



## LiSA n° 115. Toxidermies

### Situation de départ

37 Eruptions chez l'enfant
82 Bulles, éruption bulleuse
85 Erythème
88 Prurit
151 Œdème de la face et du cou
219 Hyperéosinophilie
237 Prescription et interprétation de tests allergologiques (patch tests, prick tests, IDR)
299 Consultation post évènement allergique
348 Suspicion d'un effet indésirable des médicaments ou d'un soin

### Savoir définir une toxidermie

rang A

Toxidermie : **tout effet cutané secondaire à des médicaments administrés à dose thérapeutique** (per os, sous cutané, intra-veineux, topique...)

Tout médicament (quelque soit son mode d'administration) peut être responsable d'une toxidermie.

### Connaître les différents mécanismes des toxidermies

rang B

Deux mécanismes principaux des toxidermies :

- mécanisme **non immunologique** lié aux propriétés pharmacodynamiques du médicament
- mécanisme **immunologique** : réaction d'hypersensibilité **immédiate** IgE médiée ou réaction d'hypersensibilité **retardée**

Des mécanismes différents peuvent être responsables d'une présentation clinique identique de toxidermie.

## Caractéristiques des toxidermies selon leur mécanisme

	Non immunologique	Immunologique
<b>Mécanisme</b>	Effet pharmacodynamique du médicament	Immuno-allergique
Fréquence	Fréquent	Peu fréquent
Dose dépendant	Oui	Non
Mortalité	Faible	Dépend du type de toxidermie, jusqu'à 25% pour une nécrolyse épidermique
Délai de survenue	Variable	Plusieurs jours à plusieurs semaines
Prévisible	Oui, effet direct ou effet latéral du médicament	Non
Exemples	Chéilite sous rétinoïdes, alopecie post antimitotique	DRESS à l'allopurinol

### Connaître la fréquence de survenue des toxidermies, le type de toxidermie le plus fréquent, le pronostic habituel

rang B

La **prévalence** des toxidermies, évaluée en milieu hospitalier, se situe entre **0 et 8 %** des patients exposés à un médicament.

Les formes cliniques immuno-allergiques les plus fréquentes sont les suivantes:

- **exanthèmes maculo-papuleux**: 40 à 60 % des notifications de toxidermies ;
- **urticaires** : 20 à 30 % des notifications.

Plus de 90 % des toxidermies sont bénignes.

Les formes mettant en jeu le pronostic vital sont exceptionnelles (1 cas pour 10 000 à 1 000 000 patients traités).

## Connaître les deux mécanismes de photosensibilité

rang B

Eruption cutanée déclenchée par une exposition solaire ; lésions photodistribuées i.e. localisée aux zones découvertes (visage, décolleté, extrémités)

Deux mécanismes différents :

- **phototoxicité**, éruption survenant dans les heures suivant l'exposition au médicament, dépend à la fois des doses de médicament et des doses d'UVA,
- **photo-allergie**, éruption survenant après un délai de 7 à 21 jours suivant l'exposition au médicament, peut être déclenchée par des expositions solaires minimales, débute aux zones exposées et peut s'étendre en dehors de ces zones.

## Connaître le rôle des infections virales et de l'immunosuppression dans la survenue des toxidermies

rang B

Certaines infections virales sont des facteurs favorisants de toxidermies :

- l'infection par le VIH augmente le risque de toxidermies;
- l'immunosuppression quelle que soit sa cause est un facteur favorisant de toxidermies.

A noter que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS) est associé à une réactivation de virus du groupe herpès (HHV6, HHV7, EBV et CMV) ;

## Savoir reconnaître une nécrolyse épidermique toxique (Steven-Johnson et Lyell)

rang A

Début 4 à 28 jours après le début du traitement inducteur

- **Symptômes initiaux peu spécifiques** : fièvre, altération de l'état général, premiers signes cutanéomuqueux : brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse douloureuse.
- **Évolution rapide** (quelques jours) **vers la phase d'état** (Figures 1&2) et un tableau clinique typique : érosions muqueuses multifocales et bulles cutanées ; accompagnées d'un **signe de Nikolsky** (lambeaux d'épiderme se détachant au frottement de la peau 'saine') ; fièvre ; possible atteintes viscérales: nécrose de l'épithélium bronchique, ou de l'épithélium intestinal.
- **Ré-épithélialisation** en 10 à 30 jours, avec des séquelles fréquentes (baisse de l'acuité visuelles, photophobie, troubles pigmentaires et cicatrices, syndrome de stress post-traumatique).



Figure 1. Lésions vésiculo-bulleuses avec intervalles de peau saine. Syndrome de Stevens-Johnson (nécrolyse épidermique toxique dont le décollement atteint moins de 10% de la surface corporelle).



Figure 2. Lésions vésiculo-bulleuses avec décollements en lambeaux. Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique dont le décollement atteint au moins 30% de la surface corporelle).

