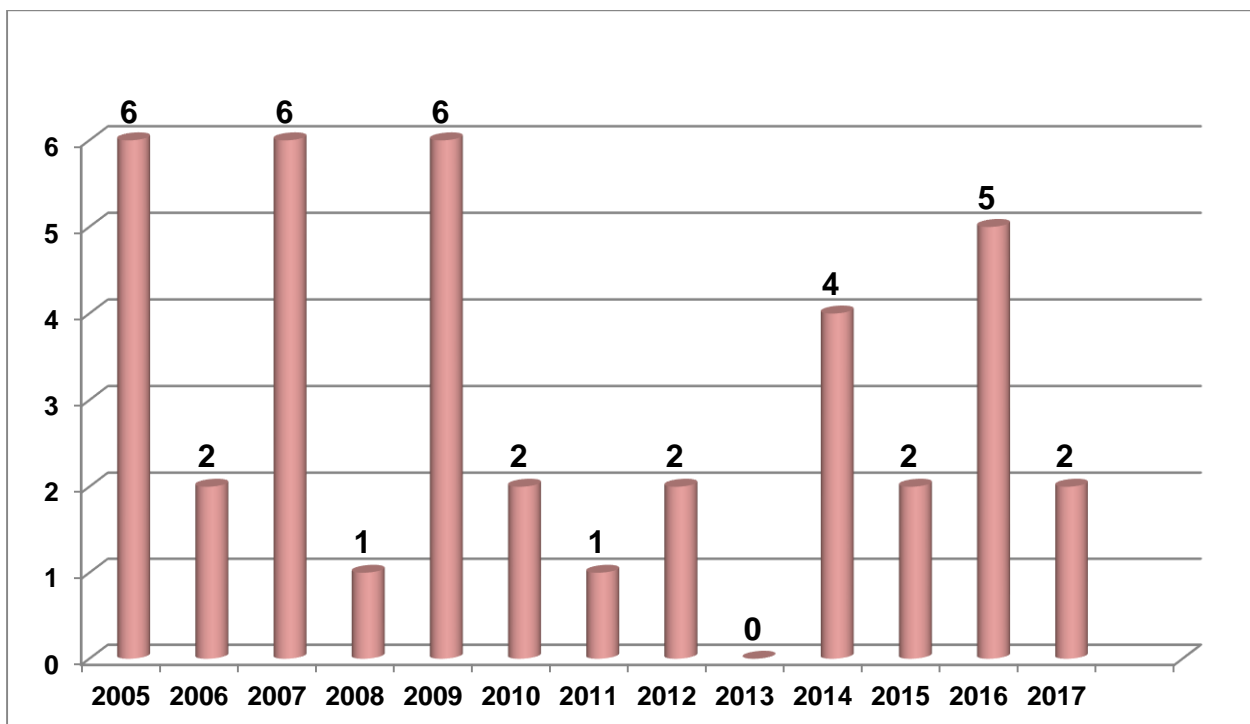


Diagramme 1 : Répartition des patients qui ont développé la toxidermie médicamenteuse selon les années

C. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos malades était de 40 ans avec des extrêmes allant de 16 ans à 74 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était entre 30 et 40 ans.

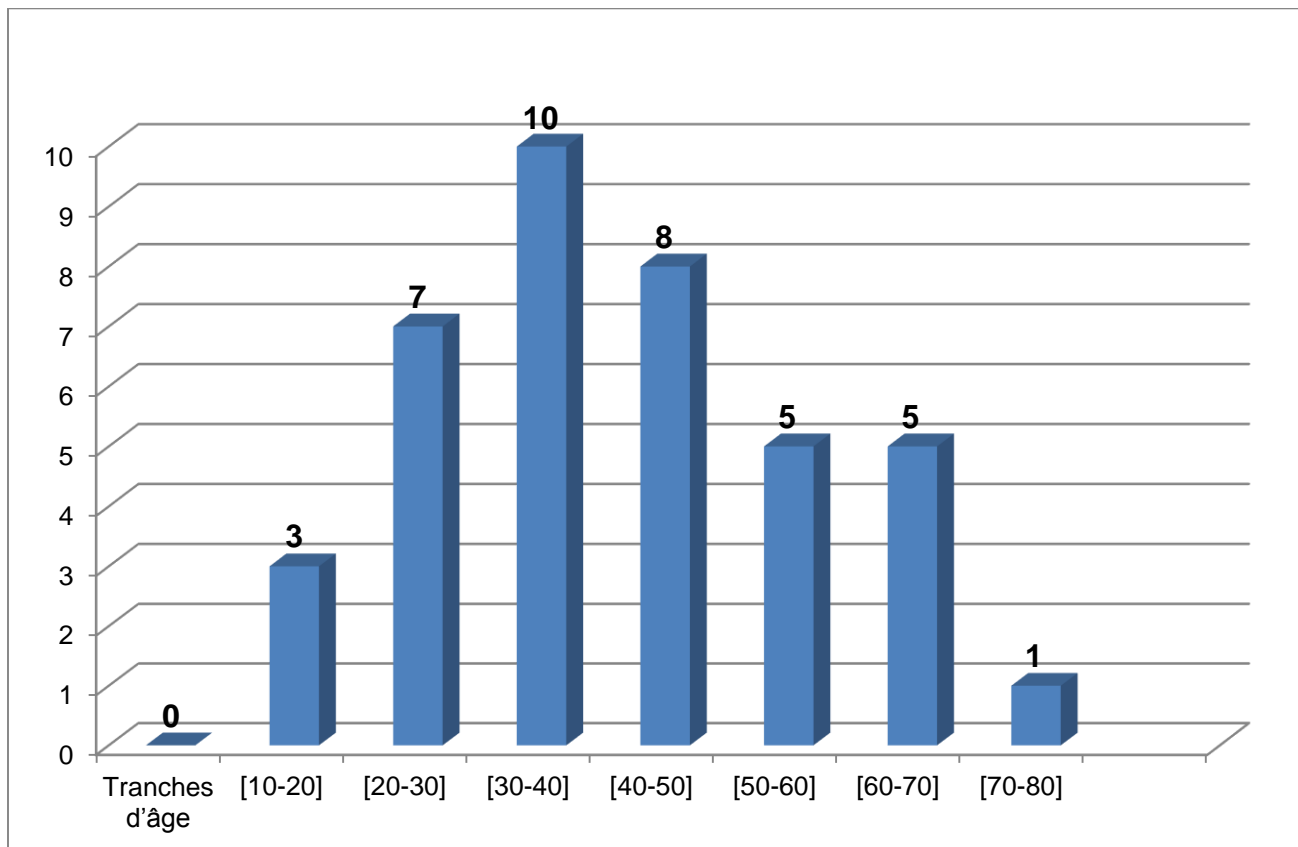


Diagramme 2 : Répartition des patients qui ont développé la toxidermie médicamenteuse selon les tranches d'âge

D. Répartition des patients selon le sexe

Notre série regroupait 39 patients, dont 30 hommes (soit 76.92%) et 9 femmes (soit 23.08%) avec un sexe ratio H/F= 3,33

Donc, une prédominance masculine a été notée.

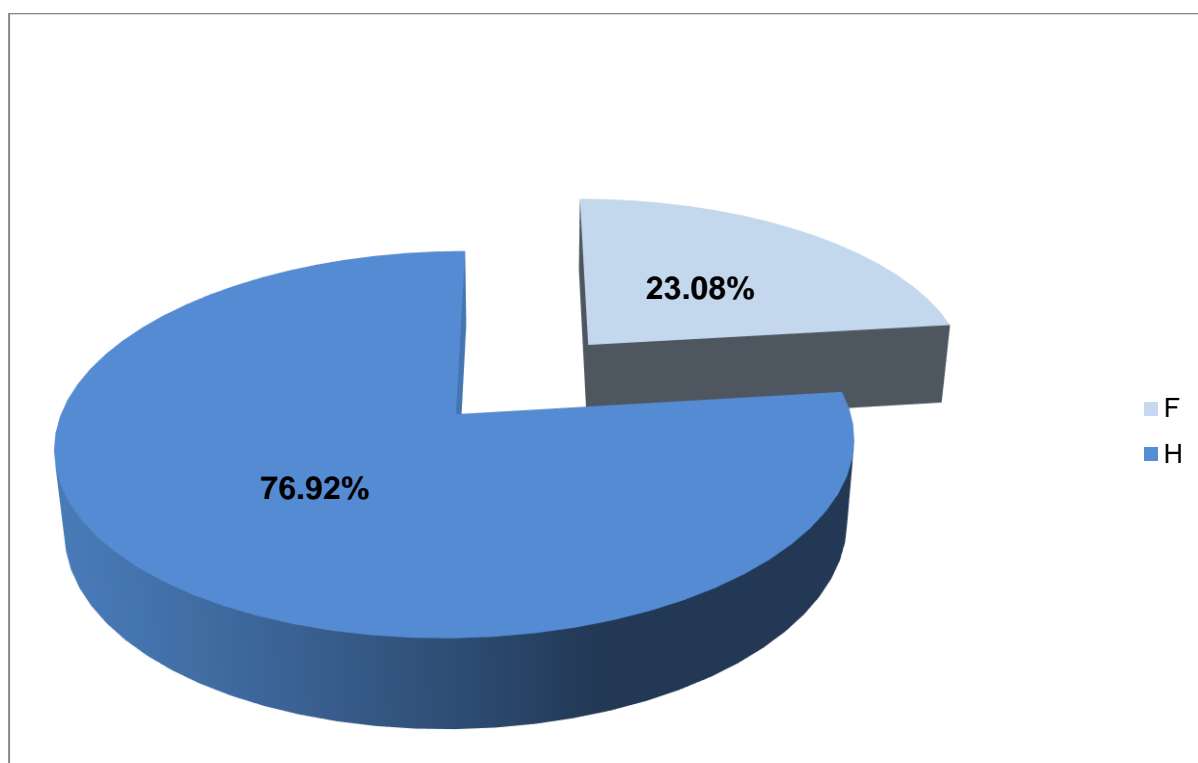


Diagramme 3 : Répartition des manifestations cutanées selon le sexe

E. Antécédents

Un antécédent d'accident médicamenteux antérieur était noté chez 6 patients (soit 15.38%).

5 patients parmi 39 (soit 12.82%) étaient des hypertendus.

Le diabète était noté chez 3 patients (soit 7.69%).

L'association à une infection chronique ou spécifique, notamment à l'infection par les hépatites virales (HVC) était noté chez 1 seul patient (soit 2.56%).

Association à une tumeur gastrointestinale a été observée chez 1 seul cas (soit 2.56%) qui était mis sous Imatinib.

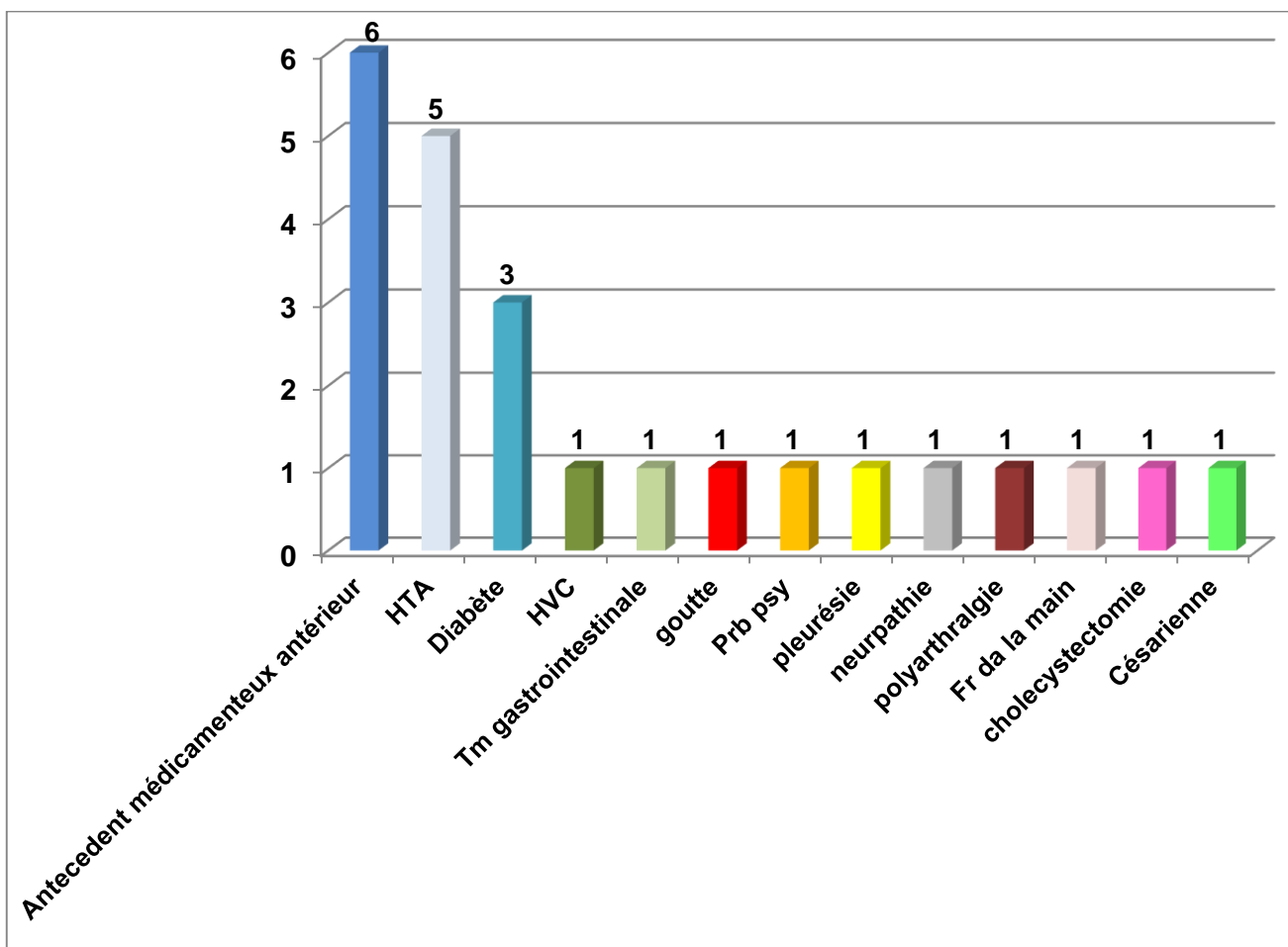


Diagramme 4: Répartition des patients selon les antécédents.

F. Médicaments pris par le malade

La notion de prise médicamenteuse a été retrouvée chez tous nos patients.

L'automédication était retrouvée chez 24 patients (soit 61.54%).

