

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 170

REACTIONS CUTANÉES AUX MÉDICAMENTS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Imane ADRIF

Née le 21 Février 1988 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Toxidermies – Physiopathologie – Forme clinique – Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA Professeur de Cardiologie Pédiatrique		PRESIDENT
Mme. F. JABOURIK Professeur de Pédiatrie		RAPPORTEUR
Mme. S. EL HAMZAOU Professeur de Microbiologie	}	JUGES
Mme. F. MANSOURI Professeur d'Anatomie Pathologique		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation



Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*

Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie



Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie



Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie



Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation



Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disposition)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique



Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Pr. AKJOUJ Said*

Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Pr. BENCHEIKH Razika

Pr. BIYI Abdelhamid*

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Pr. DOGHMI Nawal

Pr. ESSAMRI Wafaa

Pr. FELLAT Ibtissam

Pr. FAROUDY Mamoun

Pr. GHADOUANE Mohammed*

Pr. HARMOUCHE Hicham

Pr. HANAFI Sidi Mohamed*

Pr. IDRIS LAHLOU Amine*

Pr. JROUNDI Laila

Pr. KARMOUNI Tariq

Pr. KILI Amina

Pr. KISRA Hassan

Pr. KISRA Mounir

Pr. LAATIRIS Abdelkader*

Pr. LMIMOUNI Badreddine*

Pr. MANSOURI Hamid*

Pr. OUANASS Abderrazzak

Pr. SAFI Soumaya*

Pr. SEKKAT Fatima Zahra

Pr. SOUALHI Mouna

Pr. TELLAL Saida*

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. ACHOUR Abdessamad*

Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AMMAR Haddou*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie

Radiologie

Hématologie

O.R.L

Biophysique

Chirurgie - Pédiatrique

Chirurgie Cardio – Vasculaire

Gynécologie Obstétrique

Cardiologie

Gastro-entérologie

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Urologie

Médecine Interne

Anesthésie Réanimation

Microbiologie

Radiologie

Urologie

Pédiatrie

Psychiatrie

Chirurgie – Pédiatrique

Pharmacie Galénique

Parasitologie

Radiothérapie

Psychiatrie

Endocrinologie

Psychiatrie

Pneumo – Phtisiologie

Biochimie

Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Chirurgie générale

Chirurgie cardio vasculaire

Traumatologie orthopédie

ORL

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGDR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale



Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*

Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie



Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek

Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

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

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale



Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*
Avril 2013
 Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimatio..
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne



**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

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

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect et la reconnaissance ...

Ainsi tout simplement je dédie cette thèse

A MA TRES CHERE MERE MALIKA OUACH

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence,
la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé
de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer
ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner
depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants
suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

A MON TRÈS CHER PÈRE NOUREDINE ADRIF

*Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire,
pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et ma formation.*

*Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect
et ma profonde reconnaissance.*

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer
ce que tu représentes dans ma vie, mais j'espère que tu trouveras ici
dans ce modeste travail le fruit de tant de sacrifices.*

Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A MON TRES CHER MARI AISSAM

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments
les plus profonds envers toi.*

*Tes sacrifices, ton soutien moral, ta gentillesse sans égale,
ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.
Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements
ce Travail n'aurait vu le jour.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance
et de mon amour sincère et fidèle.*

.

*A MA CHÈRE SŒUR MAJIDA, SON MARI SAIS
ET LEURS FILS ;AMIN, RIYAD*

*Ta préoccupation était toujours celle d'une grande sœur.
Merci ma très chère sœur pour ton affectation !ton soutien.
Je te souhaite un grand bonheur dans ta vie conjugale ainsi
que dans ton lien maternel
Que dieu vous protège*

A MES CHERS FRÈRES KHALID ET MOHAMMED

*Veillez trouvez dans ce travail un modeste témoignage de
mon admiration et toute ma gratitude, de mon affection la plus
sincère et de mon attachement le plus profond.*

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

Que Dieu les accueille en sa sainte miséricorde.

J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour.

Vous êtes dans mon cœur.

***A TOUTES MES TANTES, MES ONCLES,
MES COUSINS ET COUSINES***

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude
pour votre soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail,
le témoignage de mes sentiments sincères
et de mes vœux de santé et de bonheur.*

A MA BELLE FAMILLE,

Qui a toujours cru en moi, et a attendu ce jour avec impatience

Qui m'a offert un second nid où règnent amour, affection et indulgence.

Qui m'a accueilli avec bras ouverts et m'a fourni un soutien

*Inconditionnel Trouvez ici l'expression
de mon profond amour et mon respect démesuré !*

A MES AMIES

*KAOUITAR.B, MALIKA.A, SARRA.A, SALOUA.A,
LAMIÆ.B, AMAL.B, NOURA.F, HIND.M*

*Ensemble durant toutes ces années ;
vous étiez l'exemple de bons amis fidèles, serviables et sincères.*

*J vous dédie ce travail avec tous mes vœux de joie,
de santé et de succès.*

*A tous les professeurs de ma faculté je dédie
ce modeste travail.*

*A tous les étudiants de ma Promotion et à tous
les étudiants de médecine.*

A tous les patients qui me seront confiés.

*A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration
de ce travail.*

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche
de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer
le bien-être physique, psychique et social.*

*A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour
ce travail.*

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui m'aiment.



Remerciements



*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A.BENTAHILA
PROFESSEUR DE CARDIOLOGIE PEDIATRIQUE*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines
ont suscité en nous une grande admiration.*

*Vous serez pour nous, l'exemple de droiture et du sérieux
dans l'exercice de la profession.*

*Veillez accepter Maître, l'assurance de mon estime
et de mon profond respect.*

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR FATIMA. JABOURIK
PROFESSEUR DE PEDIATRIE-
HOPITAL D'ENFANT DE RABAT*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt
et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements, votre amabilité, votre gentillesse
méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*A NOTRE MAITRE JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR FATIMA MANSOURI
PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHU IBN SINA RABAT*

*Nous sommes très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse.
Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime
que je porte à votre personne.
Veuillez croire à nos sincères remerciements.*

*A NOTRE MAITRE JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR SAKINA ELHAMZAOU
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE*

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

*Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces
quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence,
votre rigueur ainsi*

*que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme
qui demeureront pour nous le meilleur exemple.*

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

TABLE DES MATIERS :

I.INTRODUCTION	2
II.GENERALITE	5
A. Historique	5
B. Histologie de la peau.....	7
1. L'épiderme	8
2. Le derme	17
3. L'hypoderme	20
4. Les annexes cutanées	21
C. Les lésions élémentaires dermatologiques	23
1. Les lésions primitives	23
2. Les lésions secondaires	28
III. EPIDEMIOLOGIE	31
A. Épidémiologie descriptive	31
B. Épidémiologie analytique	31
1. Les facteurs liés au médicament	31
2. Les facteurs liés au patient	32
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	38
A. Mécanismes pharmacologiques	38
1. Toxidermies prévisibles	38
2. Toxidermies non prévisibles.....	39
B. Les mécanismes immunologiques	40
1. La classification de Gell et Coombs.....	40
2. Comment les médicaments sont reconnus par le système immunitaire... 45	

V. FORMES CLINIQUES	50
A. L'exanthème maculopapuleux	50
B. Erythème pigmenté fixe	54
C. Urticaire médicamenteuse	58
D. Réaction de photosensibilité	61
E. La pseudomaladie sérique.....	65
F. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS	66
G. Syndromes de Stevens- Johnson et de Lyell	71
H. Pustulose exanthématique aiguë généralisée.....	80
I. Vascularites médicamenteuses :	84
J. Autres.....	86
VI. DIAGNOSTIC	92
A.L'interrogatoire.....	92
B. Les critères d'imputabilité médicamenteuse	95
C. Les tests cutanés (TC)	99
D. Les tests in vitro	110
E. Tests de provocation/réintroduction (TP)	112
F. Attitude pratique :	114
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	118
A.Les mesures générales	118
B. Les moyens thérapeutiques :	121
C. Les indications:	123
D. La prévention des récives :.....	127
VIII. CONCLUSION	129
RESUMES	130
REFERENCES	135

LISTES DES FIGURES:

Figure 1 : Coupe structurelle de la peau et des annexes. [7].....	7
Figure 2 : Les 4 populations cellulaires de l'épiderme[10]	8
Figure 3 : Coupe histologique montrant les Cellules basale claires (hématoxyline-éosine-safran,× 64). [8]	10
Figure 4 : Coupe histologique montrant les Filament intercellulaires de la couche spinocellulaire (hématoxyline de Heidenhain, × 400). [8]	11
Figure 5 : Vue de l'ensemble de l'épiderme visualisant bien la couche granuleuse (hématoxylineéosine-safran, × 25). [8].....	12
Figure 6 : Visualisation des mélanocytes de la couche basale (DOPA-réaction, × 160). [8].....	15
Figure 7 : Coupe histologique du réseau élastique du derme superficiel (orcéine, × 64). [8].....	19
Figure 8 : Coupe histologique montrant les adipocytes (HES, × 160).....	20
Figure 9 : Glande sudorale eccrine : glomérule sudoripare et début de la partie excrétrice (HES, × 160). [8]	21
Figure 10 Peloton sudoral d'une glande apocrine (HES, × 64). [8]	22
Figure 11 : Coupe histologique montrant un follicule pileux, Section transversale (HES, × 100).....	22
Figure 12 : Exanthème maculopapuleux [37].....	52
Figure 13 : Exanthème maculopapuleux à l'ampicilline [19].....	52

Figure 14 : Érythème pigmenté fixe [43].....	55
Figure 15 :Érythème pigmenté fixe . Ce patient a développé des papules et des plaques érythémateuses sur le tronc, qui sont réapparu dans des endroits semblables après une réexposition au médicament [44].....	55
Figure 16 : Figure 17.....	56
Figure 18 : nourrisson avec une éruption urticarienne après avoir reçu un bêtalactamin [44].....	59
Figure 19 : phototoxicité	62
Figure 20 : pseudomaladie sérique à cefaclor [40].....	65
Figure 21 : Syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse. Cet enfant a été exposé à un médicament contenant des sulfamides et il a développé une éruption généralisée de plaques érythémateuses avec des centres de pourpre sombres. Le patient a également de la fièvre , lymphadénopathie, et une hépatite sévère nécessitant des stéroïdes systémiques [44].	69
Figure 22 : Syndrome de Stevens-Johnson à la carbamazépine [19].....	75
Figure 23 : Syndrome de Stevens Johnson : Aspect de lésions en pseudococardes [41].....	75
Figure 24 : Le syndrome de Lyell : Décollement cutané. [43]	76
Figure 25 : nécrolyse épidermique toxique [37].....	76
Figure 26 :Syndrome de Stevens-Johnson. Nécrose kératinocytaires superficielles. Infiltrat inflammatoire du derme superficiel périvasculaire. [49].	77
Figure 27 :Syndrome de Lyell. Décollement complet de l’épiderme [49].	78
Figure 28 : Pustulose exanthématique aiguë généralisée [43]	81

Figure 29: PEAG <i>Épiderme</i> : pustules sous-cornées, spongieuse et exocytose. <i>Derme superficiel</i> : infiltrat inflammatoire périvasculaire et intersticiel, polymorphe constitué de PNE, PNN et lymphocytes [49].	82
Figure 30 : Vascularite médicamenteuse [79].	85
Figure 31 : papules et pustules acnéiformes induites par corticothérapie [82].	86
Figure 32 : Prick test positif [100].	102
Figure 33 : IDR positives à 24 heures dans un exanthème maculopapuleux dû à la téicoplanine [102].	105
Figure 34 : Tests épicutanés positifs dans un exanthème maculo-papuleux dû au Tétrazépan [102].	109

LISTE DES SCHEMAS:

SCHEMA 1 : kératinisation de l'épiderme.....	14
--	----

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Réactions immunologiques décrites par Gell et Coombs	41
Tableau 2 : Nouvelle classification des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments [34].	44
Tableau 3 : Données de l'anamnèse chez les enfants rapportant des réactions présumées allergiques aux médicaments et substances biologiques [92] [93]. ...	93
Tableau 4 : Signes de gravité à rechercher rapidement devant toute allergie médicamenteuse[94]......	94
Tableau 5 : Calcul du score chronologique [96].	97
Tableau 6 : Calcul du score sémiologique [96].	98
Tableau 7 : Calcul de l'imputabilité intrinsèque par combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) [96].	98
Tableau 8 : indications cliniques des tests cutanés dans le diagnostic des toxidermies médicamenteuses [99].	99

LISTE D'ABREVIATION :

AAS	: Acide acétylsalicylique
ACTH	: Adrenocorticotropie hormone
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AO	: Angio-œdème
AZT	: Azidothymidine
BL	: Bêtalactamine
CIC	: Complexes immuns circulants
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: Les cellules présentatrice d'antigène
CRP	: C-reactive protein
CYP-450	: Cytochrome P-450
DBAI	: Dermatose bulleuse auto-immune
DC	: Les cellules dendritiques
DCI	: Dénomination commune internationale
DIHS	: Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome
DRESS	: Drug-induced Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EIM	: Effets indésirables médicamenteux
Elispot IFN gamma	: Enzyme-linked immunospot assay interferon gamma
EMP	: Exanthème maculo-papuleux
EPF	: Erythème pigmenté fixe
Fc	: Fraction Constante
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

HLA	: Human leukocyte antigen
HS	: Hypersensibilité
ICDRG	: International contact dermatitis research group
IDR	: Intradermoréaction
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFD	: Immunofluorescence directe
IFN	: Interféron
Ig	: Immunoglobuline
IgIV	: Immunoglobuline intraveineuse
IL	: Interleukine
IV	: Intraveineuse
LT	: Lymphocytes T
NET	: Nécrolyse épidermique toxique
NFS	: Numération formule sanguine
PEAG	: Pustulose exanthématique aiguë généralisée
P-I	: Pharmacological interaction with immune receptor
PNN	: Polynucléaires neutrophiles .
PTM	: Les patch-tests médicamenteux
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte .
SMX	: Sulfaméthoxazole
SSJ	: Syndrome de Stevens-Johnson
TC	: Test cutané
TCR	: T cell Receptor
Th	: T helper
TNF	: Tumor necrosis factor
TP	: Test de provocation
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



Introduction



I.INTRODUCTION :

Le risque en thérapeutique est, sans doute, le prix du progrès de cette branche de la médecine. L'administration d'une substance médicamenteuse est une étape essentielle dans la prise en charge d'un patient. Elle est administrée à des buts préventifs, curatifs ou diagnostiques. Cependant, son action peut aller au-delà de l'effet souhaité, et beaucoup de médicaments d'usage courant sont responsables d'accidents appelés effets indésirables médicamenteux (EIM) qui, par leur fréquence et leur sévérité potentielle, représentent un problème de santé publique majeur [1].

Environ 10 % des patients hospitalisés souffrent d'un effet indésirable médicamenteux, 1/4 à 1/3 de ces effets sont sévères [1].

La peau est la cible la plus importante des EIM [2], ainsi, les réactions cutanées aux médicaments ou toxidermies désignent les effets indésirables à expression cutanée des xéno biotiques administrés par voie systémique [3], sont parmi les EIM les plus fréquents [2].

En effet, en Europe les réactions cutanées aux médicaments sont plus fréquentes et sont responsables d'environ 20% des notifications spontanées d'accidents médicamenteux. Elles compliquent 2 à 3% des traitements hospitaliers et motivent 1% des consultations et 5% des hospitalisations en dermatologie [3].

L'analyse de base des données du centre marocain de pharmacovigilance, entre janvier 1993 et décembre 2004, montre que les toxidermies figurent parmi les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés avec 35,14% [4].

Les enfants n'échappent pas à ces risques. Cependant, les toxidermies sont moins fréquentes que chez les adultes, et elles ont parfois des expressions cliniques particulières [2].

Certaines formes rares de toxidermies cutanées constituent des urgences dermatologiques mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation rapide dans une unité de soins intensifs rompue à leur traitement [5].

Dans ce travail nous allons essayer de faire une revue bibliographique actualisée de ces réactions cutanées aux médicaments.

Nous aborderons successivement le profil épidémiologique, la physiopathologie, les formes cliniques les moyens diagnostiques ainsi que la conduite thérapeutique.



Généralités



II.GENERALITE :

A. Historique :

C'est à **Ernest Bazin (1807- 1878)** que l'on doit les premiers chapitres consacrés aux éruptions médicamenteuses sous le terme « **d'éruptions pathogénétiques** » [6].

Bazin consacre dans ses *Leçons sur les affections cutanées artificielles (1862)* tout un paragraphe sur les éruptions provoquées par l'ingestion des médicaments. Trois types cliniques dominent la scène: érythémateux, vésiculeux et pustuleux.

Bazin constate également le polymorphisme clinique de ces éruptions, mais considère cependant une forme clinique dominante pour chaque agent pathogénétique et des formes accessoires.

L'explication physiopathologique de **Bazin** tient dans l'idiosyncrasie, que l'on peut définir comme une susceptibilité de chaque individu vis-à-vis d'un médicament.

Ainsi, depuis que **E. Bazin** avait attiré l'attention sur les toxidermies, de nombreuses publications et monographies sur ce sujet avaient vu le jour.

Gustav Behrend (1847-1925) développe une théorie hématogénétique des éruptions médicamenteuses.

Heinrich Koebner (1838-1904) publie en **1877** une étude sur les éruptions quininiques.

Arthur Van Harlingen (1845-1936), dans un article des **Archives of Dermatology** de **1880**, dénombre 160 publications d'éruptions médicamenteuses recensées dans divers journaux médicaux [6] .

Prince. A. Morrow (1846-1913) a rédigé en **1887** la première monographie consacrée exclusivement à ce sujet dans un livre intitulé ***Drug Eruptions. A clinicat study of the irritant effects of drugs upon the skin***[6] .Il a réalisé un catalogue de 59 médicaments responsables d'éruptions cutanées.

Dès le début du **XX" siècle**, les progrès de la pharmacologie et la découverte des allergies (**1906**), l'augmentation de la pharmacopée, la fréquence de ces éruptions et leur gravité parfois, les font de plus en plus prendre en considération par la plupart des praticiens.

B. Histologie de la peau :

La peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme

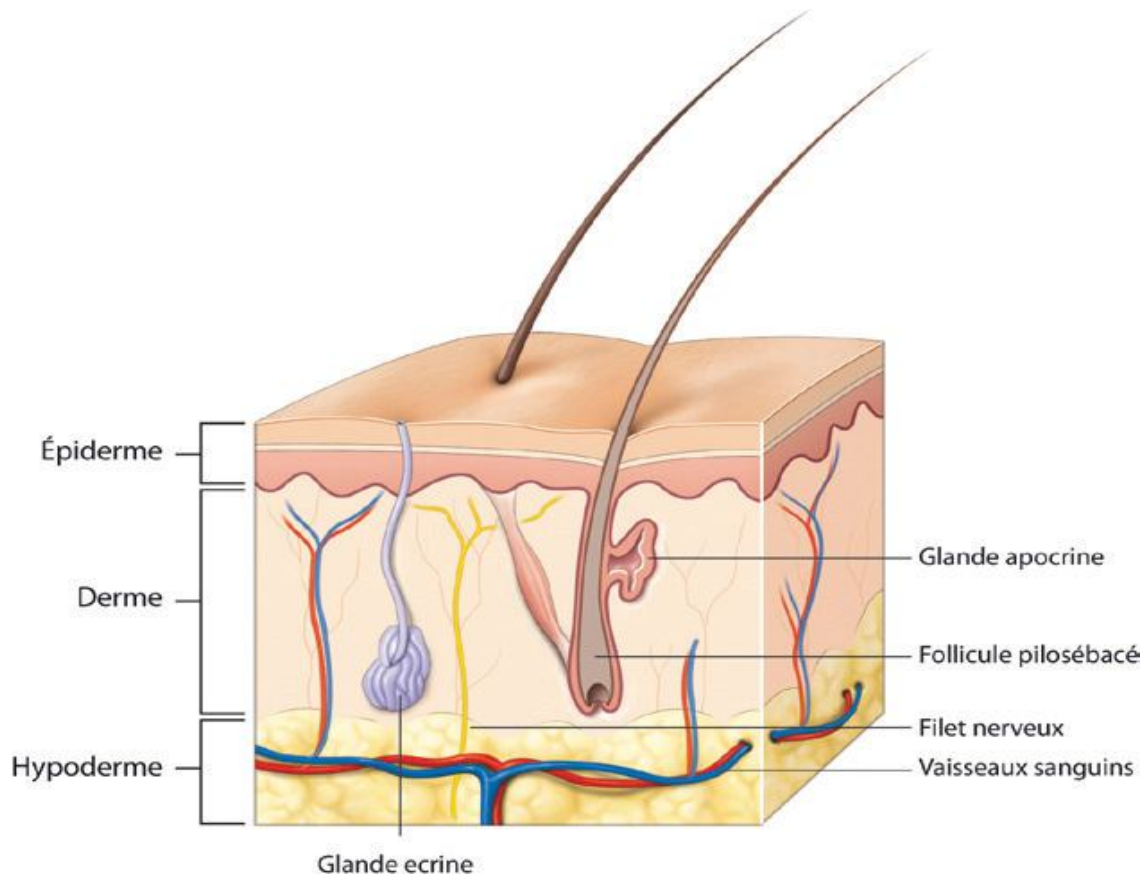


Figure 1 : Coupe structurale de la peau et des annexes. [7]

1. L'épiderme :

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, et est décrit comme un épithélium malpighien pluristratifié kératinisant. Il est normalement constitué de 4 populations cellulaires différentes :

Les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres. [8]

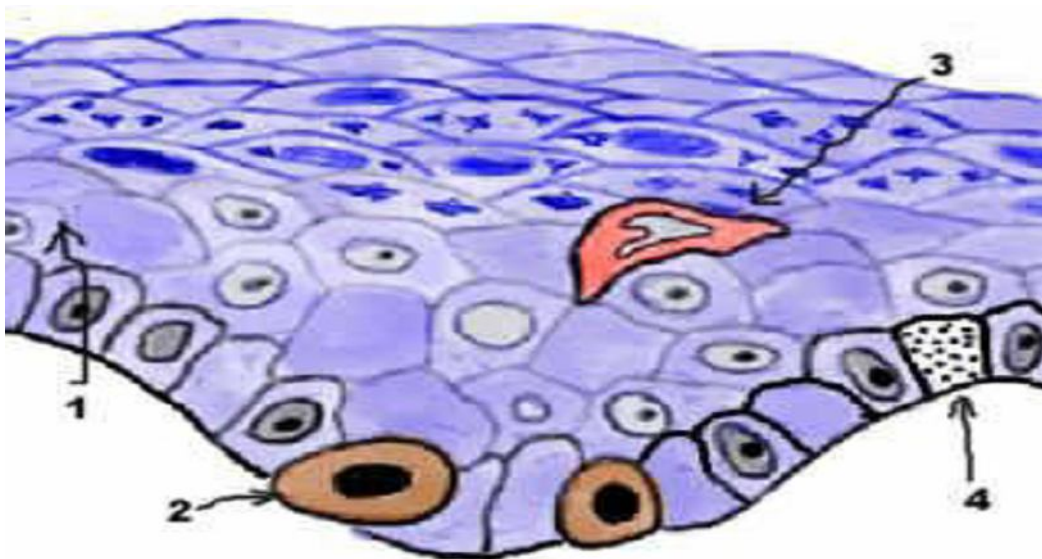


Figure 2 : Les 4 populations cellulaires de l'épiderme [10]

1- kératinocytes

2- mélanocyte

3- cellule de Langerhans

4- cellule de Merkel

a. Les kératinocytes :

Les kératinocytes représentent 80 p. 100 de l'ensemble des cellules de l'épiderme. Elles subissent en permanence une évolution morphologique témoignant de leur kératinisation [10]. Cette évolution se fait de la profondeur vers la superficie et permet de distinguer sur une coupe d'épiderme quatre couches superposées de la profondeur vers la superficie :

- *La couche germinative ; (ou basale).*
- *La couche à épines (ou spineuse);*
- *La couche granuleuse ;*
- *La couche cornée .*

➤ Kératinocytes de la couche basale (stratum basal) : [8]

Les kératinocytes de la couche profonde de l'épiderme ont une forme cubique ou cylindrocubique et sont implantés perpendiculairement sur la membrane basale ; ils y sont étroitement engrenés par les pédicelles d'insertion. Leur largeur moyenne est d'environ 6 μm . Ces cellules sont plus basophiles que les kératinocytes des couches supérieures et ont une disposition en « palissade », du fait de leur alignement régulier.

