



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2016) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Les 7 toxidermies : présentation clinique

Seven types of adverse drug reactions

E. Collet*, B. Bonniaud

Service de dermatologie, hôpital François-Mitterrand, CHU de Dijon, BP 77908, Dijon cedex, France

Reçu le 3 février 2016 ; accepté le 3 février 2016

Mots clés : Toxidermie ; Médicament ; Effet iatrogène ; Diagnostic ; Exanthème maculo-papuleux ; Médicament

Keywords: Adverse drug reactions; Diagnosis

Les effets secondaires cutanés des médicaments sont fréquents et affectent 2 % à 3 % des malades hospitalisés. Certaines classes médicamenteuses comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques et les antiépileptiques sont compliquées de toxidermies dans 1 à 5 % des traitements. Les mécanismes sont multiples, immunologiques immédiats ou tardifs, toxiques ou liés à des interactions métaboliques entre différentes molécules [1–3]. La description clinique d'une toxidermie est essentielle au diagnostic. Un diagnostic erroné d'accident médicamenteux cutané expose à une mauvaise appréciation de sa gravité, à des erreurs dans le choix des tests allergologiques et à des conseils d'évictions inadaptés préjudiciables au malade.

1. Exanthème maculo-papuleux (EMP)

L'EMP est la forme la plus fréquente des toxidermies (50–95 %). L'éruption survient en moyenne 8 jours (4 à 21 jours) après l'introduction du médicament, parfois plus rapidement en cas de réintroduction. Elle apparaît à la racine des membres et au tronc et s'étend progressivement. L'éruption prurigineuse est polymorphe associant aux macules et papules érythémateuses des plaques urticariennes, un purpura des membres inférieurs ou quelques pustules, parfois des pseudo-coccardes ou des nappes scarlatiniformes. La fièvre est absente ou modérée et l'état général est en règle bien conservé. Une éosinophilie est parfois

observée. L'éruption régresse en une semaine environ avec une desquamation. Les primo-infections virales constituent le principal diagnostic différentiel surtout chez l'enfant (80 % des EMP de l'enfant). L'origine virale de l'éruption virale sera préférentiellement suspectée dans un contexte d'épidémie, en présence d'une éruption monomorphe à prédominance acrale associée à un érythème et d'un syndrome infectieux clinique et/ou biologique. L'histologie n'est pas d'un grand secours pour différencier les deux pathologies. Ces toxidermies érythémateuses sont bénignes mais il est indispensable devant un EMP « banal » de rechercher des signes cliniques de DRESS qui imposeraient alors l'hospitalisation du malade [1–3].

2. Nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson (SJS)

C'est la plus grave des toxidermies, à l'origine de 25 % de décès environ. Il existe un continuum entre SJS et Lyell-NET qui ne se différencient que par la surface décollée (< 10 % dans le SJS, > 30 % dans le Lyell-NET et syndrome de chevauchement entre 10 et 30 %). Les symptômes apparaissent 7 à 21 jours après le début du traitement inducteur, plus rapidement s'il s'agit d'une reprise du médicament, par un syndrome grippal, des brûlures oculaires, une pharyngite et un exanthème. En quelques heures ou quelques jours, le tableau complet se constitue. Une éruption maculeuse rouge sombre ou purpurique avec des pseudo-coccardes conflue en un décollement cutané fait de vastes lambeaux mettant à nu le derme suintant. L'éruption souvent symétrique, débute au visage puis s'étend

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ecollet@chu-dijon.fr (E. Collet).

progressivement à tout le tégument. Le signe de Nikolsky est positif (le frottement reproduit le décollement). Les érosions muqueuses douloureuses sont constantes et touchent au moins deux sites (conjonctive, nez, bouche, région anale ou génitale). Elles peuvent être inaugurales. L'atteinte oculaire est redoutable par le risque d'ulcérations cornéennes et de synéchies. L'état général est très altéré et la fièvre constante. Des manifestations viscérales avec polypnée et hypoxie témoins de l'atteinte de la nécrose de l'épithélium bronchique sont de mauvais pronostic. Les désordres hydroélectrolytiques et la surinfection sont les complications majeures de ce syndrome [3,4].

3. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Le DRESS est caractérisé par une éruption tardive débutant 2 à 6 semaines après le début de la prise médicamenteuse. Elle est peu spécifique à type d'exanthème maculo-papuleux prurigineux étendu à plus de 50 % de la surface corporelle ou d'érythrodermie fébrile. Dans 30 % des cas elle s'associe à un œdème facial infiltré et plus rarement à un semi de petites pustules, un purpura ou des lésions « érythème polymorphe-like ». Le diagnostic de DRESS est évoqué sur l'association de cette éruption à de volumineuses adénopathies dans plusieurs territoires ganglionnaires et à une atteinte viscérale (hépatite, néphrite interstitielle, atteinte pulmonaire, cardiaque ou pancréatique). L'état général est altéré. Ce tableau clinique est complété par une éosinophilie (> 1500 PNN/mm³) et un syndrome mononucléosique. L'éruption du DRESS persiste plusieurs semaines et les manifestations graves sont parfois retardées par rapport au début de l'éruption. De même, l'éosinophilie peut manquer lors de la phase initiale de la maladie. Cette toxidermie doit donc être prise en charge en milieu hospitalier dermatologique et les malades atteints de DRESS nécessitent un suivi clinique et biologique plusieurs semaines après leur hospitalisation [3,5,6]. Des manifestations auto-immunes peuvent survenir dans les suites de cette toxidermie. Les critères diagnostiques du DRESS ont été rappelés dans l'encadré [7].

Encadré 1 : Critères diagnostiques classiques du DRESS.

Suspicion de réaction médicamenteuse.

Éosinophilie $> 1,5 \times 10^6/L$ et/ou lymphocytes atypiques.

Au moins deux atteintes viscérales incluant la peau :

- adénopathies diffuses ;
- hépatite (ALAT > 2 N) ;
- néphropathie interstitielle ;
- pneumopathie interstitielle ;
- péricardite ou myocardite.

4. La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

La PEAG débute brutalement par un érythème scarlatini-forme qui se recouvre rapidement d'un semi de petites pustules superficielles, non folliculaires, amicrobiennes prédominant dans les grands plis (aisselles, plis inguinaux). L'éruption est prurigineuse ou à l'origine d'une sensation de cuisson cutanée. La fièvre est souvent très élevée ce qui, en présence d'une pustulose fait évoquer à tort une infection généralisée. Elle apparaît 24 heures à 4 jours après la prise du médicament inducteur. L'atteinte muqueuse est possible mais limitée. La coalescence des pustules entraîne souvent une desquamation très superficielle. L'éruption régresse en une dizaine de jours. Des aspects plus atypiques peuvent être observés : purpura, pseudococcardes. Une atteinte viscérale est observée dans 15 à 20 % des cas (hépatite, pneumopathie). Le principal diagnostic différentiel de cette toxidermie est le psoriasis pustuleux généralisé survenant souvent chez des malades ayant des antécédents de psoriasis, d'évolution moins brutale et comportant des caractères histologiques différents. Moins de 5 % des patients décèdent de leur PEAG. Des cas de chevauchement entre NET, DRESS et PEAG existent mais demeurent rares [1,3,8].

5. Urticaires et angioedèmes

La plupart des urticaires médicamenteuses apparaissent immédiatement après la prise du médicament responsable. Elles sont IgE dépendantes ou liées à des mécanismes pharmacologiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens). L'urticaire n'a pas de spécificité clinique : elle est fugace, migratrice et dure quelques minutes à quelques heures. L'angioedème est une urticaire profonde pouvant potentiellement toucher la muqueuse ORL avec un risque asphyxique. Il se présente comme un œdème rosé plus douloureux que prurigineux. Le risque de choc anaphylactique mortel est important lors d'une réintroduction.

Plus rarement l'urticaire médicamenteuse est retardée par rapport au début du traitement. Une maladie sérique est suspectée lorsqu'elle apparaît entre le 8^e et le 10^e jour devant une urticaire fixe associée à des arthralgies ou une fièvre (vaccins).

La survenue d'angioedèmes récidivants, d'une durée supérieure à 24 h, résistants aux anti-histaminiques et aux corticoïdes chez des malades traités pour une HTA doivent faire évoquer l'hypothèse d'angioedèmes induits par les médicaments, en particulier par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [1–3].