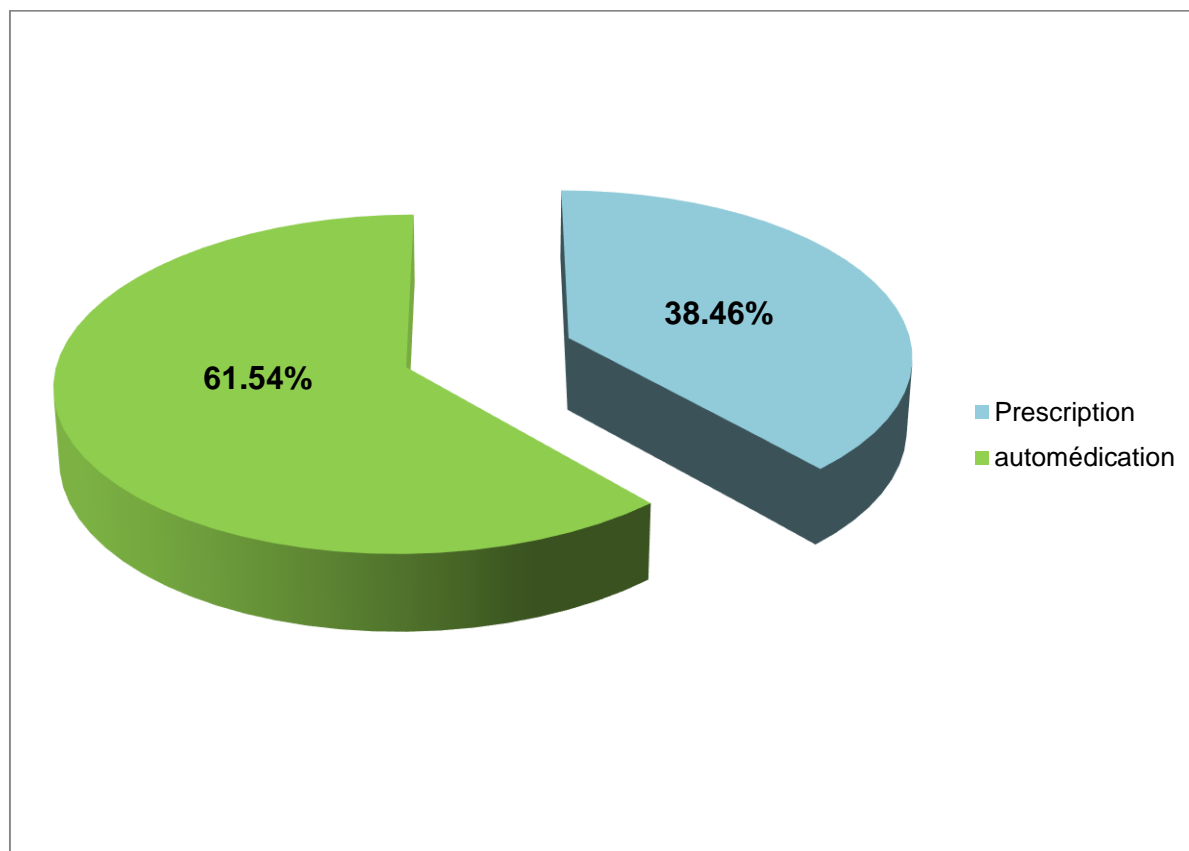


Diagramme 5 : Répartition des patients selon les habitudes thérapeutiques avant la survenue de l'éruption

61.54% des patients avaient pris un seul médicament,

38.46% des patients étaient poly médicamenteux :

- 2 médicaments : 7 cas
- 3 médicaments : 5 cas
- 4 médicaments : 2 cas
- 5 médicaments : 1 cas

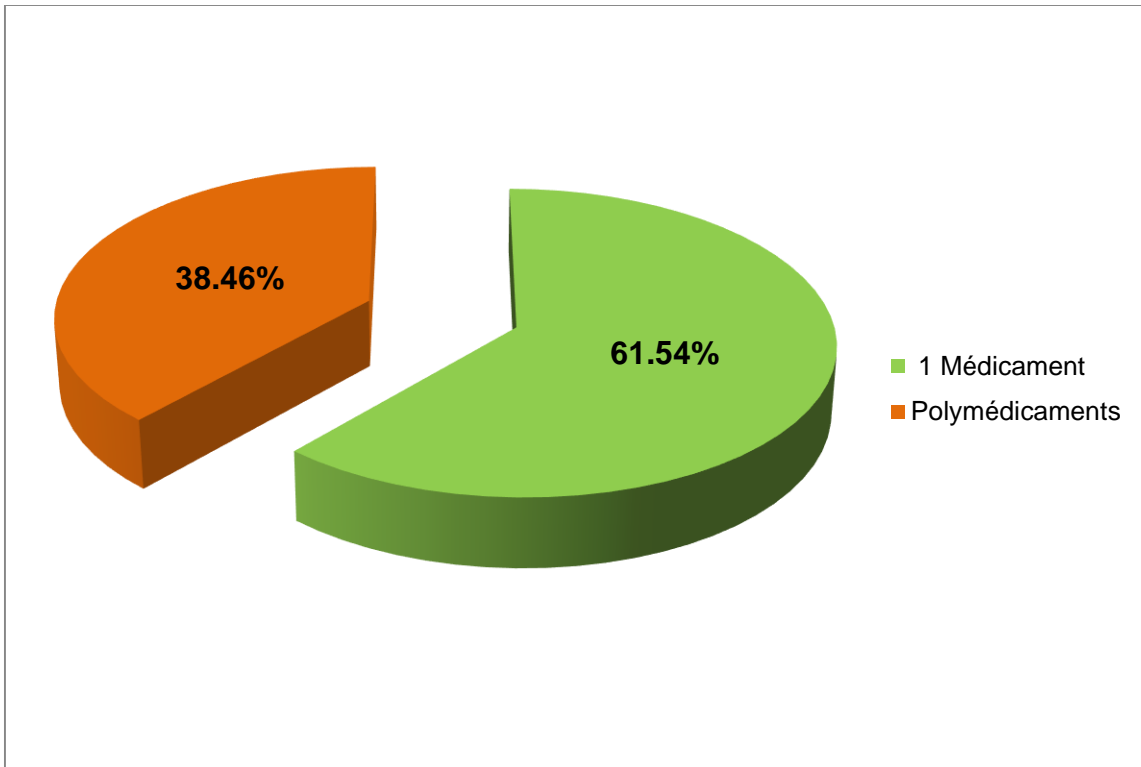


Diagramme 6 : Répartition des patients selon les médicaments pris

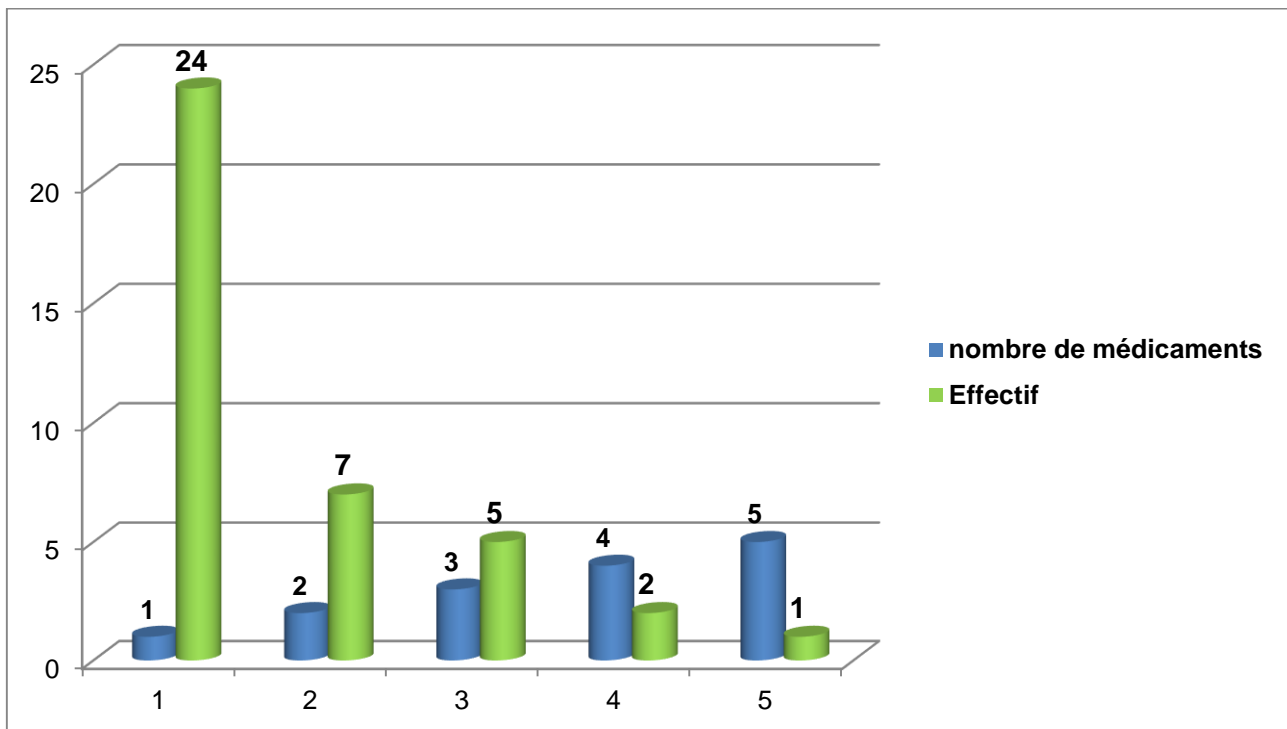


Diagramme 7 : Répartition des patients selon le nombre de médicaments pris

II. Données cliniques

A. Délai d'apparition des signes cliniques

Le délai d'apparition des signes cliniques après la prise médicamenteuse varie entre 1 jour et 15 jours, avec une moyenne de 6.28 jours.

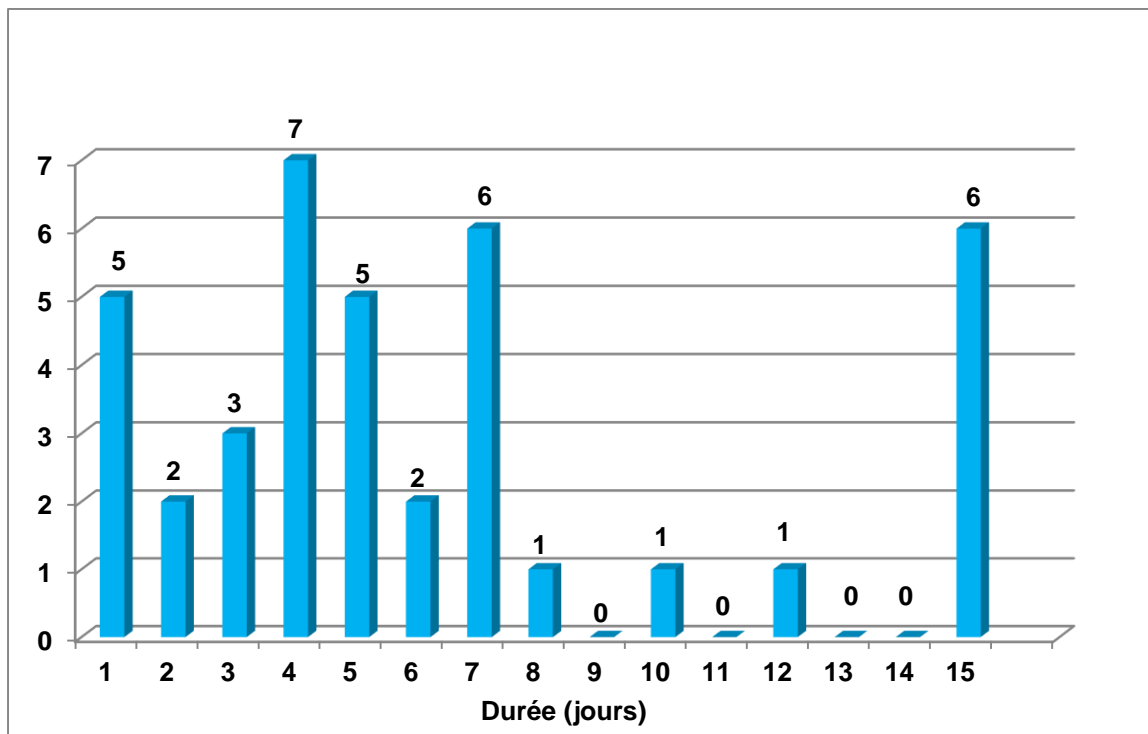


Diagramme 8 : Répartition des patients selon le délai d'apparition des signes cliniques

B. Les signes fonctionnels

Dans notre série, tous les patients étaient symptomatiques, le prurit était le signe fonctionnel le plus rapporté par les patients avec un effectif de 32 (soit 82.05%).

Alors qu'une sensation de brûlures ou de cuisson a été rapportée seulement chez 14 cas (soit 35.89%).

C. Examen clinique de l'éruption

1. La topographie des éruptions

Les éruptions généralisées étaient plus fréquentes dans notre échantillon, retrouvées chez 24 patients (soit 61.54%).

Les lésions localisées étaient retrouvées chez seulement 15 patients (soit 38.46%).

2. La surface

La surface corporelle atteinte variait entre 1% et 90%.

La plupart de nos malades 17 (soit 43.59%) avaient une surface corporelle atteinte comprise entre [10–30%].

10 patients (25.64%) avaient <10% de surface corporelle atteinte.

6 patients (soit 15.38%) avaient

[30–50%] de surface corporelle atteinte.

Une surface corporelle atteinte comprise entre [50–70%], [70–90] et >90% était retrouvée chez 2 cas (5.13%) chacune.