Le noyau est dense, ovalaire ou allongé, et le cytoplasme peu abondant ; outre sa coloration basophile, on peut y trouver des grains de mélanine, ainsi que des faisceaux de filaments périnucléaires, parallèles à l'axe de la cellule (filaments spiralés de Herxheimer) qui sont en fait des éléments du cytosquelette.

Ce sont les cellules basales qui assurent le renouvellement de l'épiderme : c'est pourquoi on y trouve fréquemment des mitoses.

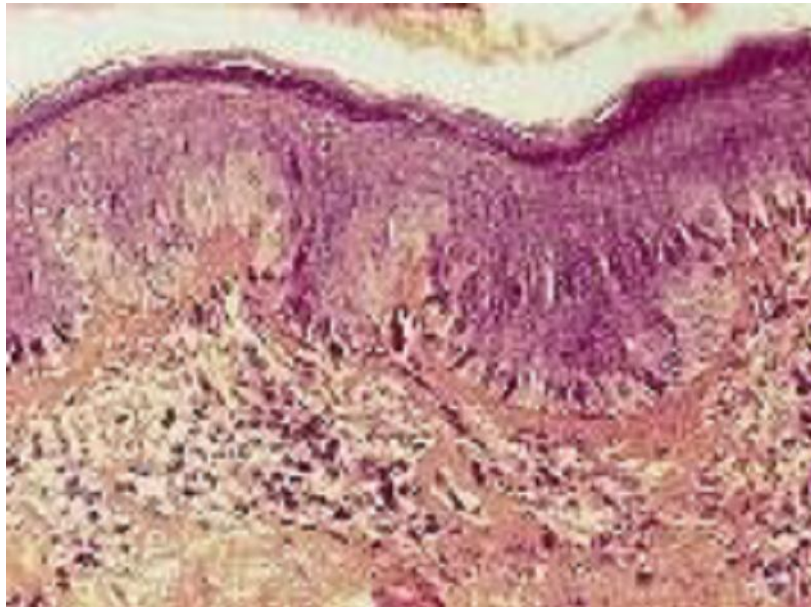


Figure 3 : Coupe histologique montrant les Cellules basale claires (hématoxyline-éosine-safran,× 64). [8]

➤ Kératinocyte de la couche spinocellulaire (stratum spinosum) : [8]

Les cellules sont plus volumineuses (10 à 15 μm) dans cette couche et ont un aspect polyédrique. Le cytoplasme est moins dense que celui des couches basales ; le noyau est vésiculeux et renferme habituellement deux nucléoles bien visibles. Au sein du cytoplasme, on peut observer, même en microscopie optique, le réseau des tonofibrilles qui se fixent à proximité de la membrane, dans les zones où l'on trouve les desmosomes ; ces tonofibrilles sont constituées de tonofilaments visibles en microscopie électronique .

Cette couche cellulaire est appelée ainsi en raison de l'aspect particulier des espaces intercellulaires, souvent particulièrement bien visibles même en microscopie optique : on y observe des ponts intercellulaires qui semblent hérissier les cellules d'épines. Cet aspect morphologique particulier donne l'impression que des filaments unissent les cellules les unes aux autres en traversant leurs membranes respectives.

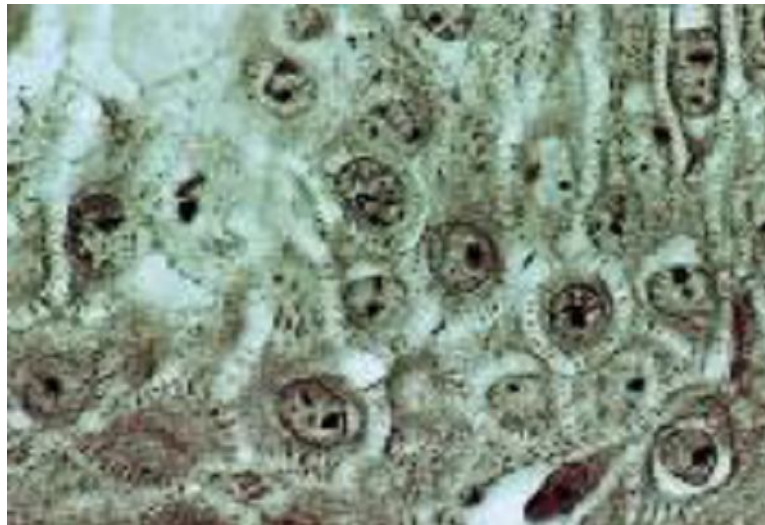


Figure 4 : Coupe histologique montrant les Filament intercellulaires de la couche spinocellulaire (hématoxyline de Heidenhain, × 400). [8]

➤ Kératinocytes de la couche granuleuse (stratum granulosum) : [8]

Les cellules changent de forme et deviennent ici plus aplaties, avec un diamètre horizontal de 25 μm . Cette couche cellulaire tire son nom des grains de kératohyaline très caractéristiques présents dans les kératinocytes: ce sont des granulations très denses, basophiles, de 1 à 2 μm de diamètre, dispersées dans tout le cytoplasme. Les desmosomes sont beaucoup moins visibles, ainsi que l'appareil tonofilamentaire. Ces changements de morphologie traduisent les modifications structurelles et biochimiques qui caractérisent la kératinisation ; les grains de kératohyaline contiennent un précurseur de la filaggrine. La transformation en filaggrine a lieu lors de la transition morphologique de la cellule granuleuse vers la cellule cornée.

Il existe en plus dans ces cellules des grains dits lamellaires ou corps d'Odland, encore appelés kératinosomes, qui vont fusionner avec la membrane et déverser leur contenu dans l'espace intercellulaire ; ils contiennent des hydrolases, des sucres liés à des lipides ou à des protéines, et des stéroïdes libres.

Les corps d'Odland apparaissent dans le haut du stratum spinosum, dans la région périnucléaire, et ils n'existent plus dans la couche cornée.

La couche granuleuse est faite d'une à cinq couches de cellules, et son épaisseur est proportionnelle à l'épaisseur totale de l'épiderme.

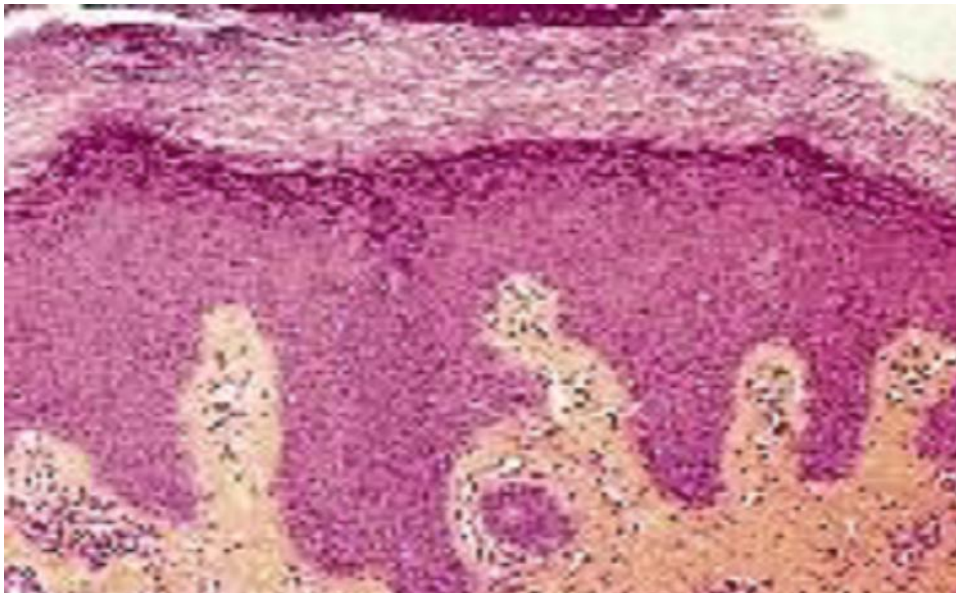


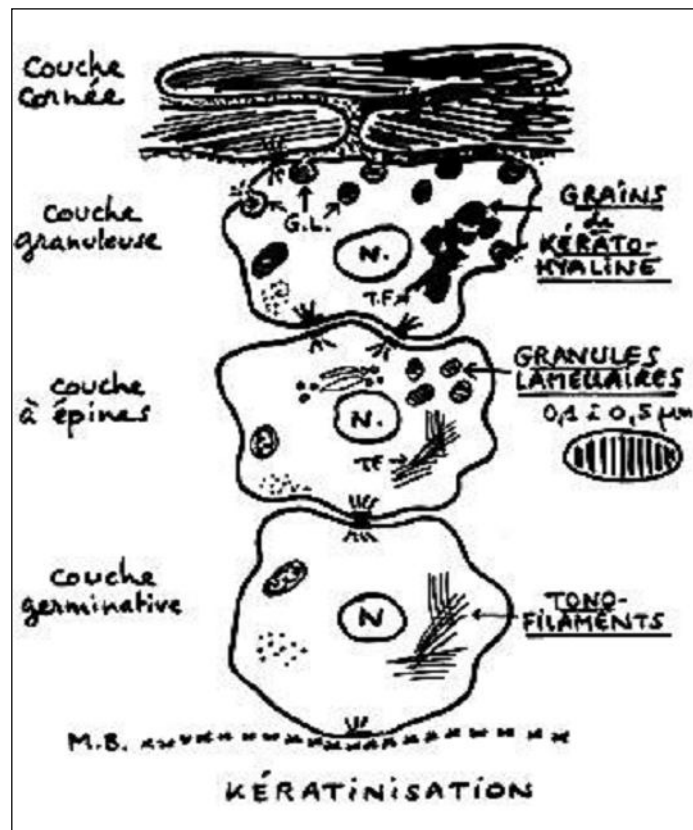
Figure 5 : Vue de l'ensemble de l'épiderme visualisant bien la couche granuleuse (hématoxyline-éosine-safran, × 25). [8]

- Kératinocytes de la couche cornée(stratum corneum):
cornéocytes[8]

Cette couche comprend quatre à huit couches de cellules lamelleuses anucléées et aux limites cytoplasmiques indistinctes. La taille d'un cornéocyte est de 30 à 35 μm et sa forme est grossièrement hexagonale. Les cornéocytes les plus superficiels se détachent du stratum corneum et desquament. On parle parfois de stratum disjunctum pour désigner la partie la plus superficielle de l'épiderme.

La couche entière apparaît éosinophile, très contrastée par rapport au stratum granulosum très basophile. La couche cornée est très épaisse dans les zones palmoplantaires, et on y distingue bien les membranes cytoplasmiques des cornéocytes. Dans les autres zones du tégument, l'aspect est celui d'une structure plus aérée ou tressée, et on distingue mal les contours de chaque cellule.

Les cornéocytes peuvent contenir des grains de mélanine, surtout chez les sujets à peau noire.



SCHEMA 1 : kératinisation de l'épiderme[9]

➤ Membrane basale : [8]

En microscopie optique, la membrane basale est une lame continue intercalée entre les cellules de la couche basale et le derme. Elle est particulièrement bien visible à la coloration au PAS, en raison de sa richesse en mucopolysaccharides neutres. Son épaisseur normale est de 1 à 2 µm, ce qui représente environ 20 fois l'épaisseur de la membrane basale réelle.

b. Les mélanocytes : [8]

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Ils proviennent des crêtes neurales et ne colonisent que secondairement l'épiderme où, à terme, ils sont exclusivement situés dans la couche basale de l'épiderme. Ce sont les cellules responsables de la pigmentation de la peau.

Ils ont un aspect étoilé avec un corps volumineux, un noyau rond central et des prolongements cytoplasmiques. Les prolongements cytoplasmiques des mélanocytes s'insinuent entre les kératinocytes .

En raison de la distribution spatiale relativement régulière de ces mélanocytes, chacune de ces cellules prend en charge une « unité de mélanisation » composée de 36 kératinocytes voisins auxquels le mélanocyte transfère sa mélanine, sous forme d'organites cytoplasmiques appelés mélanosomes.

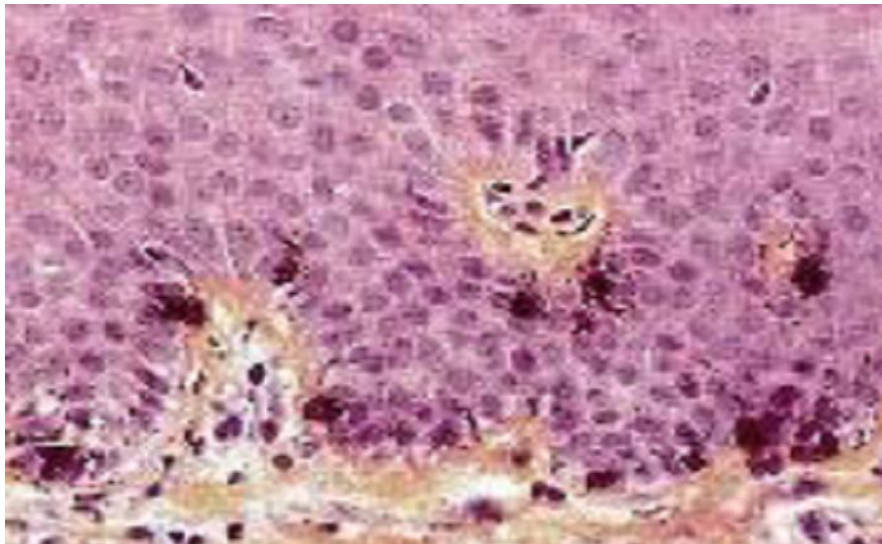


Figure 6 : Visualisation des mélanocytes de la couche basale (DOPA-réaction, × 160). [8]

c. Les cellules de Langerhans : [8]

Il s'agit de cellules dendritiques présentes dans l'épiderme, mais aussi dans le derme. Seuls la microscopie électronique et les immunomarquages permettent de les identifier formellement.

On peut toutefois les reconnaître en microscopie optique : elles ont un cytoplasme pâle, moins coloré que celui des kératinocytes adjacents, leur contour nucléaire est découpé et moins régulier, et leur noyau est plus dense.

En microscopie électronique, les granules de Birbeck permettent de les reconnaître avec certitude : il s'agit de bâtonnets terminés par une vésicule, réalisant une image en « raquette ».

Leur fonction principale est la présentation antigénique aux lymphocytes.

d. Les cellules de Merkel : [8] [9]

Situées, de façon dispersée, dans la couche germinative, entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse libre, les cellules de Merkel sont caractérisées en microscopie électronique par la présence dans leur cytoplasme de très nombreuses vésicules à centre dense entouré d'un halo clair.

Ce sont des cellules neuro-endocrines qui expriment des marqueurs neuronaux (chromogranine, synaptophysine, nombreux neuropeptides) et des marqueurs épithéliaux (nombreuse kératines, notamment la K20, qui, au niveau de la peau et de ses annexes, serait spécifique des cellules de Merkel).

Les cellules de Merkel sont des mécanorécepteurs qui auraient également des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses de l'épiderme et sur les annexes cutanées.

2. Le derme : [8]

C'est un tissu conjonctif fait de collagène et de fibres élastiques entourés d'une substance fondamentale dite « amorphe ».

a. Collagène :

Les fibres de collagène représentent près de 98 % de la masse totale du derme. Elles apparaissent comme de gros faisceaux éosinophiles en coloration HE, mais jaune orangé en HES. Elles sont nettement biréfringentes en lumière polarisée. Ces faisceaux sont entrecroisés dans les plans horizontaux à tous les étages du derme. Leur diamètre est variable, de 2 à 15 μm .

Dans la partie superficielle du derme ou derme papillaire, les fibres de collagène sont fines. Cette partie du derme comprend les espaces situés entre les crêtes épidermiques, mais aussi la portion horizontale sous-jacente qui va jusqu'aux plexus vasculaires sous-papillaires. Ce type de fines fibres de collagène est aussi observé autour des annexes pilaires et sudorales. On parle de derme « adventiciel ».

Dans le derme réticulaire, les fibres de collagène sont groupées en faisceaux épais, qui apparaissent plus ou moins compacts selon les techniques de fixation. L'épaisseur de cette partie du derme est très variable selon la localisation anatomique (très importante dans le dos, et très faible sur les paupières par exemple). Le collagène semble un peu ondulé, et on y trouve quelques fibrocytes très allongés et aux limites cytoplasmiques mal définies en microscopie optique.

Les fibres de réticuline ne sont pas visibles en coloration de routine, mais peuvent être visualisées par argentation. Il s'agit d'une variété particulière de collagène, fait de fibres très fines (de 0,2 à 1 μm de diamètre). Leur argyrophilie les distingue des autres fibres de collagène ; elles sont composées de collagène de type III, alors que le reste du derme contient principalement du collagène de type I.

b. Fibres élastiques :

Elles ne sont pratiquement pas visibles en coloration de routine, mais apparaissent en noir après coloration à l'orcéine. Elles s'intercalent entre les fibres de collagène, mais sont beaucoup plus fines.

On en distingue plusieurs types : les plus épaisses sont les fibres d'élastine situées dans la partie profonde du derme, où elles ont une disposition parallèle à la surface cutanée comme les fibres de collagène. Plus on monte vers l'épiderme, plus les fibres élastiques deviennent fines.

Elles forment un plexus de fibres de taille intermédiaire, les fibres d'élaunine, sous la jonction dermoépidermique. De ce plexus naissent de très petites fibres verticales arborisées, qui vont occuper les papilles dermiques : ce sont les fibres oxytalanes.

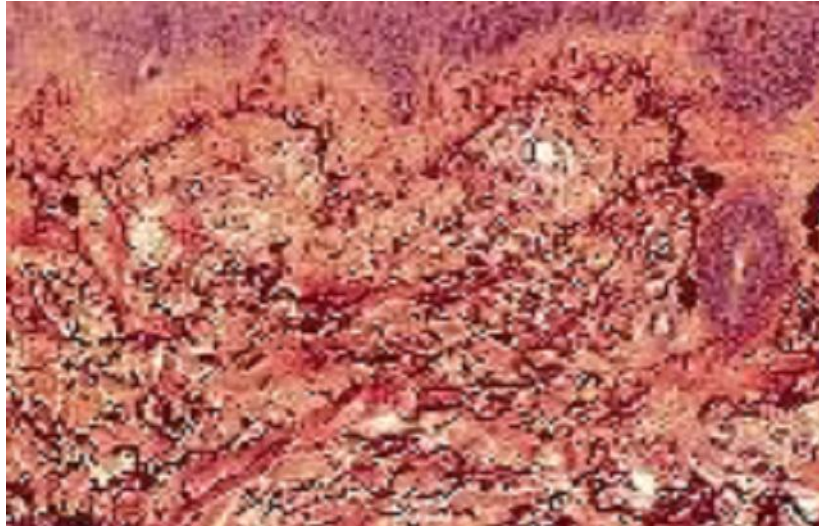


Figure 7 : Coupe histologique du réseau élastique du derme superficiel (orceïne, × 64). [8]

c. Substance fondamentale amorphe :

La substance fondamentale est essentiellement constituée de mucopolysaccharides acides, en particulier d'acide hyaluronique.

En coloration de routine, cette substance n'est pas colorée et apparaît comme un vide entre les faisceaux de collagène. En quadrichromie (HESA) ou avec des colorations des mucines comme le bleu Alcian, on peut visualiser cette substance fondamentale colorée en bleu.

Elle est plus abondante dans le derme papillaire et dans la papille pileaire; elle est aussi plus abondante dans les processus de cicatrisation.

d. Cellules dermiques :

On y trouve surtout des fibroblastes. Ce sont eux qui donnent naissance aux fibres de collagène et d'élastine, ainsi qu'à la substance fondamentale. Ils sont plus volumineux dans le derme papillaire, souvent polyédriques ou triangulaires avec un noyau dense ; dans le derme réticulaire ils sont plus allongés, mêlés aux faisceaux de collagène, et on voit surtout leur noyau allongé. Le cytoplasme est très riche en organites, témoignant de leur activité de synthèse importante.

3. L'hypoderme : [8]

On y distingue trois composants :

Le tissu graisseux formé d'adipocytes groupés en lobules, les septums interlobulaires qui sont des tractus conjonctifs qui séparent les lobules graisseux, et enfin, les vaisseaux et les nerfs.

- Lobules graisseux : formé d'adipocytes. Ce sont de volumineuses cellules dont le cytoplasme est optiquement vide, puisque leur contenu lipidique a disparu. On voit bien leur contour cellulaire : ce sont des cellules arrondies, possédant un noyau vacuolaire allongé refoulé contre la membrane. Entre les adipocytes, on trouve de petits capillaires.

- Septums interlobulaires : constitués de lames plus ou moins larges faites de tissu conjonctif avec quelques fibrocytes. On y trouve des artères, des veines et des nerfs. Ils servent en fait de lieu de passage aux vaisseaux qui vont assurer la vascularisation de la peau.

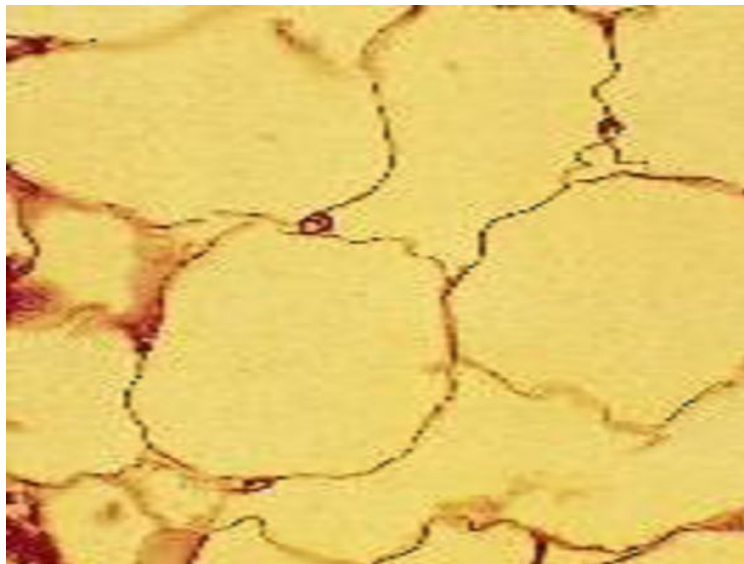


Figure 8 : Coupe histologique montrant les adipocytes (HES, $\times 160$).

4. Les annexes cutanées : [9]

a. Les glandes sudoripares :

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples et contournées qui sécrètent la sueur. Leur portion sécrétrice est entourée de cellules myo-épithéliales, elle siège dans le derme profond. Leur canal excréteur gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal appelé trajet ou canal sudorifère. Ces glandes sont de deux types :

- Glandes sudoripares eccrines, réparties sur tout le tégument.
- Glandes sudoripares apocrines localisées au niveau des régions axillaires et pubiennes et s'abouchant aux canaux pilaires.

