UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2008 THESE N° 69

LES TOXIDERMIES MEDICAMENTEUSES GRAVES
Expérience du service de dermatologie
CHU Mohammed VI

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2008

PAR

Mlle. Lalla Halima MRINI

Née le 15/08/1981 à Ait Issa Afourer

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Toxidermies graves - Médicament - Pharmacovigilance.

JURY

Mr. N. KISSANI Professeur de Neurologie	PRESIDENT	
Mr. S. AMAL Professeur agrégé de Dermatologie-Vénéréologie	RAPPORTEUR	
Mme. I. ZRARA Professeur d'Anatomie Pathologie	JUGES	
Mme. L. ESSAADOUNI Professeur agrégée de Médecine Interne	JUGES	
Mme. N. AKHDARI Professeur agrégée de Dermatologie-Vénéréologie	JUGES	
Mme. L. CHABAA Professeur agrégée de Biochimie	JUGES	

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

DOYEN HONORAIRE	: Pr. MEHADJI Badie-azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES	: Pr. FEDOUACH Sabah
	: Pr. AIT BEN ALI Said
	: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN	: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET COOPERATION	: Pr. Ahmed OUSEHAL
VICE DOYEN AUX AFFAIRES PEDAGOGIQUES	: Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSI DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BEN ELKHAIAT	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie-Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie

Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. CHERIF IDRISSI EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie - Réparatrice
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie

Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. TASSI	Nora	Maladies - Infectieuses
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie –Mycologie

ABRREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

AAS : Acide acétyl salicylique

AINS : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

DCI : Dénomination commune internationale

DRESS : Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

F : Femme

H : Homme

NET : Necrolyse épidermique toxique

PEAG : Pustulose exanthématique aigue généralisée

PNN : Polynucléaires neutrophiles

SCD : Surface cutanée décollée

SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VS : Vitesse de sédimentation

PLAN

INTRODUCTION..... 1

MATERIELS ET METHODES..... 3

RESULTATS..... 9

I- Epidémiologie..... 10

II- Médicaments incriminés..... 13

III-Formes cliniques..... 17

1- Syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse..... 17

1-1 Clinique..... 17

1-2 Biologie..... 19

1-3 Histologie..... 20

1-4 Médicaments en cause..... 20

2- Pustulose exanthématique aigue généralisée..... 22

2-1 Clinique..... 22

2-2 Biologie..... 24

2-3 Histologie..... 24

2-4 Médicaments en cause..... 25

3- Syndrome de Stevens Johnson et necrolyse épidermique toxique..... 26

3-1Clinique..... 26

3-2 Biologie..... 30

3-3 Histologie…… 30

3-4 Médicaments en cause…… 31

4- Erythrodermie…… 32

5- Angio-œdème…… 32

6- Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé…… 33

V-Le Traitement…… 34

VI- L'Evolution…… 36

1- Complications…… 37

2- Séquelles…… 38

3- Recul…… 38

DISCUSSION…… 40

I-Epidémiologie…… 41

II-Médicaments incriminés…… 42

III-Physiopathologie…… 43

IV-Formes cliniques…… 46

1- Syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse…… 46

1-1 Clinique…… 46

1-2 Biologie…… 49

1-3 Histologie…… 49

1-4 Médicaments en cause…….……... 49

1-5 Evolution…….…… 50

2- Pustulose exanthématique aigue généralisée…… 51

2-1 Clinique…….…… 51

2-2 Biologie…….…… 52

2-3 Histologie…….…….. 53

2-4Médicaments en cause…….…… 53

2-5 Evolution…….…….. 54

3- Syndrome de Stevens Johnson et necrolyse épidermique toxique……. 55

3-1 Clinique…….…….. 55

3-2 Biologie…….…… 57

3-3 Histologie…….……..… 57

3-4 Médicaments en cause…….……... 58

3-5 Evolution…….……..…. 59

4- Erythrodermie…….…….…… 61

5- Angio-œdème…….…….…….... 62

6- Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé…….…….... 62

V-Place du bilan dermato-allergologique…… 63

VI-Traitement…….…….... 66

1- Traitement symptomatique…….…….... 66

2- Traitement Spécifique…… 68

2-1Corticothérapie générale…… 68

2-2 Antihistaminiques…… 70

2-3 Immunoglobulines intraveineuses…… 70

2-4 Autres…… 71

CONCLUSION…… 72

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

INTRODUCTION

Les toxidermies médicamenteuses sont l'ensemble des réactions cutanées consécutives à l'administration systémique de produits pharmaceutiques utilisés dans un but diagnostique, préventif, ou thérapeutique, par voie entérale ou parentérale.[1]

On désigne par les toxidermies médicamenteuses graves ceux qui constituent une urgence dermatologique mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation ou prolongement d'hospitalisation [2]. Elles ne représentent que 10% des toxidermies mais elles peuvent être extrêmement spectaculaires et mortelles.[3]

Parmi ces toxidermies médicamenteuses graves les plus fréquentes et les plus significatives exigeant un diagnostic et un traitement rapides: la necrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell, le syndrome de Stevens Johnson, Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, La pustulose exanthématique aigue généralisée, l'érythrodermie, et l'angio-œdème.