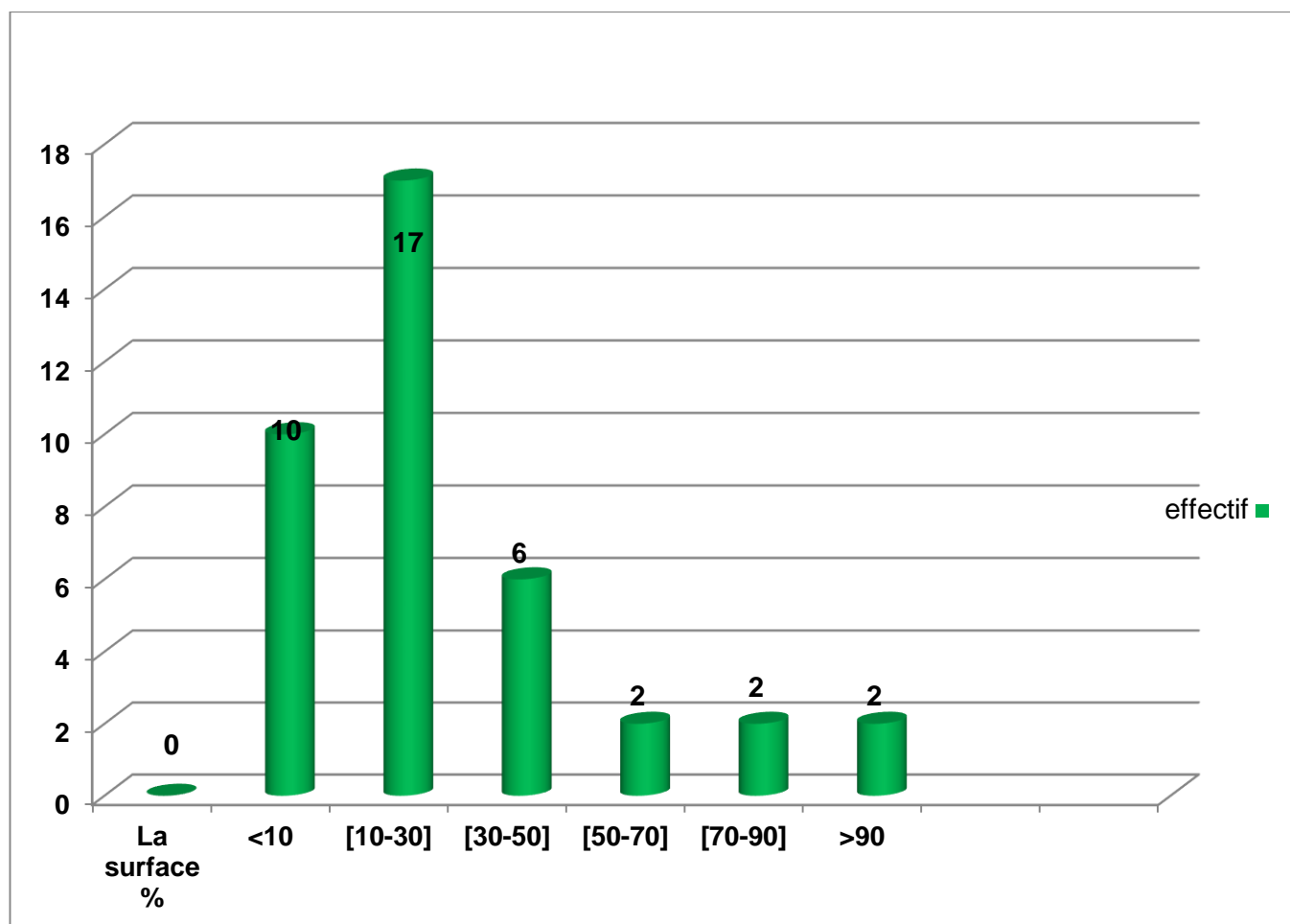


Diagramme 9 : Répartition des patients selon la surface de la peau décollée

D. Les formes cliniques des toxidermies

Compte tenu des résultats de l'examen clinique, dans notre étude la toxidermie est représentée par plusieurs formes cliniques, dont la plus recensée était l'exanthème maculo-papuleux retrouvé dans 12 cas (soit

30.77%), Suivi du syndrome de Stevens Johnson retrouvé chez 10 cas (soit 25.65%).

EPF venait au 3ème rang avec un nombre de cas de 6 (soit 15.39%).

Le syndrome de Lyell et DRESS syndrome retrouvés respectivement chez 3 cas chacun (soit 7.69%).

Par la suite, la PEAG a été retrouvé chez 2 cas (soit 5.13%).

Urticaire retrouvé chez 2 cas (1 cas de choc anaphylactique et 1 cas d'urticaire dans sa forme habituelle).

La photosensibilité était présentée chez un seul cas (soit 2.56%).

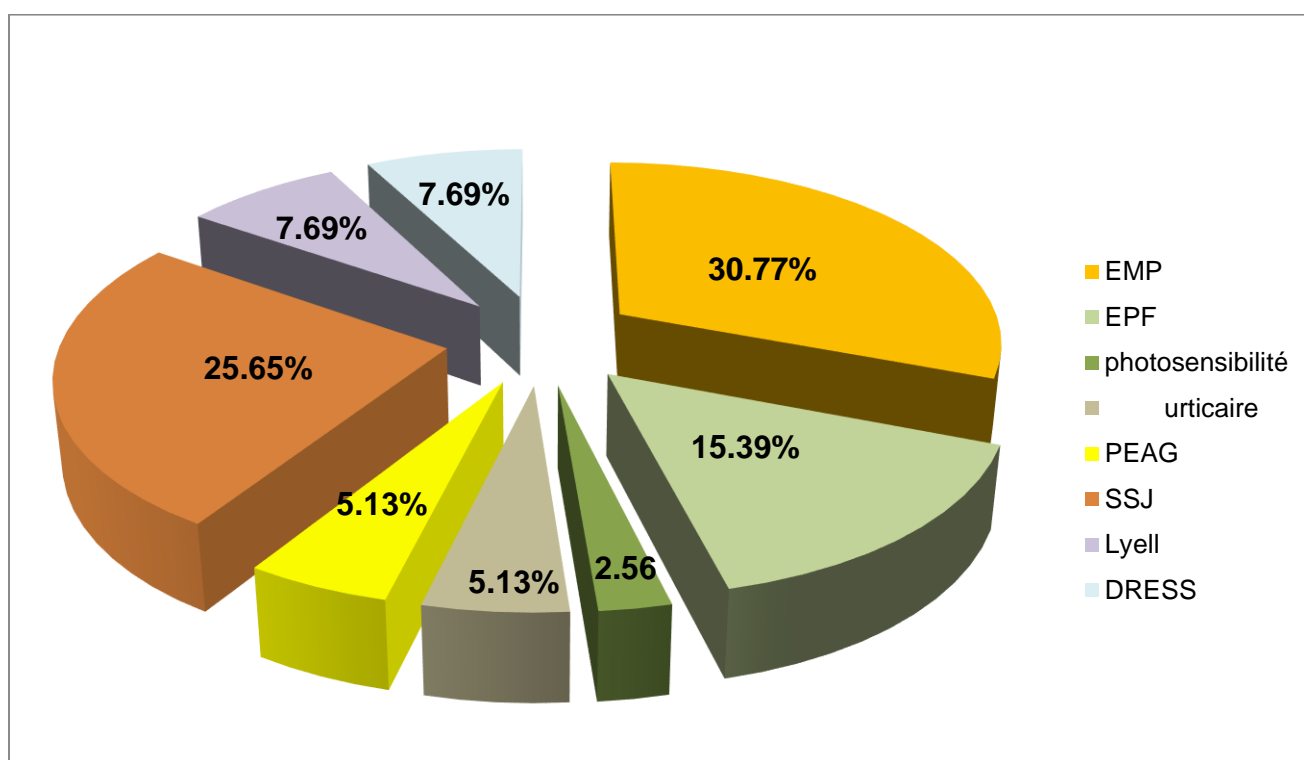


Diagramme 10: les formes cliniques des toxidermies

E. La sévérité

Au terme de l'examen clinique, plusieurs signes de gravité ont pu être décelés. Ils sont d'ordre :

1. Cutanés

Une atteinte des muqueuses a été retrouvée chez 23 cas (soit 58.97%).

Le signe de Nikolsky était positif chez un 1 seul patient (soit 2.56%) présentant le syndrome de Lyell.

Une éruption dépassant 40% de la surface corporelle constitue également un signe de gravité à rechercher systématiquement. Dans notre série, 8 patients (20.51%) avaient une surface corporelle atteinte >40%.

2. Généraux :

La fièvre était retrouvée chez 16 cas (soit 41%).

Une altération de l'état général était également retrouvée chez 6 cas (soit 15.38%).

3. Systémiques

La présence des poly-adénopathies a été observée chez 4 patients (soit 10.25%).

HSMG était retrouvée chez 2 patients ayant présentés le DRESS syndrome (soit 5.13%).

Compte tenu des signes de gravité décelés, 20 patients ont présenté des formes bénignes de toxidermie (soit 51.28%), et 19 cas (48.72%) étaient des formes graves de toxidermie (10 cas SSJ, 3 cas de syndrome de Lyell, 3 cas de DRESS syndrome, 2 cas de PEAG et 1 seul cas de choc anaphylactique)

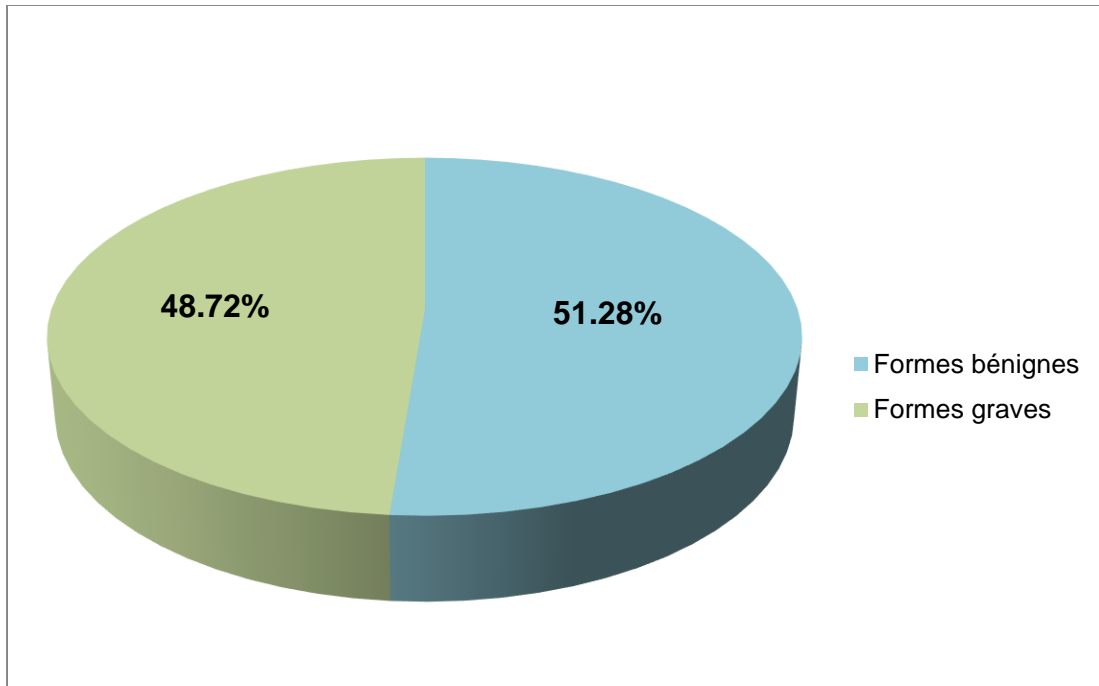


Diagramme 11 : répartition des patients selon la gravité des toxidermies

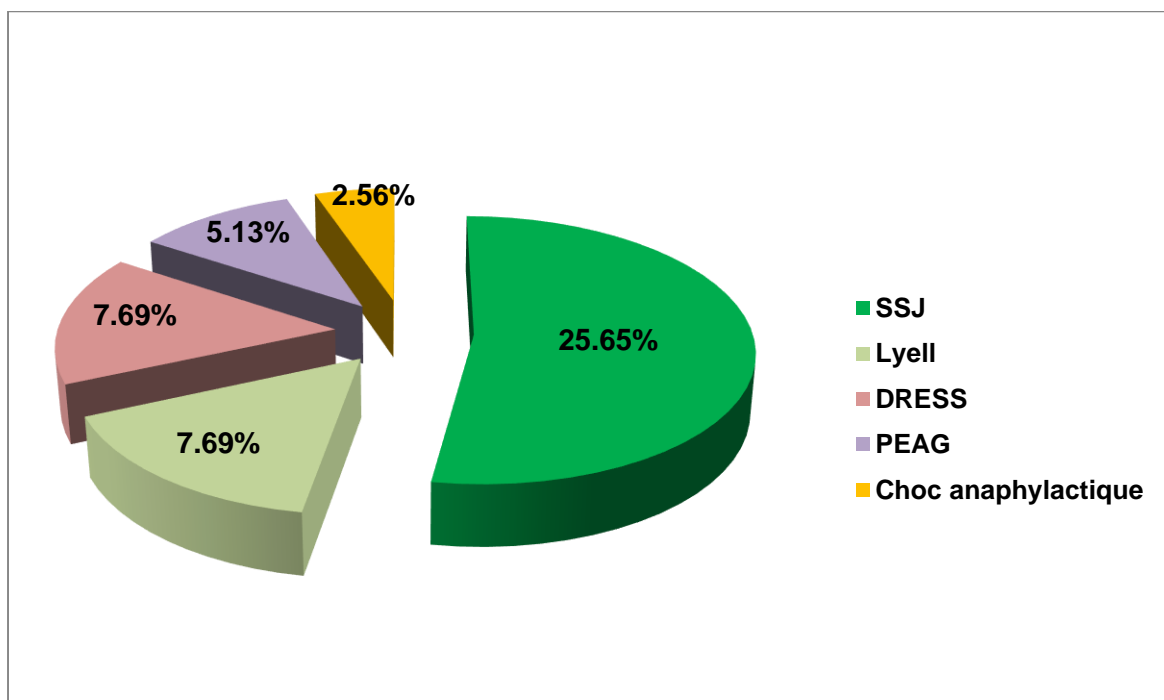


Diagramme 12 : répartition des patients selon les formes graves

F. Les médicaments incriminés

Les bêtalactamines étaient responsables de 16 cas de toxidermies, suivis de sulfamides antibactériens avec un nombre de cas de 9.

Les AINS venaient au 3eme rang avec un nombre de cas de 5.

Les toxidermies par la prise des anticomitiaux retrouvées chez 3 cas.

Par la suite, Allopurinol était responsable de 2 cas de toxidermies.

Et en queue de la liste, nous retrouvons d'autres médicaments incriminés notamment : Quinolone, Cycline, Paracétamol et Imatinib dont chacun était responsable d'un seul cas de toxidermies.