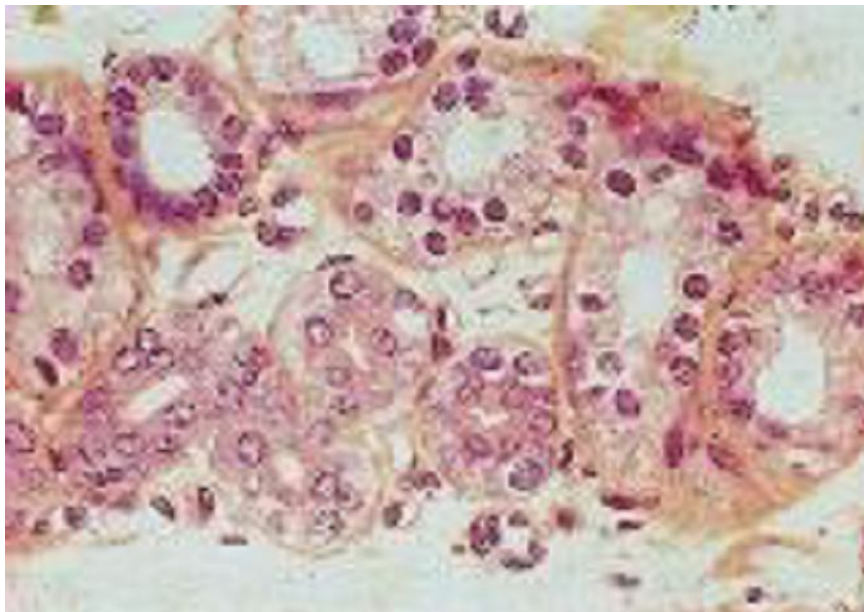


Figure 9 : Glande sudorale eccrine : glomérule sudoripare et début de la partie excrétrice (HES, × 160). [8]

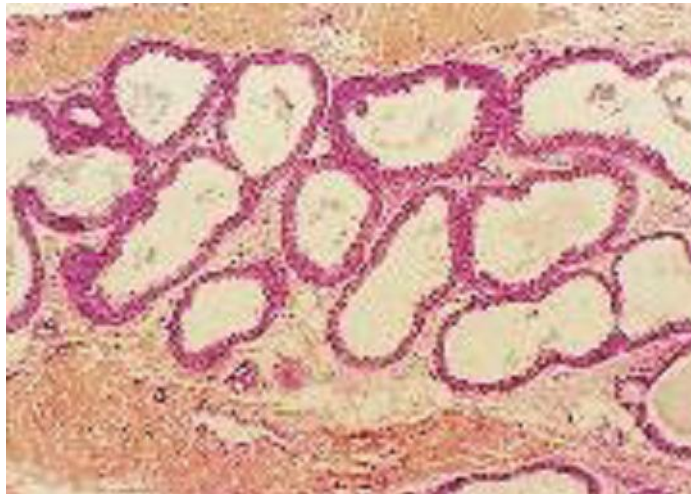


Figure 10 Peloton sudoral d'une glande apocrine (HES, $\times 64$). [8]

b. Le follicule pilo-sébacé :

Le follicule pilo-sébacé comprend la tige pileuse, les enveloppes épithéliales qui lui donnent naissance et la glande sébacée annexée au poil.

Les glandes sébacées, sont des glandes exocrines, alvéolaires simples, sécrétant le sébum. Leur portion sécrétrice est formée d'une ou de plusieurs alvéoles.

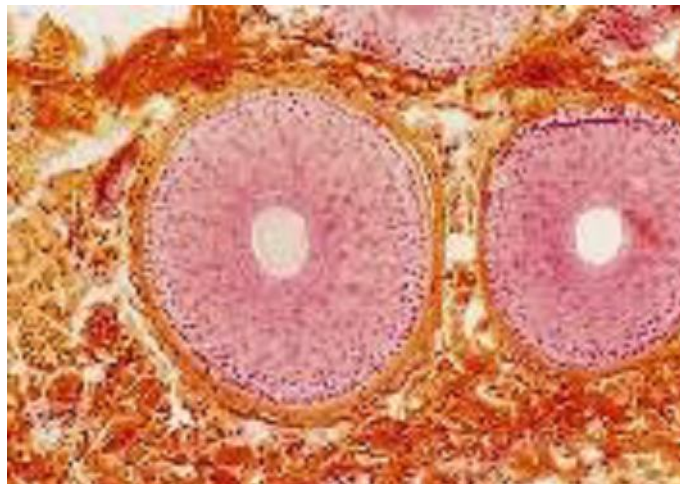


Figure 11 : Coupe histologique montrant un follicule pileux, Section transversale (HES, $\times 100$).

C. Les lésions élémentaires dermatologiques :

Les lésions élémentaires dermatologiques sont classées en lésions primitives et lésions secondaires.

1. Les lésions primitives :

a. Les macules :

Les macules sont des lésions primitives seulement visibles. Ce sont des taches dyschromiques, sans relief, ni infiltration. Elles peuvent être colorées (macules rouges et macules pigmentées) ou décolorées (hypochromiques et achromiques) [12].

➤ Les macules rouges :

Elles sont divisées en 3 catégories selon les caractéristiques de la vitropression :

- L'érythème : s'efface à la vitropression ;
- Les macules vasculaires : s'effacent en partie à la vitropression ;
- Le purpura : ne s'efface pas à la vitropression [12].

✓ *L'érythème :*

C'est une macule rouge qui disparaît complètement à la vitropression. Elle correspond à une congestion des vaisseaux du derme superficiel, dont la pression chasse le sang. On parle d'érythème actif pour désigner un érythème rouge vif, congestif dû à une vasodilatation artériolo-capillaire et d'érythème passif en cas de vasodilatation passive sans inflammation due à une stase sanguine ; la peau est alors froide au toucher prend une nuance violacée.

Selon que l'érythème est la seule lésion élémentaire ou bien qu'il s'associe à d'autres lésions élémentaires on parle d'érythème "maladie" ou d'érythème "symptôme" [12].

✓ *Les macules vasculaires :*

Elles correspondent à une dilatation vasculaire anormale par sa taille et sa permanence, et/ou à un excès du nombre des capillaires dermiques. Elles disparaissent à la vitropression [12].

✓ *Le purpura :*

C'est une tache rouge sombre qui ne s'efface pas à la vitropression et qui évolue en quelques jours selon les teintes de la biligénèse (passe du rouge au bleu puis au jaune). Elle siège préférentiellement aux régions déclives (extrémités inférieures, lombes) où l'hyperpression veineuse est maximale. Il correspond à une extravasation de globules rouges dans le derme, due soit à une inflammation de la paroi vasculaire avec parfois nécrose fibrinoïde (vascularite), soit à une anomalie du sang, en particulier des plaquettes (thrombopénie, thrombopathies). Le purpura par inflammation vasculaire est classiquement infiltré à la palpation, ce qui le différencie cliniquement des purpuras d'autres mécanismes [12].

➤ Les macules pigmentaires :

Elles sont dues à une accumulation de pigment dans l'épiderme ou dans le derme. Il s'agit le plus souvent de mélanine. La pigmentation est alors d'une teinte qui peut aller du marron clair au noir, avec parfois un aspect gris-bleuté. Elle est accentuée par la lumière de Wood. Il peut s'agir plus rarement de l'accumulation dans la peau de pigment non mélanique, le plus souvent métallique. Dans ce cas, la pigmentation est variable, souvent ardoisée, non accentuée à la lumière de Wood [12].

➤ Les macules décolorées :

Elles sont dues à une diminution (macule hypochromique) ou à une absence (macule achromique) de mélanocytes de l'épiderme et/ou de sécrétion de mélanine par ceux-ci. Elles se présentent sous forme de taches claires de tailles et de formes variables [12].

b. Les squames :

Ce sont des lésions visibles, spontanément ou après grattage doux à la curette, et palpables. Elles sont le plus souvent primitives et fréquemment associées à d'autres lésions élémentaires primitives, en premier lieu un érythème réalisant alors des lésions érythémato-squameuses. Les squames sont constituées de pellicules ou de lamelles cornées qui se détachent plus ou moins facilement de la peau [12].

c. Les kératoses :

La kératose (ou hyperkératose) est un épaissement corné plus large qu'épais. C'est une lésion primitive visible et palpable. Elle réalise des lésions sèches, bien circonscrites ou au contraire diffuses, de taille variable, très adhérentes. La palpation donne une impression de dureté et de rugosité très particulières [12].

d. Les lésions liquidiennes :

➤ Les vésicules :

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles sont dues à des altérations épidermiques localisées résultant soit d'une spongiose, soit d'une nécrose kératinocytaire. Elles réalisent des lésions en relief, translucides, de petite taille (1-2 mm de diamètre), contenant une sérosité claire, situées en peau

saine ou érythémateuse. Elles peuvent être hémisphériques, coniques, ou présenter une dépression centrale. Des signes fonctionnels locaux sont souvent présents : prurit, douleur à type de brûlure. La vésicule est une lésion fragile et transitoire, qui évolue en quelques heures à quelques jours vers la rupture, la coalescence ou la pustulisation [12].

➤ Les bulles :

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles réalisent des lésions en relief, de grande taille (quelques mm à plusieurs cm) contenant un liquide qui peut être clair, jaunâtre, ou hémorragique, qui s'écoule après rupture. Elles peuvent siéger en peau saine ou érythémateuse et se localiser sur la peau ou sur les muqueuses externes. Les signes fonctionnels locaux sont variables : prurit, douleurs à type de brûlure ou de cuisson. Comme les vésicules, ce sont des lésions fragiles et transitoires qui évoluent vers la rupture ou la pustulisation. Elles se forment par clivage intra-épidermique ou dermo-épidermique [12].

➤ Les pustules :

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles sont dues à un afflux de polynucléaires neutrophiles dans l'épiderme ou les follicules pilo-sébacés. Elles réalisent des lésions en relief ou plus rarement planes, de taille variable (souvent inférieures à 1 cm), de couleur blanche ou jaunâtre, contenant une sérosité louche ou du pus franc. Elles peuvent survenir par transformation secondaire pustuleuse de vésicules ou de bulles. Les signes fonctionnels sont variables. Elles sont fragiles et transitoires, donnant secondairement des érosions et des croûtes [12].

e. Les lésions infiltrées :

➤ Les papules :

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. La lésion est une élevure saillante dont le relief superficiel est bien perçu à la palpation, non indurée, solide (ne contenant aucun liquide), bien circonscrite et de petite taille (diamètre inférieur à 1 cm). Elle peut être ronde, ovale, polygonale et/ou ombiliquée. Si elle est plus grande, c'est une plaque. La plaque peut résulter de la confluence de petites papules ou se constituer d'emblée [12].

➤ Les nodules :

Ce sont des lésions primitives visibles et surtout palpables. Elles sont dues à une atteinte inflammatoire ou tumorale primitive du derme réticulaire et/ou de l'hypoderme. Elles réalisent des élevures plus ou moins saillantes, arrondies ou ovalaires, de grandes tailles (supérieure à 1 cm), solides, fermes et infiltrées à la palpation. Leur couleur est généralement peu prononcée, parfois rouge vif, voire purpurique. Les signes fonctionnels locaux associés sont très variables selon l'étiologie. La durée d'évolution clinique des nodules est très variable : aiguë (6 à 8 semaines), subaiguë (3 à 6 mois), ou chronique (supérieure à 6 mois) [12].

➤ Les végétations :

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles sont dues à une prolifération anormale, exophytique de l'épiderme, souvent associée à un infiltrat cellulaire du derme, notamment des papilles dermiques. Elles réalisent des lésions très superficielles, faisant une surélévation de plusieurs millimètres au moins par rapport au plan de la peau. Leur teinte est très variable, rouge ou de la couleur de la peau normale. Leur surface est très irrégulière, mamelonnée, donnant parfois un aspect en chou-fleur. La localisation des végétations est ubiquitaire, mais elles sont plus fréquentes sur les muqueuses ou autour des orifices naturels [12].

2. Les lésions secondaires :

a. Les croûtes :

Ce sont des lésions visibles, secondaires à la coagulation d'un exsudat séreux, hémorragique ou purulent, qui correspondent à un stade évolutif de lésions élémentaires primitives différentes : bulles, vésicules, pustules aboutissent à la formation d'une croûte [12].

b. Les cicatrices :

La cicatrice correspond à l'aboutissement d'un processus de réparation impliquant surtout le derme après une perte de substance ou une inflammation cutanée. Elle associe souvent atrophie et sclérose. Les cicatrices pathologiques en relief sont des lésions secondaires visibles et palpables, caractérisées par une tumeur dure secondaire à une prolifération de fibroblastes associée à un excès de fibres collagènes [12].

c. L'atrophie-La sclérose :

➤ L'atrophie :

C'est une lésion visible et palpable. Elle est liée à l'amincissement de la peau par diminution ou disparition de tout ou une partie de ses constituants. Elle peut être épidermique, dermique, hypodermique, ou toucher plusieurs compartiments cutanés. Elle réalise une lésion en cupule déprimée plus ou moins profonde, lisse et nacré. La surface se ride à la pression tangentielle. Elle peut au contraire apparaître en relief par hernie des éléments sous-jacents. L'appréciation se fait à la palpation qui repère la dépression. Les éléments sous-jacents (capillaires, veines, relief osseux) deviennent anormalement visibles [12].

➤ La sclérose :

La sclérose est une lésion visible et surtout palpable, caractérisée par un épaissement et une perte de l'élasticité cutanée. La peau est dure et a perdu sa souplesse, se mobilisant mal sur les plans profonds [12].

d. Les pertes de substances :

Les pertes de substances cutanées sont des lésions visibles et palpables. Selon leur profondeur, on distingue :

- L'érosion : perte de substances superficielle à fond plat, bien limitée, guérissant sans séquelle cicatricielle. Elle intéresse l'épiderme et le sommet des papilles dermiques, le fond est humide et suintant ou recouvert d'une croûte secondaire, de petits points rouges (0,1 à 0,2 mm) correspondent aux papilles dermiques.
- L'ulcération : perte de substances plus profonde, atteignant le derme, voire l'hypoderme, à bords plus ou moins réguliers, guérissant en laissant une cicatrice séquellaire. Sa surface peut être rouge, jaunâtre, croûteuse ou noire [12].



Epidémiologie



III. EPIDEMIOLOGIE :

A. Épidémiologie descriptive: incidence et prévalence :

Des réactions présumées liées à une hypersensibilité (HS) médicamenteuse sont rapportées chez 5 à 12 % des enfants [13].

Les réactions cutanées sont les plus fréquentes, avec, notamment, les exanthèmes maculopapuleux et les éruptions mal étiquetées (60—80 %), et les urticaires et/ou angio-oedèmes (20—30 %), le plus souvent bénins [13] .

Les érythèmes polymorphes, le syndrome de Stevens-Johnson, les érythèmes pigmentés fixes et toxidermies (potentiellement) sévères, comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée, la nécro-épidermolyse toxique et le Drug-induced Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) sont rares, sinon exceptionnels [13].

La pseudomaladie sérique n'est pas exceptionnelle, notamment chez les enfants traités par des céphalosporines de première génération [14] [13].

B. Épidémiologie analytique :

1. Les facteurs liés au médicament :

➤ La posologie du médicament et ses modalités d'administration :

Dans les cas d'hypersensibilité allergique aux pénicillines ou à l'insuline, il est rapporté que les administrations intermittentes et répétées sont plus sensibilisantes qu'un traitement ininterrompu. Le patient sensibilisé réagit alors à des doses minimales [15].

En ce qui concerne la voie d'admission, la voie parentérale est considérée comme la plus immunogène (principalement fondé sur des études chez l'animal) mais les topiques sont aussi une source importante de sensibilisations pour de nombreux types de réactions [21].

➤ Les interactions médicamenteuses :

L'association de deux ou plusieurs médicaments peut augmenter le risque des toxidermies. L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, pyriméthamine-sulfadiazine, pyriméthamine-clindamycine et Triméthoprime-dapsone augmente le risque d'accidents cutanés chez les sujets infectés par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) [16].

2. Les facteurs liés au patient :

➤ Le sexe :

Une prédominance des toxidermies médicamenteuses chez le sexe féminin est reconnue (sex-ratio 1/2) [17]. Chez l'enfant Le sexe est de 2garçons pour 1 fille ce qui est l'inverse pour l'adulte [18] [19].

➤ L'âge :

Les sujets âgés sont plus touchés par les toxidermies médicamenteuses que les autres tranches d'âge [17]. Il est souvent décrit que les enfants sont moins affectés que les adultes [15].

➤ L'origine ethnique :

Certains groupes ethniques semblent plus à risque de toxidermies médicamenteuses. Le DRESS syndrome est plus fréquent dans la population afroaméricaine [20].

➤ Le terrain atopique :

Le rôle de l'atopie n'est pas encore bien défini, mais il ne semble pas être un facteur de risque majeur. L'influence de l'atopie peut, cependant, dépendre du médicament en cause. Elle a été considérée comme un facteur de risque dans les toxidermies aux AINS [21].

➤ Infection virale :

La discussion sur le rôle des virus dans certaines éruptions cutanées suite à la prise médicamenteuse est ancienne : l'éruption cutanée survenant après prise d'amoxicilline au cours d'une mononucléose infectieuse est une donnée classique dont le mécanisme reste toujours incompris [22].

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

Les patients infectés par le VIH présentent une incidence plus élevée de toxidermies médicamenteuses. En effet, *Coopman et al* [23] ont constaté que 43% des 684 patients VIH inclus dans leur étude présentaient une éruption cutanée à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim (Bactrim®) et les résultats étaient du même ordre avec les aminopénicillines alors que l'incidence dans la population générale était 10 fois moins importante. Par ailleurs, d'autres études ont démontré que le taux d'accidents cutanés chez des patients VIH+ traités par des sulfamides pour une pneumopathie à *Pneumocystis carinii*, était beaucoup plus élevé que chez des sujets traités par les mêmes médicaments, aux mêmes doses et pour la même indication après un immunodéficit thérapeutique (transplantation...) [24].

L'infection VIH favorise donc les réactions cutanées médicamenteuses indépendamment de l'immunodéficit qu'elle induit. Ce risque de toxidermie semble être multiplié par 4 à 30 selon les médicaments employés, au cours de l'infection VIH [25].

Initialement démontré chez l'adulte, ce risque est également présent chez l'enfant infecté par le VIH. Sulfamides antibactériens, anticomitiaux, antituberculeux et nevirapine sont les principaux médicaments à risque élevé [26].

- Les autres infections virales :

Récemment, le rôle des infections virales, principalement du groupe herpès virus (Epstein-Barr virus, Human Herpes virus 6, cytomégalovirus) a pu être confirmé dans le développement d'une toxidermie grave, du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS. Les réactivations virales au cours de ce syndrome ne semblent pas être contingentes, mais participent directement aux manifestations clinico-biologiques de ce syndrome [22].

- La prédisposition génétique :

- Prédisposition génétique aux réactions allergiques immédiates aux médicaments : [27]

En ce qui concerne les allergies immédiates, la classe médicamenteuse la plus fréquemment incriminée est celle des bêthalamine. Les premières études de pharmacogénétique ont été réalisées chez des patients aux antécédents de réactions immédiates aux BL en Chine, en Italie et en France.

En Chine, le groupe de Qiao a montré que les variants E237G du gène codant FcepsilonRIbeta et Q576R du gène codant IL- n4Ralpha, tous deux impliqués dans la modulation de la concentration sérique des IgE spécifiques, semblaient jouer un rôle important dans la survenue d'une allergie immédiate aux pénicillines. Ces mêmes auteurs ont souligné l'influence de certains polymorphismes des gènes codant IL4 et IL13 chez les patients allergiques aux

pénicillines. Guglielmi et al. ont mis en évidence l'existence d'une association significative entre des polymorphismes des gènes codant respectivement IL10 et IL4RA et la survenue d'une allergie immédiate aux BL chez 44 patientes atopiques.

Guéant-Rodriguez et al. rapportent l'existence d'une association entre les réactions allergiques immédiates aux BL et des polymorphismes des gènes codant IL13 et IL4RA chez 210 patients italiens. Ces polymorphismes auraient un impact sur la production des IgE. Ces mêmes auteurs soulignent également l'impact d'un polymorphisme du promoteur du gène codant le TNF alpha dans la survenue d'une allergie aux BL chez des patients italiens.

Pour Apter et al., l'allergie à la pénicilline survient sous l'influence des facteurs cliniques et génétiques, tels que les polymorphismes du gène codant IL4. Plus récemment, Cornejo-García et al. évoquent une probable interaction entre déterminants de l'atopie, IgE totales, IgE spécifiques et certains polymorphismes du gène codant IL4RA pour expliquer la prévalence élevée des allergies aux BL dans le sud de l'Espagne.

- Prédisposition génétique aux réactions allergiques retardées aux médicaments (type IV) : [27]

Les molécules HLA sont des glycoprotéines de surface cellulaire qui ont pour fonction essentielle de présenter les antigènes aux lymphocytes T, ce qui souligne le rôle incontournable du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) dans la mise en place d'une réponse immune spécifique. Les gènes HLA sont les gènes les plus polymorphes du génome humain. Les allèles HLA de classe I (HLA-A et HLA-B) et certains allèles HLA de classe II (HLA-DR) sont actuellement considérés comme étant des déterminants génétiques dans la survenue de réactions d'HS retardée à certains médicaments.

Romano et al. ont été les premiers à rapporter l'existence d'une association entre certains allèles du CMH (HLA A2, DRw52, DR4) et l'existence d'une HS retardée aux aminopénicillines chez des patients italiens. Depuis, les résultats les plus probants concernent d'autres classes médicamenteuses.

L'Abacavir, la Carbamazépine ou l'Allopurinol font partie de molécules désormais associées à des réactions d'HS médicamenteuse en présence d'allèles HLA particuliers. Le syndrome DRESS survient chez 5 à 8 % des patients traités par l'Abacavir. Cette complication allergique retardée est associée à la présence de l'allèle HLA de classe B*5701. L'association HLA B*1502-syndrome de Stevens-Johnson induit par la Carbamazépine¹ est également admise. Une première étude menée à Taiwan chez des patients chinois Han a permis d'établir l'existence d'une association très forte entre les réactions d'HS et l'allèle HLA B*1502. Récemment, des études menées chez des patients européens et japonais ont mis en évidence un lien fort entre réactions d'HS à la Carbamazépine¹ et HLA A*3101, quel que soit le tableau clinique observé. L'allèle d'HLA B*5801 a, quant à lui, été associé aux SJS ou DRESS induits par l'Allopurinol¹, tant chez les patients chinois Han que chez les patients d'origine caucasienne.



Physiopathologie



IV. PHYSIOPATHOLOGIE :

Selon la physiopathologie en cause, on distingue deux mécanismes responsables de réactions cutanées aux médicaments : pharmacologiques et immuno-allergiques.

A. Mécanismes pharmacologiques :

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

1. Toxidermies prévisibles [28] [29]:

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* : Cette toxicité résulte de la prise chronique, à dose normale, d'un médicament.
- *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, œstrogènes...) lupus érythémateux (sulfamides, cimétidine, pénicilline).
- *La réaction de Herxheimer* : Cette réaction, observée dans la syphilis, correspond à l'exacerbation locale des lésions cutanées d'origine infectieuse lors de l'instauration d'une antibiothérapie par les pénicillines.
- *Les interactions médicamenteuses*: peuvent être à l'origine d'un surdosage ou d'effets annexes.

2. Toxidermies non prévisibles [28] [29]:

- *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).

- *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.

B. Les mécanismes immunologiques :

Les réactions de mécanisme immunoallergique nécessitent une sensibilisation immunologique spécifique préalable conduisant au développement d'une réponse immunitaire adaptative, immédiate ou retardée qui fait intervenir les effecteurs de l'immunité innée et spécifique avec production d'anticorps (IgE, IgG, IgM) et/ou de LT (CD4+ ou CD8+) anti-médicament.

1. La classification de Gell et Coombs

La classification des mécanismes immunoallergiques de Gell et Coombs est souvent utilisée pour les réactions médicamenteuses. Cette classification est en fait peu adaptée aux réactions cutanées médicamenteuses puisqu'elle ne prend pas en compte leur très grande diversité clinique et occulte les particularités de leur mécanisme immunologique.

En effet, à part les réactions anaphylactiques classées type I et les rares vasculites médicamenteuses de type III, les autres toxidermies (éruptions maculo-papuleuses, syndrome de Lyell et Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, pustulose exanthématique aiguë généralisée et érythème pigmenté fixe) sont toutes classées dans le type IV malgré leur grand polymorphisme [30].

