



Les toxidermies médicamenteuses

Les **toxidermies** sont des **effets indésirables médicamenteux fréquents** et **potentiellement graves**. Dans cette revue, nous allons développer les principaux tableaux cliniques, la démarche de l'identification de la molécule causale (critères d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque) ainsi que la procédure de notification de l'effet indésirable (pharmacovigilance) indispensable en cas de toxidermie sévère ou inattendue afin de permettre une meilleure identification des classes thérapeutiques à risque.

INTRODUCTION

Les toxidermies regroupent les effets indésirables cutanés des médicaments.¹ Elles sont au premier rang des incidents iatrogènes allergiques ou idiosyncrasiques.² Certains médicaments d'usage courant en induisent chez **1 à 3% des consommateurs**. Plus de **90%** des toxidermies sont **bénignes** (exanthème maculopapuleux, la plupart des urticaires, prurit, photosensibilité...). La majorité sont des réactions idiosyncrasiques, aiguës, imprévisibles et survenant indépendamment des doses, mais il existe également des effets indésirables pharmacologiques ou toxiques dermatologiques liés à la dose (par exemple, alopecies des antimétabolites...). Les formes sévères, qui engagent le pronostic vital, sont l'anaphylaxie, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (**PEAG**), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* – **DRESS**) et, surtout, les syndromes de **Stevens-Johnson et de Lyell** (Nécrolyse épidermique toxique – **NET**). Ces formes demeurent heureusement rares (**un cas pour 10 000 à 1 million** de patients traités pour chacun de ces effets).¹ Au

vu de cette faible incidence, une détection lors des essais cliniques précédant la mise sur le marché (AMM) est très improbable. Ces effets indésirables sévères devraient donc être notifiés plus systématiquement aux instances de pharmacovigilance (centres régionaux de pharmacovigilance par exemple) pour permettre une meilleure évaluation du rapport bénéfices/risques après commercialisation.

Nous allons passer en revue les aspects cliniques des principales toxidermies et la démarche à suivre en cas de survenue de cet effet indésirable.

TABLEAUX CLINIQUES

Dans la grande majorité des cas, les toxidermies se manifestent par des signes **cutanés non spécifiques**, **cliniquement non distinguables** des autres pathologies cutanées. Seules certaines toxidermies ont un aspect clinique spécifique (érythème pigmenté fixe) ou quasi spécifique (nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée). On différencie par contre toxidermies bénignes et toxidermies graves avec atteinte du pronostic fonctionnel et vital par l'importance de la sévérité de l'atteinte.



Rev Med Suisse 2008; 4: 1671-5

A.-M. Thielen
L. Toutous-Trellu
J. Desmeules

Drs Anne-Marie Thielen
et Laurence Toutous-Trellu
Service de dermatologie-vénéréologie
Dr Jules Desmeules
Service de pharmacologie
et de toxicologie cliniques
HUG, 1211 Genève 14

Drug-eruptions

Drug-eruptions are common adverse events that may be potentially severe. This review focuses on the principal clinical presentations of drug-eruptions, the identification procedure of the causal drug and the best ways of notifying serious or unexpected adverse events (pharmacovigilance) in order to identify the high-risk therapeutic classes.



Toxidermies bénignes

La grande majorité des toxidermies sont d'évolution bénigne, regroupant l'exanthème maculopapuleux (40-60%) et l'urticaire (20-30%).

Exanthème maculopapuleux

Ce type de toxidermie, constituant la majorité,² se présente sous forme d'une éruption érythémateuse maculopapuleuse **débutant au niveau du tronc** avec une **extension symétrique** secondaire au niveau des **membres** (figure 1). L'aspect clinique peut être **morbilliforme** (macules isolées), **rubéoliforme** ou **scarlatiniforme** (confluence en nappes) et imiter une infection virale ou bactérienne. La présence de lésions annulaires ou urticariennes peut donner un aspect **polymorphe** qui, avec la confluence des lésions ainsi que la présence d'une **éosinophilie sanguine**, est fortement évocatrice du diagnostic. Le patient peut être **subfébrile** et souffrir d'un **prurit** parfois sévère. L'éruption débute **quatre à quatorze jours après** initiation du traitement («éruption du neuvième jour»). Après réexposition, la toxidermie apparaît dans les deux à trois jours avec une **régression dans les une à deux semaines** suivant l'arrêt du traitement. L'exanthème maculopapuleux évolue rarement vers une toxidermie plus sévère (érythrodermie, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). Il est néanmoins légitime de suspendre le traitement et d'évaluer les alternatives disponibles en évitant dans la mesure du possible une réexposition.