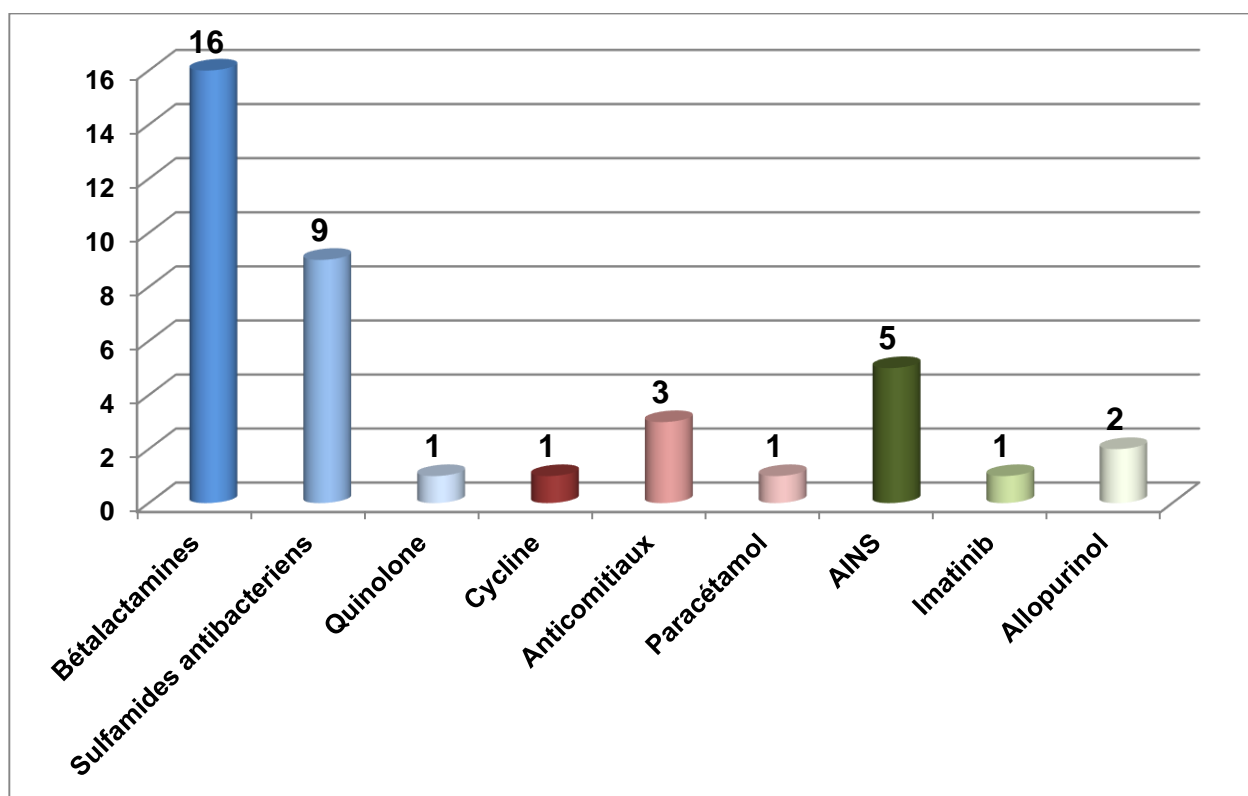


Diagramme 13 : Répartition des patients selon les médicaments incriminés

G. médicaments incriminés dans chaque forme clinique*Tableau 13 : Tableau récapitulatif des médicaments incriminés dans chaque forme clinique de toxidermie*

Formes cliniques	Médicaments incriminés	Effectif	%
EMP n=12	Bétalactamine	11	91.67
	Paracétamol	1	8.33
EPF n=6	sulfamides	5	83.34
	AINS	1	16.66
Photosensibilité n=1	Cycline	1	100
Urticaire n=2	Bétalactamine	1	50
	AINS	1	50
PEAG n=2	Bétalactamine	1	50
	Imatinib	1	50
SSJ n=10	Bétalactamine	3	30
	Sulfamides	3	30
	Quinolone	1	10
	AINS	3	30
Lyell n=3	Allopurinol	2	66.67
	Sulfamides	1	33.33
DRESS n=3	Anticomitiaux	3	100

III. Données paracliniques

A. Biologie

Un bilan biologique fait de NFS, ionogramme sanguin et d'un bilan inflammatoire a été réalisé chez tous nos patients objectivant :

- Un syndrome inflammatoire chez 13 cas
- Une hyperleucocytose chez 12 cas
- Une hyper éosinophilie chez 11 cas
- Une cytolysse hépatique chez 6 cas (2 cas d'EMP, 2 cas de DRESS syndrome, 1 cas de SSJ et 1 cas de syndrome de Lyell).
- Des troubles hydro électrolytiques chez 1 cas de syndrome de Lyell.

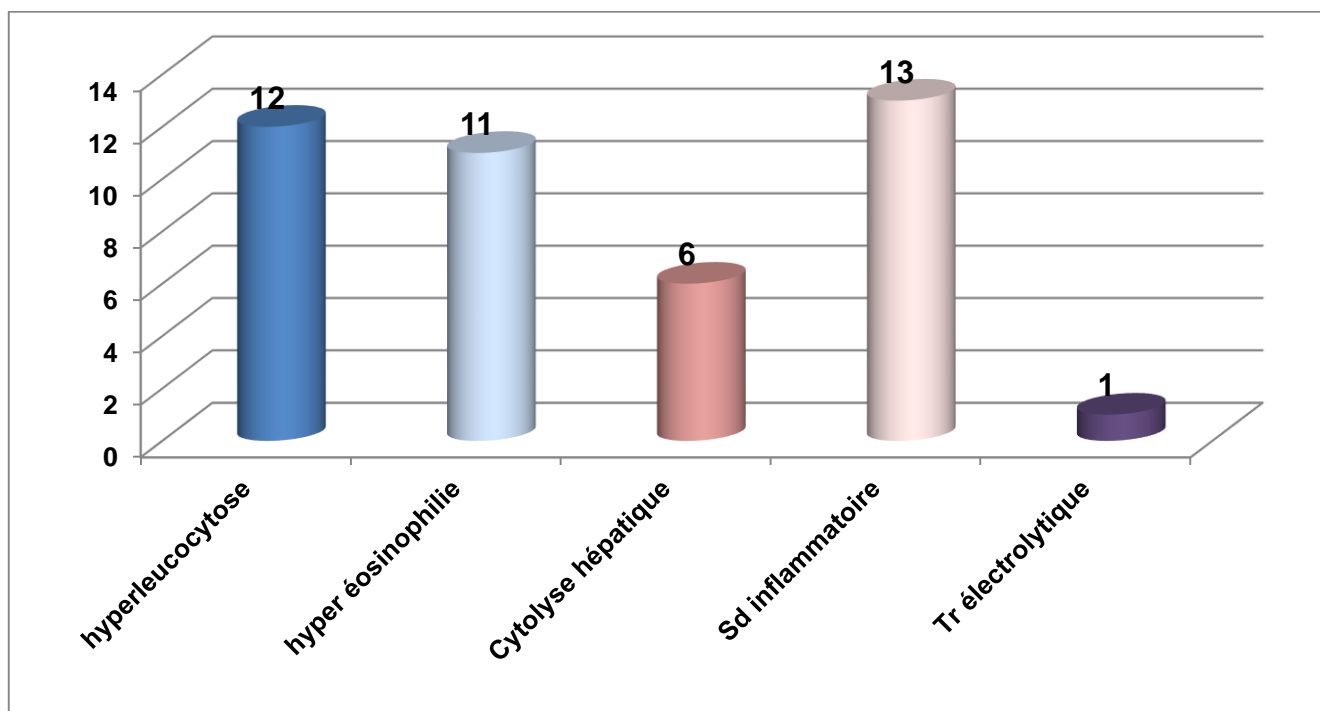


Diagramme 14 : Répartition des patients selon les résultats de la biologie

B. Histologie

La biopsie cutanée a été réalisée chez 11 patients soit 71.80% devant un aspect clinique trompeur ou forme grave.

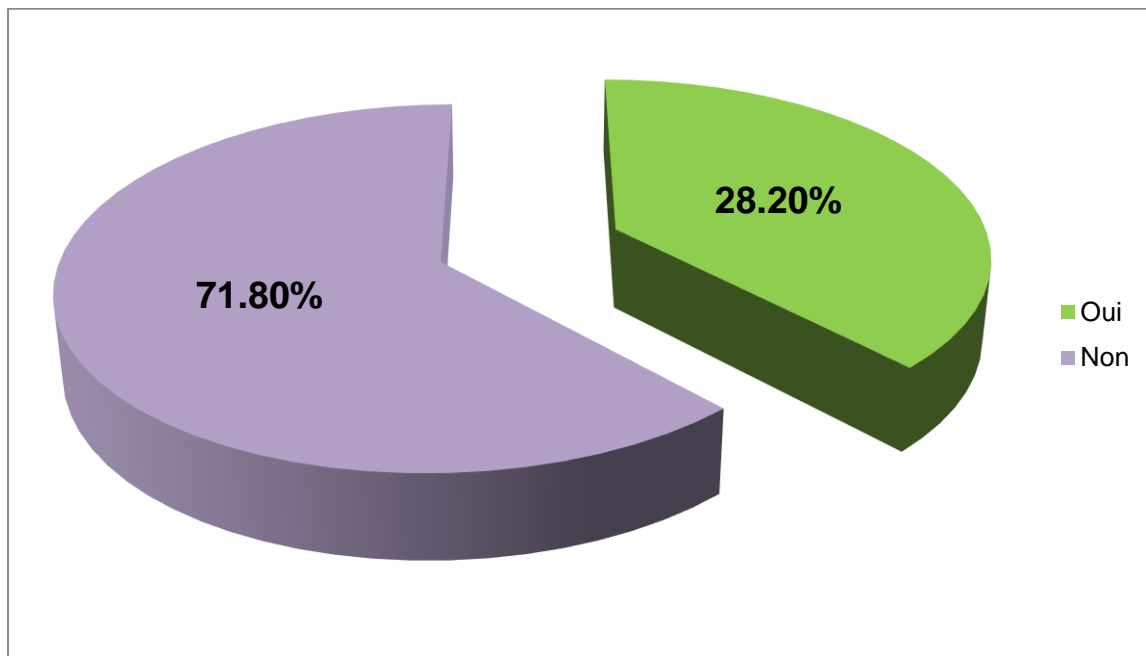


Diagramme 15 : Répartition des patients selon examen histologique

L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic en précisant la forme clinique de toxidermies, comme elle montre la figure ci-dessous :

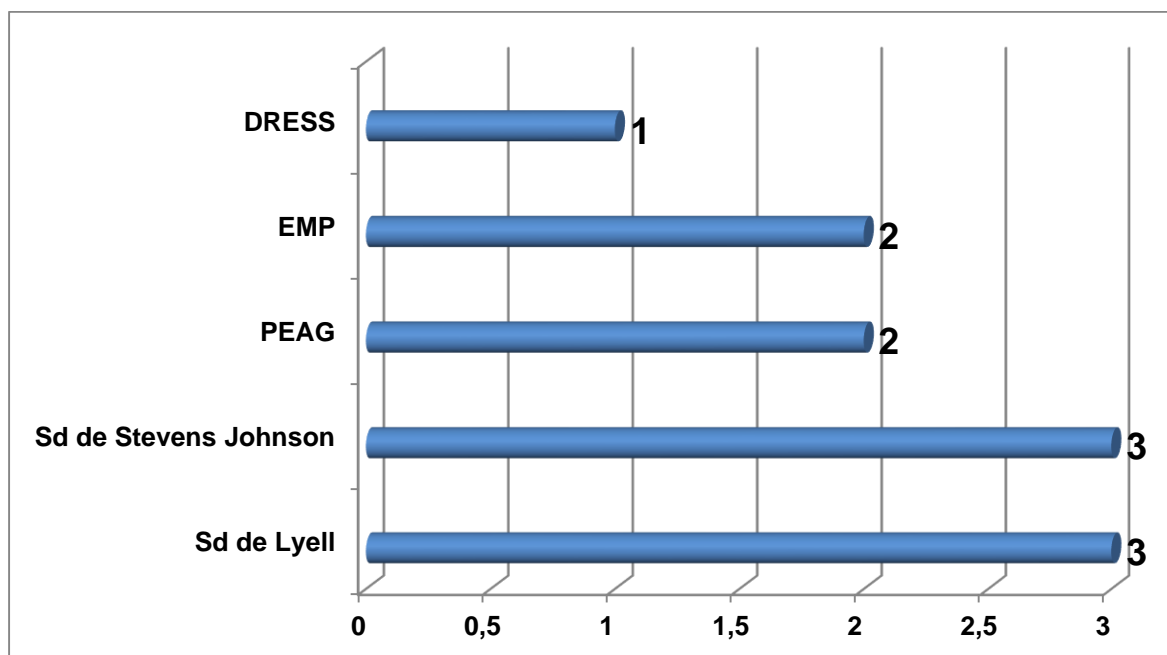


Diagramme 16 : Répartition des formes cliniques confirmées par examen histologique

IV. Imputabilité

Pour les 39 dossiers.

L'imputabilité était :

- Plausible (I2) dans 69.23%
- Vraisemblable (I3) dans 28.20%
- Très vraisemblable (I4) dans 2.57%

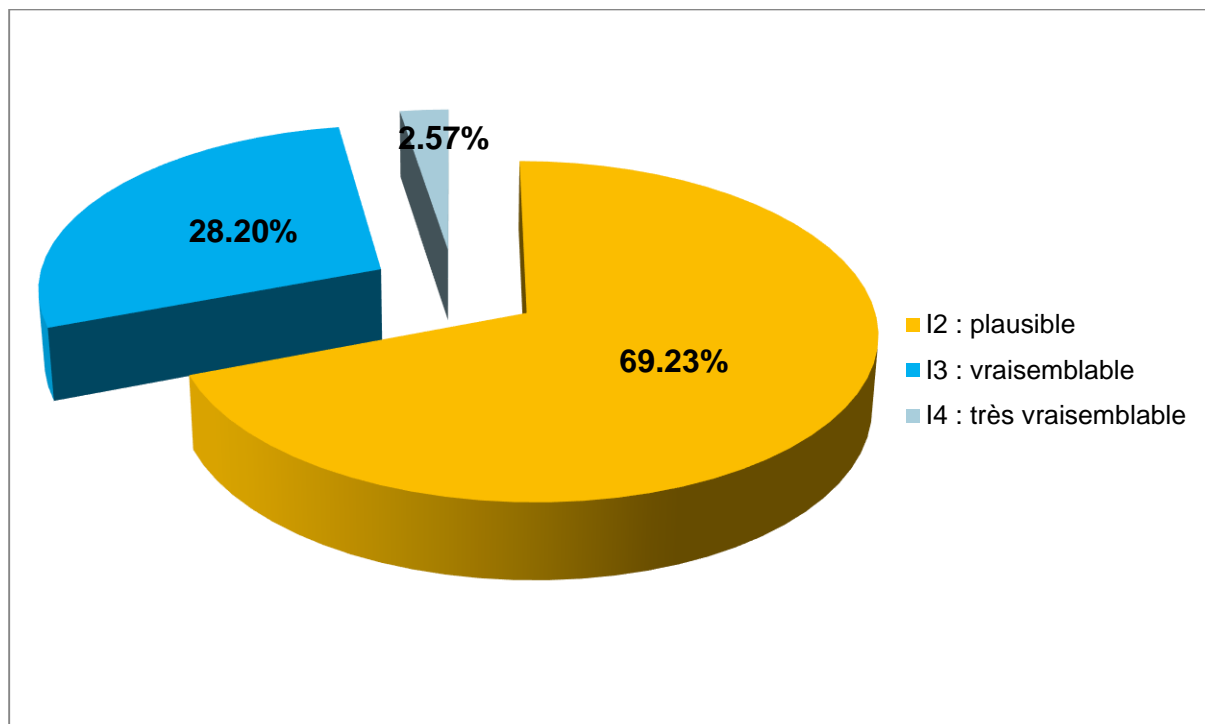


Diagramme 17 : imputabilité médicamenteuse

V. Pharmacovigilance

La déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance a été faite chez tous les cas de notre étude par le biais de l'unité de pharmacovigilance de la pharmacie de l'hôpital.

VI. 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.

89.74% des patients ont été hospitalisés au service de dermatologie.

10.26% des malades avaient nécessité une prise en charge en réanimation et par la suite transférés au service de dermatologie.

Aucun patient n'a bénéficié d'une prise en charge en ambulatoire.