Tableau1 : Réactions immunologiques décrites par Gell et Coombs

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

a. Les réactions de type I :

Dans le cas des hypersensibilités de type I, les symptômes apparaissent rapidement (de quelques minutes à quelques heures) après la prise du médicament. Les symptômes caractéristiques de ce type d'hypersensibilité sont l'urticaire, l'œdème de Quincke, le choc anaphylactique, l'asthme, les rhinites, ou les conjonctivites. Ces réactions sont médiées par des immunoglobulines E (IgE) qui en se fixant aux récepteurs de la Fraction Constante (Fc) des IgE, situés sur les mastocytes et les basophiles, entraînent leur dégranulation et la sécrétion de médiateurs vaso-actifs pré-synthétisés tels que l'histamine ou nouvellement synthétisés tels que les prostaglandines, les leucotriènes ou les thromboxanes. Les antibiotiques sont les médicaments qui sont responsables de la grande majorité des hypersensibilités immédiates [31] .

b. Les réactions de type II :

L'hypersensibilité de type II regroupe des réactions dites cytotoxiques. Des substances-anticorps complexes (IgG) se déposent à la surface des cellules sanguines. Au niveau du complexe, se trouve un facteur d'activation du complément. Une fois activé, celui-ci peut rompre la membrane cellulaire et lyser les cellules, activer la phagocytose, puis attirer les neutrophiles et les granulocytes, ce qui déclenche une réaction inflammatoire.

En effet, certains médicaments se fixent sur les cellules circulantes et se comportent comme des allergènes membranaires [32] .

c. Les réactions de type III :

Dans l'hypersensibilité de type III, des immuns complexes antigène-anticorps se forment et se déposent sur la paroi des vaisseaux. Le complément est alors activé et déclenche également une réaction inflammatoire. Les neutrophiles attirés vers le foyer inflammatoire libèrent leurs enzymes lysosomiales en tentant de phagocyter ces complexes. Ces enzymes vont alors dégrader la paroi vasculaire [32] .

La maladie sérique est la maladie la plus caractéristique des hypersensibilités de type III.

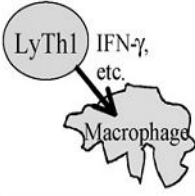
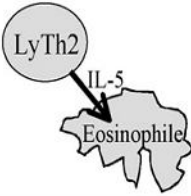
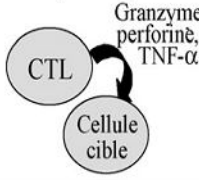
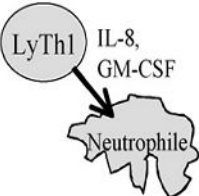
d. Les réactions de type IV :

Les hypersensibilités de type IV dites retardées mettent en jeu des lymphocytes T (LT) spécifiques du médicament. En effet, le médicament est présenté aux LT sous la forme d'un Ag par les cellules présentatrice d'antigène (CPA), telles que les cellules dendritiques (DC), via leur molécule du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité), ce qui va induire la stimulation des LT spécifiques et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, résultant en une réponse immunitaire effectrice dirigée contre le médicament [31] .

La classification de Gell et Coombs a été mise en place avant que les connaissances sur les sous-types de populations de LT et leurs fonctions soient connues. Une sous classification plus précise des hypersensibilités de type IV en quatre sous-catégories a alors été proposée par Werner Pichler en 2003 . Elle tient compte des sous-types de populations de LT et des cellules effectrices impliquées [31] .

- IV(a) : les cellules effectrices, recrutées et activées par les cytokines produites par les LTh1, sont des macrophages et/ou des cellules apparentées, telles les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans ;
- IV(b) : les LT sont majoritairement des LTh2 qui, en produisant de l'IL-5, induisent un afflux important d'éosinophiles dans les lésions ;
- IV(c) : grâce à leur production d'IFN- γ , les LTh1 recrutent et activent des LT CD8+ qui, en produisant de la perforine et du TNF- α , détruisent les cellules cibles ;
- IV(d) : les LTh1 libèrent de l'IL-8, chimiotactique et activatrice des polynucléaires neutrophiles [33].

Tableau 1 : Nouvelle classification des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments [34].

	Type IV(a)	Type IV(b)	Type IV(c)	Type IV(d)
Cellules et substances responsables	LyTh1 (IFN- γ , TNF- α)	LyTh1 + Th2 (IL-5, IL-4, IL-10)	LyT cytotoxiques (perforine, granzyme B)	LyT (IL-8, GM-CSF)
Antigène	Soluble (présenté par les CPA ou directement aux LyT)	Soluble (présenté par les CPA ou directement aux LyT)	Membranaire (constitutif ou adsorbé)	Soluble (présenté par les CPA ou directement aux LyT)
Mécanismes effecteurs	Activation des macrophages 	Activation des éosinophiles 	Activation des lymphocytes T cytotoxiques 	Activation des neutrophiles 
Exemples types	Eczémas, photo-allergies, urticaires retardées, EPF	RMP \pm toxidermies sévères (NET, DRESS)	RMP, toxidermies sévères (NET, DRESS)	PEAG
Abréviations : CPA (cellule présentatrice d'allergène), CTL (LyT cytotoxique), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), IFN (interféron), IL (interleukine), LyT (lymphocyte T), PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée), RMP (rash maculo-papuleux), TNF (tumor necrosis factor)				

2. Comment les médicaments sont reconnus par le système immunitaire.

Les substances chimiques non protéiques, et en particulier les médicaments, ont le plus souvent un poids moléculaire inférieur à 1 000 Da. Leur fixation covalente sur des protéines ou sur de plus grosses molécules est nécessaire pour induire une réponse immunitaire de type B ou T. Cette fixation aboutit à une rupture de tolérance vis-à-vis de l'haptène médicamenteux. L'induction d'une réponse immunitaire spécifique du médicament nécessite la présentation d'un complexe médicament/peptide/CMH-I et/ou II aux LT précurseurs par des CPA. La molécule médicamenteuse présente dans le complexe est différente en fonction de la nature du médicament selon que celui-ci est un haptène, un pro-haptène ou un pré-haptène [30] [35].

a. La théorie de l'haptène

Certains composés chimiques sont réactifs dans les conditions physiologiques sans intervention enzymatique, ils se comportent donc comme des haptènes. Selon la théorie classique de l'haptène, la plupart des médicaments sont des molécules chimiques de petite taille qui ont besoin de se fixer sur des molécules plus grosses comme les protéines solubles, les protéines fixées sur des cellules (récepteurs membranaires ou molécules d'adhésion) et les molécules du CMH pour être reconnues par le système immunitaire. Après transformation intracellulaire, la structure haptène-protéine présentée à la surface de la cellule, peut alors être reconnue par le système immunitaire, en particulier par les Ig et par les LT.

Ainsi, les BL peuvent se fixer par le noyau β -lactame sur des acides aminés de protéines et en particulier sur les lysines. Il s'établit une liaison covalente entre la protéine et le médicament rendant le complexe immunogène [30] [36].

b. L'hypothèse du métabolite réactif

La plupart des médicaments sont chimiquement inertes dans leur forme native et ne sont pas capables d'engager des liaisons covalentes avec des protéines. Ces molécules appelées pro-haptènes doivent d'abord être métabolisées en molécules actives puis se fixent sur des protéines pour être reconnues par le système immunitaire. Certains des composés intermédiaires de la métabolisation des xénobiotiques sont très réactifs comme les nitroso-epoxide-arènes.

L'exploration des enzymes responsables de la détoxification des médicaments a montré que les anomalies possibles de la détoxification représentent une source possible d'augmentation de production de molécules réactives qui peuvent majorer le risque d'hypersensibilité allergique médicamenteuse. L'exemple le plus connu est celui des sulfamides antibactériens. L'acétylation lente des sulfamides peut aboutir à l'augmentation relative du mécanisme oxydatif via les CYP-450 entraînant une plus importante production de nitroso-métabolites et d'hydroxylamine. Le déficit en glutathion et/ou un dysfonctionnement acquis ou génétique de la glutathion transférase peuvent altérer la détoxification de ces métabolites réactifs.

La combinaison de différentes anomalies enzymatiques est nécessaire pour la survenue des réactions d'hypersensibilité médicamenteuses sévères ce qui explique leur rareté [30] [36].

c. Le P-I concept

Le P-I concept (pharmacological interaction with immune receptor) est un modèle d'activation des LT par les médicaments, basé sur une interaction directe du TCR avec le médicament responsable d'un pontage entre le TCR et le complexe CMH/peptide. L'affinité du TCR pour son ligand est ainsi augmentée. Ce modèle est établi sur un faisceau d'arguments ; il a été constaté que plus de 90 % des clones T spécifiques des médicaments, issus des lymphocytes du sang de patients qui ont présenté une réaction cutanée aux sulfamides, réagissent uniquement au sulfaméthoxazole (SMX) et pas aux métabolites oxydés. Ainsi, les métabolites réactifs ne sont pas les principaux antigènes dans ces réactions. De plus, il a été montré que certains médicaments "non réactifs" ; SMX, lidocaïne et carbamazépine, sont capables de se fixer de façon non covalente aux molécules du CMH sur les CPA, induisant ainsi une réaction lymphocytaire T et que les cellules cytotoxiques effectrices sont spécifiques du SMX natif. Ces données récentes suggèrent que les formes natives des médicaments, après fixation directe non covalente aux molécules du CMH, sont les principaux antigènes chez l'homme [30] [36].

d. La théorie de pré-haptène

Les molécules médicamenteuses peuvent subir des modifications chimiques suite à diverses causes comme les facteurs environnementaux (la chaleur, la lumière, l'oxydation). Ainsi des processus d'auto-oxydation ont été décrits pour certaines molécules entraînant la génération de métabolites réactifs sans l'intervention d'enzymes du métabolisme. Il est parfois difficile de faire la différence entre pro et pré-haptène du fait d'une implication possible des 2 mécanismes dans la génération de la molécule réactive [30] [36].

e. L'hypothèse "signal de danger"

Selon cette hypothèse, de nombreux médiateurs de l'inflammation, responsables ou résultant de dommages cellulaires, sont capables d'augmenter la réponse immunitaire. Ils sont représentés par le CD40-Ligand, l'IFN- α , le TNF- α , l'IL-1 β et les protéines "heat-shock" qui peuvent activer les cellules dendritiques et augmenter l'expression de leurs molécules de costimulation, permettant ainsi une réponse complète aux antigènes. En revanche, en l'absence d'inflammation, la présentation des antigènes sans costimulation peut aboutir à la tolérance.

Le "signal de danger" endogène est produit par le stress cellulaire et par les cellules lysées par un processus de nécrose. Certains métabolites réactifs des médicaments peuvent être responsables de nécrose cellulaire. Ainsi, les patients qui en produisent excessivement ou qui présentent une diminution de leur détoxification, peuvent développer des réactions plus importantes que les sujets "normaux".

La théorie du "signal de danger" peut aider à comprendre le rôle de certaines infections virales dans la survenue de certaines toxidermies médicamenteuses qui sont plus fréquentes au cours des épisodes infectieux aigus.

La discussion du rôle des virus dans la survenue de certaines éruptions cutanées à l'occasion de prise médicamenteuse est ancienne. L'éruption cutanée survenant après prise d'amoxicilline au cours d'une mononucléose infectieuse est une donnée classique dont le mécanisme reste toujours incomplètement élucidé. De même, la plus grande fréquence de toxidermies médicamenteuses au cours de l'infection au VIH a fait discuter un rôle favorisant des virus dans leur survenue. Récemment, le rôle des infections virales, principalement du groupe herpès virus a pu être confirmé dans le développement d'une toxidermie grave, le DRESS syndrome [30] [36].



Formes cliniques



V. FORMES CLINIQUES :

Globalement, les réactions cutanées observées sont celles que l'on observe chez l'adulte [18] .

A. L'exanthème maculopapuleux :

L'EMP est la plus fréquente des réactions cutanées aux médicaments chez l'enfant [18] .

1. Clinique [38] :

L'éruption : début 4 à 14 jours après le début du traitement (« érythème du 9e jour»). Atteinte initiale : tronc ou la racine des membres, extension possible pendant quelques jours.

En faveur du diagnostic : polymorphisme des lésions associant chez un même malade :

- Macules isolées (morbilliformes) à certains endroits ;
- Nappes scarlatiniformes ;
- Papules ou plaques œdémateuses avec parfois une disposition arciforme ;
- Purpura pétéchial sur les jambes ;
- Prurit fréquent, parfois sévère ;
- Fièvre modérée ou absente ;

Absence d'énanthème (mais des lésions érythémateuses, parfois squameuses ou fissurées, peuvent toucher le versant semi-muqueux des lèvres [chéilite] ou le scrotum.

Durée de l'éruption : habituellement moins de 1 semaine.

Évolution : parfois fine desquamation.

Critères de gravité [38] :

Rechercher les signes de gravité :

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



Figure 12 : Exanthème maculopapuleux [37]



Figure 13 : exanthème maculopapuleux à l'ampicilline [19].

2. Histologie :

L'examen histologique cutané est généralement peu contributif : infiltrat lymphohistiocytaire péri vasculaire, avec parfois extravasation des globules rouges. Une vacuolisation de la membrane basale, une nécrose kératinocytaire, une exocytose lymphocytaire sont en faveur du diagnostic [39].

3. Diagnostique différentiel :

Chez l'enfant, l'EMP médicamenteux pose un gros problème de diagnostic différentiel avec une éruption virale ou une intolérance transitoire à un médicament au décours d'une infection virale [41]. C'est ainsi que la majorité des enfants rapportant des EMP aux bêtalactamines ne récidive pas lors de traitements ultérieurs par les bêtalactamines initialement accusées [13].

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

- Le contagé ;
- Le syndrome infectieux ;
- L'érythème ;
- Le monomorphisme de l'exanthème [38] .

4. Médicaments responsable :

Médicaments les plus fréquemment en cause les pénicillines, les sulfamides, les céphalosporines, et les antiépileptiques [40].

B. Erythème pigmenté fixe :

L'érythème pigmenté fixe (EPF) décrit pour la première fois par Brocq (1894) est une toxidermie rare [42]. Il est défini comme une éruption récurrente laissant une pigmentation résiduelle et il est considéré comme une réaction d'origine exclusivement médicamenteuse [46].

Selon Carder, les EPF représenteraient 22 % des éruptions induites par les médicaments chez l'enfant [13].

1. Clinique :

L'EPF est remarquable par son caractère circonscrit, son évolution pigmento-gène et sa fixité lors des récurrences [47].

Les lésions apparaissent dans les heures qui suivent l'ingestion de l'agent responsable sans dépasser 48 heures en cas de sensibilisation préalable. L'EPF a un aspect clinique caractéristique ; il s'agit d'une ou de plusieurs macules érythémateuses, devenant violacées ou brunes, elles sont arrondies ou ovalaires, bien limitées, atteignant quelques centimètres de diamètre et sont souvent symétriques [47], pouvant siéger en n'importe quel point du tégument et des muqueuses mais affectent préférentiellement les extrémités des membres, les muqueuses buccales et ano-génitales [42]. Les lésions subissent une évolution cyclique. Lors des poussées aiguës, une composante érythémateuse franche et des bulles précèdent ou s'associent à l'hyperpigmentation. Les lésions sont souvent le siège d'un prurit ou de sensations de brûlure [47].

De manière caractéristique, les poussées récidivent au même endroit [48]. A chaque récurrence, de nouvelles lésions peuvent apparaître.

➤ **L'évolution :**

A l'arrêt du médicament inducteur, les lésions guérissent en quelques jours laissant une pigmentation résiduelle sur le site préalablement atteint [47].



Figure 14 : Érythème pigmenté fixe [43].



Figure 15 : Érythème pigmenté fixe . Ce patient a développé des papules et des plaques érythémateuses sur le tronc, qui sont réapparu dans des endroits semblables après une réexposition au médicament [44].

2. Histologie :

Histologiquement, on observe un infiltrat cellulaire périvasculaire superficiel (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles) et profond du derme avec quelques nécroses kératinocytaires. Des macrophages chargés de pigment de mélanine constituent un des signes clés du diagnostic [45].

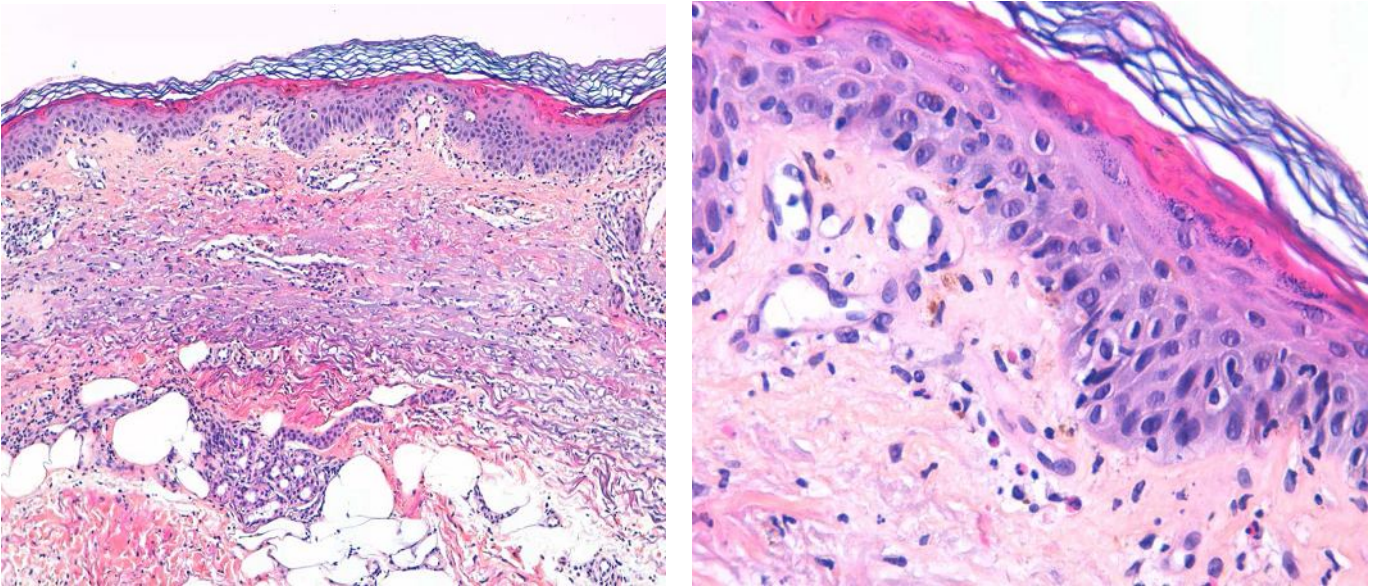


Figure 16 : Figure 17

Figures 16 + 17. Erythème pigmenté fixe. Epiderme : nécroses kératinocytaires superficielles et confluentes. Derme superficiel : infiltrat inflammatoire superficiel périvasculaire constitué de lymphocytes et nombreux PNE, présence de pigment. [49].

3. Diagnostique différentiel:

- **Morphée inflammatoire:** centre induré, sclérosée ou atrophique
- **Granulome annulaire:** grosses papules fermes bien délimitées regroupées en anneau, dos des mains et faces dorsales et latérales des doigts.
- **Dermatophytose :** plaques prurigineuses à bordures circinées et un centre qui tend vers la cicatrisation
- **Erythème chronique migrant :** macule érythémateuse à croissance annulaire et centrifuge
- **Réaction persistance après piqûre d'insecte:** plaque centrée par point noir de piqûre.

4. Médicaments responsables:

Les médicaments les plus souvent en cause sont :

- Les sulfamides ;
- Les antalgiques non opiacés ;
- Les aminopnéicillines ;
- Et les macrolides [14].

C. Urticaire médicamenteuse :

L'urticaire médicamenteuse est souvent aiguë. A type soit:

- Urticaire superficielle.
- Angio-oedème (=urticaire profonde= oedème de Quincke) avec ou sans choc anaphylactique.

Les urticaires médicamenteuses n'ont aucune particularité sémiologique.

1. Clinique :

➤ L'urticaire superficielle

Dans l'urticaire immédiate, les délais d'apparition sont caractéristiques entre l'introduction du médicament et l'apparition de l'urticaire. Ils sont en général très courts, de quelques minutes à quelques heures. Cela signe le plus souvent une sensibilisation préalable et contre-indique formellement l'emploi ultérieur sans précaution du même médicament (risque d'anaphylaxie) [51].

L'urticaire du septième jour de traitement est souvent fixe [49].

L'aspect clinique d'une urticaire aiguë d'origine médicamenteuse est habituellement non discriminant [51]. Comme toute urticaire, il s'agit de papules ou plaques érythémateuses ou rosées, ortiées, œdémateuses à bords net plus ou moins confluentes en plaques, à contours géographiques, mobiles et fugaces, prurigineuses, de taille, de nombre et de topographie très variables [38], [50], [52]. Les éléments urticariens apparaissent et disparaissent rapidement sans laisser de traces, la poussée dure de quelques heures à quelques jours [59].



Figure 18 : nourrisson avec une éruption urticarienne après avoir reçu un bêtalactamin [44].

➤ **L'angioedème**

L'AO se caractérise par un œdème aigu sous-cutané qui correspond à la forme profonde (hypodermique) de l'urticaire et intéresse surtout les régions dotées d'un tissu sous-cutané lâche ou les muqueuses [54]. Cliniquement, l'AO se traduit par une tuméfaction ferme, mal limitée, non colorée (ou discrètement érythémateuse ou blanchâtre), non prurigineuse mais provoquant une sensation de tension douloureuse. Si toutes les régions cutanées peuvent être affectées par l'œdème, les zones de prédilections demeurent la face, les organes génitaux externes et les mains là où la peau est lâche et extensible. L'atteinte des muqueuses buccopharyngées ou laryngées fait toute la gravité potentielle de cette affection.

Généralement, les tuméfactions régressent plus ou moins rapidement en 24-48 heures selon les thérapeutiques mises en route [55].

2. Histologie :

La biopsie cutanée n'est faite qu'en cas de suspicion d'un autre diagnostic ; elle montre un œdème du derme plus ou moins profond avec un discret infiltrat lymphocytaire [57].

3. Diagnostique différentiel :

Les diagnostics d'urticaire ou d'angio-œdème ne prêtent pas à confusion. Il faut dans ce cas se garder d'attribuer trop facilement ce tableau à un médicament ; moins de 10 % des urticaires aiguës ont une cause médicamenteuse [38].

4. Médicaments responsables :

Les AINS , les sulfamides , la morphine, la codéine, les pénicillines et les céphalosporines, sont parmi les médicaments les plus fréquemment en cause [44].

D. Réaction de photosensibilité :

La photosensibilisation résulte d'une interaction entre une substance présente dans la peau et un rayonnement de longueur d'onde efficace.

Les molécules photosensibilisantes peuvent être endogènes (porphyrines) ou exogènes lorsqu'elle arrive au niveau cutanée par voie générale (médicaments) ou après application locale (plantes, cosmétiques, topiques).

La photosensibilisation se traduit par deux types de réactions différentes : la phototoxicité et la photoallergie [58].

➤ **La phototoxicité :**

La phototoxicité est le mécanisme le plus fréquent. Elle concerne aussi bien l'adulte que l'enfant et le sexe ratio est de 1.

Les réactions phototoxiques peuvent survenir chez n'importe quel sujet sans prédilection particulière lorsque celui-ci est soumis à des produits photosensibilisants. Certaines conditions sont cependant nécessaires : la substance photosensibilisante doit être en concentration suffisante dans le tissu cutanée, et le rayonnement doit également être à dose efficace pour aboutir à la formation de photoproduits toxiques pour les cellules environnantes.

La phototoxicité apparaît dès la première exposition, sans période réfractaire. L'intensité de la réaction sera toujours la même pour chaque épisode (réintroduction avec réexposition) pour un produit phototoxique donné. De plus les manifestations cutanées resteront strictement localisées aux régions exposées [59].



Figure 19 : phototoxicité[79].

➤ **La photoallergie :**

Aussi appelée réaction photo-immunologique, la photoallergie est une réaction immunologique qui ne survient que chez certains sujets prédisposés et nécessite une sensibilisation préalable. Elle est indépendante de la dose de substance photosensibilisante et des concentrations faibles suffisent à provoquer une réaction [58].