Ce sont des réactions idiosyncrasiques aigues imprévisibles et survenant avec des doses thérapeutiques usuelles.[3]

Malgré les avancées récentes, la physiopathologie précise de ces accidents n'est pas encore bien élucidée.

Leur traitement n'est pas encore codifié, et ils sont responsables d'une morbi-mortalité importante d'où l'obligation légale de les notifier aux instances de pharmacovigilance.

Notre travail consiste en une étude rétrospective ayant pour but d'étudier le profil épidémiologique clinique et évolutif de toxidermies médicamenteuses graves, de voir les médicaments les plus incriminés, de comparer nos résultats avec les données de la littérature et de sensibiliser les praticiens de la gravités des toxidermies et de l'importance de la notification des effets indésirables des médicaments pour la pharmacovigilance.

PATIENTS & METHODES

C'est une étude rétrospective portant sur les dossiers des malades hospitalisés au service de dermatologie du centre hospitalier universitaire Mohamed VI, sur une période de six ans allant de Janvier 2002 à Décembre 2007 soit une série de 42 malades.

L'étude des dossiers a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (voir annexe).

Pour l'étude de l'imputabilité médicamenteuse, on a utilisé la méthode française élaborée par Bégaud et al en 1985 :c'est la méthode la plus utilisée. Elle 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. [4,5]

I- Imputabilité extrinsèque :

Le calcul de l'imputabilité extrinsèque est relativement facile, il repose sur la bibliographie (d'où le B) et il est coté en 4 groupes de B_0 à B_3.

B_0 : effet indésirable jamais rapporté ;

B_1 : effet non publié dans les traités usuels ;

B_2 : effet rare, mais publié ;

B_3 : effet connu et bien décrit (Vidal ou traité).

II- Imputabilité intrinsèque :

Elle utilise deux groupes de critères : chronologiques et sémiologiques.

1-Critères chronologiques :

Ils concernent :

1-1 L'administration du médicament :

Le délai séparant l'administration du médicament et la survenue de la réaction indésirable peut être qualifié de très suggestif, compatible ou incompatible.

-Très suggestif: lorsque l'apparition de l'événement coïncide avec la prise du médicament concerné dans des délais physiologiques.

-Délai incompatible : quand le médicament est manifestement pris après la survenue de l'événement ou lorsque l'événement ne survient pas dans les délais physiologiquement prévisibles.

-Délai compatible : autres cas.

1-2 Evolution à l'arrêt du médicament :

L'évolution de l'événement à l'arrêt du médicament peut être suggestive, non concluante ou non suggestive.

Suggestive :

Régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt.

Non concluante :

Régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)

Non suggestive :

Absence de régression d'un événement de type réversible ou régression complète malgré la poursuite du traitement.

1-3 Réadministration du produit :

La séquence des événements après Réadministration ou reprise (généralement fortuite) du médicament permet d'envisager trois possibilités :

- R(+) : Réadministration positive : L'événement physiopathologique récidive quand le médicament est réadministré.
- R(−) : Réadministration négative : l'événement ne réapparaît pas lorsque le médicament est réadministré.
- R($_0$) : Réadministration non faite ou absence de Réadministration évaluable, en particulier lorsque l'événement considéré peut être évité par une médication préalable.

- **Score chronologique :**

La combinaison de ces 3critères chronologiques aboutit à un score chronologique intermédiaire établi conformément à une première table de décision. Quatre résultats s'avèrent possibles :

C_0 : chronologie paraissant exclure le rôle du médicament.

C_1 : chronologie douteuse.

C_2 : chronologie plausible.

C_3 : chronologie vraisemblable.

Tableau I.– Table de décision combinant les critères chronologiques.

Le délai entre la prise médicamenteuse Et la toxidermie	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Réadministration	R(+)	R($_0$)	R(−)	R(+)	R($_0$)	R(−)	
Evolution							
• Suggestive	C_3	C_3	C_1	C_3	C_2	C_1	C_0
• Non concluante	C_3	C_2	C_1	C_3	C_1	C_1	C_0
• Non suggestive	C_1	C_1	C_1	C_1	C_1	C_1	C_0

2-Critères sémiologiques :

Ils prennent en compte :

2-1 Sémiologie proprement dite est-elle évocatrice du rôle du médicament ?

-Evocatrice du rôle du médicament

-Autres possibilités sémiologiques.

2-2 Existe-t-il un facteur favorisant ? :

Un facteur très favorisant et bien validé (qu'il s'agisse d'une maladie ou d'un état physiologique sous-jacent ou d'une interaction médicamenteuse très significative) peut augmenter l'imputabilité du médicament.

2-3 Existe-t-il une autre cause ou explication non médicamenteuse ? :

-Absente : après un bilan approprié

-Reste possible.

2-4 Examens complémentaires spécifiques fiables démontrant le rôle causal du médicament dans la survenue de l'accident.

Trois possibilités :(L : laboratoire).