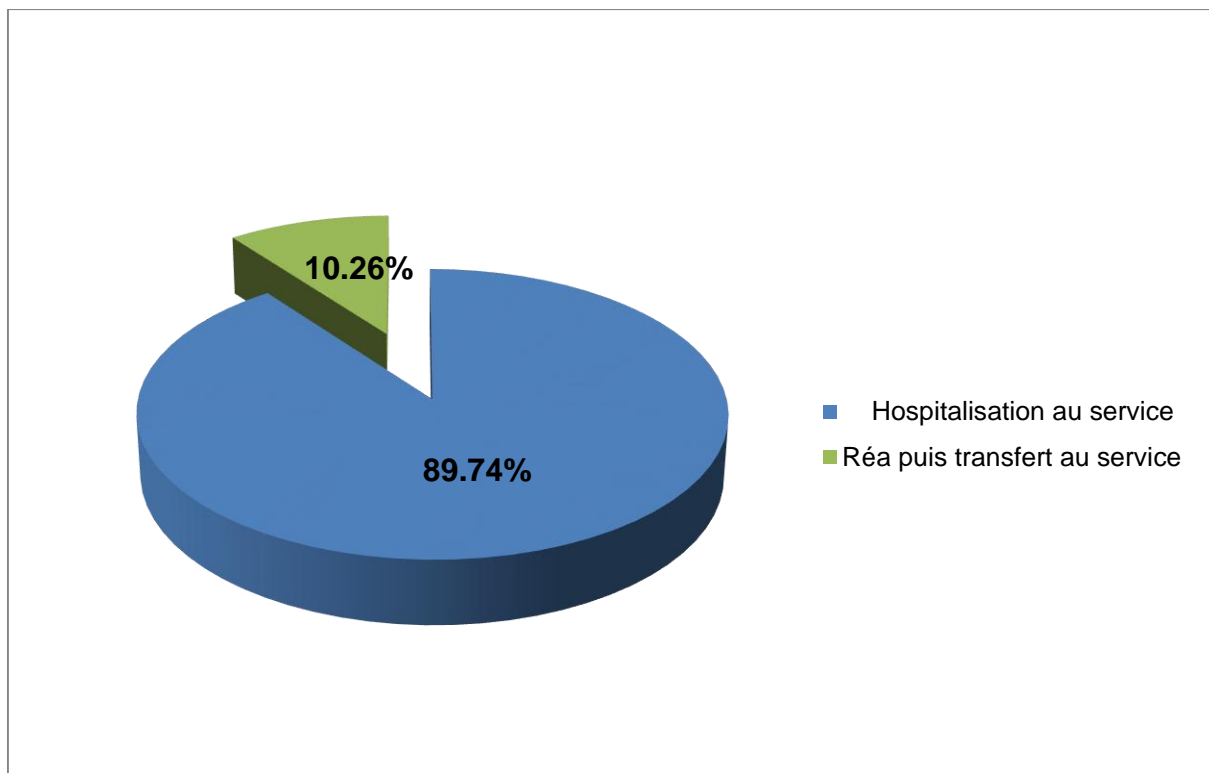


Diagramme 18 : Répartition des patients selon le lieu de la prise en charge

B. Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation de nos patients variait de 5 à 21 jours, avec une durée moyenne de 9.92 jours.

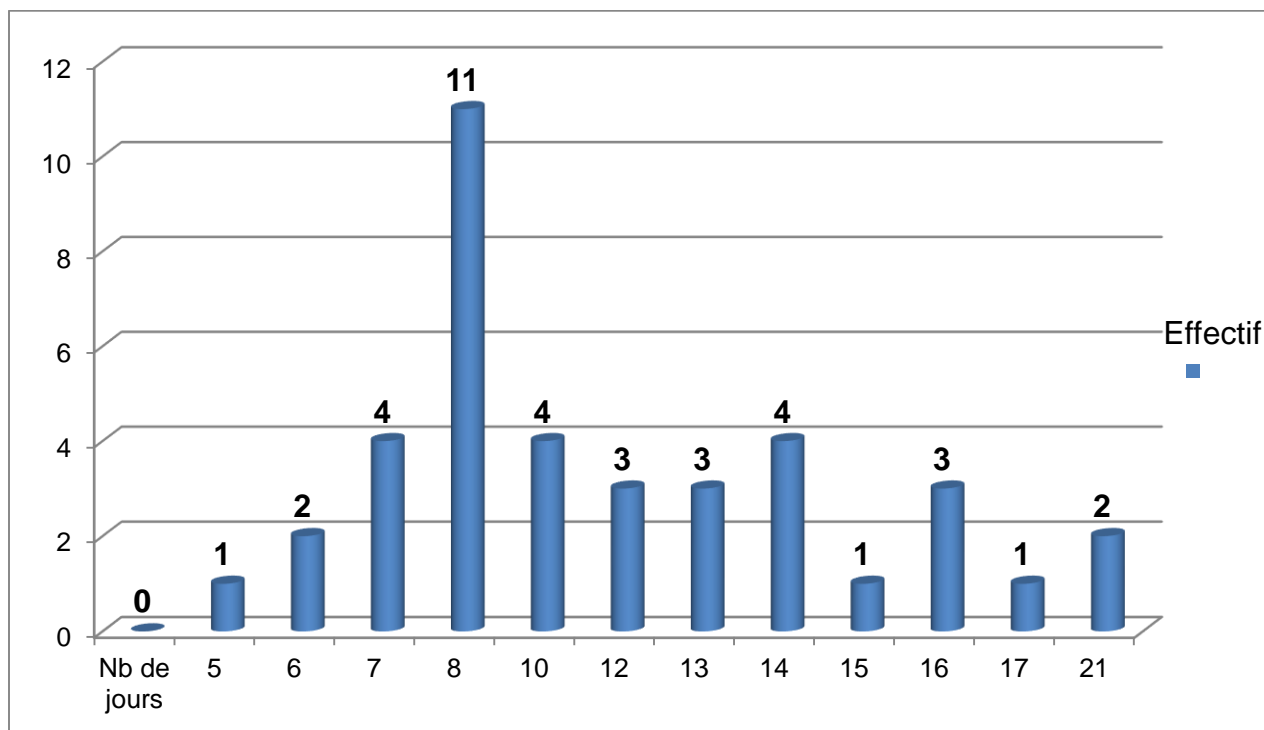


Diagramme 19 : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation

C.Le traitement

1. Traitement local

Dans notre étude, 29 patients (soit 74.36%) ont bénéficié d'un traitement local se basant essentiellement sur les soins locaux (émollients+bain).

5 cas (12.82%) avaient nécessité le recours aux antibiotiques topiques (ATB locaux).

Seulement 2 patients (soit 5.13) ont bénéficié d'un traitement à base des dermocorticoïdes.

Les larmes artificielles étaient appliquées chez 5 patients (12.82%).

2. traitement systémique

Les Antihistaminiques de 1^{ère} génération (Anti H1) ont constitué le traitement systémique le plus utilisé dans notre étude, notamment chez 29 cas (soit 74.36%).

9 patients (soit 23.07%, dont 2 cas d'EMP, 2cas de SSJ, 2cas de DRESS syndrome, 1cas de choc anaphylactique, 1cas d'EPF et 1 cas de syndrome de Lyell) ont nécessité l'administration des corticoïdes par voie IV, la posologie était comprise entre 80 et 120 mg/j durant 3 jours.

Par contre, 3 patients (7.69%) seulement ont été mis sous une corticothérapie par voie orale.

Adrénaline par voie IM a été administrée chez 1 seul patient (2.56%) ayant présenté un choc anaphylactique.

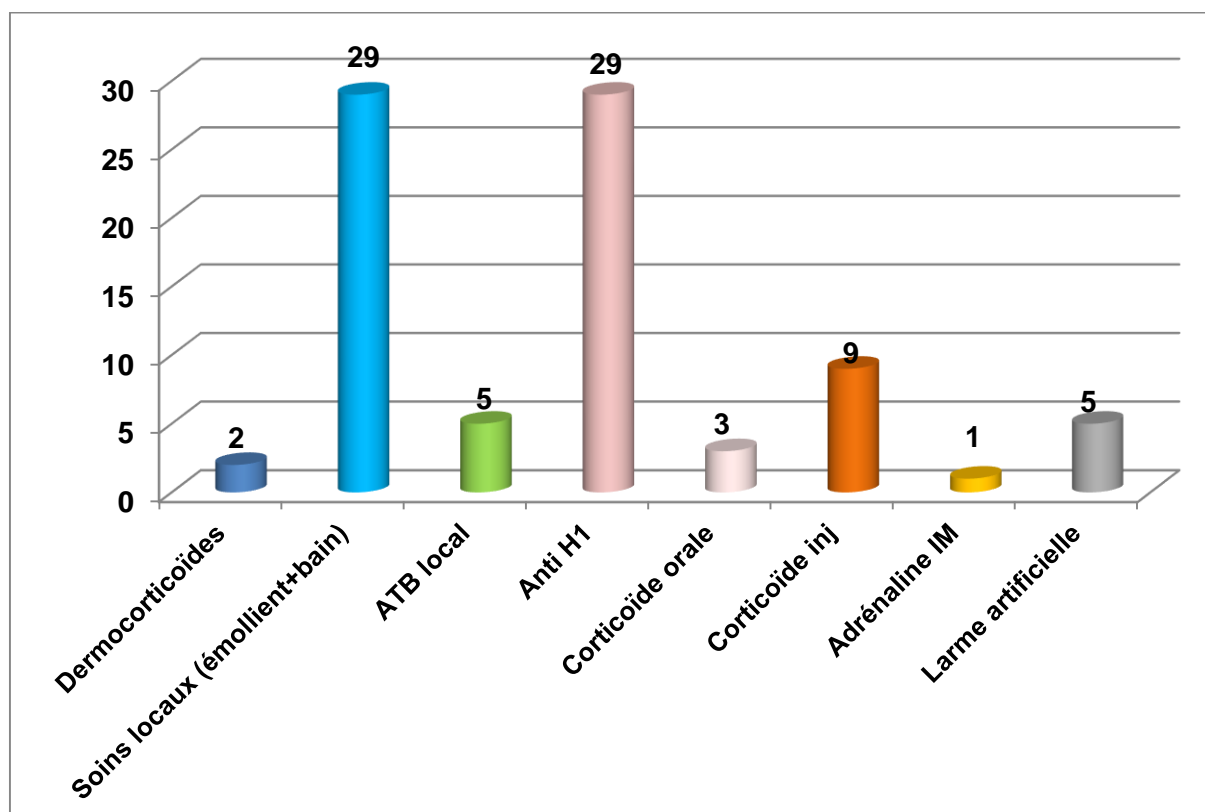


Diagramme 20 : Répartition des patients selon le traitement reçu

VII. Evolution

L'évolution était marquée par la guérison sans complications chez 38 patients (soit 97.44%).

Des séquelles à type d'ectropion étaient survenues chez 1 seul patient (soit 2.56%) lors d'un syndrome de Lyell.

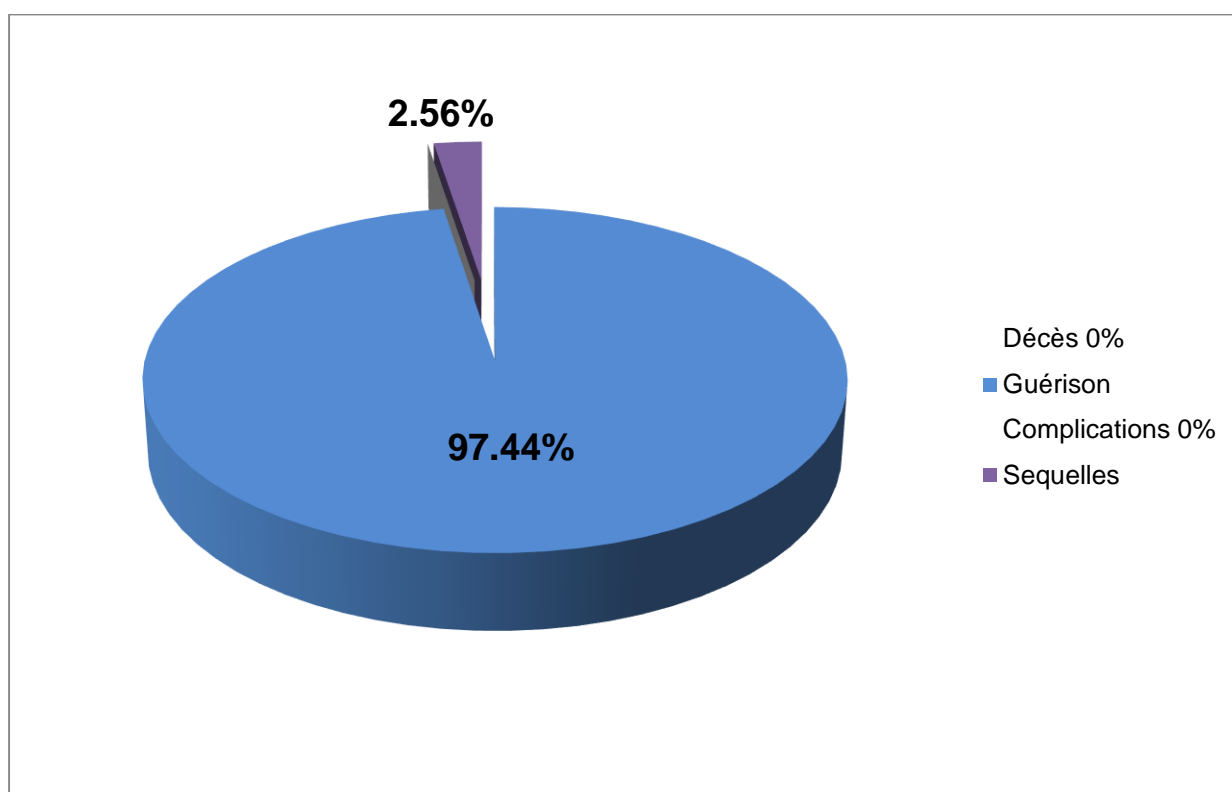


Diagramme 21 : Evolution des patients

VIII. Suivi : Recul

Le suivi des patients était marqué par une évolution favorable chez tous les cas avec un recul compris entre 1 mois et 6 mois.

51.28% des cas ont eu un recul à 1 mois.

30.76% des patients ont eu un recul à 3 mois.

10.26% des patients ont eu un recul à 6 mois.

7.7% des patients ont eu un recul à 2 mois.