1. Clinique :

➤ **Les réactions photo toxiques:**

Quelques heures après l'exposition apparaissent un érythème, un œdème, des bulles tendues et un décollement distal douloureux de la tablette des ongles (onycholyse). Évoluant les jours suivants vers la desquamation et la pigmentation, la réaction perdure si la prise médicamenteuse persiste [38].

➤ **Les réactions photo allergiques:**

Lésions d'eczéma débutant aux zones exposées mais pouvant s'étendre aux zones couvertes ; parfois déclenchées par des expositions solaires minimales.

Exceptionnellement, ces réactions photoallergiques peuvent persister malgré l'arrêt du médicament inducteur (photosensibilité persistante).

Le délai entre l'introduction du médicament et les symptômes est de 5 à 21 jours lors de la première prise. En cas de réadministration, le délai est de l'ordre de 24 heures [38].

2. Diagnostique différentiel :

- La dermatite printanière juvénile ;
- Les lucites polymorphes ;
- La protoporphyrie érythropoïétique ;
- Le prurigo actinique ;

- L'hydroa vacciniiforme ;
- L'urticaire solaire ;
- Le lupus érythémateux systémique ;
- La porphyrie cutanée tardive ;
- La dermatite actinique chronique [60].

3. Médicaments responsables :

Photo toxicité :

Principaux médicaments systémiques inducteurs:

- L'amiodarone
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- L'hématoporphyrines
- Les phénothiazines
- Le psoralène
- Les quinolones
- Les tétracyclines
- Les thiazidiques.

Photo allergie:

Principaux médicaments systémiques inducteurs:

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- L'imipramine et autres antidépresseurs,
- Les phénothiazines
- Les sulfamides
- Les thiazidiques.

E. La pseudomaladie sérique

Ce tableau a été historiquement rattaché à l'administration de céfador avec une fréquence estimée à 1% à 2% de tous les enfants traités [43].

1. Clinique :

La pseudomaladie sérique associe une éruption parfois urticarienne, des arthralgies inflammatoires et une fièvre modérée. Elle débute généralement plusieurs jours, et jusqu'à trois semaines, après le début du traitement (moyenne = une semaine), et guérit spontanément en sept à dix jours, sans séquelles.

Contrairement à la vraie maladie sérique, faisant suite à l'administration de protéines étrangères (devenue très rare) il n'existe pas de lymphadénopathie, d'atteinte rénale ni de complexes immuns circulants (CIC) [2], [13].



Figure 20 : pseudomaladie sérique à cefador [40]

2. Médicaments responsables :

Ces réactions essentiellement décrites chez l'enfant avec le cefaclor s'observent avec d'autres médicaments : aminopénicillines , les sulfamides , les macrolides [13].

F. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS

Historiquement appelé syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, deux terminologies actuellement coexistent, le Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) pour les collègues anglo-saxons et japonais et le Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), acronyme proposé par Jean-Claude Roujeau et Edouard Begon qui est de plus en plus utilisé [61].

C'est une entité rare, peu connue en pédiatrie où elle est probablement sous diagnostiquée.

Son pronostic dépend de la précocité de la prise en charge. En effet, l'arrêt du traitement en cause permet une évolution favorable, alors qu'elle peut être rapidement fatale si celui-ci est maintenu [62].

1. Clinique: [63], [64].

Le DRESS syndrome survient au bout de 1 à 8 semaines de traitement, d'autant plus tôt que le patient a déjà été sensibilisé par une exposition antérieure au médicament en cause [63].

- Les manifestations générales du DRESS syndrome, souvent observées, sont diverses :
 - Fièvre ;
 - Altération de l'état général ;
 - Arthralgies ;
 - Polyadénopathie superficielle bilatérale symétrique.
- Les manifestations dermatologiques sont fréquentes et hétérogènes. Il s'agit généralement :
 - D'un exanthème maculopapuleux, mais des lésions pustuleuses ou des lésions en pseudococardes peuvent également être observées ;
 - D'un prurit sévère ;
 - D'une infiltration œdémateuse de la face et des régions périorbitaires.

L'atteinte muqueuse est plus rare, unipolaire et, le plus souvent, discrète.

- Les atteintes viscérales signalent la gravité du DRESS syndrome.

L'atteinte hépatique est la plus fréquente : cytolysé le plus souvent, cholestase anictérique et, dans les formes les plus graves, hépatite fulminante.

L'atteinte rénale caractéristique est une néphrite tubulo-interstitielle associant une élévation de la créatinine, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique et une leucocyturie aseptique.

L'atteinte respiratoire est présente dans 15 % des cas. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle à éosinophiles, caractérisée par une dyspnée avec toux sèche et détresse respiratoire.

L'atteinte cardiaque, à type de péricardite ou de myocardite, est moins fréquente mais devrait être recherchée systématiquement en raison de sa gravité, et notamment en cas d'hyperéosinophilie majeure.

D'autres organes peuvent également être la cible du DRESS syndrome.

➤ L'atteinte hématologique se caractérise par :

- Une éosinophilie, souvent $> 1\ 500/\text{mm}^3$, mais parfois retardée. Ce symptôme est un élément de poids dans le diagnostic du DRESS, présent dans 70 à 80 % des cas ;
- Un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose atypique, constitué de lymphocytes activés basophiles est relevé dans 50 à 60 % des cas ;
- Une hypoplasie médullaire est notée dans de rare cas [64].

Critères diagnostiques du DRESS [65].

Critères du groupe d'étude japonais du DRESS appelé au Japon Drug Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)

1. Exanthème maculopapuleux > 3 semaines après prise d'un médicament à risque
2. Manifestations cliniques persistant > 2 semaines après arrêt d'un médicament à risque
3. Fièvre ($> 38\ ^\circ\text{C}$)
4. Élévation des transaminases (ALAT > 100 unités/L)
5. Une des anomalies suivantes
 - Hyperleucocytose ($> 11 \times 10^9/\text{L}$)
 - Lymphocytes atypiques ($> 5\ \%$)
 - Hyperéosinophilie ($> 1,5 \times 10^9/\text{L}$)
6. . Polyadénopathies
7. Réactivation HHV-6
 - 5.critères présents : DIHS atypique ; 7 critères présents : DIHS typique



Figure 21 : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Cet enfant a été exposé à un médicament contenant des sulfamides et il a développé une éruption généralisée de plaques érythémateuses avec des centres de pourpre sombres. Le patient a présenté également de la fièvre, lymphadénopathie, et une hépatite sévère [44].

2. Examens complémentaires:

Biologiquement, il existe une hyperleucocytose, une hyperéosinophilie ($> 1500/mm^3$), un syndrome mononucléosique avec présence de lymphocytes hyperbasophiles [45].

L'examen histologique des lésions n'est pas spécifique. Il s'agit le plus souvent d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire dermique plus ou moins dense, avec, parfois, la présence d'éosinophiles et d'un œdème dermique. Une nécrose kératinocytaire est observée dans l'épiderme [64].

3. Diagnostic différentiel :

- Toxidermie maculo-papuleuse: 4 éléments doivent alerter le clinicien: fièvre, œdème facial, survenue plus tardive et polyadénopathie.
- Erythrodermie: les autres causes (psoriasis, dermites de contact, lymphomes T épidermotropes), sont écartées par l'anamnèse, l'histologie cutanée et la numération formule sanguine (NFS).
- Lymphome angioimmunoblastique: s'accompagne d'un exanthème, de fièvre et d'une hyperéosinophilie. L'absence de monoclonalité de l'infiltrat lymphocytaire, l'histologie ganglionnaire permettent de l'écarter.
- Pseudolymphome médicamenteux: très long délai de survenue (semaines ou mois), évolution indolente, atteinte cutanée faite de quelques nodules ou plaques isolées.
- PEAG: pustules du DRESS sont en moins grand nombre et n'ont pas de topographie préférentielle pour les grands plis. Elle survient plus précocement.

- Syndrome de Stevens Johnson: bulles du DRESS, le plus souvent par œdème dermique, différent cliniquement et histologiquement de celles qui résultent de nécrolyse épidermique. De plus les lésions muqueuses sont absentes ou discrètes.
- Syndrome hyperéosinophilique: placards urticariens, il est écarté par la notion de prise médicamenteuse [66].

4. Médicaments responsables :

Le DRESS syndrome est décrit avec de nombreux médicaments en particulier avec les antiépileptiques surtout la diphénylhydantoïne, le phénobarbital ou la carbamazépine. En dehors de ces antiépileptiques, les médicaments incriminés en pédiatrie sont d'autres antiépileptiques comme l'acide valproïque et surtout la lamotrigine (Lamictal®) mais aussi la minocycline et le dapson [63].

G. Syndromes de Stevens- Johnson et de Lyell :

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) a été décrit pour la première fois en 1922 par Stevens et Johnson comme une « atteinte muqueuse sévère ». À cette époque, on l'avait observé chez des enfants présentant de la fièvre, une stomatite, une atteinte oculaire sévère et une éruption cutanée disséminée de macules distinctes rouge sombre [67].

La nécrolyse épidermique toxique (NET) ou le syndrome de Lyell a été décrite pour la première fois en 1956 par Lyell, sur la base de son expérience avec des adultes qui présentèrent une nécrolyse épidermique étendue, à début brutal, et une érythrodermie bulleuse marquée [67].

Le SSJ et la NET sont des réactions cutanées d'hypersensibilité rares, potentiellement mortelles, habituellement d'origine médicamenteuse et moins souvent d'origine infectieuse.

Les deux syndromes sont caractérisés par des macules irrégulières s'étendant rapidement (lésions en cocarde), des lésions muqueuses au moins bifocales et des lésions épidermiques.

Il existe un continuum entre le syndrome de Stevens- Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell-NET qui ne sont actuellement distingués que par la surface d'épiderme nécrosé, facteur majeur de gravité [40].

- Dans le SSJ elle est < 10 %,
- Dans la NET, elle est > 30 %.
- Un syndrome chevauchant se caractérise par une atteinte cutanée de 10 à 30%.

Le taux de mortalité est plus élevé pour la NET (30 %) que pour le SSJ (1-5%) [68].

Chez l'enfant le pronostic est bien meilleur avec un taux de mortalité inférieur à celui rapportées chez l'adulte [69].

1. Clinique: [70] [71].

Le SSJ-NET d'origine médicamenteuse survient habituellement 1 à 3 semaines après le début du traitement.

Il se manifeste par un prodrome non spécifique de fièvre et des symptômes pseudo-grippaux 1 à 3 jours avant l'apparition des lésions muco-cutanées.

➤ L'atteinte cutanée :

Une éruption maculeuse ou morbilliforme apparaît tout d'abord sur le crâne, le cou et le thorax, qui s'étend ensuite aux extrémités.

On observe également des macules mal définies avec un centre purpurique plus sombre (lésions en cocarde atypiques).

Les lésions sont souvent douloureuses au palper et peuvent être accompagnées d'un signe positif de Nikolsky.

Les lésions s'étendent rapidement et continuent de progresser pendant 4 à 5 jours. Elles sont souvent confluentes (davantage dans la NET que dans le SSJ). De grandes bulles flasques se forment, se rompent et deviennent nécrotiques. Des lambeaux d'épiderme se décollent facilement à la moindre pression.

L'épiderme est à nu sur le visage et aux points de pression, laissant des érosions rouges et suintantes. L'aspect est celui de linge mouillé.

➤ Atteinte muqueuse :

L'atteinte des muqueuses peut survenir avant ou simultanément à l'éruption.

La muqueuse buccale est le plus souvent affectée, suivie par la conjonctive et la muqueuse ano-génitale. Cependant, les voies gastro-intestinales et respiratoires peuvent également être touchées.

Les signes annonciateurs sont la douleur et la sensation de brûlure ainsi qu'un œdème et un érythème. Ces signes sont suivis de bulles qui se rompent et forment des érosions hémorragiques couvertes d'une pseudomembrane gris-blanc. La douleur cause dysphagie et sialorrhée.

Les lésions conjonctivales peuvent se compliquer de chémosis, conjonctivite purulente, photophobie, formation de pseudomembranes, ulcères cornéens et uvéite antérieure.

Les lésions génito-urinaires peuvent entraîner une infection, une rétention urinaire ou un phimosis.

➤ Atteinte extra dermatologique :

L'extension viscérale est plus fréquente dans la NET, qui affecte souvent les voies respiratoires et gastro-intestinales.

- Les symptômes pulmonaires sont la respiration laborieuse, la toux persistante, l'obstruction bronchique, la pneumonie, le pneumothorax et le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA).
- Les complications gastro-intestinales sont la diarrhée, la douleur abdominale, l'hémorragie, la perforation et l'hépatite.
- Dans les cas mortels, les sujets souffrent souvent de myocardite et d'infarctus.
- L'insuffisance rénale est rare, excepté lorsque le SSJ-NET est compliqué par la septicémie.
- La septicémie est une cause fréquente de mortalité et peut survenir précocement ou tardivement durant l'évolution de la maladie.

➤ Evolution : Lorsque le processus commence, le SSJ-NET évolue en 4 à 5 jours et une proportion variable du revêtement cutané est atteinte. Le patient entre ensuite dans une phase de plateau qui peut durer jusqu'à 2 semaines .C'est durant cette phase que le risque de complications systémiques telles que la septicémie est le plus élevé. La régression commence lorsque l'érythème pâlit, la douleur cutanée diminue et l'épiderme décollé prend un aspect parcheminé. La ré-épidermisation se produit généralement sur une période de 6 semaines.



Figure 22: Syndrome de Stevens-Johnson à la carbamazépine [19].



Figure 23 : Syndrome de Stevens Johnson : Aspect de lésions en pseudococardes [41].



Figure 24: Le syndrome de Lyell : Décollement cutané. [43]



Figure 25 : nécrolyse épidermique toxique [37].

2. Examens complémentaires:

- Examens biologiques : leucopénie, élévation de multiples enzymes, parfois des troubles hydroélectrolytiques résultant des déperditions cutanées [38].
- La biopsie cutanée : épiderme nécrosé sur toute son épaisseur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire). L'IFD est négative [38].

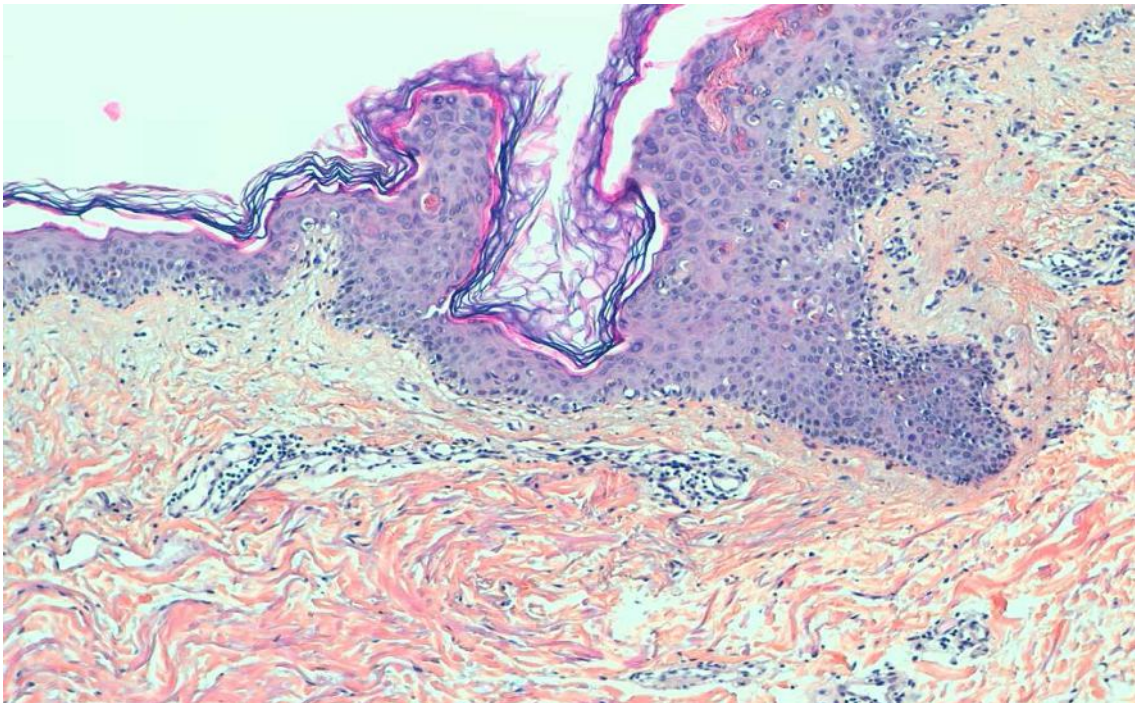


Figure 26 :Syndrome de Stevens-Johnson. Nécrose kératinocytaires superficielles. Infiltrat inflammatoire du derme superficiel périvasculaire. [49].

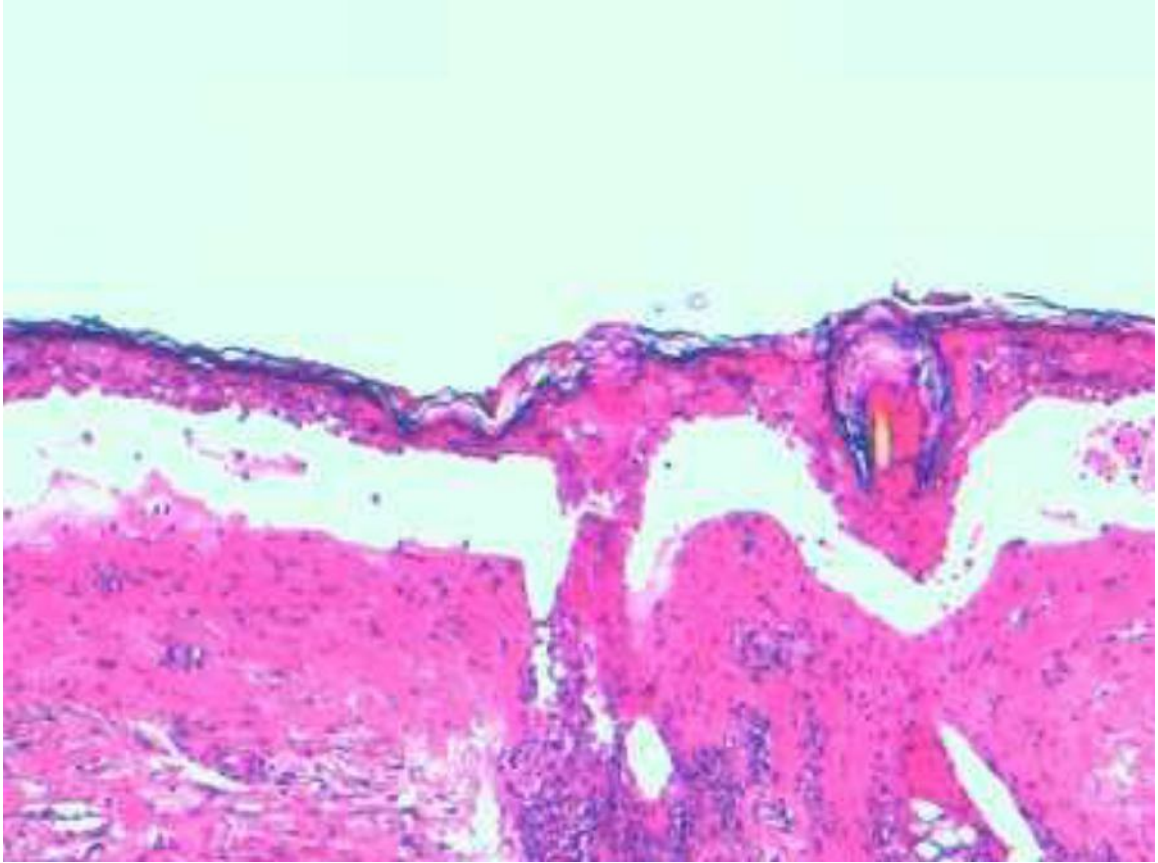


Figure 27 :Syndrome de Lyell. Décollement complet de l'épiderme [49].

3. Diagnostic différentiel :

- *Le syndrome de Stevens-Johnson doit être distingué* de l'érythème polymorphe majeur. 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) en « réaction » à 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.

- *La nécrolyse épidermique toxique doit être distinguée*
 - 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) [38].

4. Médicaments responsables :

Les médicaments les plus incriminés sont des antibiotiques (sulfamides, pénicillines, céphalosporines, et macrolides), suivis par les antiépileptiques (phénobarbital, acide valproïque, la lamotrigine, carbamazépine), les benzodiazépines, les AINS (salicylates, l'acétaminophène, et autres), et plus rarement des corticostéroïdes, des antihistaminiques H1, des agents mucolytiques, des vitamines ou même vaccins [72] [73].

H. Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Cette entité a été nommée et décrite pour la première fois par Beylot *et al.* En 1980. [74].

C'est une réaction cutanée grave rarement décrite chez les enfants [43].

1. Clinique: [70] [75]

La pustulose exanthématique aiguë généralisée survient dans les quatre premiers jours (à dix jours) suivant la prise médicamenteuse. Chez les sujets déjà sensibilisés, le délai peut être très court.

Dans un contexte fébrile, apparaissent d'abord des placards érythémateux, scarlatiniformes. Les plis et le tronc (axillaires, inguinaux) sont volontiers touchés initialement.

Sur ces placards se développent rapidement des pustules superficielles de petite taille, laiteuses, non folliculaires, de moins de 5 mm de diamètre.

Une atteinte buccale ou génitale est possible.

La fièvre est parfois élevée avec frissons.

La régression spontanée est rapide, les pustules disparaissent en quelques jours avec une desquamation diffuse.



Figure 28 : Pustulose exanthématique aiguë généralisée [43]

2. Examens complémentaires: [74] [75]

- **biologie** : Sur le plan biologique, on observe le plus souvent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN).
- **Biopsie cutanée** : elle objective des pustules intra épidermiques et/ou sous-cornées infiltrées de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles avec parfois une nécrose focale des kératinocytes, un œdème du derme papillaire et de façon inconstante une vasculite et/ou un infiltrat périvasculaire comportant des éosinophiles.

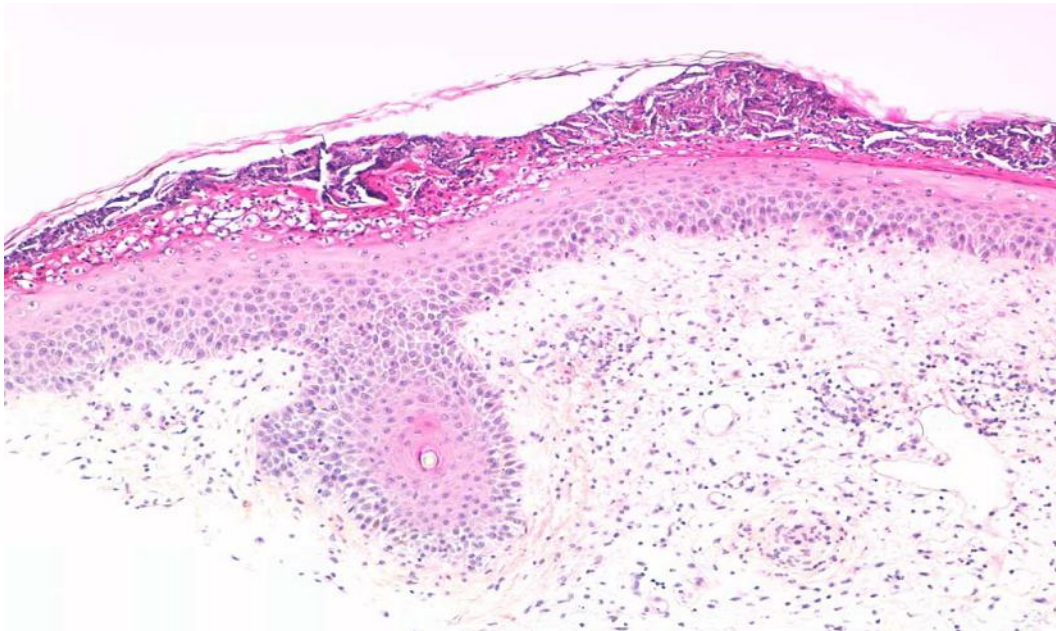


Figure 29: PEAG

Épiderme : pustules sous-cornées, spongiose et exocytose.