Le principal diagnostic différentiel est l'exanthème viral : contagé, syndrome infectieux, énanthème, monomorphisme lésionnel et apparition chez l'enfant orientent plutôt vers une étiologie virale.³



Figure 1. Exanthème maculopapuleux du tronc

Urticaire, anaphylaxie, maladie sérique

L'urticaire aiguë se présente sous forme de papules érythémateuses oedémateuses **mobiles** et **fugaces** (figure 2). Contrairement à l'exanthème maculopapuleux, elle apparaît quelques minutes à quelques heures après l'administration d'un médicament. Cette chronologie d'apparition est généralement secondaire à une sensibilisation préalable avec production d'IgE spécifiques du médicament. L'utilisation ultérieure du médicament suspecté est contre-indiquée compte tenu du risque vital (choc anaphylactique). Si l'indication est déterminante en l'absence d'alternative thérapeutique, l'application doit se faire sous surveillance médicale étroite.

En cas de survenue **tardive** d'une urticaire (**septième jour** de traitement) avec présence de **lésions fixes** associées à l'apparition d'**arthralgies**, il faut évoquer une **maladie sérique** (**dépôt de complexes immuns secondaires** à l'injection de protéines étrangères avec **consommation du complément**) ou une **pseudo-maladie sérique** (le plus souvent secondaire à l'administration d'antibiotiques mais avec **C3 conservé et absence de complexes immuns**).

L'urticaire, l'angioœdème (œdème de Quincke) et le choc anaphylactique résultent d'une réaction IgE-dépendante spécifique avec un risque de récurrence restreint au même médicament ou à des produits de structure chimique très proche. La réaction anaphylactoïde résulte d'un mécanisme d'activation pharmacologique impliquant des



Figure 2. Urticaire médicamenteux chez l'enfant



médiateurs de l'inflammation et risque de récidiver avec l'ensemble des médicaments partageant les mêmes effets pharmacologiques, même de structures chimiques différentes (produits de contraste iodés hyperosmolaires, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les urticaires profondes avec atteinte des muqueuses sont des toxidermies graves. Le risque vital des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes impose l'hospitalisation en urgence.

Erythème pigmenté fixe

Seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse, l'érythème pigmenté fixe se présente sous forme d'apparition soudaine d'une ou de plusieurs macules/plaques arrondies ou ovalaires, infiltrées, rouge-brunâtres sur la peau ou les muqueuses, associées à des sensations de brûlure et de prurit.⁴ Dans certains cas peuvent apparaître des vésicules, des bulles ainsi que des érosions. L'érythème pigmenté fixe peut être multiple et ne doit pas être confondu avec l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell. Les muqueuses orales et génitales peuvent être touchées. La caractéristique pathognomonique est la récurrence aux mêmes localisations après réexposition à la même molécule. Après arrêt du médicament causal, une hyperpigmentation résiduelle est inévitable. Après une première exposition, qui peut dater de plusieurs semaines ou années, la lésion réapparaît en quelques heures après réexposition.⁴

Toxidermies graves

Les urticaires avec atteinte des muqueuses et l'anaphylaxie sont traitées ci-dessus.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Eruption brutale et fébrile prise souvent à tort pour une infection grave, cette toxidermie débute en général un à quatre jours après administration du médicament causal et associe un état fébrile à un érythème diffus en nappe scarlatiniforme prédominant dans les grands plis. Apparaissent en quelques heures des pustules millimétriques stériles non folliculaires, par endroits confluentes. S'associe à l'éruption cutanée une altération de l'état général et une hyperleucocytose neutrophilique. La biopsie cutanée montre l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la partie superficielle de l'épiderme, réalisant des pustules sous-cornées stériles. La régression spontanée est rapide, les pustules disparaissent en quelques jours avec une desquamation diffuse.³ Les tests épicutanés médicamenteux sont d'intérêt dans cette toxidermie (positifs chez 7/14 patients dans une étude).^{5,6}