-L(+) : recherche positive lorsque le test est en faveur du rôle du médicament dans la genèse de l'accident.

-L(-) : Négatif (ceci impose que le test soit sensible).

-L($_0$) : Test non effectué ou n'existant pas pour le couple événement-médicament considéré.

- Score sémiologique :

Conformément à une seconde table de décision, les résultats de la combinaison de ces quatre critères "sémiologiques" constituent également une imputabilité intermédiaire dite "sémiologique" avec trois résultats possibles :

-S_1 : sémiologie douteuse

-S_2 : sémiologie plausible

-S_3 : sémiologie vraisemblable.

Tableau II.-Table de décision combinant les critères sémiologiques.

Sémiologie évocatrice		Oui			Non		
Examen complémentaire spécifique : positif(+) négatif(-) non disponible($_0$)		L(+)	L($_0$)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Autre cause non médicamenteuse identifiée	Absente	S_3	S_3	S_1	S_3	S_2	S_1
	Présente ou non cherchée	S_3	S_2	S_1	S_3	S_1	S_1

3- Score d'imputabilité intrinsèque :

Les résultats des deux tables (tableau I et II) de décision servent d'entrée à une troisième table finale qui donne l'imputabilité intrinsèque avec cinq scores possibles de I_0 à I_4 (tableau III).

I_0 : imputabilité intrinsèque paraissant exclue.

I_1 : imputabilité intrinsèque douteuse.

I_2 : imputabilité intrinsèque plausible.

I_3 : imputabilité intrinsèque vraisemblable.

I_4 : imputabilité intrinsèque très vraisemblable.

Tableau III.- Calcul de l'imputabilité intrinsèque par combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologique (S).

	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

RESULTATS

I. Caractères épidémiologiques et démographiques :

1-Répartition des cas selon les années de l'étude :

- Durant cette période de 6ans on a recensé 42 cas de toxidermies médicamenteuses graves, avec une moyenne de 7cas par un
- Le nombre de cas de ces toxidermies médicamenteuses graves a augmenté depuis 2002, pour atteindre un pic de 10 cas en 2004. (fig.1).

Tableau IV. Répartition des cas selon les années :

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	4	6	10	9	7	6	42
%	9,52	14,25	23,8	21,42	16,66	14,25	100

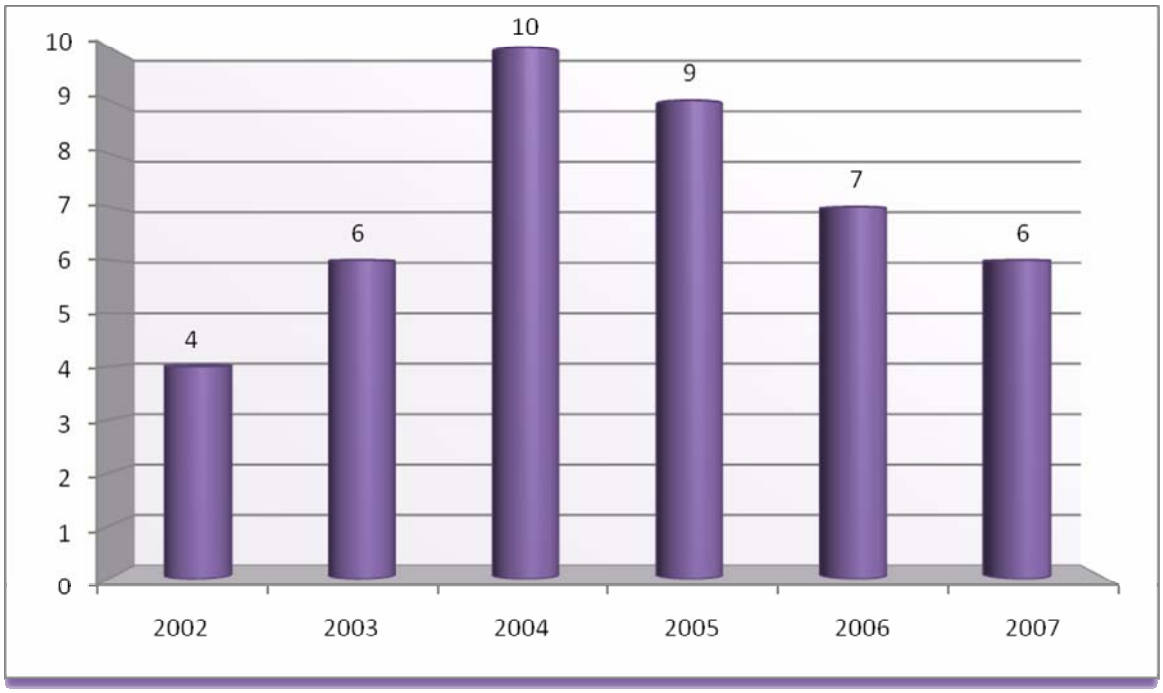


Figure 1: Répartition des cas selon les années de l'étude

2-Répartition des cas selon l'âge des patients:

L'âge moyen de nos patients était de 36ans avec des extrêmes allant de 6 ans à 75 ans.