Derme superficiel : infiltrat inflammatoire périvasculaire et intersticiel, polymorphe constitué de PNE, PNN et lymphocytes [49].

3. Diagnostic différentiel : [74]

- **Le psoriasis pustuleux généralisé:**

L'aspect clinique est en effet très voisin avec toutefois quelques nuances:

- Le début est souvent, moins brutal.
- La fièvre moins élevée.
- La durée d'évolution est prolongée au-delà de 3 semaines.
- Le patient a des antécédents de psoriasis (mais un psoriasique peut également être atteint d'une PEAG ...).

L'aspect histologique est très voisin de celui observé dans une PEAG, mais il peut coexister des signes histologiques de psoriasis avec une hyperacanthose, et l'œdème dermique y est plus rare.

- **Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse:**

La principale différence avec la PEAG est l'absence ou le peu de caractère pustuleux de l'éruption.

- **Le syndrome de Lyell (NET):**

Les 2 maladies débutent de façon assez similaire par un érythème fébrile, mais l'évolution critique est différente.

- **Une septicémie:**

Le début brutal, avec un exanthème fébrile, rapidement pustuleux.

I hyperleucocytose à PNN.

L'élévation souvent considérable de la CRP, peut à tort orienter vers une infection septicémique.

4. Les médicaments responsables :

Les pénicillines, céfixime, la clindamycine, vancomycine et les macrolides sont Médicaments les plus fréquemment en cause [76].

I. Vascularites médicamenteuses :

Du fait de sa rareté, l'origine médicamenteuse d'un purpura vasculaire reste un diagnostic d'élimination [77].

1. Clinique : [78]

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

Des signes systémiques, en particulier fièvre, arthralgies, douleurs abdominales ou une neuropathie périphérique peuvent les accompagner.

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

Le délai entre l'introduction du médicament et les symptômes est de 7 à 21 jours pour une première prise et de moins de 3 jours pour une réadministration.

2. Histologie :

Histologiquement, on observe une vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux avec ou sans nécrose fibrinoïde [45].

3. Diagnostique différentiel :

Le diagnostic différentiel se pose avec les vascularites d'autres causes : infection, maladie auto-immune, hémopathie ou cancer [25].

4. Médicaments responsables :

Les médicaments fréquemment impliqués dans les vascularites médicamenteuses sont l'allopurinol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la cimétidine, la pénicilline, les sulfamides etc [45].



Figure 30 : Vasculite médicamenteuse [79].

J. Autres :

1. L'acné induite médicamenteuse :

Elle est à suspecter devant une acné survenue en dehors de l'âge habituel de l'adolescence, d'apparition récente et rapide, sans polymorphisme lésionnel (pas de comédon), de topographie inhabituelle, avec une notion de prise médicamenteuse récente et une résistance au traitement classique bien conduit. Chez l'enfant, il peut s'agir de médicaments administrés à la mère pendant la grossesse [80].

La liste des médicaments pouvant entraîner une acné est longue : Hormones (corticoïdes, Adrenocorticotropique Hormone (ACTH), progestatifs, androgènes, stéroïdes anabolisants...), Vitamine B12, phénobarbital, Antituberculeux (isoniazide, rifampicine...), Immunosuppresseurs (ciclosporine, azathioprine...), Psychotropes (certains antidépresseurs tricycliques, diazépam, phénothiazine, sels de lithium...), Tétracyclines, Isotrétinoïne, Sels d'or... [80] [81].



Figure 31 : papules et pustules acnéiformes induites par corticothérapie [82]

3. Dermatose immunoglobuline A linéaire :

C'est une dermatose bulleuse auto-immune (DBAI), avec dépôt linéaire IgA le long de la membrane basale [83], [84].

Cliniquement, l'éruption est constituée de plaques papuleuses annulaires et de bulles tendues, l'atteinte muqueuse est rare. Le diagnostic repose sur la biopsie cutanée avec immunofluorescence directe, révélant un décollement de la jonction dermoépidermique avec dépôt linéaire d'IgA. En cas d'origine médicamenteuse, l'immunofluorescence indirecte est rarement positive en IgA.

L'interruption du traitement entraîne la guérison en 14 jours en moyenne, mais la pérennisation après l'arrêt du traitement est possible [85] [86].

Les principaux médicaments en cause sont Vancomycine, Captopril , Furosémide, AINS (diclofénac, naproxène, piroxicam...), Pénicillines, Céphalosporines, Triméthoprime-Sulfaméthoxazole, Lithium, Amiodarone, Produits de contraste iodés, IFN- α 2a [86].

4. Pemphigus médicamenteux :

Cliniquement, on observe des bulles flasques ou des érosions postbulleuses, cutanées ou muqueuses se développant en quelques semaines à quelques mois après la prise médicamenteuse .

Histologiquement, on observe une acantholyse, l'immunofluorescence directe est positive chez 50 % des patients ayant un pemphigus médicamenteux.

Les médicaments en cause sont : médicaments contenant un groupe thiol (pénicillamine, IEC, pyritinol), bêtalactamines, névirapine, oxiam, phénobarbital [45].

5. Le lupus induit médicamenteux :

Le lupus induit médicamenteux est une maladie systémique, apparaissant 1 mois à plusieurs années après le début du traitement [87]. Il comporte des situations variées englobant des tableaux de lupus érythémateux disséminé, forme la plus fréquente, de lupus cutané subaigu et de lupus cutané chronique.

Les lupus induits ont une expression clinique moins sévère. Ils se traduisent par des arthralgies, des myalgies pouvant constituer les seuls signes d'appel clinique de la maladie, une fièvre et un épanchement pleural ou péricardique. Les autres symptômes de lupus sont généralement absents. L'atteinte cutanée est moins fréquente. Certaines manifestations sont plus volontiers observées au cours de lupus induit, comme un purpura, un érythème nodosum, des papules érythémateuses, alors que d'autres lésions cutanées à type de rash malaire, lésions discoïdes, photosensibilité sont souvent absentes. Les atteintes viscérales graves, rénales et/ou neurologiques sont habituellement absentes [88].

La présence d'anticorps antinucléaires est quasi constante au cours des lupus induits. Il s'agit habituellement d'anticorps anti-histone, éventuellement associés à des anticorps anti-ADN dénaturés, mais généralement sans anti-ADN natif et sans anticorps anti-antigènes nucléaires solubles [89].

Pour admettre le diagnostic de lupus induit, des critères ont été définis :

1. L'absence de signes cliniques et biologiques de lupus avant la prise du médicament suspect ;

2. La disparition des signes cliniques et des anomalies biologiques d'auto-immunité en quelques jours à semaines et guérison un an après l'arrêt du médicament suspect ;
3. Et/ou la rechute lors de la réadministration du médicament [88] [90].

Les médicaments fréquemment rapportés sont la procaïnamide, la D-pénicillamine, la minocycline, les AINS, la terbinafine, la griséofulvine, l'isoniazide, les inhibiteurs calciques [45].

6. Nécrose cutanée aux anticoagulants :

Les nécroses cutanées aux anticoagulants type warfarine sont rares et mortelles. Elles surviennent 3 à 5 jours après la prise du médicament.

Cliniquement, on observe des plaques érythémateuses purpuriques douloureuses avec bulles hémorragiques et nécrose cutanée, liée à des thromboses des vaisseaux cutanés et sous-cutanés. Les lésions siègent souvent sur les seins, les fesses ou le haut des cuisses.

Le traitement repose sur l'interruption du traitement, l'administration de vitamine K, des concentrés d'anticorps antiprotéine C.

Dans le cas d'une nécrose liée à l'héparine, cette dernière est consécutive à des thrombi liés aux agrégations plaquettaires [45].

7. Pseudolymphomes :

Les pseudolymphomes médicamenteux sont d'installation progressive quelques mois, voire années après l'introduction du médicament.

Cliniquement, il peut s'agir de plaques érythémateuses ou violines uniques ou multiples, parfois de nodules.

Histologiquement, il existe un infiltrat polymorphe en bande constitué de lymphocytes B et T, d'éosinophiles et d'histiocytes.

L'analyse de la clonalité dans la peau est polyclonale.

Les lésions régressent en quelques mois à l'arrêt du médicament.

Les médicaments inducteurs de pseudolymphomes sont le phénobarbital, la carbamazépine, la chlopromazine, la prométhazine, les agonistes de l'angiotensine II, etc. [45].

8. Eczémas

Rarement déclenchés par voie générale, ils peuvent faire suite à une sensibilisation par voie locale (sulfamides). Il est possible que certaines éruptions eczématiformes des sujets âgés aient une étiologie médicamenteuse. [91].

9. Toxidermies limitées aux ongles

- Pigmentations dues aux anti-mitotiques ou à l'AZT.
- Photo-onycholyses dues aux tétracyclines. [91].

10. Alopécies médicamenteuses

Antimitotiques : il s'agit de l'effet « normal » d'antimitotiques sur le bulbe pileux ; l'alopécie est constante avec de nombreuses chimiothérapies, mais transitoire.

Par contre, de façon rare et imprévisible, il existe des alopécies secondaires aux anticoagulants, aux rétinoïdes. Elles sont réversibles à l'arrêt du médicament. Parfois les progestatifs androgéniques induisent une alopécie androgénique. [91].



Diagnostic



VI. DIAGNOSTIC:

A.L'interrogatoire :

La première étape du diagnostic est l'interrogatoire. Il doit être minutieux et doit s'attacher à la description précise de la symptomatologie et de la chronologie des symptômes.

Il doit également rechercher :

- La notion de traitements antérieurs bien tolérés par le médicament accusé ou des médicaments de la même famille, à la recherche d'une sensibilisation antérieure.
- La notion de traitements bien tolérés, depuis la réaction (présumée) allergique, par d'autres médicaments de la même famille, ce qui permet d'éliminer le risque de réactivité croisée et, parfois, d'infirmier le diagnostic d'allergie (présumée) aux médicaments et substances biologiques.
- Les antécédents personnels et familiaux d'atopie et/ou d'allergie médicamenteuse présumée ou prouvée. [92].

L'ensemble de ces notions est indiqué dans le tableau ci-contre.

Tableau 2 Données de l'anamnèse chez les enfants rapportant des réactions présumées allergiques aux médicaments et substances biologiques [92] [93].

<p>1. Nature et localisation (initiale et, éventuellement, secondaire) des symptômes</p> <p>Signes cutanés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prurit isolé - urticaire et/ou angio-oedème - érythème polymorphe (bulleux ou non), érythrodermie, décollements cutanés spontanés ou au frottement - rash : maculopapuleux, morbilliforme, etc. <p>Autres symptômes : – malaise, hypotension/choc</p> <ul style="list-style-type: none"> - gêne respiratoire (laryngée ou bronchique), dysphonie, dysphagie - poussée fébrile - arthralgies inflammatoires, etc.
<p>2. Chronologie après le début du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> - immédiate (< 1-2 heures) - accélérée (< 48 heures) - retardée (> 48 heures : combien de jours ?)
<p>3. Chronologie après la dernière prise (minutes ou heures ?)</p>
<p>4. Durée de la réaction après l'arrêt du médicament</p>
<p>5. Notion éventuelle de majoration des symptômes</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'un traitement à un autre - lors des prises suivantes, au cours d'un même traitement
<p>6. Autres antécédents personnels médicamenteux</p> <ul style="list-style-type: none"> - traitements antérieurs bien tolérés par le même ou d'autres médicaments de la même famille - traitements postérieurs bien tolérés par d'autres médicaments de la même famille (lesquels ?) - réactions à d'autres médicaments ou substances biologiques, en précisant leur type, leur chronologie et les substances en cause
<p>7. Divers</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédents personnels : atopie, divers - antécédents familiaux : réactions aux médicaments ou substances biologiques, divers (atopie, etc.)

L'interrogatoire recherche également tout signe de gravité (Tableau 4) 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. [94].

Tableau 3 : Signes de gravité à rechercher rapidement devant toute allergie médicamenteuse[94].

<i>Signes d'alerte</i>	<i>Rechercher</i>	<i>Diagnostic en urgence</i>
Prurit palmoplantaire Chute tensionnelle	Autres signes d'anaphylaxie (urticaire/angioedème)	Choc anaphylactique
Dysphonie Hypersialorrhée		OEdème laryngé
Décollement cutané, bulles, signe de Nikolski Éruption douloureuse Érosions muqueuses	Bilan hydro-électrolytique NFS, TGO - TGP Complications systémiques	Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson
Fièvre > 40 °C EMP très étendu* Infiltration du visage Polyadénopathies	NFS (éosinophiles) TGO - TGP Créatininémie, protéinurie	DRESS
Purpura infiltré) Nécrose cutanée	NFS (plaquettes Complément Créatininémie, protéinurie	Vascularite
* Exanthème maculo-papuleux étendu à plus de 60 % de la surface corporelle		

B. Les critères d'imputabilité médicamenteuse

L'établissement du lien de causalité entre une manifestation clinique et un médicament est désigné sous le terme d'imputabilité. Cette démarche ne peut pas se fonder sur la seule analyse sémiologique des lésions cutanées du fait qu'il n'existe aucun tableau clinique spécifique d'une cause médicamenteuse [25].

La relation causale entre la prise du ou des médicaments et la survenue de l'évènement indésirable est évaluée selon la méthode officielle française d'imputabilité [95].

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.

1. L'imputabilité extrinsèque : notoriété

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) [96].

2. L'imputabilité intrinsèque

Le calcul de l'imputabilité intrinsèque est un peu plus difficile. Il repose sur la réponse à 3 questions pour la détermination de l'imputabilité chronologique et à 4 questions pour déterminer l'imputabilité sémiologique [96].

3. L'imputabilité chronologique

Elle concerne l'administration, l'arrêt et la réadministration du médicament. Les résultats de la combinaison de ces 3 critères "chronologiques" constituent une imputabilité chronologique ou score chronologique.

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 réadministration du médicament est-elle positive, négative, non faite ou non évaluable ?

Les réponses à ces 3 questions permettent de calculer un score chronologique côté de 0 à 3 en utilisant le tableau 5 avec 4 résultats possibles :

* C3 : chronologie vraisemblable ; * C2 : chronologie plausible ;

* C1 : chronologie douteuse ; * C0 : chronologie incompatible [95], [96].

Les algorithmes d'imputabilité considèrent qu'une amélioration après arrêt du médicament ou une aggravation après sa poursuite sont des arguments en faveur de la relation de causalité.

La reproduction de la toxidermie après réintroduction volontaire n'est pas réalisée, pour des raisons éthiques. Cependant, une récurrence après réintroduction accidentelle, ou plus souvent, un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure à la même valeur, rendant l'imputabilité très vraisemblable [95], [96].

Le calcul du score chronologique se fait en utilisant le tableau 5.

Tableau 4 : Calcul du score chronologique [96].

Délai entre la prise de médicament et la survenue de la toxidermie	très suggestif			Compatible			Incompatible
	+	0	-	+	0	-	
Réintroduction*	+	0	-	+	0	-	
Evolution après arrêt du médicament :							
— suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
— non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
— non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

4. L'imputabilité sémiologique

Elle concerne la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisant éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques.

En pratique, il y a très peu de cas où il existe un examen complémentaire fiable.

Les 4 questions sémiologiques sont :

1. La sémiologie proprement dite est-elle évocatrice du rôle du médicament ?
2. Existe-t-il un facteur très favorisant et bien validé ?
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 avec 3 résultats possibles :

- * S3 : sémiologie vraisemblable ;
- * S2 : sémiologie plausible ;
- * S1 : sémiologie douteuse [95], [96].

Le calcul du score sémiologique se fait en utilisant le tableau 6.

Tableau 5 : Calcul du score sémiologique [96].

Sémiologie évocatrice	oui			Non		
	+	0	-	+	0	-
Examen complémentaire spécifique : positif (+), négatif (-) ; non disponible (0)						
Pas d'autres causes identifiées	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Autres causes identifiées ou non cherchées	S3	S2	S1	S1	S1	S1

Enfin, le calcul de l'imputabilité intrinsèque s'obtient par la combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) grâce au tableau 7 .

Cinq scores sont alors possibles allant de I0 à I4 :

- I4: très vraisemblable (C3S3);
- I3: vraisemblable (C3S2, C3S1, C2S3); * I2: plausible (C2S2, C1S3) ;
- I1: douteuse (C1S1, C1S2, C2S1); * I0: paraissant exclu (C0S1, C0S2, C0S3) [95].

Tableau 6 : Calcul de l'imputabilité intrinsèque par combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) [96].

	S 1	S 2	S 3
C 0	I 0	I 0	I 0
C 1	I 1	I 1	I 2
C 2	I 2	I 2	I 3
C 3	I 3	I 3	I 4

C. Les tests cutanés (TC) :

Les tests cutanés sont largement utilisés dans l'exploration des toxidermies médicamenteuses

Les TC sont réalisés entre 6 semaines et 6 mois après la fin de l'éruption [97]. Ils peuvent être effectués sur le bras, l'avant-bras ou le dos, avec une distance minimale de 2-3 cm entre 2 tests. La face antérieure de l'avant-bras est la plus couramment utilisée. La zone cutanée doit être désinfectée (avec de l'alcool par exemple) avant de commencer les tests [98].

Trois types de tests cutanés sont principalement pratiqués :

- les prick-tests
- les intradermoréactions
- les patch-tests ou tests épicutanés

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

Tableau 7 : indications cliniques des tests cutanés dans le diagnostic des toxidermies médicamenteuses [99].

Patch tests en 1° intention et/ou intradermoréaction à lecture tardive	Prick tests ou intradermoréaction A lecture immédiate
Exanthème pustuleux aigu généralisé - Erythème polymorphe - Exanthème médicamenteux - Eruption pigmentée fixe - Réaction photoallergique - Purpura/vasculite leucocytoclasique - Stevens-Johnson- Lyell	Anaphylaxie Urticaire/angioedème

1. Les prick-tests :

Ils sont réalisés sur les faces antérieures des avant-bras ou sur le dos.

Ils consistent en une effraction épidermique réalisée à l'aide d'une pointe plastique ou métallique à travers une goutte d'extrait allergénique déposée sur la peau. La « piqure » doit être faite sans pression excessive pour ne pas induire de saignement.

La lecture des prick-tests se fait après 15 minutes et consiste en la mesure en millimètres de la papule éventuellement présente.

Les notions de « positivité » et de « négativité » sont retenues par comparaison à des témoins réalisés en même temps. Le témoin négatif (soluté de glycérosalin) évalue l'absence de dermographisme responsable de faux-positifs.

Les témoins positifs utilisés sont au nombre de deux et diffèrent légèrement dans ce qu'ils témoignent. Le phosphate de codéine à 9 % teste à la fois la réactivité cutanée mais aussi la dégranulation mastocytaire du fait des propriétés d'histaminolibération directes de la codéine. Le chlorhydrate d'histamine à

10 mg/ml teste-lui uniquement la réactivité cutanée.

La mesure en millimètres permet d'être le plus objectif possible et d'être pérenne dans le temps. Elle comprend également les mesures des témoins et c'est la comparaison des différents tests avec les témoins qui permet de les considérer comme positifs ou négatifs.

Un prick-test est négatif s'il ne remplit pas les critères de positivité et qu'il est donc comparable au témoin négatif alors que les témoins positifs se sont positivés. Pour certains auteurs, un test est positif si son diamètre est supérieur à 3 mm et que le témoin négatif est bien négatif.

Une autre méthode de lecture est semi-quantitative et compare le diamètre de la papule avec l'allergène avec celui du témoin positif. Le prick-test est alors considéré comme négatif s'il est inférieur à la moitié du diamètre du témoin positif. Il est positif s'il est supérieur au diamètre du témoin positif. Entre les deux, il est interprété comme faiblement positif. Cette seconde méthode à l'inconvénient d'être un peu moins objective.

Mesurer et noter dans un dossier les tailles en millimètres des différents tests apportent plus d'information sur la réaction déclenchée et permet l'analyse et la compréhension des résultats par un autre observateur même des années plus tard.

L'interprétation des résultats ne s'arrête cependant pas là. Comme pour tous les autres tests allergologiques, il faut également évaluer leur pertinence qu'ils soient positifs ou négatifs. En cas de positivité, retrouve-t-on un lien de cause à effet entre exposition à l'allergène et survenue des lésions et inversement la disparition de ses dernières en l'absence d'exposition. En cas de négativité, il faudra également vérifier qu'elle est pertinente et que l'exposition à l'allergène n'entraîne pas de symptôme. Leur sensibilité n'est effectivement pas de 100 %.

Plusieurs circonstances peuvent négativer ces tests. La prise d'antihistaminique doit être arrêtée quatre à sept jours avant leur réalisation. Les psychotropes peuvent également diminuer la réactivité cutanée, ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les bêtamimétiques et les dermocorticoïdes.

Certaines pathologies générales peuvent également altérer la réactivité cutanée, telle le diabète ou l'insuffisance rénale. Inversement, un dermographisme est une contre-indication à la pratique des tests car il les rend ininterprétables.

L'âge n'est pas une contre-indication à la réalisation des prick-tests, y compris chez le nourrisson.

Les effets secondaires sont rares avec parfois une dépigmentation résiduelle. Le principal risque est la survenue d'une diffusion locorégionale, voire générale, de la réaction cutanée, exceptionnelle mais toujours possible, surtout en cas de test avec des produits natifs chez des sujets très sensibilisés [100].



Figure 32 : Prick test positif [100]

2. L'intradermoréaction IDR :

Elle réalise la pénétration certaine et immédiate d'une quantité significative de la molécule explorée mise directement au niveau du derme. Cette quantité est modulable pas tant par le volume injecté, mais en variant la concentration en allergène du liquide injecté. Par ces caractéristiques, ce test est particulièrement adapté à la révélation clinique des différents mécanismes d'hypersensibilité tant immédiats, que semi-retardés et retardés [100].

Les tests sont faits le plus souvent sur les faces externes des bras, mais parfois aussi le dos en injectant en IDR un volume de 0,04 ml, ce qui provoque une papule immédiate d'environ 5 mm. Habituellement, des dilutions sont réalisées en débutant de façon plus ou moins basse en fonction, des risques encourus et en respectant des concentrations maximales pour éviter les faux-positifs lorsque l'on teste des médicaments.

Le soluté utilisé n'est pas l'eau stérile responsable de faux-positifs, mais le sérum physiologique stérile phénolé (0,9 % de NaCl, 0,5 % de phénol). Si possible un témoin négatif est réalisé avec le solvant. Des témoins positifs seraient également nécessaires, parfois la littérature permet de s'en passer en respectant les dilutions recommandées.

Les lectures sont effectuées de façon répétée à 30 minutes, six heures et 24 heures et de façon également, très retardée avec des durées allant selon les équipes de 72, 96 heures à une semaine.

En lecture immédiate est retenue comme positive une papule urticarienne supérieure ou égale à 10 mm, mais il est important de spécifier à la fois le diamètre de la papule injectée et le diamètre de la papule lue. Les IDR sont faites de façon séquentielle en montant d'une dilution à chaque palier de 30 minutes si la ou les IDR précédentes sont demeurées négatives [100].

Cependant, derrière cette réputation d'assez bonne sensibilité par rapport au prick test ou au patch-test, apparaît un risque accru de faux positifs, en particulier en lecture immédiate et aussi un risque accentué de réactions systémiques. Ceci explique qu'en cas d'exploration d'un accident sévère les IDR ne soient pas réalisées en première intention mais dans un second temps et à des dilutions progressivement décroissantes. Elles sont habituellement contre-indiquées en cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Lyell ou même de tableau de vascularite.

Une autre limite à la réalisation des IDR est l'obtention de solutions prêtes à être injectées. Pour des médicaments présentant une forme injectable, cela pose peu de problèmes à condition de pouvoir réaliser les dilutions dans des conditions d'hygiène adéquates permettant d'avoir un produit final stérile. Lorsque le produit initial est une poudre non stérile, certains utilisent des filtres antimicrobiens pour réaliser ces tests cutanés [101].