Syndrôme d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)

Cette toxidermie sévère est caractérisée par la gravité de l'éruption (très étendue, voire érythrodermique) avec une infiltration importante et un œdème du visage, un prurit sévère, la présence d'adénopathies diffuses, une fièvre élevée ainsi que des atteintes viscérales parfois graves (hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie interstitielle, myocardite...) et une hyperéosinophilie ($\geq 1500/\text{mm}^3$) avec parfois une lymphocytose et un syndrome mononu-

cléosique. Sur le plan chronologique, cette toxidermie, plus fréquente chez les patients noirs, survient plus tardivement (deux à six semaines après le début de l'exposition). Son diagnostic est souvent retardé en raison de similitudes avec des tableaux infectieux. L'évolution est lentement régressive sur plusieurs semaines. Une hospitalisation s'avère souvent indispensable.³ Les médicaments principalement impliqués dans le DRESS sont les anticonvulsivants, les sulfonamides, la dapsonne, l'allopurinol, la minocycline et les sels d'or.

Syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell (Nécrolyse épidermique toxique)

Histologiquement et cliniquement, il existe un continuum entre SJS et Lyell. Actuellement, ces syndromes ne se distinguent que par la surface de l'épiderme nécrosé qui détermine le facteur de gravité majeur (SJS $\leq 10\%$; Lyell $\geq 30\%$).

La réaction débute une dizaine de jours après exposition au médicament inducteur par des manifestations peu spécifiques: fièvre, brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse peu spécifique. Suivent en quelques heures et jours des lésions spécifiques, c'est-à-dire les érosions cutanées multifocales et les bulles cutanées. Le signe de Nikolsky est présent (décollement de lambeaux cutanés à la moindre pression). Le syndrome de Lyell est caractérisé par de vastes surfaces d'épiderme décollé mettant à nu le derme suintant rouge vif avec un aspect de linge fripé (figure 3).



Figure 3. Syndrome de Lyell

Vastes lambeaux d'épiderme décollés mettant à nu le derme suintant rouge vif avec un aspect de linge fripé.



Le patient peut présenter un état fébrile, des manifestations **respiratoires** témoignant d'une atteinte de **l'épithélium bronchique (mauvais pronostic)**, des troubles hydroélectrolytiques, des perturbations enzymatiques multiples et une **leucopénie**.

La caractéristique anatomopathologique est une nécrose de l'épiderme sur toute son épaisseur. La mortalité est élevée (20-25%). Les **séquelles pigmentaires et cicatricielles** sont fréquentes (**risque de cécité, synéchies des muqueuses**...). Parmi les diagnostics différentiels essentiels, citons **l'érythème polymorphe majeur, l'épidermolyse staphylococcique, les maladies bulleuses auto-immunes** et les brûlures.

Autres effets indésirables médicamenteux

Les autres effets indésirables médicamenteux comprennent les vasculites médicamenteuses, les réactions phototoxiques ainsi que les photoallergiques que nous ne détaillerons pas ici.

DÉMARCHE EN CAS DE SURVENUE DE TOXIDERMIE

Tout patient présentant une toxidermie doit être examiné et le type sémiologique, l'extension ainsi que les signes de gravité demandent à être identifiés (**tableau 1**), imposant l'arrêt immédiat du/des médicaments suspects et une hospitalisation en cas de présence de signes de gravité.³ Il est recommandé d'établir un schéma chronologique très précis de toutes les prises médicamenteuses et de rechercher à travers l'anamnèse du patient la prise d'autres substances (par exemple phytothérapie...), d'interrompre les médicaments imputables, de lui faire reconnaître les classes médicamenteuses à éviter et celles qu'il peut utiliser sans risque. Il est indispensable de déclarer tout accident iatrogène grave ou inattendu au centre local de pharmacovigilance⁵ (**tableau 2**) ou lorsque le médicament est sur le marché depuis moins de cinq ans.