La tranche d'âge la plus représentée dans notre série était celle entre 21 et 50 ans.

Tableau V : Répartition selon les tranches d'âge :

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
0 à 10 ans	5	11.90%
11 à 20 ans	4	9.52%
21 à 30 ans	7	16.66%
31 à 40 ans	10	23.80%
41 à 50 ans	7	16.66%
51 à 60 ans	4	9.52%
61 à 70 ans	2	4.76%
71 à 80 ans	3	7.14%

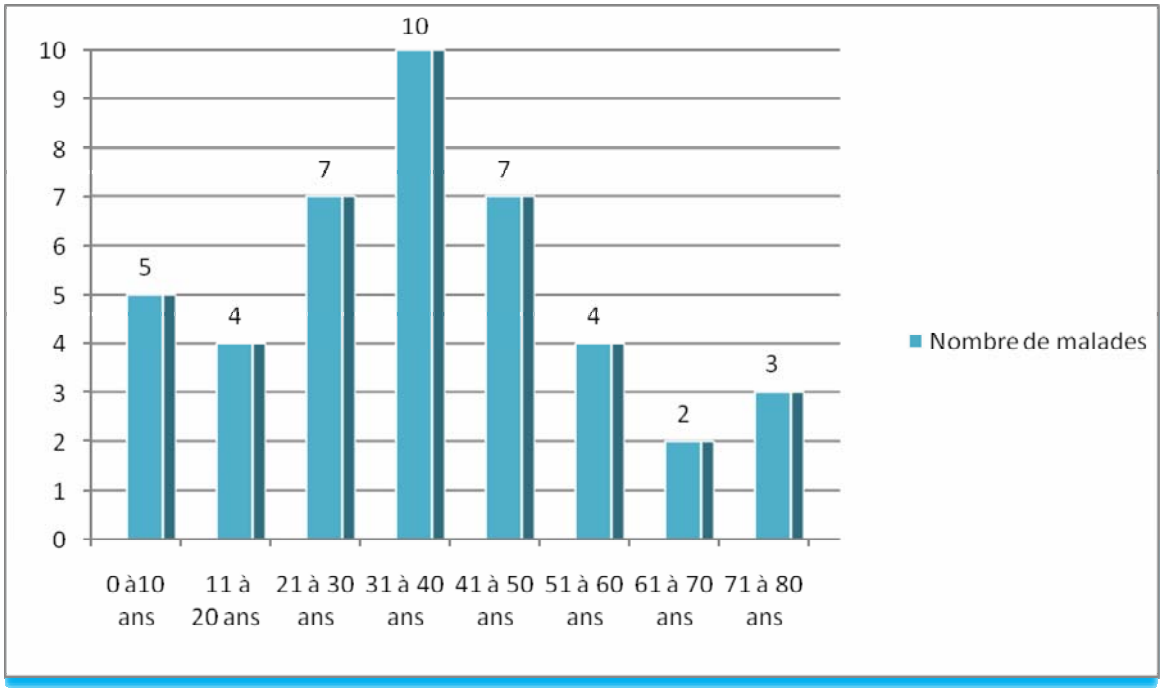


Figure 2: Répartition des malades selon les tranches d'âge :

3-Répartition des cas selon le sexe des malades :

On a noté une prédominance féminine avec 27(64.3%) femmes et 15 (35.7%) hommes soit un sex ratio H/F=0.55