Figure 33 : IDR positives à 24 heures dans un exanthème maculopapuleux dû à la tétracycline [102]

3. Les patch-tests ou épidermotests :

Les patch-tests médicamenteux (PTM) comme les prick-tests et les tests intradermiques (IDR) peuvent être utiles pour déterminer le médicament responsable dans le développement d'une toxidermie. Les patch-tests peuvent être intéressants dans l'exploration de toxidermies supposées avoir un mécanisme d'hypersensibilité cellulaire retardée [103].

Le produit appliqué pénètre lentement à travers la peau et traverse progressivement les différentes couches épidermiques et le derme. Là, il y est pris en charge par le système immunitaire. L'exposition prolongée provoquée par l'occlusion de l'épidermotest permet une excellente expression clinique de l'hypersensibilité retardée cellulaire de type IV selon Gell et Coombs [101].

Les patch-tests sont appliqués sur le dos sur les zones paravertébrales, mais il existe un cas particulier : l'érythème pigmenté fixe. Dans ce cas, il est recommandé de placer les épidermotests sur les sites mêmes de cette toxidermie localisée.

D'une manière générale, les médicaments incriminés sont réduits en poudre et dilués à 30 % de leur poids dans l'eau d'une part, et dispersés à 30 % de leur poids dans la vaseline d'autre part.

Si l'on dispose de la molécule elle-même, les concentrations recommandées sont de 10 %, dans la vaseline, dans l'eau, voire aussi dans l'alcool.

Si le tableau clinique présenté a été un DRESS, un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, il est recommandé de débiter à des concentrations plus faibles, 0,1 % puis 1 % puis 10 %.

On procède également ainsi pour l'aciclovir, la carbamazépine et la pseudo-éphédrine pour éviter dans tous ces cas de réactiver une toxidermie [101] ; [103].

Parfois, il est également utile de tester les différents constituants : colorants, conservateurs... [101].

Les patch-tests sont lus 30 minutes après leur pose pour éviter les artefacts dus à l'occlusion et revus à 48 puis à 72 ou 96 heures, voire à 7 jours en cas de négativité de ces tests et pour les corticoïdes [105], [104].

La cotation de lecture suit les règles de l'ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) :

- (-) : réaction négative ;
- (+ ?) : érythème discret : réaction douteuse ;
- (+) : érythème infiltration discrète et papules éventuelles : faible réaction ;
- (++) : érythème, infiltration, papules et vésicules : réaction importante ;
- (+++) : érythème intense, infiltration, vésicules coalescentes, parfois bulle : réaction très importante ;
- (Ir) : aspect irritatif. [101], [105].

Pour explorer les photosensibilités médicamenteuses, les patch-tests et surtout les photo PTM avec une irradiation à 5 J/cm² en UVA sont nécessaires [103].

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

- Des tests réalisés avec un médicament qui ne pénètre pas l'épiderme ;
- Une concentration choisie trop faible pour induire une réaction positive. Pour éviter ce type de problème les médicaments sont testés purs et dilués faiblement à 30 % ;
- L'excipient choisi pour faire la dilution peut ne pas faciliter, voire empêcher la pénétration cutanée. Il paraît donc nécessaire d'envisager, lorsqu'un patch-test paraît faussement négatif, de refaire des tests avec le médicament dilué dans différents excipients ;
- La molécule responsable de la toxidermie peut ne pas être le médicament sous sa forme native mais un de ses métabolites ;
- Les lectures tardives adéquates n'ont pas été réalisées à 96 heures, voire à une semaine [106], [107].

Les effets secondaires sont en général limités, surtout avec une bonne technique de tests [108].



Figure 34 : Tests épicutanés positifs dans un exanthème maculo-papuleux dû au Tétrazépam [102]

D. Les tests in vitro

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

➤ Le dosage des IgE spécifiques : La détection d'IgE anti-médicament ne suffit pas à elle seule à porter le diagnostic d'allergie médicamenteuse. Mais elle permet, dans un contexte clinique évocateur (symptômes typiques et chronologie rapide), de préciser que le mécanisme de la réaction est dépendant des IgE (surtout si des tests cutanés au médicament sont également positifs) et 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 allergisants (pénicillines, curares, chymopapaïne, thiopenthal, formol, insuline, protamine, toxine tétanique) [94], [109].

➤ Le test d'activation des basophiles : consiste en l'analyse et la quantification par cytométrie de flux, des modifications dans l'expression des marqueurs d'activation des basophiles sanguins en présence d'un allergène donné. Les marqueurs d'activation habituellement recherchés sont le CD63 et le CD203C [110]. La contribution de la cytométrie de flux au diagnostic d'une hypersensibilité allergique médicamenteuse semble prometteuse, notamment pour les médicaments comme les curares. En revanche, même si la spécificité de la cytométrie de flux est bonne, sa sensibilité reste faible pour d'autres médicaments, tels les BL et les AINS.

➤ Les tests d'histaminolibération sur sang total : ils sont bien corrélés avec les TC et les IgE spécifiques pour l'hypersensibilité allergique aux curares, mais la sensibilité de ces tests, et, parfois, leur spécificité, sont faibles pour la majorité des autres médicaments [94].

➤ Les tests de libération des sulfidoleucotriènes : proposés à la fois dans l'hypersensibilité allergique dépendante des IgE et dans l'hypersensibilité non allergique liée à une libération non spécifique de ces médiateurs (comme avec l'AAS par exemple). Ils ne permettent pas encore un diagnostic suffisamment fiable [94].

➤ Les tests de dégranulation des basophiles : ne sont pas fiables, compte tenu du faible nombre de basophiles circulants.

➤ 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 [109].

➤ Les test de transformation lymphocytaire : c'est le test le plus souvent utilisé pour la détection d'une sensibilisation aux médicaments. Le principe de ce test réside dans la mesure de la prolifération des lymphocytes induite par exposition in vitro avec le médicament. La sensibilité de ce test est d'environ 60 à 70 % mais reste très dépendante de l'antigène et donc du médicament testé. La spécificité est par ailleurs excellente [111].

➤ L'Elispot IFN gamma (Enzyme-linked immunospot assay interferon gamma):

L'IFN- γ est une cytokine de type I dont l'expression est limitée aux LT activés. Cette cytokine semble jouer un rôle important dans la physiopathologie des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments.

L'Elispot IFN- γ permet la détection et la quantification des lymphocytes T spécifiques de médicament dans le sang périphérique des patients présentant ce type d'hypersensibilité, même plusieurs années après l'accident médicamenteux et sans aucun danger pour eux. Cette méthode encore au stade du développement a donné de bons résultats avec les pénicillines et s'avère prometteuse [110], [112], [113].

E. Tests de provocation/réintroduction (TP) :

Le principe du TP consiste en l'administration contrôlée du médicament dans le but d'établir ou a contrario d'exclure l'imputabilité du médicament dans la réaction d'hypersensibilité explorée. L'administration progressive du médicament permettra dans la majorité des cas de reproduire la réaction initiale à un moindre degré [114].

Chez l'enfant comme chez l'adulte les TP médicamenteux sont justifiés chez les patients pour lesquels :

- Les TC et/ou les tests in vitro sont négatifs malgré une histoire clinique (plus ou moins) évocatrice. Chez ces patients, les TP seront donc effectués en seconde intention ;
- Les TC et/ou les tests in vitro sont non ou peu fiables, soit parce que leur sensibilité et/ou leur spécificité sont faibles (macrolides,

sulfamides, quinolones, héparines, etc.), soit parce que les réactions induites par ces médicaments relèvent le plus souvent d'une HS non allergique (exemple-type des antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]). Chez ces patients, les TP seront donc effectués en première intention ;

- L'histoire clinique est non ou peu évocatrice d'une HS médicamenteuse et/ou lorsqu'il existe un diagnostic différentiel hautement probable (éruption plus ou moins bien étiquetée, évocatrice d'une éruption virale, chez un enfant traité par des antibiotiques et/ou des antipyrétiques, par exemple). Chez ces patients, les TP pourraient être effectués en première intention, les TC et/ou les tests in vitro n'étant effectués qu'en seconde intention, en cas de récurrence lors des TP [115].

Ces tests doivent être effectués en milieu hospitalier disposant de moyens de réanimation lorsqu'ils sont effectués chez des patients ayant présenté des réactions (potentiellement) graves de chronologie immédiate ou accélérée.

Diverses équipes font aussi effectuer les TP à domicile, sur plusieurs jours consécutifs, chez les patients ayant présenté des réactions peu graves de chronologie retardée [116].

Quelles qu'en soient les modalités, les TP sont contre-indiqués chez les patients ayant présenté des réactions graves (toxidermies potentiellement sévères notamment) et/ou à des médicaments jugés inutiles ou peu utiles, et pour lesquels il existe des traitements alternatifs efficaces. Chez ces patients, les tests de réintroduction doivent être effectués avec des médicaments de la même famille, censés ne présenter aucune réactivité croisée avec les médicaments accusés [92], [115].

F. Attitude pratique :

Les enfants rapportant des réactions plus ou moins évocatrices d'HS médicamenteuse doivent faire l'objet d'un bilan allergologique. Ce bilan est essentiellement basé sur un interrogatoire détaillé, des TC, lorsqu'ils sont réalisables et validés, et, éventuellement, un TP, lorsqu'il est justifié.

La place des examens biologiques est limitée.

En pratique :

- Chez les enfants rapportant des réactions anaphylactiques et/ou de chronologie immédiate, tous les médicaments appartenant à la même famille doivent, au moins temporairement, être contre indiqués, car il existe un risque élevé de réactivité croisée. Un bilan, comportant des TC à lecture immédiate à la substance suspecte et avec d'autres substances de la même classe et de classes différentes (si réalisables et validés) et des TP (si justifiés, lorsque les TC sont négatifs), doit être effectué pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'allergie médicamenteuse et pour déterminer si l'enfant est sensibilisé à une ou plusieurs classes de médicaments de la même famille chimique ou pharmacologique. Idéalement, ce bilan devrait être effectué dans les quatre à six semaines suivant la réaction et, dans tous les cas le plus rapidement possible, car, comme cela a bien été démontré pour les bêtalactamines, les TC et les tests in vitro explorant l'HSI aux médicaments tendent à se négativer rapidement, alors même que les patients conservent leur allergie [92].

-Chez les enfants rapportant des urticaires et/ou angio-œdèmes non immédiats et sans signes de gravité, il est aussi recommandé d'effectuer un bilan allergologique qui, pour certains auteurs, peut se limiter à un TP prolongé, au

domicile de l'enfant, au moins dans un premier temps. Pour l'enfant, le risque d'être réellement atteint d'HS médicamenteuse et, le risque de réactivité croisée étant relativement faibles, il est en principe possible, dans l'attente, de prescrire des médicaments de la même famille mais d'une autre classe que celle qui est suspectée [92].

-Chez les enfants rapportant une pseudomaladie sérique, la valeur diagnostique des TC à lecture non immédiate est discutée. Le consensus international recommande de contre-indiquer définitivement la substance suspecte tout en autorisant les autres substances de la même classe et d'autres classes. Cependant, des études plus ou moins récentes ont montré que la majorité des enfants chez lesquels les TC étaient négatifs toléraient parfaitement les TP effectués à dose thérapeutique pendant plusieurs jours consécutifs, ce qui suggère fortement que, chez de nombreux enfants, la pseudomaladie sérique ne résulte pas d'une réaction d'HS médicamenteuse [92].

-Chez les enfants rapportant un érythème polymorphe ou un syndrome de Stevens-Johnson, il est possible, lorsque le diagnostic d'infection (HSV, mycoplasmes, coxsackies, etc.) a été réfuté ou n'a pas été effectué, d'effectuer des TC à lecture non immédiate. Compte tenu de la faible valeur diagnostique de ces tests, leur négativité n'exclut pas le diagnostic d'HS non immédiate, et le consensus international recommande une contre-indication définitive des médicaments suspects [92].

-Chez les rares enfants rapportant des réactions à type de pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécroépidermolyse toxique et DRESS, les TC à lecture non immédiate peuvent aussi être effectués. Toutefois, comme dans le cas des érythèmes polymorphes et syndrome de Stevens-Johnson, la négativité

de ces tests n'exclut pas le diagnostic d'HS médicamenteuse, et les TP sont formellement contre-indiqués compte tenu du risque élevé de récurrence grave, voire aggravée, et, même dans le doute, il convient de contre-indiquer définitivement les médicaments suspects et de structure proche [92].

-Dans les autres cas, comme les éruptions bénignes non identifiées et les exanthèmes maculopapuleux de chronologie non immédiate, les TC sont probablement inutiles et le diagnostic d'HS médicamenteuse est généralement infirmé sur la tolérance des TP, effectués au domicile pendant plusieurs jours consécutifs et en dehors de tout épisode infectieux, quitte à effectuer secondairement des TC chez les rares enfants récidivant lors du TP [92].



*Prise en charge
thérapeutique*



VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A. Les mesures générales :

1. L'éviction médicamenteuse :

IL est généralement admis que la poursuite du traitement inducteur, comporte un risque d'extension des lésions et d'apparition de formes plus graves. Cependant, l'expérience des toxidermies médicamenteuses survenant chez des patients VIH positifs pour lesquels le traitement responsable est souvent indispensable, a montré que la toxidermie disparaît pratiquement toujours dans des délais peu différents de l'évolution habituelle. Ainsi, l'interruption des médicaments suspects reste une règle empirique non validée scientifiquement.

Chez les patients polymédiqués, le choix du médicament à interrompre n'est pas évident. Une liste de toutes les thérapeutiques prises, y compris l'automédication du patient doit être établie sans éliminer la responsabilité d'un médicament parce qu'il a été supporté antérieurement.

Il existe des médicaments à haut risque de toxidermies médicamenteuses et des médicaments à faible risque.

A imputabilité chronologique identique, il est logique d'interrompre en premier lieu les médicaments à haut risque.

Cependant, il n'est pas raisonnable d'interdire à un patient qui a présenté une toxidermie médicamenteuse bénigne, toute une classe de médicaments qui peuvent lui être indispensables. L'inflation de telles contre-indications place le prescripteur ultérieur dans une situation difficile qui peut l'amener à prendre le risque de traitements alternatifs plus dangereux.

La sévérité de la toxidermie médicamenteuse, la probabilité de récurrence et les risques des traitements de remplacement doivent être pris en compte dans les évictions médicamenteuses.

Il faut également tenir compte des mécanismes suspects. Seule la suspicion d'un mécanisme pharmacologique doit faire éviter toute une classe pharmacologique. Pour les toxidermies médicamenteuses de mécanisme immunoallergique la contre indication doit être limitée au médicament incriminé et aux produits chimiquement apparentés. Après un accident à un sulfamide antibactérien, il n'y a pas lieu de contre indiquer l'utilisation des sulfamides diurétiques et des sulfamides hypoglycémifiants.

En cas d'accident grave, sachant qu'il existe une prédisposition génétique, l'exposition d'autres membres de la famille au même médicament est considérée comme une contre indication au moins relative [117].

2. L'hospitalisation :

En pratique, il est important de détecter les signes cliniques de sévérité et de référer les formes justifiant une hospitalisation ou une prise en charge en milieu spécialisé.

➤ Les critères d'hospitalisation [25]:

✓ *Signes de sévérité d'une toxidermie :*

- Erythrodermie.
- Atteinte cutanée étendue avec fièvre et adénopathie.
- Décollement cutané (signe de Nikolsky).
- Atteinte des muqueuses.

- Altération de l'état général.
- Dyspnée.
- Signes d'atteinte systémique.
- ✓ *Formes cliniques justifiant une hospitalisation :*
 - Angio-oedème avec choc anaphylactique.
 - Purpura médicamenteux.
 - Pustulose exanthématique aiguë généralisée.
 - Syndrome d'hypersensibilité.
 - Syndrome de Stevens- Johnson et syndrome de Lyell.

3. Déclaration :

Tout accident médicamenteux doit être légalement rapporté au centre de pharmacovigilance.

Cela est particulièrement indispensable pour les accidents graves et pour les médicaments d'introduction récente, dont les effets secondaires rares n'ont pas pu être tous inventoriés lors des essais cliniques précédant la mise sur le marché [25].

B. Les moyens thérapeutiques :

1. Les topiques émoullissants

On utilise de la vaseline, des produits à base d'urée ou de glycérine qui contribuent à diminuer le prurit en phase de desquamation. [25]

2. Les antihistaminiques anti-H1 :

L'intérêt des anti-H1 n'est pas prouvé que dans les urticaires médicamenteuses, en dehors de ce contexte, ils ont un effet symptomatique sur le prurit, d'autant plus marqué qu'ils sont sédatifs. [25]

3. Les corticoïdes :

La corticothérapie orale à doses modérées (0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone) est utilisée par beaucoup de dermatologues devant une toxidermie. La preuve de son efficacité n'a jamais été apportée et des toxidermies graves peuvent apparaître chez des patients traités par corticothérapie générale, parfois à très fortes doses, ce qui suggère une efficacité faible ou nulle. [25]

4. La désensibilisation :

Plusieurs protocoles de désensibilisation ont été utilisés en matière d'allergie à la pénicilline ou aux sulfamides anti-bactériens.

Ces protocoles reposent sur l'administration initiale, per os ou par voie intraveineuse à dose minimale, doublées à intervalles relativement rapprochés (15 à 20 min) pour aboutir à une dose thérapeutique en quelques heures.

Ces désensibilisations exposent à des réactions urticariennes ou anaphylactiques pendant leur réalisation et ne doivent être réalisées qu'en milieu hospitalier spécialisé.

Leur intérêt est indiscutable en cas d'allergie à la pénicilline où la situation est bien codifiée.

Au cours du sida, des désensibilisations aux sulfamides antibactériens ont été effectuées du fait de l'absence de solution de remplacement, à doses progressives et sous corticoïdes.

L'induction d'une tolérance est donc possible mais non dénuée de risque, offrant une éventuelle solution à une impasse thérapeutique. De telles réintroductions doivent rester exceptionnelles. [25]

5. Les immunoglobulines intraveineuses :

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

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

6. Autres :

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).

C. Les indications:

➤ L'exanthème maculo-papuleux :

Le traitement en est généralement un de soutien. L'identification et l'élimination du médicament en cause sont habituellement recommandées. On peut employer des corticostéroïdes topiques de puissance faible à modérée avec un émollient, de même qu'un antihistaminique oral pour diminuer les symptômes [118].

➤ L'urticaire

Les antihistaminiques constituent le traitement de première ligne pour soulager les symptômes.

Pour des réactions plus sérieuses comme l'angioedème grave ou les réactions anaphylactiques, l'adrénaline ou les corticostéroïdes systémiques peuvent être nécessaires [118].

➤ La pseudo-maladie sérique

L'interruption du médicament est souvent suffisante à l'arrêt du tableau clinique, néanmoins, une courte corticothérapie systémique est parfois nécessaire dans les formes sévères [119].

Les antihistaminiques oraux sont couramment utilisés pour le prurit associé [44].

➤ L'érythème pigmenté fixe

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

➤ **La photosensibilité**

Le traitement consiste en:

- 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.

➤ **La pustulose exanthématique aiguë généralisée**

La corticothérapie topique ou générale peut atténuer les signes inflammatoires locaux et généraux. Cependant, il n'existe pas de consensus ; et les effets secondaires des glucocorticoïdes (surtout par voie générale) doivent être mis en balance avec le bénéfice éventuel car la PEAG guérit spontanément assez vite [45].

➤ **Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse :**

Une éviction rapide du médicament responsable améliore le pronostic vital. En l'absence de signes de gravité, l'utilisation de dermocorticoïdes, d'émollients et d'antihistaminiques de type 1 est proposée. En cas de signes de gravité, une corticothérapie générale à 1mg/kg par jour est débutée [120]. Une rechute du syndrome peut se produire lorsqu'on sèvre rapidement les corticostéroïdes [118].

Les IgIV, la plasmaphérese, le cyclophosphamide, la cyclosporine ont tous été utilisés, avec des résultats variables.

➤ **Le syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson**

À l'heure actuelle il n'existe pas de traitement spécifique et standardisé du syndrome de Lyell et de Stevens- Johnson, cependant certaines mesures s'imposent :

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

- ***Les glucocorticoïdes systémiques*** : leur utilisation est controversée : Certaines études leur attribuent un effet bénéfique en freinant la progression de la nécrose épidermique et donc une amélioration de la survie. Par contre ; quand plus de 20% de la surface corporelle est atteinte par le décollement cutané, les glucocorticoïdes semblent en tout cas strictement contre-indiqués, car le risque de septicémie s'accroît considérablement [121].
- ***Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)*** [122]. Elles sont utilisées à fortes doses (1 g/kg/jour pendant 2 à 3 jours). Les résultats cliniques, initialement prometteurs, ont cependant été remis récemment en question [123].
- ***Le thalidomide, le cyclophosphamide, la ciclosporine A ou la plasmaphérèse*** n'ont pas fait preuve d'efficacité sur de grandes séries de patients [124] ; [125].

D. La prévention des récives :

- Les patients doivent être informés du médicament responsable ;
- Une lettre détaillée doit être adressée à tous les soignants susceptibles de suivre le patient guéri qui ne doit pas être exposé de nouveau à la molécule incriminée ou aux autres médicaments apparentés. Un double de ce courrier est remis au patient ;
- Une carte d'hypersensibilité médicamenteuse peut également être rédigée et qui comporte la nature de l'accident observé, le ou les noms des molécules suspectes, contre-indiquées chez ce patient et les résultats des tests médicamenteux s'ils sont réalisés ;
- Informer le patient qu'un même médicament, avec dénomination commune internationale (DCI) identique, sous différents noms commerciaux, quelle que soit la forme utilisée (comprimé, sirop, topique cutané, collyre, aérosol...) pourra déclencher une réaction ;
- Une liste des molécules qui peuvent donner des hypersensibilités allergiques croisées au sein de la même classe thérapeutique doit être établie avec leurs DCI. Des médicaments de la même classe pharmacologique pourront être utilisés uniquement s'ils sont structurellement différents de la molécule suspecte ;
- Prévenir le patient des risques de l'automédication et lui expliquer la dangerosité de la reprise d'un médicament suspect ;
- Pour éviter toute prise intempestive d'un médicament dangereux pour le patient, il est fondamental de lui fournir une liste positive qui comporte des molécules qui pourront être prises en remplacement de celles qui ont été interdites [41], [102].



Conclusion



VIII. CONCLUSION :

"Cutaneous side-effects of drugs are the future of dermatology". Cette affirmation en 1996 est presque devenue une réalité aujourd'hui.

En fait, la prévalence des réactions cutanées aux médicaments ne cesse de croître parallèlement à la consommation des médicaments.

Elles constituent aujourd'hui un problème fréquent et concernent la totalité des médecins prescripteurs.

Ceux-ci doivent non seulement les reconnaître et prendre les mesures nécessaires, mais avoir l'esprit en éveil face à la possibilité de nouvelles réactions, secondaires à des médicaments anciens ou surtout récents, et à les rapporter, aussi précisément que possible, aux centres de pharmacovigilance.

Ils doivent également éviter ces erreurs :

- Omettre, à l'interrogatoire, de préciser les antécédents allergiques du malade, quel que soit le motif de consultation.
- Porter abusivement le diagnostic de toxidermie chez un enfant devant un exanthème maculopapuleux (causes virales plus fréquentes).
- Oublier de proposer des mesures de photoprotection chez un patient sous médicament photosensibilisant en période d'ensoleillement.
- Ignorer la possibilité d'allergie croisée des molécules d'une même famille.
- Oublier que le traitement des toxidermies est symptomatique et commence par l'arrêt des médicaments suspects le plus tôt possible, surtout quand ils ne sont pas vitaux pour le malade.



Résumés



RESUME

Titre : Réactions cutanées aux médicaments.

Auteur : ADRIF Imane

Mots clé : toxidermies, physiopathologie, forme clinique, traitement.