6. Érythème pigmenté fixe (EPF)

L'EPF survient 24 h à quelques jours après la prise du médicament inducteur. La forme classique se caractérise par une ou plusieurs plaques arrondies ou ovalaires, bien limitées, érythémato-violacées d'évolution pigmentée. Ces lésions cutanées ou muqueuses comportent parfois un centre œdémateux puis bulleux laissant secondairement une érosion. Les lésions d'EPF disparaissent en une semaine de jours en laissant une cicatrice pigmentée. La reprise du médicament inducteur

provoque la récurrence de l'éruption aux mêmes endroits mais parfois avec de nouvelles plaques.

Certaines formes d'EPF sont de diagnostic plus difficile :

- formes non pigmentaires uniques ou multiples chez les sujets à peau claire ;
- formes muqueuses pures, souvent bulleuses ;
- formes étendues, bulleuses faite de grands placards érythémateux à bordure nette avec des décollements épidermiques. Cette forme ressemble à un syndrome de Lyell mais il n'existe pas de pseudo-cocardes ni de macules purpuriques, les muqueuses sont peu atteintes, l'état général n'est pas altéré [3].

7. SDRIFE (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural erythema*)

Cette toxidermie autrefois désignée sous le nom de « syndrome babouin » a un aspect clinique bien individualisé. L'érythème périnéal touche les fesses, les plis inguinaux et la région génitale avec une topographie en V. L'atteinte d'un autre grand pli, axillaire le plus souvent, fait partie des critères diagnostiques. L'éruption, symétrique, est maculopapuleuse, parfois parsemée de quelques pustules, plus rarement de vésiculo-bulles. Le visage, les paumes et plantes et les muqueuses sont indemnes et il n'y a pas d'atteinte systémique. Les pénicillines sont les plus fréquemment incriminées dans la survenue de ce syndrome. Le délai d'apparition est court, de quelques heures à quelques jours [1,3,9].

Ces sept tableaux cliniques les plus caractéristiques se complètent d'autres formes de toxidermie : phototoxicités ou photoallergies secondaires à l'association d'une prise médicamenteuse à une exposition aux UV et se traduisant par une éruption des zones photoexposées, vascularites plus rares, se manifestant par un purpura infiltré et dermatose à IgA linéaire, éruption bulleuse annulaire souvent induite par la vancomycine et caractérisée histologiquement par une bulle de la jonction dermo-épidermique et des dépôts jonctionnels d'IgA. Des pemphigus ou lupus induits sont également rapportés [1,3].

8. Quelle toxidermie hospitaliser ?

L'examen clinique et la recherche des signes de gravité sont indispensables. L'hospitalisation sera systématique devant les symptômes suivants :

- angioedème à risque asphyxique ;
- éruption dépassant 60 % de la surface corporelle ;
- fièvre supérieure à 38,5° ;
- décollement cutané et/ou signe de Nikolski ;
- érosions muqueuses buccales et/ou génitales ;
- présence d'adénopathies périphériques ou d'un œdème facial ou d'une hépatosplénomégalie faisant suspecter un DRESS ;
- pustulose ;
- purpura ;
- éosinophilie > 1000 PNE/mm³ ;
- ALAT > 2 N.

Le schéma chronologique des prises médicamenteuses est réalisé et les molécules suspectes interrompues le plus rapidement possible. La déclaration des accidents graves ou inattendus auprès du centre régional de pharmacovigilance est obligatoire [3].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Avenel Audran M. Toxidermies : aspects cliniques et scores. In: Progrès en dermato-allergologie. Lyon: John Libbey Eurotext Ed; 2013. p. 157–72.
- [2] Marzano AV, Borghi A, Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: the skin. Eur J Intern Med 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.017>.
- [3] Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. Rev Med Interne 2015;36:275–370.
- [4] Heng YK, Lee HY, Roujeau JC. Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances. Br J Dermatol 2015;173:1250–4.
- [5] Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part 1: clinical perspectives. J Am Acad Dermatol 2013;68:693.e1–14.
- [6] Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. Rev Rhum 2014;81:16–22.
- [7] Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, et al. Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: do overlap cases exist? Orphanet J Rare Dis 2012;7: 72.
- [8] Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. J Am Acad Dermatol 2015;73: 843–8.
- [9] Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? Contact Dermatitis 2004;51:297–310.