**Savoir reconnaître une urticaire induite par les médicaments nécessitant l'arrêt du médicament rang A**

Urticaire : éruption de papules œdémateuses entourées d'un halo érythémateux, prurigineuses, labiles dans le temps et dans l'espace, disparaissant en 24 à 48 heures sans laisser de trace (Figure 3) **apparaissant quelques minutes à quelques heures après l'administration d'un médicament.**

Urticaire	Non immunologique	Immunologique
<b>Mécanisme</b>	Effet pharmacodynamique du médicament Médicaments capables d'activer des médiateurs de l'inflammation (AINS, aspirine à dose anti-inflammatoire, codéine...)	Hypersensibilité immédiate, IgE médiée
Première prise du médicament	Possible, réactions inconstantes chez un même individu, doses-dépendantes	Non, nécessite une sensibilisation préalable
Contre-indication	-	Oui, formelle, risque d'anaphylaxie



Figure 3. Urticaire superficielle : lésions papuleuses érythémateuses bien limitées

## Savoir reconnaître un angioedème et un choc anaphylactique induit par les médicaments rang A

**Angioedème** : urticaire profonde touchant plus volontiers les muqueuses.

Devant toute urticaire superficielle et/ou profonde, **rechercher des manifestations d'anaphylaxie** :

- signes respiratoires : hypersialorrhée, dysphonie, dyspnée, bronchospasme ;
- signes cardio-vasculaires : tachycardie ou bradycardie, hypotension artérielle ;
- signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhées
- Les réactions anaphylactiques imposent un traitement en urgence (items 187 & 332).

## Connaître les différents types de lésions cutanées induites par un médicament rang A

Toxidermie	Sémiologie	Délai caractéristique
<b>Exanthème maculo-papuleux</b>	Polymorphisme des lésions associant *macules isolées, avec intervalles de peau saine (éruption morbilliforme) *exanthème maculo-papuleux : exanthème maculo-papuleux, morbilliforme (persistance d'intervalles de peau saine) ou scarlatiniforme (sans intervalle de peau saine) *absence habituelle d'érythème	4 à 14 jours
<b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)</b>	*érythème en nappe, scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselle, aines...), surmonté de pustules amicrobiennes *fièvre, altération de l'état général *atteinte muqueuse rare	1 à 11 jours
<b>Urticaire</b>	Eruption de papules œdémateuses entourées d'un halo érythémateux, prurigineuses, labiles dans le temps et dans l'espace	minutes, heures
<b>Nécrolyse épidermique toxique</b>	Phase d'état *érosions muqueuses multifocales	4 à 28 jours

	*bulles cutanées ; plus ou moins confluentes avec lambeaux cutanées, signe de Nikolsky positif	
<b>Erythème pigmenté fixe</b>	*De 1 à 10 macules érythémateuses arrondies, de quelques centimètres de diamètre, souvent douloureuses et infiltrées, devenant alors des plaques, *Localisation préférentielle : organes génitaux ou lèvres  *Évolution bulleuse et généralisée possible.	≤ 48 heures
<b>Phototoxicité</b>	Erythème de type érythème solaire (« coup de soleil ») limité aux zones photo-exposées, parfois associé à des lésions vésiculo-bulleuses	quelques heures après exposition solaire
<b>Photoallergie</b>	Eruption polymorphe, majoritairement eczématiforme et prurigineuse, débutant en zone photo-exposée mais débordant sur les zones photo-protégées	7 à 21 jours
<b>Réactions psoriasiformes</b>	Lésions érythémato-squameuses plus ou moins pustuleuses simulant un psoriasis (et ou un eczéma) chez 5% des patients traités par biomédicaments (principalement les anti TNF alpha).  Localisation palmoplantaire, du cuir chevelu principalement	plusieurs semaines à plusieurs mois de traitement
<b>Réactions acnéiformes</b>	Lésions papulo-pustuleuses du visage et du tronc, toxicité spécifique des thérapies ciblées anti-EGFR	
<b>Lupus</b>	Lésions de lupus subaigu : annulaires, érythémateuses plus ou moins érosives, du décolleté et du dos	plusieurs semaines à plusieurs mois de traitement

## Savoir imputer un médicament devant une manifestation cutanée

rang A

**Le score d'imputabilité permet de discuter du rôle potentiel d'un médicament.**

- **Imputabilité extrinsèque** : c'est la notoriété du médicament ; connaissance d'accidents identiques pour ce médicament
- **Imputabilité intrinsèque** : **c'est l'anamnèse du patient** : chronologie compatible (cf Tableau 1), évolution favorable à l'arrêt du médicament suspect, antécédent de toxidermie au même médicament ; sémiologie compatible (cf Tableau 1) qui évalue, chez un patient donné, le lien de causalité entre les prises médicamenteuses, la clinique et la chronologie des évènements

Au terme de cette démarche, on détermine le ou les médicament(s) suspect(s) et on contre-indique ces médicaments (remise d'une carte d'allergie).

## Savoir reconnaître un DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

rang A

Tableau clinique caractérisé par:

- **hyper-éosinophilie** et/ou lymphocytose avec syndrome mononucléosique ;
- **éruption cutanée** non spécifique pouvant prendre l'aspect d'un exanthème maculo-papuleux jusqu'à un tableau d'érythrodermie (Figure 4) ; **infiltrée** (œdème du visage et des extrémités) ;
- adénopathies diffuses ;
- fièvre élevée ;
- atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital (hépatite et néphropathie interstitielle ; pneumopathie interstitielle, myocardite, syndrome d'activation macrophagique...)

Délai habituel entre le début du traitement inducteur et l'apparition des premiers signes : 2 à 6 semaines.





Figure 4 : DRESS