Tableau 1. Critères de gravité d'une toxidermie¹

- Infiltration des lésions, en particulier **œdème du visage**
- Diffusion de l'érythème
- Fièvre
- Polyadénopathie
- Douleurs cutanées ou muqueuses intenses
- **Erosions des muqueuses**
- Signe de **Nikolsky**
- **Purpura** ou nécrose

CRITÈRES D'IMPUTABILITÉ MÉDICAMENTEUSE

La recherche du médicament causal est basée sur des arguments multiples dont aucun n'a de valeur absolue.

Imputabilité

Le degré d'imputabilité de chaque médicament se base sur des critères chronologiques et sémiologiques. L'imputabilité chronologique comprend les délais évocateurs (**tableau 3**), l'évolution après arrêt du traitement et la récurrence

Tableau 2. Critères de notification d'un effet indésirable médicamenteux (pharmacovigilance)

1. Toxidermie motivant une hospitalisation ou responsable d'une prolongation d'hospitalisation
2. Toxidermie sévère responsable d'un décès, d'un état critique ou d'un handicap permanent ou sérieux
3. Effet indésirable cutané survenu suite à la prise d'un médicament mis sur le marché il y a moins de cinq ans et inconnu dans la monographie du produit
4. Effet indésirable cutané qui n'est pas encore décrit dans la littérature

Tableau 3. Délai d'apparition des principales toxidermies⁷

Sémiologie	Délai d'apparition
Urticaire, Quincke	Minutes, heures
Exanthème maculopapuleux	4-14 jours
PEAG	≤ 4 jours
SJS-Lyell	7-21 jours
Erythème pigmenté fixe	1 à 4 jours
DRESS	2-6 semaines

PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée.
SJS-Lyell : syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell.
DRESS : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

de la toxidermie après réintroduction (accidentelle). L'imputabilité sémiologique comprend une clinique compatible, l'identification de **facteurs favorisants (VIH, EBV, VZV)**, un antécédent de toxidermie et l'exclusion des autres diagnostics cliniques.

Les données bibliographiques et la connaissance des médicaments les plus fréquemment responsables d'un type donné de toxidermie sont des éléments qui permettent d'affiner le degré d'imputabilité d'un médicament donné chez un patient qui en prend plusieurs (**tableau 4**).

PROCÉDURE DE NOTIFICATION (PHARMACOVIGILANCE)

La pharmacovigilance suisse repose sur la notification spontanée et obligatoire des effets indésirables médicamenteux sévères à Swissmedic.⁸ Suspectant une importante sous-notification des effets secondaires cutanés médicamenteux, nous avons instauré aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) un réseau de pharmacovigilance permettant de notifier activement la survenue de ces réactions indésirables chez les patients vus à l'hôpital afin d'assurer une prise en charge adaptée. Ce projet de pharmacovigilance, né d'une collaboration entre les services de pharmacologie clinique et de dermatologie, consiste à signaler les effets indésirables cutanés médicamenteux répondant aux critères cités (**tableau 2**).

En cas d'effet indésirable correspondant à ces critères, comme en cas de doute, une consultation du service de dermatologie ainsi que du service de pharmacologie et



Tableau 4. Principaux médicaments impliqués dans les toxidermies⁷

Exanthème maculopapuleux <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiques • Sulfamides • Sels d'or • Anticomitiaux • Antituberculeux 	PEAG <ul style="list-style-type: none"> • Aminopénicilline • Diltiazem • Pristinamycine
Urticaire <ul style="list-style-type: none"> • Pénicillines • Produits de contraste iodés 	Syndrome d'hypersensibilité <ul style="list-style-type: none"> • Anticomitiaux • Sulfamides • Inhibiteurs de l'enzyme de conversion • Minocycline • Allopurinol
Anaphylaxie <ul style="list-style-type: none"> • Curarisants • Anti-inflammatoires non stéroïdiens • Inhibiteurs de l'enzyme de conversion • Sérums, vaccins 	SJS, Lyell <ul style="list-style-type: none"> • Sulfamides • Anticomitiaux • Anti-inflammatoires non stéroïdiens en particulier oxycams • Allopurinol • Névirapine

PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée.
SJS-Lyell : syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell.
DRESS : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

sur les gènes codant sur les effets indésirables immuno-médiés associés à certains polymorphismes des gènes du complexe d'histocompatibilité de classe I (HLA). Les réactions d'hypersensibilité de l'abacavir⁹ et de la carbamazépine¹⁰ illustrent l'utilité d'un dépistage systématique pharmacogénétique. Si l'intérêt pour les antiépileptiques reste l'objet de controverses, la valeur d'un génotypage prospectif avant l'usage de l'abacavir vient récemment d'être confirmée par une étude multicentrique randomisée contrôlée.⁹ Les patients VIH+ inclus étaient issus de 265 centres dans dix-neuf pays et ont été assignés à deux groupes de prise en charge thérapeutique : l'abacavir était systématiquement administré, avec ou sans génotypage HLA-B*5701 préalable. Toutes les réactions d'hypersensibilité ont été observées chez les porteurs du polymorphisme de l'HLA-B*5701 ; la moitié des porteurs de l'allèle HLA-B*5701 du groupe contrôle (2,7%) ont développé une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir contre aucun de ceux qui n'étaient pas HLA-B*5701. Le nombre de patients à «génotyper» pour prévenir une réaction d'hypersensibilité est de quatorze, ce qui souligne l'intérêt d'un génotypage prédictif dans ce contexte VIH lorsque l'indication de l'abacavir est retenue.⁹

toxicologie cliniques est proposée pour que la notification de l'effet indésirable soit détaillée (pharmacovigilance). Cette notification doit être clairement identifiée et inscrite dans le dossier du patient hospitalisé et ambulatoire afin d'éviter une réexposition accidentelle. Le recensement systématique à large échelle des toxidermies graves devrait en effet permettre de mieux identifier les médicaments responsables d'un type donné de toxidermie.

PHARMACOGÉNÉTIQUE ET PRÉVENTION DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ : UNE PERSPECTIVE INTÉRESSANTE

La recherche de biomarqueurs pharmacogénétiques potentiellement utiles à l'identification a priori des patients à risque accru d'effets indésirables s'est récemment focalisée

Implications pratiques

- Les toxidermies sont des effets indésirables fréquents et potentiellement graves des médicaments. L'identification des médicaments suspects ainsi que l'interruption du traitement constituent la première étape de prise en charge du patient
- En cas de suspicion de toxidermie sévère, un suivi rapproché ou une hospitalisation sont indispensables afin d'assurer une prise en charge adéquate
- Toute toxidermie sévère ou inattendue doit être signalée aux instances de pharmacovigilance afin de permettre une meilleure identification des classes thérapeutiques à risque

Bibliographie

- 1 Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL, Crickx B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol 2002;129:25163-259.
 - 2 Yawalkar N. Drug-induced exanthems. Toxicology 2005;209:131-4.
 - 3 Toxidermies médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol 2003;130:35159-3564.
 - 4 Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruption (FDE): Changing scenario of incriminating drugs. Int J Dermatol 2006;45:897-908.
 - 5 Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. Ann Dermatol Venereol 2007;134:391-401.
 - 6 Wolkenstein P, Chosidow O, Rechet ML, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Contact dermatitis 1996;35:234-6.
 - 7 Iatrogénie. Module 11 : synthèse clinique et thérapeutique, ITEM n° 181. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol 2005;132:160-4.
 - 8 Compendium suisse des médicaments 2008. www.kompendium.ch
 - 9 Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Eng J Med 2008;358:568-79.
 - 10 * Yang CW, Hung SI, Juo CG, et al. HLA-B*1502-bound peptides: Implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. J Allergy Clin Immunol 2007;120:870-7.
- * à lire
** à lire absolument