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

Les hypersensibilités médicamenteuses sont rapportées chez 5 à 12 % des enfants. Les réactions cutanées sont les plus fréquentes, avec, notamment, les exanthèmes maculopapuleux (60—80 %), et les urticaires et/ou angio-oedèmes (20—30 %).

Leur expression clinique est variable allant d'une simple urticaire aux décollements cutanés graves, mais la majorité des toxidermies sont bénignes (éruptions érythémateuses, urticaires, photosensibilités...) et évoluent d'une manière favorable, les formes de mauvais pronostic sont plus rares (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique).

Sur le plan physiopathologique, les toxidermies résultent soit d'un mécanisme immunologique soit d'un mécanisme non immunologique (pharmacologique).

Le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire avec la chronologie des différentes prises médicamenteuses. L'utilisation des tests cutanés : patch-tests, prick-tests et intradermoréactions, dans l'exploration de ces réactions est encore en cours d'évaluation et reste controversée.

Le test de provocation est éthiquement illicite compte tenu du risque qu'il fait courir au patient.

Le traitement consiste avant tout en l'interruption du médicament suspect qui demeure une règle de " bon sens" et qui doit être pondérée en fonction de son importance thérapeutique.

ABSTRACT

Title : Cutaneous drug reactions

Author: ADRIF Imane

Keys words : toxicoderma, pathophysiology, clinical presentation, treatment.

Cutaneous drug reactions or toxicoderma designate a cutaneous expression of xenobiotic administered systemically.

Drug hypersensibilities were reported in 5 - 12 % of children. skin reactions are the most frequent with maculopapular rashes (60—80 %) and urticaria and/or angio edema (20—30 %).

Their clinical expression varies from simple urticaria to severe skin detachment, but most drug reactions are benign (rash erythematous, urticaria, photosensitivity ...) and evolve in a favorable manner, forms of poor prognosis are rare (especially Stevens-Johnson and toxic epidermal necrolysis).

Pathophysiologically, drug eruptions result from an immunological mechanism or a non-immunological mechanism (pharmacological) .

Diagnosis is usually based on interrogation and the chronology of the various drugs administered .The use of skin tests :patch tests, skin prick tests and intradermal, in the exploration of these reactions is still being evaluated and is still controversial .

The provocation test is ethically illicit because of the risk that he posed to the patient.

Treatment consists primarily in the interruption of drug suspect who remains a rule of "common sense" and should be weighted according to its therapeutic importance.

المخلص

العنوان : التفاعلات الجلدية من أصل دوائي

من طرف : اضريف إيمان

الكلمات الأساسية : الجلادات السمية, الفيزيولوجيا المرضية، السريرية، العلاج.

التفاعلات الجلدية من أصل دوائي أو الجلادات السمية الدوائية تمثل مجموع التفاعلات الجلدية الناجمة عن الاستعمال الداخلي للدواء

يؤثر فرط الحساسية للدواء على 5 إلى 12% من الأطفال. وتعتبر ردود فعل الجلد الأكثر شيوعاً، حيث يمثل لطفح البقعي الحطاطي (60 إلى 80%) والشرى أو/و ذمة القسرة (20 إلى 30%). تختلف أشكالها السريرية حيث تتراوح من الشرى البسيط إلى الانفصالات الجلدية الشديدة، ولكن معظمها حميدة (كالطفح الحمامي، الشرى، الحساسية الضيائية...)، أما الأشكال الخطيرة فهي نادرة (وخاصة ستيفنز جونسون وانحلال البشرة السمي).

تنتج الجلادات السمية من الناحية الفيزيولوجيا المرضية إما عن آلية مناعية، أو غير مناعية (وتسمى أيضا الدوائية).

يستند التشخيص أساساً على التحقيق مع التسلسل الزمني لتناول الأدوية. كما إن استخدام اختبارات الجلد: اختبارات التصحيح، اختبارات وخز الجلد والأدمة في استكشاف هذه التفاعلات ما زال في طور تقييم ويعتبر مثيراً للجدل.

ونظراً للمخاطر التي يشكلها اختبار التحدي بالنسبة للمريض فهو يعتبر غير مشروع أخلاقياً.

يعتمد العلاج في المقام الأول على وقف أخذ الدواء المشتبه به وهذا يعتبر حكم "المنطق السليم" ويجب تربيحه وفقاً لأهميته العلاجية.



Références



IX. REFERENCES

- [1] **Roujeau J.-C, Bonnetblanc J.-M, Schmutz J.-L, Crickx B.**
Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies médicamenteuses.
Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 129, supplément
2, 2002, Pages : 2S163-2S169.
- [2] **Roujeau J.C .**
Toxidermies de l'enfant. Arch Pédiatr . 2000 ; 7 : 215-217
- [3] **Roujeau J.C, Wolkenstein P.**
Réactions cutanées aux médicaments. In Dermatologie et infections
sexuellement transmissibles ; 4^e édition Masson : Paris, 2000 : 385-392.
- [4] **Bulletin d'informations de pharmacovigilance (Maroc).** Toxidermies
médicamenteuses 2006 ; 3(1) ; 1-2.
- [5] **P. Paquet , C. Flagothier , C. Piérard-Franchimont , et al.**
Les Toxidermies Paroxystiques Graves . Rev Med Liege 2004; 59 : 5 :
286-292
- [6] **De Vencay P, Bonnetblanc J.M .**
Toxidermies : aux origines du concept .Ann Dermatol Venereol .2002;
129 : 767-769
- [7] **A Ostojic , E Domergue , J-M Amici.**
Analyse structurelle et biomécanique de la peau. Chirurgie
dermatologique © 2012 Elsevier Masson SAS.

- [8] **Cribier B , Grosshans E .**
Histologie de la peau normale. Dermatologie. 2002 ; 10 : 85- 89
- [9] **Martin Catala**
Cours d' histologie . 2007-2008. Chapitre 5 - La peau et les phanères.
Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
- [10] **Structure de la peau.**
Ann Dermatol Venereol 2005;132:8S5-48
- [11] **B. Dréno.**
Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes . Ann Dermatol Venereol 2008;135:S149-52
- [12] **Lésions élémentaires dermatologiques.**
Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 132, Issue 11, Part 2, Novembre 2005, Pages 75-88.
- [13] **C. Ponvert , T. Bourrier .**
Les éruptions des enfants traités par des médicaments courants : résultent-elles d'une hypersensibilité médicamenteuse et quel bilan faut-il effectuer . Revue française d'allergologie 53 (2013) 253–261
- [14] **C. Ponvert , P. Scheinmann.**
Réactions allergiques et pseudoallergiques aux médicaments et substances biologiques chez l'enfant.Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 47 (2007) 355–367.

- [15] **Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, et al.**
Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. médecine et science. 2003, 19 : 327-336.
- [16] **Bocquet H, Chosidow O.**
Les toxidermies au cours du SIDA. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 1997, 37 ; 678-684.
- [17] **Ibn Sellam A, Soualhi M, Zahraoui R, et al.**
Une forme rare de toxidermie induite par la rifampicine : la pemphigoïde bulleuse. Revue des Maladies Respiratoires, 2011, 28 : 365-371.
- [18] **J.M. Bonnetblanc .**
Réactions cutanées aux médicaments chez l'enfant .Ann Dermatol Venereol 1997,124 :339-345
- [19] **M. Rybojad, I. Morailon .**
Dermatologie . Pédiatrie (6e édition), 2011, Pages 227-281
- [20] **Moubachir H, Idahmed I, El Ataouna K, Bourkadi J.-D, Iraqi G.**
DRESS syndrome aux antituberculeux. Revue Française d'Allergologie, 2013, 53 :605-607
- [21] **Bousquet P.-J, Demoly P.**
Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses.
Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2005, 45 : 626-632.

[22] 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.

[23] Coopman S.A et Al .

Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection N. Engl. J. Med. 1998; 328: 1670- 1673.

[24] Jung A.C and Paal A.J .

Management of adverse reactions to Trimethoprim Sulfamethoxazole . Arch. Inter. Med. 2004 ; 154: 2401- 2406

[25] P Pitche, P Wolkenstein, JC Roujeau.

Toxidermies .Encycl. Méd. Chir Dermatologie. 2001 ; 2- 710, 9p .

[26] Chintu C, Bhat G, Ravignone M et All .

Cutaneous hypersensitivity reactions of children infected with HIV. Arch Dis Child . 2005 ; 68 : 665-668

[27] I. Aimone-Gastin.

Prédispositions génétiques aux réactions d'HS allergiques aux médicaments. Revue française d'allergologie 53 (2013) 275–279

[28] Vaillant L , Martin L , Machet L .

Physiopathologie des toxidermies . Ann Dermatol Venereol 1998; 125: 807-815

[29] Dean J. Naisbitt.

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

[30] Puszepuzyns K. Guigne E .

Mécanismes immunologiques des réactions cutanées aux médicaments.

Ann Dermatol Venereol. Volume 132, Issue 2, Février 2005, Pages 177-183.

[31] Cathy Nhim

Identification De Lymphocytes T Specifics Des Medicaments Chez Des Individus Non Allergiques. Thèse De Doctorat Soutenue Le 24/09/2012. universite Paris-Sud 11.

[32] Stéphane Berthélémy.

Quelques rappels d'immunologie . actualité pharmaceutique n 507, juin 2011

[33] Ponvert C.

En direct du XXIIIe congrès de l'académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (Amsterdam, 12-16 juin 2004). *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2004, 44 : 550-556.

[34] Pichler Wj.

Immune mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Amer* . 2004; 24: 373–97.

[35] Rozières A, Ben Said B, Nosbaum A, et al.

Physiopathologie Des Toxidermies Médicamenteuses : Contribution Des Lymphocytes T Cd4+ Et Cd8+. Revue Francophone Des Laboratoires - Mars 2009 - N°410.

[36] De la Torre C, Suh Oh H.-J.

Advances in the Diagnosis of Drug Eruptions. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), 2013, 104: 782-788.

[37] Segal A.R , Dohety K.M , Legott J et Al .

Cutaneous reactions to drugs in children. Pediatrics. 2007 ;120: 1082-1096

[38] J.M. Bonnetblanc.

Item 181 -Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2012, 139 :172-S178

[39] Loïc Vaillant.

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

[40] Kara Heelan , Neil H. Shear.

Cutaneous Drug Reactions in Children: An Update. Pediatr Drugs (2013) 15:493–503

[41] **A. Barbaud.**

Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompétent. EMC-Dermatologie Cosmétologie 1 (2004) 75–86

[42] **Aubert C.**

L'érythème pigmenté fixe bulleux d'origine médicamenteuse;
Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. 41e Congrès de SCMF, Marseille 2005.

[43] **Lucero Noguera-Morel, et al.**

Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population . *Pediatr Clin N Am* 61 (2014) 403–426

[44] **Brandon Newell, et Al .**

Cutaneous Drug Reactions In Children . *Pediatric Annals* 39:10 | October 2010

[45] **T. Duong, L. Valeyrie-Allanore.**

toxidermie . 2010 Elsevier Masson SAS. 2-0710

[46] **Kastalli S, El Aidli S, Daghfous R, et al.**

Érythème pigmenté fixe à la sulfaguanidine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2004, 131 : 382-384.

[47] **Blaise G, letot B, Piérard-Franchimont C, Mostinckx S, Piérard G.-**

E. L'image du mois. Erythème pigmenté fixe, protestation cutanée à l'encontre d'un médicament. *Revue Médicale de Liège*, 2007, 62 : 601-602.

[48] Du-Thanh A, Foissac M, Guillot B, Raison-Peyron N.

Erythème pigmenté fixe induit par le mesna diagnostiqué par un test de non-réintroduction. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2012, 139 : S288-S289.

[49] Marie Weinborn .

Analyse Histologique De 6 Types De Toxidermie Médicamenteuse Prouvée. Thèse de médecine soutenue le 05 Octobre 2011. Faculté De Médecine De Nancy.

[50] J.M. Bonnetblanc.

Item 114-Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : urticaire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2012, 139 :S69-S77.

[51] Mauras T, Gay C, Masson M.

Les toxidermies médicamenteuses en psychiatrie : l'exemple d'un DRESS induit par la clomipramine. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 2013, 171 : 277-283.

[52] Nicolas J.-F.

Au-delà de l'histamine, la physiopathologie de l'urticaire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2009, 136 : S8-S10.

[53] Castelain M.

Faut-il biopsier les urticaires récidivantes ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2002, 42 : 263-266.

[54] Gautier S, Bordet R, Caron J.

Principales urgences iatrogènes médicamenteuses. EMC, Médecine d'urgence, 2007.

[55] Beaudouina E, Morisseta M, Kannya G, Moneret-Vautrina D.-A.

Angio-oedèmes iatrogènes : particularités cliniques. La Revue de Médecine Interne 2006, 27 : S73-S75

[56] Nosbaum A, Augey F, Nicolas J.-F, Bérard F.

Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques. La Revue de Médecine Interne, 2010, 31 : S18-S22

[57] A.soria ,C.frances .

Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement . la revue de médecine interne Volume 35, Issu 9, September 2014, Pages 586–594.

[58] Bejar Jihene.

Peau, Soleil Et Photosensibilisation Médicamenteuse Exogène: Exemple Du Kétoprofène .Thèse en Pharmacie Présentée le 13 Décembre 2012 faculté De Pharmacie De Grenoble.

[59] Repellin Albane & Roure Sophie .

La Photosensibilisation Iatrogène et Les Réactions Croisées : Le Pharmacien d'officine au coeur de la prise en charge . Présentée le 11 Décembre 2009 . Faculté De Pharmacie De Grenoble.

[60] Peyron J.-L.

Conduite à tenir devant une photodermatose. Revue Française d'Allergologie, 2011, 51 : S7-S12.

[61] Vincent Descamps , Sylvie Ranger-Rogez, et al.

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Revue du rhumatisme monographies 78 (2011) 197–200

[62] E. Bosdure ,A. Cano , B. Roquelaure , et al .

Oxcarbazépine et syndrome DRESS : un cas pédiatrique révélé par une hépatite fulminante Archives de pédiatrie 11 (2004) 1073–1077.

[63] E. Autret-Leca et al.

Le DRESS syndrome, une réaction d'hypersensibilité aux médicaments, qui reste mal connue des pédiatres. Archives de pédiatrie 14 (2007) 1439–1441

[64] François Pillon.

DRESS syndrome, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse en question actualité pharmaceutique .n 517. juin 2012

[65] V Descamps, S Ranger-Rogez .

DRESS syndrome . Revue du rhumatisme 81 (2014) 16–22.

[66] Bernez A.

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) avec atteinte pulmonaire grave survenant après prise d'un médicament homéopathique, Annales de dermatologie et de vénéréologie 2008.

[67] Fritsch PO, Maldonado RR.

Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Vol 1. 6th Edition. New York: McGraw-Hill; 2003:543-557.

[68] Prins C, Vittorio C, Padilla RS, et al.

Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson Syndrome: A retrospective, multicenter study. *Dermatol* 2003;207:96-99.

[69] Koh MJ, Tay YK.

An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(4):505–10

[70] N. Girszyn.

Éruption Cutanée Suite A Une Prise Médicamenteuse. Du symptôme à la prescription en médecine générale, 2009, Pages 293-298

[71] Tracey Brown-Maher, Md, Et Khue Nguyen, Md, Frcpc.

Une revue du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique . *Dermatologie – Conférences scientifiques 2005* Volume 4 , Numéro 4

[72] Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al.

Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009;123(2):e297–304.

- [73] **Umberto Raucci et al.**
Stevens-Johnson Syndrome Associated with Drugs and Vaccines in Children: A Case-Control Study. PLoS One. 2013; 8(7): e68231.
- [74] **L. Machet, L. Martin, L. Vaillant.**
Pustulose exanthématique aiguë généralisée. Ann Dermatol Venereol. 2001; 128:739
- [75] **Anne-Marie Thielen et Laurence Toutous Trelu.**
Les toxidermies médicamenteuses. Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 1671-5
- [76] **Ersoy S, Paller AS, Mancini AJ.**
Acute generalized exanthematous pustulosis in children. Arch Dermatol 2004;140(9):1172–3.
- [77] **M.S. Doutre ;S. Barete, S. Ly, C. Francès .**
Vasculites cutanées et cutanéosystémiques EMC-Dermatologie Cosmétologie 1 (2004) 29–58
- [78] **Dubost J.-J, Tournadre A, Sauvezie B.**
Vascularites médicamenteuses. Revue du Rhumatisme, 2002, 69 : 370-375.
- [79] **Denis JULLIEN, Sophie GRANDE, Michel FAURE.**
Toxidermies médicamenteuses Diagnostic.la revue du praticien 2000 ,50 :2045-2051
- [80] **Ballanger-Desolneux F, Dreno B.**
Acné. Journal de Pédiatrie et de Puériculture (2011) 24, 28-38.

[81] Jean-Paul Belon .

Acné. Conseils à l'officine (7e édition), 2009, Pages 273-281

[82] Shear N.H, Landau M, Shapiro L.E .

Drug Eruptions in Children. Curr Probl Dermatol 2002; 14:147-182

[83] Freda Sansaricq, Sarah L. Stein, Vesna Petronic-Rosic.

Autoimmune bullous diseases in childhood .Clinics in Dermatology (2012) 30, 114–127

[84] Schroeder D, Saada D, Rafaa M, et al.

Dermatose à IgA linéaire induite par le vérapamil : présentation inhabituelle à type de nécrolyse épidermique toxique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie , 2011, 138 : 302-306.

[85] S. Preya, A. Sparsaa, E. Denèsb, et al.

La dermatose à IgA linéaire : une complication rare du traitement par vancomycine .La Revue de médecine interne 27 (2006) S336–S418

[86] Ingen-Housz-Oro S.

Dermatose à IgA linéaire : revue de la littérature Review Article. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2011, 138 : 214-220.

[87] Abuaf N, Rozen J, Rajoely B.

Intolérance médicamenteuse et autoanticorps. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique,2002, 42 : 35-44.

[88] Marie I.

Lupus, polymyosites, dermatomyosites et syndrome de Sjögren d'origine médicamenteuse et toxique. *Médecine thérapeutique*, 2008, 14 : 237-246.

[89] Sibilia J.

Les lupus induits par les médicaments. *Revue du Rhumatisme*, 2002, 69 : 355-369.

[90] Charles Masson , Tifenn Couchouron, Maurice Audran .

Lupus induits .*Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 168–175

[91] Daniel Wallach.

Réactions cutanées aux médicaments .*Guide pratique de dermatologie* (3e édition), 2007, Pages 168-179

[92] C. Ponvert.

Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments courants de l'enfant : conduite diagnostique .*Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2013) 28, 109-114

[93] C. Ponvert.

Diagnostic et prévention des réactions toxidermies de l'enfant. *Médecine & enfance* . janvier 2010.

[94] Pascal Demoly, et al.

Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses.
MEDECINE/SCIENCES 2003 ; 19 : 327-36

[95] Veyrac G, Jolliet P.

Urticaire médicamenteuse et imputabilité. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 2006, 46 : 283-287.

[96] Toxidermies, matéro-vigilance.

Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 130, 2003, Pages : 936-939.

[97] Collet E.

Indications et contre-indications des tests cutanés dans les toxidermies. Diagnostic de l'allergie aux médicaments John Libbey Eurotext, Paris, 2005, Pages : 115-122.

[98] Co Minh H.-B, Demoly P.

Méthodologie et préparation des tests cutanés : prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate. Diagnostic de l'allergie aux médicaments John Libbey Eurotext, 2005, Pages : 41-52.

[99] Brockow K, Romano A, Blanca M Et Al .

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

[100] Bourrain J.-L.

Méthodologie des tests à lecture immédiate. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, (2009) 136, 661-667.

[101] Bourrain J.-L.

IDR et patch-tests à lecture retardée. Diagnostic de l'allergie aux médicaments John Libbey Eurotext, 2005, Pages 53-58.

[102] Barbaud A .

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

[103] Barbaud A.

Patch-tests médicamenteux dans l'exploration des toxidermies. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, (2009) 136, 635-644.

[104] A.-C. Bursztejn , A.-C. Rat , P. Tréchet ,J.-F. Cuny , et al .

Résultats des tests cutanés dans l'exploration des Toxidermies Annales de Dermatologie et de Vénérologie, (2010) 137 , 688-694

[105] Guillot I, Nosbaum A, Cousin F, et al.

Précautions à prendre avec certains médicaments irritants et toxiques donnant des tests cutanés faussement positifs. Diagnostic de l'allergie aux médicaments John Libbey Eurotext, 2005, Pages : 91-114.

[106] Barbaud A.

Tests cutanés médicamenteux dans l'exploration des toxidermies : faux positifs et faux négatifs. Diagnostic de l'allergie aux médicaments John Libbey Eurotext, 2005, Pages : 81-92.

[107] Le Coz C.-J, Sasseville D.

Interprétation et pertinence des patch-tests : faux-positifs et faux-négatifs, allergies composées, allergies croisées. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 136, Issues 8-9, Août-September 2009, Pages 610-616.

[108] Castelain M.

Effets secondaires, complications et contre-indications des patch-tests. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 136, Issues 8-9, Août-September 2009, Pages 645-649.

[109] Demoly P, Arnoux B.

Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 44, Issue 5, Septembre 2004, Pages 450-455.

[110] Baeck M, Marot L, Nicolas J.-F, Tennstedt D, Goossens A.

Hypersensibilité allergique aux corticostéroïdes topiques et systémiques. *Revue Française d'Allergologie*, Volume 50, Issue 3, Avril 2010, Pages 146-162.

[111] Pichler WJ, Tilch J.

The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59(8):809-20.

[112] Rozières A, et al.

Physiopathologie des toxidermies médicamenteuses . *Revue Francophone des Laboratoires* ;2009(410):55-60.

[113] Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, et al.

Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. Allergy 2009;64(4):534-42.

[114] Gouitaa M.

Controverse : le TPO est indispensable au diagnostic de l'allergie aux médicaments. Revue Française d'Allergologie (2012) 52 , 177-180.

[115] C. Ponvert , P. Scheinmann.

Les réintroductions médicamenteuses chez l'enfant peuvent-elles être effectuées en ambulatoire ? . . .oui. Revue française d'allergologie 50 (2010) 179–183

[116] H. Colas , V. David , I. Molle , C. Bernier , A. Magnan , A. Pipet

Tests de réintroduction médicamenteuse chez l'enfant : hospitalisation ou consultation ? Proposition d'un arbre décisionnel. Revue française d'allergologie (2014)

[117] Roujeau J.-C.

Conduite thérapeutique devant une toxidermie médicamenteuse. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 1996, 36(8) 996-999.

[118] Simon Nigen, et al.

Les toxidermies ou les réactions cutanées induites par les médicaments. les pages bleues Octobre 2007 vol. 54 n° 10

[119] King BA, Geelhoed GC.

Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: the role of cefaclor in serum sickness-like reactions. *J Paediatr Child Health* 2003;39:677-81.

[120] Descamps V, Ben Said B, Sassolas B, et al.

Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol* 2010, 137:703-708.

[121] Criton S, Devi K, Sridevi Pk .

Toxic epidermal necrolysis – a retrospective study. *Int J Dermatol* 1997, 36, 923-925.

[122] Ito K, Hara H, Okada T .

Toxic epidermal necrolysis treated with low-dose intravenous Ig: immunohistochemical study of Fas and Fas-Ligand expression. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:679-680

[123] Bachot N, Revuz J, Roujeau Jc .

Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003, 139, 33-36.

[124]] Ghislain Pd, Roujeau Jc.

Treatment of severe drug reactions: Stevens- Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 8:5.

[125] Chaidemenos Gc, Chrysomallis F, Sombolos K.

Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997; 36:218-221.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأبأن أأمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في أأعالصحة مريض هدي في الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أأقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد.

ردود فعل الجلد للأدوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة : إيمان اضريف

المزودة في : 21 فبراير 1988 بالقيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الجلادات السمية - الفيزيولوجيا المرضية - السريرية - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: عبد العالي بنتهييلة

أستاذ في طب أمراض القلب للأطفال

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: فاطمة منصوري

أستاذة في علم التشريح الدقيق