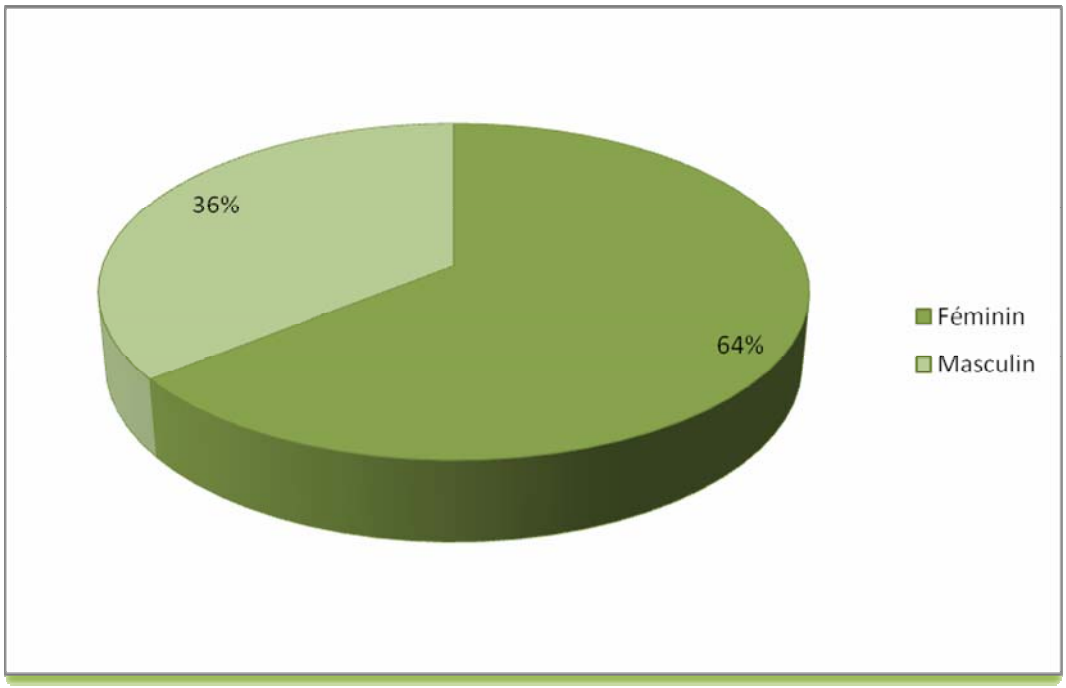


Figure 3: Répartition des malades selon le sexe :

4- Répartition cas selon l'origine des patients :

La majorité des malades étaient d'origine urbaine (61%) et 39% d'eux étaient d'origine rurale.

5- Les antécédents :

- **Les habitudes toxiques**

Un malade ayant un SSJ était à la fois alcoolique et tabagique chronique, les autres malades de notre série n'avaient pas d'habitudes toxiques.

• **Les associations pathologiques :**

On notait l'épilepsie dans 5cas (12%), l'atopie à type de rhinite allergique, d'eczéma et d'urticaire dans 4cas (9.5%), l'hypertension artérielle dans 3cas (7%), les cardiopathies dans 2cas (4.76%), la spondylarthrite ankylosante dans 2cas (4.76%), la polyarthrite rhumatoïde dans un cas (2.38%) le psoriasis dans un cas(2.38%), le diabète dans un cas(2.38%), l'insuffisance rénale dans un cas(2.38%), la tuberculose pleuropulmonaire dans un cas(2.38%) l'infection au VIH dans un cas(2.38%), et le mycosis fongoïde dans un cas(2.38%).

L'antécédent d'allergie médicamenteuse a été noté chez 4malades.

• **La grossesse :**

- On a noté dans cette série que 5 patientes avaient présenté une PEAG au cours d'une grossesse.

6- La durée d'hospitalisation :

Elle variait entre un minimum de 2j et un maximum d'un mois avec une durée moyenne de 11j.

II- Les médicaments incriminés :

1-Le type de médication :

Le médicament responsable de la toxidermie chez nos patients a été prescrit par un médecin dans 69% des cas, et pour 31% des cas il s'agissait d'une automédication.

Tableau VI : Répartition des cas selon le type de médication :

	Effectif	Pourcentage
Automédication	13	31%
Prescription médicale	29	69%

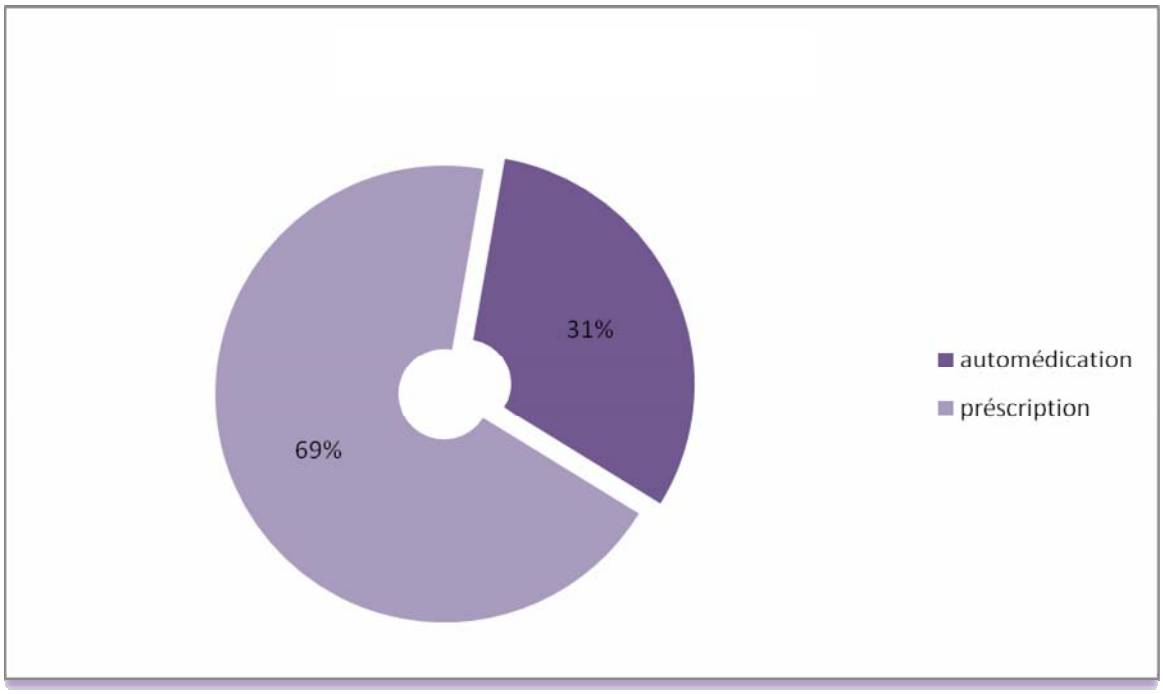


Figure 4: répartition des cas selon le type de médication

2-Le nombre de médicaments pris :

-59.5% des malades n'ont pris qu'un seul médicament, et 40.5% d'eux étaient polymédicamentés.