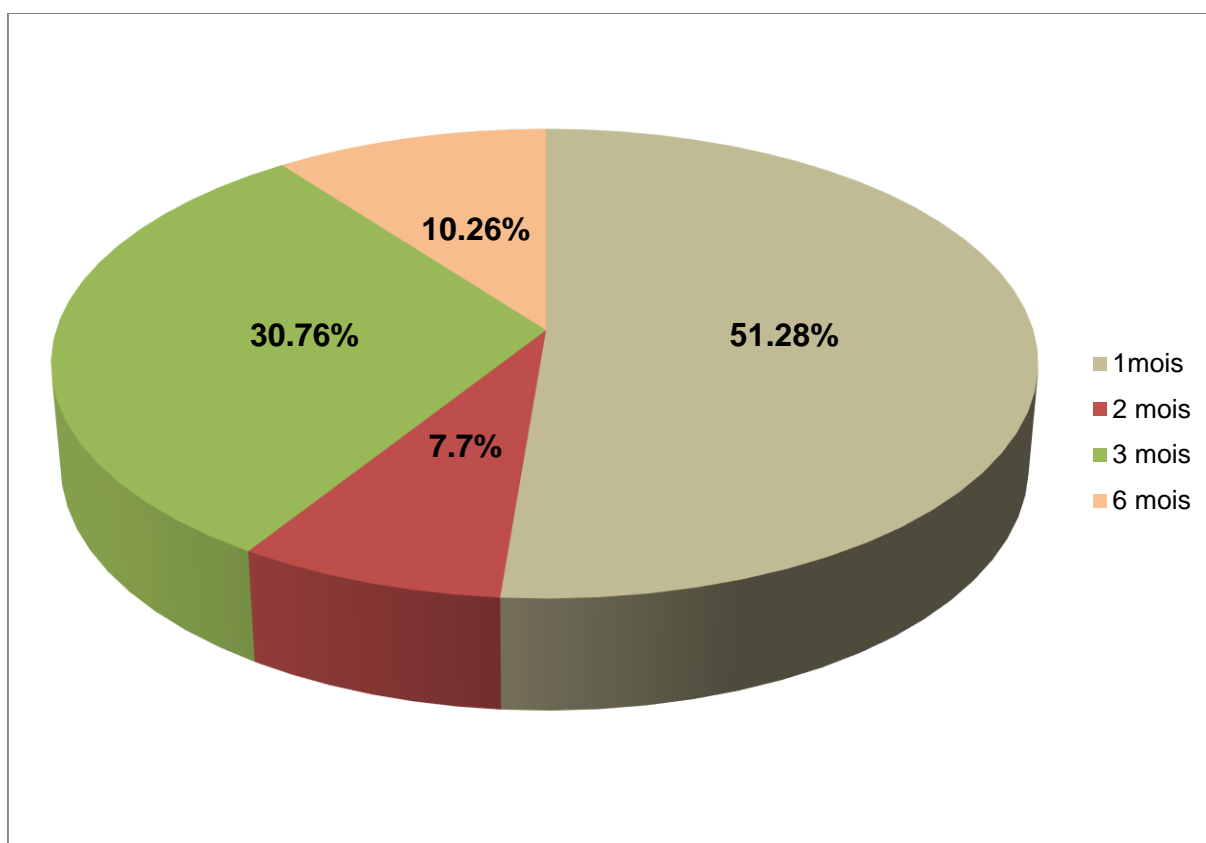


Diagramme 22: le suivi des patients avec recul

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques

A. Fréquence

La fréquence des toxidermies dans une population particulière est influencée par l'habitude d'utilisation des médicaments et les caractéristiques pharmacogénétiques de la population étudiée.

La plupart des études épidémiologiques ont analysé la survenue de toxidermies chez les patients hospitalisés et ont révélé une grande variation du taux de prévalence allant de 0,36% à 12,2%. [126, 127, 128,129]

Lazarou *et al.* [10] ont analysé trente-trois études prospectives américaines réalisées entre 1966 et 1996, et rapporté que 15,1 % des sujets hospitalisés ont présenté un effet secondaire à des médicaments, 6,7 % présentant un effet sévère.

Les toxidermies représentaient 1,38% de tous les renvois vers un service hospitalier universitaire de dermatologie au Danemark.

En Asie, notamment en Malaisie, l'incidence de toxidermies a été estimée à 0.86% [130].

Quelques auteurs africains se sont intéressés au sujet. Les prévalences rapportées en milieu hospitalier oscillent entre 0,4% et 1,53% .Au Mali la prévalence de toxidermie a été estimé à 3% selon l'étude faite par **Aboubakr** [131], cette fréquence élevée peut être expliquée par la consommation accrue de médicaments sans avis médical, la multiplication illégale des points de vente de produits pharmaceutiques ("Médicaments de la rue") et enfin par l'absence d'application de la réglementation en vigueur.

D'après l'étude faite par Masmoudi [142] en Tunisie, les toxidermies représentaient 1,08 % des motifs de consultation et 4,1 % des hospitalisations en dermatologie.

Au Maroc 45 cas de toxidermies ont été notifiés au sein des différents services de l'hôpital régional Cherif El Idrissi à Kénitra et validés par le centre national de pharmacovigilance à Rabat. Ceci représente une incidence de 0.9%.[9]

Dans notre série, l'incidence moyenne variait entre 1 et 6 cas par an et l'estimation exacte de la prévalence reste une tâche difficile à accomplir et sera erronée par les raisons suivantes :

- Un nombre important des malades ne se présentent pas à la consultation dermatologique, pour plusieurs raisons (méconnaissance, Indifférence, consultation chez les généralistes).
- Le nombre de patients colligés dans notre série semble en dessous de la réalité.

B. Age

Age moyen de survenue de toxidermies dans notre série était de 40 ans, ce qui rejoint les données de la littérature : **Choon-SE** [130] a rapporté un âge moyen de 39.6 ans , les séries de **Pudukadan**[128] et **Masmoudi** [132] ont rapporté un âge Moyen de 45 ans et même dans la série de **L-F.LI** [133] l'âge moyen était de 45.6.

Par contre **Fiszenson** [126] a rapporté un âge moyen de 59,7ans et dans la série de **M. Mrouki** [134] l'âge moyen était de 53.8 ans.

La survenue de toxidermie chez le sujet âgé est liée essentiellement à la polymédication associée à un défaut d'élimination des médicaments, alors que chez le sujet jeune, la toxidermie serait due beaucoup plus à un problème de métabolisme du médicament (acétylation), et en moindre degré à une sensibilisation réelle au médicament.

Dans notre série, la prédominance des sujets jeunes est surtout expliquée par un biais de recrutement vu que l'institution militaire est ouverte surtout aux

militaires toujours en activité, qui sont adressés en consultation au moindre incident. Il en va de même pour la prédominance masculine.

Le tableau suivant représente la comparaison des différentes moyennes d'âge.

Tableau 14 : Comparaison de l'âge moyen dans notre série avec celui rapporté dans la littérature

Série	Etude	Nombre de cas	Age moyen	Extrême
Choon-SE [130]	rétrospective	362	39.6	1-98 ans
PUDUKADAN [128]	rétrospective	200	45	1an- 80 ans
MASMOUDI [132]	prospective	118	45	8mois -93ans
L-F.LI [133]	prospective	35	45.6	17-89 ans
FISZENSON [126]	prospective	48	59.7	-
M. Mrouki [134]	rétrospective	65	53.8	-
Notre série	rétrospective	39	40	16-74 ans

C. Sexe

Dans notre étude, une nette prédominance masculine (76.92%) a été observée avec un sex-ratio H/F égal à 3,33. Le caractère militaire de notre établissement hospitalier pourrait expliquer en grande partie cette prédominance masculine.

Cette prédominance masculine a été également reprise dans les séries similaires de littérature notamment celles de CHOON-SE [130], FISZENSON [126] et de PUDUKADAN [128], alors que les études faites par MASMOUDI [132], M. Mrouki [134] et BA. Diatta [135] ont montré une légère prédominance féminine.

Le tableau 15 suivant regroupe les données retrouvées.

Tableau 15 : Comparaison entre les sex-ratios des grandes séries

Séries	Nombre de cas	Sex-ratio (H/F)
CHOON-SE [130]	362	1.14
PUDUKADAN [128]	200	1.27
FISZENSON [126]	48	1.08
MASMOUDI [132]	118	0.81
M. Mrouki [134]	65	0.6
BA. Diatta [135]	200	0.61
Notre série	39	3.33

D. Antécédents et facteurs favorisants

D'après FISZENSON–ALBALA et al [126], les principaux facteurs prédisposant de toxidermies sont :

- Antécédent de toxidermies, un terrain d'immunodépression tel que l'infection (VIH, HVC, HVB), le diabète et enfin une connectivite associée tel qu'un lupus érythémateux.

En dehors des antécédents de toxidermies et de diabète, les facteurs de risque sont peu représentés dans notre série.

Tableau 16 : présentation des facteurs de risque de toxidermie selon les différentes

séries

	Fiszenson [126]	Padukadan [128]	Série de Fès [136]	Notre série
ATCD de toxidermie (ATCD médicamenteux antérieur)	31%	19.5%	10%	15.38%
Hépatite	12%	-	5%	2.56%
VIH	19%	7.3%	1%	-
Diabète	10%	-	1%	7.69%
Tumeur	-	12.2%	3%	2.56%
Lupus	10%	14.6%	1%	-

E. Les médicaments pris par le malade

-Les toxidermies semblent être plus fréquentes chez les sujets « polymédicamentés », dans notre série, ils représentent 38.46%, ceci concorde avec les données Maghrébines notamment celle de **Masmoudi et al** [132] (30% des cas).

- A l'évidence, plus un malade utilise de médicaments, plus le risque d'effets secondaires est important.

- Cette fréquence d'association médicamenteuse est aggravée par l'automédication qui représente dans notre série 61.54%.

Tableau 17 : pourcentage des patients poly médicamenteux, et de l'automédication

	Masmoudi[132]	Série de fes[136]	Notre série
Les patients polymédicamentés	30%	31%	38.46%
Automédication	26.27%	26%	61.54%

II. Données cliniques

A. Le délai d'apparition des signes cliniques

Le délai moyen d'apparition des signes cliniques après la prise médicamenteuse était de 6.28 jours, ces données sont compatibles avec les résultats de la série de Fès [136] qui a objectivé un délai moyen de 6.5 jours.

B. Les formes cliniques

La comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature montre une similitude dans la diversité des formes cliniques (Tableau).

Dans notre série 8 formes cliniques de toxidermies ont été observées durant la période d'étude. Elles étaient dominées par exanthème maculopapuleux dans 30.77% des cas, suivis par le syndrome de Stevens Johnson dans 25.65% des cas. Il en était de même pour la série Malaisienne de **Choon-SE** [130], où exanthème maculopapuleux était le plus fréquent dans 43.3% des cas, suivis de SSJ dans 24.3% des cas.

Les autres séries de la littérature, notamment celles de **Fiszenson** [126], **Masmoudi** [132] et **L-F.LI** [133] ont montré une prédominance d'EMP dans 57%, 35%, 51.2% des cas respectivement, ce qui rejoint nos résultats, par contre le 2^{ème} rang était occupé par l'urticaire.

Tableau 18 : Répartition des formes cliniques selon les différentes séries

	Choon-SE [130]	Fiszenson [126]	Masmoudi [132]	L-F.LI [133]	Notre série
EMP	42.3%	57%	35%	51.2%	30.77%
SSJ	24.3%	-	1%	-	25.65%
EPF	4.7%	-	13%	2.4%	15.39%
Sd de Lyell	5.8%	2%	2%	-	7.69%
DRESS	9.4%	10%	1%	-	7.69%
PEAG	4.1%	-	2%	-	5.13%
Urticaire	-	15%	19%	12.2%	5.13%
photosensibilité	-	-	16%	-	2.56%

C. Gravité

D'après J.-C. ROUJEAU [43] les formes graves ont une sémiologie qui permet de les reconnaître d'emblée : angioedème, choc anaphylactique, PEAG, purpura vasculaire, SSJ et syndrome de Lyell avec érosions muqueuses et bulles cutanées.

Parfois une toxidermie d'aspect initial bénin (Exanthème maculopapuleux) peut progresser en quelques jours vers un tableau grave : Diffusion de l'érythème, infiltration des lésions en particulier œdème du visage, fièvre élevée, polyadénopathies doivent faire craindre un « syndrome d'hypersensibilité ».

Douleurs cutanées ou muqueuses intenses, érosions muqueuses, apparition d'un signe de Nikolski 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/des médicament(s) suspect(s) et une hospitalisation.

L'utilisation ultérieure du(es) médicament(s) suspect(s) et des médicaments apparentés sera contre indiquée, par écrit sur un document remis au patient ou sur le carnet de santé.

Dans les données de la littérature, 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 51.28% de notre série (20 cas). Les formes graves étaient retrouvées chez 19 patients (soit 48.72%).

Ces résultats peuvent être expliqués par un biais de sélection. En effet, toutes les formes bénignes ne sont pas adressées en consultation dermatologique, et pourraient être traitées en ambulatoire.

D'autre part, et vu la capacité litière réduite du service de Dermatologie, seules les formes graves bénéficiant d'une hospitalisation.

De ce fait, les formes graves présentaient un peu moins de la moitié des cas dans notre série.

D. Les médicaments incriminés

Les médicaments les plus incriminés dans les toxidermies chez les 39 cas étudiés sont : les bêtalactamines (41.03%), les sulfamides antibactériens (23.08%) et AINS (12.82%).

Nos résultats étaient assez comparables aux autres séries de Fès [136], où les bêtalactamines étaient responsables de 25% cas de toxidermies, suivis des AINS dans 19% des cas et de sulfamides antibactériens dans 7% des cas. En Tunisie, l'étude faite par Masmoudi [132] a objectivé une prédominance des bêtalactamines dans la survenue des toxidermies (23.72%) suivis des AINS (12.71%) et de sulfamides antibactériens (8.48%).

Cependant nos résultats étaient globalement différents de ceux rapportés par la série de Mali [137] qui a trouvé sur un total de 85 observations de toxidermies que les médicaments responsables étaient constitués des hydroquinones dans 28.42% des cas, des antirétroviraux dans 13.68% des cas et des antalgiques dans 12.63% des cas.

Cette différence ouvre le débat sur la véritable responsabilité de certaine famille de médicaments et pose la question : ces médicaments, sont-ils pourvoyeurs de toxidermie plus que d'autres médicaments ? Ou bien c'est parce qu'ils sont tout simplement les plus prescrits ? Des études ultérieures sur ce point devraient être menées pour mieux cerner cette question.

Tableau 19 : les médicaments incriminés dans les toxidermies selon les différentes Séries

Médicaments incriminés	Masmoudi [132]	Série de Fès [136]	Notre série
bêtalactamines	23.72%	25%	41.03%
Sulfamides antibactériens	8.48%	7%	23.08%
AINS	12.71%	19%	12.82%
Anti comitiaux	8.48%	4%	7.7%
Allopurinol	6%	3%	5.13%
Imatinib	-	-	2.56%
Paracétamol	6.8%	5%	2.56%
Quinolone	4.23%	-	2.56%
Cycline	3.4%	-	2.56%

III. Données paracliniques

Le diagnostic positif de toxidermies selon **Masmoudi** [132] repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques ((chronologie des prises médicamenteuses, délai d'apparition des lésions et notion de réintroduction), cliniques, para cliniques et évolutifs. Les explorations para cliniques se réalisent en fonction du tableau clinique.

Dans son étude, un examen histologique a été réalisé pour 11 patients en cas de formes graves, de doute diagnostique ou dans un but médico-légal notamment dans le cadre de syndromes de Lyell et de Stevens Johnson.

L'étude anatomopathologique réalisée a permis de confirmer 6 cas d'EMP, 1 cas de SSJ, 2cas de syndrome de Lyell et 2 cas de PEAG.

Dans notre série, La biopsie cutanée a été réalisé chez 11 patients soit 71.80% devant un aspect clinique trompeur ou une forme grave. L'histologie a permis de confirmer le diagnostic de toxidermie en précisant les formes cliniques.

Les examens biologique ont été réalisés chez tous les patients de notre série à la recherche d'un syndrome inflammatoire, d'une hyperleucocytose, d'une hyper éosinophilie et d'une cytolyse hépatique, par contre l'intérêt de ces examens n'ont pas été montrés dans les autres séries de la littérature.