Tableau VII : Répartition des cas selon le nombre des médicaments pris :

Nombre de médicament pris	Effectif	Pourcentage
Un seul médicament	25	59.5%
Deux médicaments	5	12%
Trois médicaments	5	12%
Quatre médicaments	4	9.5%
Cinq médicaments ou plus	3	7%

3-Les médicaments et leur imputabilité :

Les principaux médicaments en cause étaient :

- Les antibiotiques dans 16cas (38%) en particulier les bétalactamines (7cas ont été dus à l'amoxicilline) et les sulfamides.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans 8cas (19%) surtout l'acide acétylsalicylique incriminé dans 3cas.
- Les antiépileptiques dans 4 cas (9.52%).
- La Salazopyrine dans 4cas (9.52%).

L'imputabilité était très vraisemblable : I_4 chez 3% des cas, vraisemblable : I_3 chez 19% des cas, et plausible : I_2 chez 78%.

Tableau VIII : Les médicaments mis en cause dans les observations de toxidermies médicamenteuses graves avec un seul médicament suspect :

La molécule	Nom commercial	La toxidermie	Nbre de cas	Imputabilité
Amoxicilline	Amoxil®	PEAG	1	B_3I_2
	Biomox®	PEAG	1	B_3I_2
	Dispamox®	PEAG	1	B_3I_2
	Neomox®	DRESS	1	B_3I_2
Benzathine-pénicilline	Pénitard®	SSJ	1	B_2I_2
	Pénitard®	NET	1	B_2I_2
Cotrimoxazol	Cotrim®	EPF généralisé	1	B_3I_4
Acide acétylsalicylique	Aspro®	DRESS	1	B_3I_2
Acide tiaprofénique	Surgam®	DRESS	1	B_3I_2
Diclofénac	Diclo®	PEAG	1	B_2I_2
Ibuprofène	Algantil®	PEAG	1	B_2I_2
Paracétamol	Claradol®	NET	1	B_1I_2
	Doliprane®	DRESS	1	B_1I_2
Paracétamol+dextropropoxyfène	Di-antalvic®	Urticaire	1	B_3I_3
Carbamazépine	Tégrétol®	DRESS	2	B_3I_2
Phénobarbital	Gardénal®	SSJ	1	B_3I_3
Sulfasalazine	Salazopyrine®	DRESS	1	B_3I_3
Méthotrexate	Méthotrexate®	PEAG	1	B_3I_2
Bétaméthazone	Céléstène®	Erythrodermie	1	B_1I_2
Contraception orale	?	NET	1	B_1I_2

Tableau IX : Les médicaments mis en cause chez les patients polymédicamentés avec l'imputabilité du médicament le plus suspect :

Toxidermie	Les molécules	Noms commerciaux	Imputabilité
Erythrodermie	**Allopurinol**+Captopril	**Zyloric®**+Lopril®	B_3I_2
SSJ	**AAS**+Amoxicilline+Alpha-amylase	**Aspirine®**+Aximycine®+Maxilase®	B_2I_2
SSJ	**Cotrimoxazol+Acide tiaprofénique**	**Trimox®+Surgam®**	B_3I_3
SSJ	Furosémide+Digoxine+**AAS**+ Benzathine-pénicilline+Prédnisone	Lasilix®+Digoxine®+**Aspegic®**+ Extencilline®+Cortancyl®	B_2I_3
SSJ	**Rifampicine**+Isoniazide+Pyrazinamide+ Ethambutol	Non précisés sur le dossier	B_3I_3
NET	**Cotrimoxazol**+Diclofénac+Mébévérine	**Bactrim®**+Difal®+Béviran®	B_3I_2
PEAG	**Ofloxacine**+Hydroxizine+Loratadine	**Quinolox®**+Atarax®+Clartec®	B_3I_2
PEAG	**Amoxicilline**+Dompéridone+Metoclopramide Paracétamol	**Starmox®**+Motillium®+Digestine + Doliprane®	B_3I_2
PEAG	**Célécoxib+Sulfasalazine**+Prédnisolone	**Célebrex®+Salazopyrine®**+ Solupred®	B_3I_2
PEAG	**Amoxicilline**+Ténonitrozol	**Amoxil®**+Atrican®	B_3I_3
PEAG	**Amoxicilline-acide clavulanique**+Paracétamol +Carbocisteine	**Novoclin®**+Doliprane®+ Bronchofluide®	B_2I_3
PEAG	**Amoxicilline**+Flucloxacilline	**Aximycine®**+Astaph®	B_3I_2
DRESS	**Lévofloxacine+Paracétamol-dextropropoxyfène +Omeprazol**+Ambrexol+ Prédnisolone	**Tavanic®+ Di-antalvic®+Oedès®**+Muxol®+ Solupred	B_3I_2
DRESS	**Sulfasalazine**+Méloxicam+Alginate-bicarNa$^+$ +Prédnisone	**Salazopyrine®**+Mobic®+Algine®+ Isone®	B_3I_2
DRESS	**Carbamazépine**+Indométacine+Amoxicilline+ Paracétamol+Hydroxyzine	**Tégrétol®**+Diindo®+Streptocid®+ Efferalgan+Atarax	B_3I_2
DRESS	**Sulfasalazine**+Etoricoxib	**Salazopyrine**+Arcoxia®	B_3I_2
DRESS	**Ramipril**+Furosémide+Méthyldopa+Digoxine	**Triatec®**+Lasilix®+Aldomet®+ Digoxine®	B_3I_2

NB : Le médicament le plus incriminé est celui noté en gras et souligné.

III- Les formes cliniques:

Nous avons trouvé 13cas de DRESS syndrome, 13 cas de PEAG, 12 cas de NET/SSJ, 2 cas d'érythrodermie, un cas d'angio-œdème et un cas d'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé.

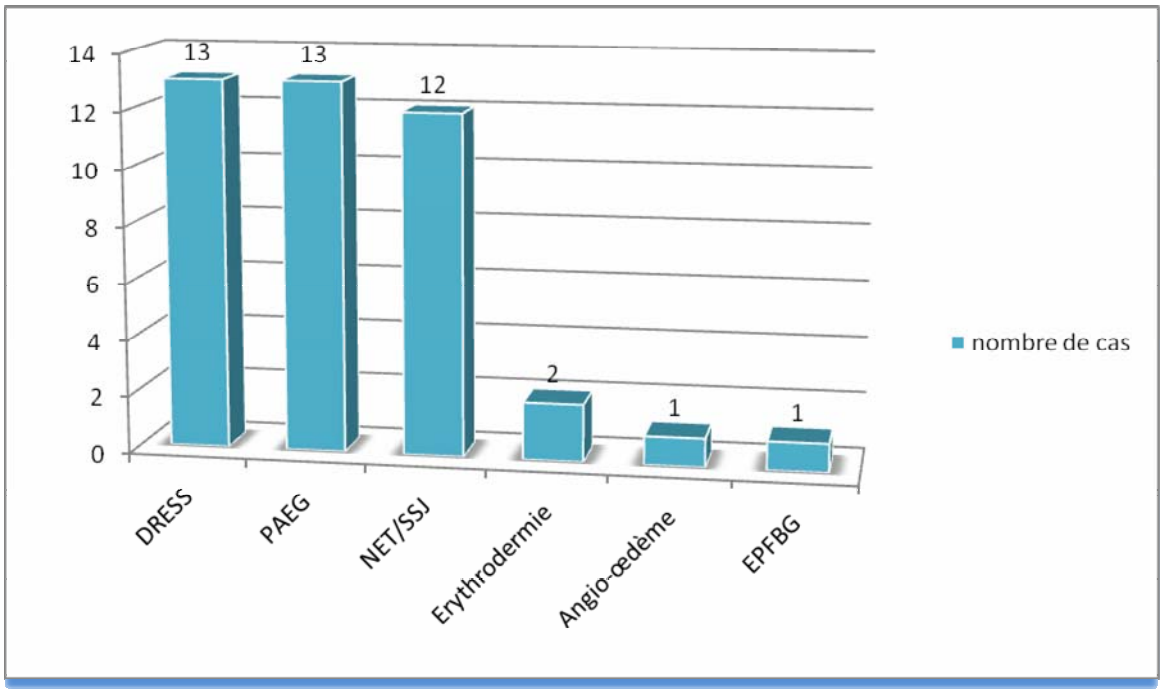


Figure 5: Répartition selon la forme clinique

1-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (13 cas) :

1-1 La clinique :

a- Epidémiologie:

L'âge moyen de survenue du DRESS syndrome chez les patients de notre série était 38.84 ans avec des extrêmes de 9ans et 60 ans.

Il y avait une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.625

b- Antécédents :

L'antécédent d'atopie s'est retrouvé chez 7.7% des cas, 7.7% des cas étaient déjà connus allergiques à la pénicilline, 53.84 % étaient suivis pour une maladie chronique (42.85% épilepsie, 28.57% hypertension artérielle, 28.57% spondylarthrite ankylosante, 14.3% polyarthrite

rhumatoïde), et chez une patiente, le DRESS syndrome a été le mode de révélation d'une infection au VIH.

c-Signes généraux :

Cette toxidermie s'est associée à une fièvre avec température moyenne de 39°C et à une altération de l'état général dans 70% des cas. Le prurit et l'œdème du visage (surtout au niveau des paupières et des lèvres) ont été notés chez 77% des cas.

d-Atteinte cutanée : (figure : 6)

Elle était sous forme d'érythrodermie sèche dans la quasi totalité des cas de DRESS syndrome (93%), et chez un patient (7%) cette érythrodermie était parsemée de quelques bulles et pustules.