IV. Imputabilité

En l'absence de test diagnostique suffisamment sensible et spécifique, le diagnostic de toxidermie selon **B.Lebrun-Vignes** repose donc sur une démarche d'imputabilité prenant en compte pour chaque cas la présentation clinique, la chronologie précise des événements et des prises médicamenteuses, et l'élimination des diagnostics différentiels. Cette démarche diagnostique est complétée par une

recherche bibliographique, ce qui permet dans la majeure partie des cas d'établir un lien de causalité clair entre le(s) médicament(s) et l'éruption cutanée [22].

Dans notre série, l'imputabilité était :

- Plausible (I2) dans 69.23%
- Vraisemblable (I3) dans 28.20%
- Très vraisemblable (I4) dans 2.57%

Dans l'étude de **FISZENSON-ALBALA et al [126]**, l'imputabilité était plausible (I2) dans 56%, vraisemblable (I3) dans 44%, ce qui rejoint les résultats retrouvés dans notre étude.

Par contre, l'imputabilité médicamenteuse dans la série de **M.Mrouki [134]** était vraisemblable (I3) dans 42.3%, très vraisemblable (I4) dans 35.5% et plausible (I2) dans 22%.

V. Données thérapeutiques

Pour **ROUJEAU J.C et [123] 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.

Les antihistaminiques, les émoullients et les dermocorticoïdes peuvent être indiqués en cas de prurit intense. La corticothérapie générale ne s'envisage que dans les formes graves avec atteinte viscérale et hyper éosinophilie.

Les malades atteints de toxidermies graves engageant le pronostic vital (syndrome de Lyell, SSJ, DRESS ...) doivent être hospitalisés en milieu spécialisé.

Dans notre étude, 29 patients (soit 74.36%) ont bénéficié d'un traitement local se basant essentiellement sur les soins locaux (émoullients+bain) contrairement à

l'étude faite par **M.Mrouki [134]** où 76.5% des patients ont bénéficié d'une application des dermocorticoïdes.

5 patients de notre étude (12.82%) avaient nécessité le recours aux antibiotiques topiques (ATB locaux) après la confirmation de l'infection cutanée par une étude bactériologique. Seulement 2 patients (soit 5.13) ont bénéficié d'un traitement à base des dermocorticoïdes, les larmes artificielles étaient appliquées chez 5 patients (12.82%).

En plus d'un traitement local, les patients de notre série avaient nécessité l'administration d'un traitement systémique à base des Anti H1 chez 29 cas (soit 74.36%) ce qui rejoint les résultats de la série de Fès où 86% des patients ont nécessité administration des Anti H1.

Les corticoïdes oraux ont été administrés dans 7.69% des cas, ce qui concorde avec les résultats de **M.Mrouki [134]** et de la série de Fès [136].

23.07% de nos patients (9 cas) avaient nécessité l'administration des corticoïdes par voie injectable, contrairement aux autres études où aucun patient n'a bénéficié de ce traitement.

Adrénaline par voie IM a été administrée chez 1 seul patient (2.56%) ayant présenté un choc anaphylactique, contrairement aux autres études où aucun patient n'a bénéficié de ce traitement.

Tableau 20 : Tableau représentant les différents traitements administrés en cas de toxidermies selon les différentes études

Traitement reçu	M.Mrouki [134]	Série de Fès [136]	Notre série
Soins locaux (émollients+bain)	-	-	74.36%
ATB locale	-	-	12.82%
Dermocorticoïdes	76.5%	5%	5.13%
Larme artificielle		-	12.82%
Anti H1	-	86%	74.36%
Corticothérapie orale	7.72%	7%	7.69%
Corticothérapie inj	-	-	23.07%
Adrénaline IM	-	-	2.56%

VI. Evolution

Pour M. RYBOJAD et al [138] l'évolution des toxidermies 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 38 patients, des séquelles étaient survenues chez 1 patient, aucun patient n'est décédé.

Dans l'étude de Fès [144], l'évolution était favorable dans 93% des cas, le décès est survenu chez 7% des patients.

Dans notre série, 23.07% patients (9cas) ont nécessité l'administration des corticoïdes injectables, contrairement aux autres études où aucun patient n'a bénéficié de ce traitement. L'évolution de nos patients était favorable et marquée par une régression des signes cliniques, sans aucun effet secondaire.

Limites et perspectives

Notre étude est limitée par :

-Le biais de sélection qui concernait la population militaire. En effet, celle-ci n'est pas considérée comme un échantillon représentatif de la population générale.

-Son caractère rétrospectif et son effectif restreint de 39 cas, malgré une période de recueil de 13 ans. Nous rappelons cependant que la capacité hospitalière du service de Dermatologie de l'H.M.M.I reste limitée par rapport aux centres hospitaliers universitaires.

-Le problème de recueil des données, du fait que les dossiers ne sont pas toujours complets à cause du nombre important des consultations dermatologiques quotidiennes effectuées au service avec très peu de Médecins incriminés.

Vu ces limites, nous considérons les résultats de notre travail comme étant des résultats préliminaires nécessitant d'être mieux étayés à l'avenir par des larges études prospectives comparatives et multicentriques avec un échantillonnage plus représentatif sur une durée plus longue.

CONCLUSION

Les toxidermies correspondent aux effets indésirables médicamenteux à expression cutané-muqueuse.

Elles sont assez fréquentes dans notre contexte, en raison de l'automédication des patients, c'est pour cela que nous avons mené une étude rétrospective au sein du service de Dermatologie de l'H.M.M.I de Meknès, pour décrire le profil épidémiologique, les aspects cliniques et évolutifs, le profil des médicaments en cause ainsi que la prise en charge des toxidermies dans notre contexte marocain.

Dans cette étude, nous avons relevé :

- La grande fréquence (25.65%) chez les patients allant de 30-40 ans
- Un accident médicamenteux antérieur a été retrouvé dans 15.38% des cas.
- La prédominance d'exanthème maculo-papuleux (30.77%) et du syndrome de Stevens Johnson (25.65%).
- Les médicaments responsables de l'apparition de toxidermie dans notre étude étaient les Bétalactamines dans 41% des cas.
- L'imputabilité était plausible dans 69.23% des cas, vraisemblable dans 28.80% des cas et très vraisemblable dans 2.57% des cas

Cette étude a permis de mettre le point sur plusieurs observations et proposer des suggestions :

- Ne pas omettre à l'interrogatoire de faire préciser les antécédents allergiques du malade quel que soit le motif de consultation.
- l'intérêt d'une meilleure maîtrise des prescriptions et d'un bon examen clinique lors des suivis des malades sous traitement.
- Port de carte d'allergie par les patients ayant déjà présentés un accident médicamenteux antérieur.

RESUMES

Résumé

Les toxidermies représentent l'ensemble des réactions cutanées consécutives à l'administration systémique d'un médicament.

Notre étude est une étude rétrospective qui a permis l'analyse de 39 cas de toxidermies, colligés au service de Dermatologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès du 1er Janvier 2005 au 31 Décembre 2017.

L'intérêt de ce travail est de décrire le profil épidémiologique, les aspects cliniques et évolutifs, le profil des médicaments en cause ainsi que la prise en charge des toxidermies dans notre contexte marocain.

L'incidence annuelle variait entre 1 et 6 cas par an.

L'âge moyen de nos malades était de 40 ans avec des extrêmes allant de 16 ans à 74 ans

Il y'avait une prédominance masculine avec sexe-ratio H/F=3.33

15.38% des patients avaient un antécédent de toxidermies.

Les formes cliniques recensées dans notre étude étaient : 12 cas d'exanthème maculopapuleux, 10 cas de syndrome de Stevens Johnson, 6 cas d'érythème pigmenté fixe, 3 cas de syndrome de Lyell, 3 cas de Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), urticaire et la pustulose exanthémique aiguë généralisée (PEAG) retrouvées chacun dans 2 cas et la photosensibilité dans 1 cas.

Les médicaments les plus incriminés étaient les bêtalactamines dans 41% des cas (16 cas).

L'imputabilité était plausible dans 69.23% des cas, vraisemblable dans 28.80% des cas et très vraisemblable dans 2.57% des cas

L'évolution était favorable à l'arrêt du médicament dans 97.44% des cas, avec 1 cas de séquelle à type d'ectropion.

Summary

The toxidermias represent all the cutaneous reactions consecutive to the systemic administration of a drug.

Our study is a retrospective study that allowed the analysis of 39 cases of toxidermias, collected at the Dermatology Department at the Moulay Ismail military hospital in Meknes from 1 January 2005 to 31 December 2017.

The interest of this work is to describe the epidemiological profile, the clinical and evolutionary aspects, the profile of the drugs in question as well as the management of the toxidermias in our Moroccan context.

The annual incidence varied between 1 and 6 cases per year.

The average age of our patients was 40 years with extremes ranging from 16 to 74 years

There was a male predominance with sex ratio H / F = 3.33

15.38% of patients had a history of toxidermias.

The clinical forms identified in our study were: 12 cases of maculopapular exanthema, 10 cases of Stevens Johnson syndrome, 6 cases of fixed pigmented erythema, 3 cases of Lyell's syndrome, 3 cases of drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS) , urticaria and generalized acute exanthemic pustulosis (PEAG) each found in 2 cases and photosensitivity in 1 case.

The most incriminated drugs were betalactamines in 41% of cases (16 cases).

Accountability was plausible in 69.23% of cases, likely in 28.80% of cases and very likely in 2.57% of cases.

The evolution was favorable to the discontinuation of the drug in 97.44% of cases, with 1 case of sequelae type ectropion.

ملخص

تمثل الجلادات السمية الدوائية جميع ردود الفعل الجلدية على التوالي إلى الإدارة النظامية للدواء. دراستنا هي دراسة استيعادية سمحت بتحليل 39 حالة من حالات التسمم ، تم جمعها في قسم الأمراض الجلدية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس من 1 يناير 2005 إلى 31 ديسمبر 2017 مصلحة هذا العمل هو وصف الملف الوبائي ، والجوانب السريرية والتطورية ، وصورة الأدوية المعنية وكذلك إدارة التوكسيد في سياقنا المغربي.

وتراوح معدل الإصابة السنوي بين 1 و 6 حالات في السنة.

كان متوسط عمر مرضانا 40 سنة مع فترات تتراوح بين 16 و 74 سنة

كان هناك هيمنة الذكور مع نسبة الجنس $H/F = 3.33$

كان 15.38٪ من المرضى لديهم تاريخ من التسمم.

كانت الأشكال السريرية التي تم تحديدها في دراستنا هي: 12 حالة من الطفح البقعي البقعي ، 10 حالات من متلازمة ستيفنز جونسون، 6 حالات من الحمى المصطبغة الثابتة ، 3 حالات لمتلازمة لايل، 3 حالات لمتلازمة فرط الحساسية الناجمة عن المخدرات الشرياني الحاد وحالات التسمم الحاد منتشر في كلتا الحالتين والحساسية للضوء في حالة واحدة.

كانت أكثر الأدوية التي تم تجريمها هي بيتالكتين في 41٪ من الحالات (16 حالة).

كانت المحاسبة مقبولة في 69.23٪ من الحالات ، ومن المرجح في 28.80٪ من الحالات ومن المرجح

جدا في 2.57٪ من الحالات.

كان التطور مواتيا لوقف الدواء في 97.44٪ من الحالات ، مع 1 حالة من نوع العقابيل.

BIBLIOGRAPHIE

1. Toxidermies médicamenteuses.

iatrogénie. Diagnostic et prévention. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130:3S159–3S164

2 . Catherine Prost–Squarcioni.

Histologie de la peau et des follicules pileux. M/S : médecine sciences, vol. 22, n° 2, 2006, p. 131–137.

3 . Comprendre la peau.

Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes ; Structure de la peau. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:8S5–48.

4 . Docteur Jean Boutonnat.

La peau. Faculté de Médecine de Grenoble. www.umvf.biomedicale.univ-paris5.fr.

5 . B. Cribier, E. Grosshans.

Histologie de la peau normale et les lésions histopathologique élémentaires. Encyclopedie medico–chirurgicale, Dermatologie, 12–220–A–10, 1994–podologie, 1999, 15p.

6 . Collège des Enseignants de Dermatologie de France .

Histologie de la peau et de ses annexes. Edition 2011.

7 . B.Dréno.

Anatomie Et Physiologie De La Peau Et De Ses Annexes. *Annales de dermatologie*. OCTOBRE 2009, Vol. 136, S6.

8. Faculté de medecine de Pierre et Marie Curie

Chapitre 4 – Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments

9. H. Elkhabbazi , R. Benkirane

Les effets indésirables cutanés des médicaments au Maroc : Etude prospective 2012–2013

10. Lazarou J, Pomeranz BH,Corey PN.

Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta– analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–5

11. Imb JL, Pouyanne P, Haramburu F, et al.

iatrogénie médicamenteuse: estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. *Thérapie* 1999; 54: 21–7.

12. Bigby M, Jick S, Jock H, Arndt K.

Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston collaborative drug surveillance program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256: 3358-63.

13 Lafaye P, Lapresles C.

Fixation of penicilloyl groups to albumin and appearance of antipenicilloyl antibodies in penicillin-treated patients. *J Clin Invest* 1988; 82: 7-12

14. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, et al.

Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990; 45: 236-9.

15. Romano A, De Santis A, Romito A, et al.

Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 433-7.

16. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M.

Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1353-8.

17. Vittorio CC, Muglia JJ.

Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2285-90.

18. Loïc VAILLANT.

Mécanisme des réactions cutanées aux médicaments. *La revue du praticien* 2000; 50: 1294- 1298

19. H. Boqcuët, O.Chosidow.

toxidermie au cours du sida. *Rev. fr. Allergol*, 1997, 37 (5), 678- 684

20. E. Caumes, H. Boqcuët, M. Gentilini.

Toxidermie et infection par le VIH. *Méd malt infect.*1995 ; 25, 488-99

21. V. Descamps.

Rôle des infections virales dans le développement des toxidermies : le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 46 (2006) 227-229.

22. Lebrun-Vignes, L. Valeyrie-Allanore

toxidermies . *La Revue de médecine interne* 36 (2015) 256-270

23 Regnault J.-P.

« Agression et défense du corps humain », Vigot, Paris, 1992, page 231

24 Bérard F, Saint-Mezard P, Cousin F, Mecheri S, NICOLAS J-F.

Mécanismes immunologiques et non immunologiques des urticaires

Ann DermatolVenerol 2003; 130:1S10-15

25. Ben said B.

Allergie aux médicaments .Service allergologie et immunologie clinique CHLYON SUD.

26 Dean J. Naisbitt.

Drug hypersensitivity reactions in skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. Toxicology 194 (2004) 179-196

27. Blanca M, Posadas S, Torres M.J , Leyva L , Mayorga C , Gonzalez L et al.

Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with no immediate cutaneous allergic drug reactions. Allergy 2000, 55: 998-1004.

28. Yawalkar N, Shrikhande M, Hari Y, Nievergelt H, Braathen L.R, Pichler W.J et al.

Evidence for a role for IL-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. J. Allergy Clin. Immunol 2000, 106:1171- 1176.

29. Vaillant L, Martin L, Machet L.

Physiopathologie des toxidermies. Ann Dermatol Venerol 1998, 125:807-15.

30 .Avenel Audran M.

Toxidermies : aspects cliniques et scores. In: Pro-grès en dermato-allergologie. Lyon: John Libbey Eurotext Ed; 2013.p. 157-72.

31 Marzano AV, Borghi A, Cugno M.

Adverse drug reactions and organ damage: the skin. Eur J Intern Med 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.017>.

32 Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L.

Toxidermies. Rev Med Interne 2015;36:275-370.

33. Nikhil Yawalkar.

Drug-induced exanthems. Toxicology 2005 ; 209:131- 134

34. Listes des médicaments responsables de toxidermies.

Ann Dermatol Venereol 2003; 130 :941-4

35. Clive E. H. Grattan.

Chronic urticaria, J Am Acad Dermatol. 2002; 46:645-57

36. Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C, Pierard GE.

Le spectre des toxidermies (la vignette diagnostique de l'étudiant). Revue Médicale de Liège. 2013;68(1):44-50.

37. Barbaud A.

Actualités dans les toxidermies immunoallergiques et hypersensibilité médicamenteuse. Rev Fr Allergol. 2013;53:41-7.

38. Le Loarer F, Carre-Gislard D, Baricault S, Bravard P.

Toxidermie sévère due à une erreur de délivrance médicamenteuse. Ann Dermatol Venereol. 2009;136:364-5.

39. P. MATHELIER-FUSADE.

Urticaires chroniques d'origine médicamenteuse. Ann Dermatol Venereol 2003; 130:1531-4

40. Item 183-UE 7 hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez enfant et adulte**41. M.C. Marguery.**

La réaction photoallergique: mécanismes d'apparition et technique d'exploration. Rev. Fr. Allergol. 1998, 38 (4), 394-400.

42. J.C. Beani.

Les photoallergies graves. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 48 (2008) 325-330.

43. J.-C. ROUJEAU (Créteil), J.-M. BONNETBLANC (Limoges), J.-L. SCHMUTZ (Nancy), B. CRICKX (Paris, Bichat).

iatrogénie. Diagnostic et prévention Toxidermies médicamenteuses*

Ann Dermatol Venereol 2002;129:2S163-2S169

44. Drucker AM, Rosen CF.

Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. Drug Saf 2011;34:821-37.

45. Module 11 : Synthèse clinique et thérapeutique Item 181 —iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses Annales de dermatologie et de vénéréologie (2012) 139, A172—A178

46. Teraki Y, Shiohara T.

Fixed drug eruption as a localized and mild form of toxic epidermal necrolysis.
Ann Dermatol Vénéréol 2002;129:1s35.

47. Aubert, J. Demaubeuge, J. Van Reck, I. Loeb,.

l'érythème pigmenté fixe bulleux d'origine médicamenteuse. Vol 106 – N° SUP4
– Septembre 2005 p. 50 – 50

48 .Brahimi N, Routier E, Raison–Peyron N, Tronquoy AF, Pouget–Jasson C, Amar–ger S, et al.

A three–year–analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol* 2010;20:461–4.

49. Lebrun–Vignes B, Jean–Pastor MJ, Association française des centres régionaux de pharmacovigilance, Groupe toxidermie de la Société française de dermatologie.

Étude des 307 cas d'érythème pigmenté fixe enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135S:A97–8.

50. Savin JA.

Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol* 2001;145:667–8.

51. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, et al.

Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:1197–204.

52. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al.

Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600–7.

53. Inachi S, Mizutani H, Shimizu M.

Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens–Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1997;133:845–849.

54. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al.

Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 134:710–714.

55. Hertl M, Bohlen H, Jugert F, Boecker C, Knaup R, Merk HF. Predominance of

epidermal CD8+ T lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by beta–lactam antibiotics. *J Invest Dermatol* 1993;101:794–799.

56. Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Pierard GE. Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994;130:605-608.
57. Frederick A. Pereira, MD, a, b Adarsh Vijay Mudgil, MD, a and David M. Rosmarin, MDc.
Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:181- 200.
58. Ghislain PD, Roujeau JC.
Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 8:5.
59. Viendra N. Sehgal & Govind Srivastava.
Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome. *Journal of dermatological treatment*. 2005, 16: 278- 286
60. Iatrogénie. Diagnostic et prévention: toxidermies médicamenteuses. Vol 132 N° SUP10 ; Octobre 2005. p. 160 - 164.JK
61. Isabelle MADINIER, Nicolas BERRY, Rose-Marie CHICHMANIAN.
Les ulcérations orales d'origine médicamenteuse. *Ann. Med. Interne*, 2000. 151, n° 4, pp. 248- 254.
62. J.-M. BONNETBLANC.
Pathologie de la muqueuse génitale:Toxidermie. *Ann Dermatol Venereol*. 2005; 132:924-5.tho
63. V. SIBAUD (1), J.-C. FRICAIN (2), C. LÉAUTÉ-LABRÈZE (1), F. CAMPANA (2), A. TAIEB (1).
Ulcérations muqueuses persistantes Une complication rare de nécrolyse épidermique toxique. *Ann Dermatol Venereol*. 2005; 132:682-5.
64. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes BavinckJN, et al.
Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assess-ment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
65. E. BEGON, J.-C. ROUJEAU.
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Venereol*. 2004; 131:293-7
66. Coope R, Burrows R.
Treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoine. *Lancet* 1940 ; i : 490 2.

67 . Saltztein S, Ackermann L.

Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer* 1959;12:164–82

68. Tennis , Stern RS.

Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate : a record linkage study. *Neurology* 1997;49:542–6.

69. Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 1991; 91:631–4.**70. Warmock JK, Morris DW.**

Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:329–39.

71. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH.

Idiosyncratic drug reactions : the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000;356:1587–91.

72. Eliaszewicz M, Flahault A, Roujeau JC, Fillet AM, Challine D, Mansouri S, et al.

Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:40–6.

73. Hashizume H, Takigawa M, Tokura Y.

Characterization of drug-specific T cells in phenobarbital-induced eruption. *J Immunol* 2002;168:5359–68.

74. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC.

Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998;139:1026– 32.

75. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T.

Human herpes virus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2000; 136:1108–12.

76. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al.

Association of human herpes virus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001; 137:301–4.

77. Tohyama M, Hashimoto K.

Drug hypersensitivity syndrome and human herpes virus 6 reactivation. *Arch Dermatol* 2002; 138:268–9.

78. Descamps V, Mahe E, Houhou N, Abramowitz L, Rozenberg F, Ranger– Rogez S, et al.
Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein–Barr virus infection. *Br J Dermatol* 2003; 148:1032–4.
79. Arakawa M, Kakuto Y, Ichikawa K, Chiba J, Tabata N, Sasaki Y. Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with systemic cytomegalovirus infection and systemic bacteremia. *Intern Med* 2001; 40:331–5.
80. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, Nagatani T, Arata S, Takeuchi K, et al.
Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001; 144:1231–4.
81. Regnier S, Descamps V, Boui M, Lebrun–Vignes B, Descamps D, Grossin M, et al.
Primo–infection à Parvovirus B19 mimant un syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127:505 6.
82. Ly K, Le Brun V, Sparsa A, Rogez S, Cendras J, Rhaim K, et al.
DRESS syndrome induit par venlafaxine (Effexor) associé à une réactivation du virus varicelle–zona. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131:1s248.
83. E. BEGON, J.–C. ROUJEAU.
Syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Venereol*. 2004; 131:293–7
84. H. Peyrie`re, O. Dereure,* H. Breton, P. Demoly, M. Cociglio, J–P. Blayac, D.
Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *British Journal of Dermatology*. 2006 155, pp422–428
85. E. Autret–Leca, K. Norbert, L. Bensouda–Grimaldi, A.–P. Jonville–Béra, E. Saliba, J. Bentata, M.–A. Barthez–Carpentier.
Le DRESS syndrome, une réaction d’hypersensibilité aux médicaments, qui reste mal connue des pédiatres DRESS syndrome, a drug reaction which remains bad known from paediatricians. *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 1439–1441
86. Ronni Wolf, MD, Edith Orion, MD, Batsheva Marcos, MD, Hagit Matz, MD.
Life threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clinics in Dermatology* (2005) 23, 171–181.

87. Vittorio C, Muglia J.

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995, **155**, 2285–220.

88. Carroll M, Yueng–Yuc C, Esterly N, et al.

Drug–induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. *Pediatrics* 2001, **108**, 485–493.

89. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (quatre cas). *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:37–48.

90. Hotz C, Valeyrie–Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA, et al.

Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol* 2013;169:1223–32.

91. Britschgi, M., Steiner, U.C., Schmid, S., Depta, J.P., Senti, G., Bircher, A., Burkhart, C., Yawalkar, N., Pichler, W.J.

T–cell involvement in drug–induced acute generalised exanthematous pustulosis. *J. Clin. Invest.* 2001. **107**, 1433–1441.

92. Schmid, S., Kuechler, P.C., Britschgi, M., Steiner, U.C., Yawalkar, N., Limat, A., Baltensperger, K., Braathen, L., Pichler, W.J.

Acute generalised exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am. J. Pathol.* 2002. **161**, 2079–2086

93. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC.

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; **28**:113–119.

94. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L, et al.

Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234–6.

95. Szatkowski J, Schwartz RA.

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:843–8.

96. Roujeau JC, Bioulac–Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al.

Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333–8.

97. Saissi EH, Beau-Salinas F, Jonville-Béra AP, Lorette G, Autret-Leca E, Centres Régionaux de Pharmacovigilance.
Médicaments associés à la survenue d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:612-8.
98. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al.
Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157:989-96.
99. Balint G, Gergely P.
Clinical immunotoxicity of antirheumatic drugs. *Inflamm Res* 1996;45:s91-95.
100. Érythème pigmenté fixe : épidémiologie, physiopathologie, clinique, diagnostic différentiel et modalités de prise en charge *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2015) 142, 701—706
101. Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Guégan S, Ortonne N, Bagot M, Roujeau JC, et al.
Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:e29-35.
102. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J, EuroSCAR, RegiSCAR studygroup.
The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *Br J Dermatol* 2010;163:1245-52.
103. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ.
Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy* 1999; 54: 999-1003.
104. Toxidermies, matéro-vigilance, *Ann Dermatol Venereol*. 2003; 130:936 9
105. A. BARBAUD.
Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134:391-401
106. A. Barbaud.
Quels tests pour quelles toxidermies? *Which skin tests for which drug allergies?*
Revue française d'allergologie 56 (2016) 112-113
107. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al.
Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.

108. Barbaud A.

Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:442-8.

109. Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O, Bircher A, Scherer K, Barbaud A, et al.

Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:547-9.

110. Lerondeau B, Trechot P, Waton J, Poreaux C, Luc A, Schmutz JL, et al.

Ana-lysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.035> [pii: S0091-6749(15)01097-0].

111. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al.

A multicenter study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555-62.

112. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet M-L, Robbiola O, Paul M, Dume L, et al.

Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234-6.

113. Item 181 : Iatrogenie. Diagnostic et prevention. Toxidermies ou reactions cutanees Medicamenteuses **Collège National des Enseignants de Dermatologie**

114. Collet E, Bonniaud B.

Les 7 toxidermies : présentation clinique. *Rev Fr Allergol* (2016),

115. N .Raison-Peyron, A. Barbaud² et P. Demoly.

Semiologie des toxidermies de mecanisme immuno-allergique. *Seminaire AllergoLyon* 2003 :1-9.

116 .Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC.

Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf* 2007;30:1011-30.

117. Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau JC, Revuz J.

Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272-6.

118. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P.

SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.

119. Wei CH, Chung–Yee Hui R, Chang CJ, Ho HC, Yang CH, Lin YJ, et al.
Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS). Eur J Dermatol 2011;21:930–7.
120. P. PAQUET (1), C. FLAGOTHIER (2), C. PIÉRARD–FRANCHIMONT (3, 4), E. JACOB (5), P. DAMAS (6), O. HEYMANS (7), G.E. PIÉRARD (8).
LES TOXIDERMIES PAROXYSTIQUES GRAVES. Rev Med Liege; 59 : 5 : 286–292
121. B.Lebrun–Vignes, O.Chosidow.
Dermocorticoides 2014 Elsevier Masson SAS
122. Item 174 : Collège National des Enseignants de Dermatologie.
Prescription et surveillance des antiinflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.
123. ROUJEAU, J–CI.
Conduite thérapeutique devant une toxidermie médicamenteuse .Rev.Fr.Allergol 1996,36(8) ,996–999
124. A.–P. Villania,b,* , M. Vocansonb, L. Laoubib, D. Julliena,b, F. Bérarda,b, J.–F. Nicolasb,c,B. Bensaidb.
Nécrolyse épidermique toxique : physiopathologie et avancéesthérapeutiques *Toxic epidermal necrolysis: Pathophysiology and therapeutic advances* Revue française d'allergologie (2017)
125. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel–Audran M, GirardinP, et al.
Prise en charge du « drug reaction with eosinophilia and systemicsymptoms » (DRESS). Ann Dermatol Venereol 2010;137:703–8.
126. F.FISZENSON–ALBALA, V.AUZERIE, E.MAHE, R.FARINOTTI, C.DURAND–STOCCO, B.CRICKX AND V.DESCAMPS.
Epidemiology and Health Services Research A 6– month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. British Journal of Dermatology 2003; 149: 1018–1022.
127. Sharma VK, Sethuraman G, Kumar B.
Cutaneous adverse drug reactions: Clinical pattern and causative agents: A 6 year series from Chandigarh, India. J Postgrad Med 2001;47:95–9.
128. Pudukadan D, Khappa DV.
Adverse cutaneous drug reactions : clinical pattern and causative agent in a tertiary care center in south india. Indian journal dermatol venerol leprol. 2004 ; 70, 20–4

129. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C.

Cutaneous adverse drug reactions seen at a University hospital Department of Dermatology. Acta Derm Venereol 2006;86:523-7

130. Choon SE, Lai NM.

An epidemiological and clinical analysis of cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2012;78:734-9

131. Mr.ABOUBAKAR Hamed Gassama

Thèse de Médecine : Etude épidémiologique et étiologique des toxidermies au service de Dermatologie et vénéréologie du CNAM en 2013-2014

132. Masmoudi.

Toxidremies, Tunisie (CHU sfax), Congrès maghrébin 2007

133. L.-F. Li and C. Ma.

Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China. Clinical and Experimental Dermatology, 2006. 31, 642-647

134. M. Mrouki*, A. Souissi , F. Derbel , S. Bellakhal , Jellouli ,

Mestiri , M.H. Dougoui Médecine interne, hôpital des FSI La Marsa, Tunis, Tunisie. **Les toxidermies : une série de 65 cas**, 71e Congrès de la Société nationale française de médecine interne, Besançon, 10-12 juin 2015 / La Revue de médecine interne 36S (2015) A76-A185

135. BA DIATTA, So Niang :

Les toxidermies à Dakar ; une étude de 200 cas sur une période de 14 ans (2001-2015),

136. Benjelloun Hind

Thèse de Médecine : toxidermies et intérêt des tests cutanés médicamenteux sur une période de 3 ans (2005-2008), CHU HASSAN II Fès

137. Safiatou Idrissa

Thèse de Médecine : Réactions cutanéomuqueuses d'origine médicamenteuse dans le service de dermatologie du CHY de GABRIEL TOURE, Mali

138. Rybojad M.

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