Figure 6: DRESS syndrome au Tégrétol®

L'atteinte muqueuse se retrouvait chez 46% des cas : sous forme de chéilite (figure 7) avec stomatite chez 38.3 % des patients, et de chéilite avec conjonctivite chez 7.7% d'eux.

Figure 7: Chéilite chez le même malade ayant le DRESS syndrome au Tégrétol®

e-Atteinte extra-cutanée :

Des adénopathies périphériques et symétriques de diamètre supérieur ou égal à 2 cm diffuses dans au moins deux territoires différents ont été notées dans 80% des cas. L'hépatomégalie existait chez 23% des malades, l'ictère chez 38.5% d'eux, l'atteinte respiratoire, faite de toux et de râles ronflants à l'auscultation, chez 15.4%, et des arthralgies d'allure mixte chez 7.7% des patients.

1-2 La biologie :

L'hypereosinophilie a été constatée dans 66% des cas, avec un taux d'éosinophiles entre 1500 et 5000 éléments/mm³.

Un syndrome inflammatoire biologique a été retrouvé chez 77% des malades avec une VS moyenne de 44mm et des extrêmes de 17 et 86mm

Un malade (soit 9% des cas) a présenté une hypoglycémie à 0.38g/l, chez les autres malades la glycémie était normale.

L'ionogramme sanguin a mis en évidence une hyponatrémie : $128 \leq Na^{+} \leq 134$meq/L et une hypocalcémie $70 \leq Ca^{++} \leq 84$mg/L chez 30.76% des malades.

Une cytolyse hépatique a été retrouvée chez 50% des cas : avec un taux de transaminase supérieur à 10 fois la valeur normale dans 25% des cas, supérieur à 6fois la valeur normale dans 17% des cas et supérieur à 2 fois la valeur normale dans 8.33% des cas.

1-3 L'histologie :

La biopsie cutanée a été faite pour 5 malades chez qui on a trouvé une nécrose kératinocytaire éparse, un infiltrat dermique inflammatoire souvent lymphocytaire (80%) avec une vasculite.

1-4 Les médicaments mis en cause dans les observations de DRESS Syndrome :

Le Tégrétol (23%des cas) et la Salazopyrine (23% des cas) étaient les médicaments les plus responsables du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse chez les patients de notre série, suivis par les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ont été en cause de 15.4% , le paracétamol était responsable d'un cas (soit 7.7% des cas),de même pour l'Amoxicilline (7.7% des cas) et le Ramipril(7.7%), et dans 7.7% des cas le malade a pris plusieurs médicaments qui avaient la même imputabilité.

Tableau X : Les médicaments incriminés dans les cas de DRESS Syndrome :

Noms commerciaux	DCI	Nombre De cas	%
Tégrétol®	Carbamazépine	2	15.4
Tégrétol®+Diindo®+Streptocid®+ Efferalgan®+Atarax®	**Carbamazépine**+Indométacine+ Amoxicilline+Paracétamol+ Hydroxyzine	1	7.7
Salazopyrine®	Sulfasalazine	1	7.7
Salazopyrine®+Arcoxia®	**Sulfasalazine**+Etirocoxib	1	7.7
Salazopyrine®+Mobic®+Algine®+Isone®	**Sulfasalazine**+Méloxicam+ Alginate-bicarNa^{+}+Prédnisone	1	7.7
Neomox®	Amoxicilline	1	7.7
Tavanic®+ Di-antalvic®+Oedès®+Muxol®+ Solupred®	**Lévofloxacine+ Paracétamol-dextropropoxyfène +Omeprazol**+Ambroxol+ Prédnisolone	1	7.7
Aspro®	Acide acétylsalicylique	1	7.7
Surgam®	Acide Tiaprofénique	1	7.7
Claradol®	Paracétamol	1	7.7
Triatec®+Lasilix®+Aldomet®+Digoxine Nativelle®	**Ramipril**+Furosémide+ Méthyldopa+Digoxine	1	7.7
Médicament non précisé par le malade		1	7.7

NB : le médicament le plus imputé est celui noté en gras et souligné.

-Le délai entre la première prise médicamenteuse et l'apparition du DRESS syndrome chez les patients de notre série était entre 2j et 2mois avec un délai moyen de 16.33 jours.

2- La pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG) :13cas

2-1 La clinique :

a- Epidémiologie :

L'âge moyen de survenue de PEAG chez les malades de notre série était 32.5 ans avec des extrêmes de 6 ans et 75 ans.

On a remarqué une nette prédominance féminine (84.5%♀) avec un sexe ratio F/H:5,5/1.

b- Antécédents :

L'allergie à la pénicilline et l'atopie ont été retrouvées chez 15.4% des patients, le psoriasis et le mycosis fongoïde dans 7.7% des cas, une patiente était suivie pour hypertension artérielle et épilepsie avec antécédent de DRESS Syndrome au tégrétol® et 5patientes soit 38.5% des cas ont présenté cette toxidermie au cours d'une grossesse.

c- Signes généraux :

La fièvre a été retrouvée dans 54% des cas avec une T° moyenne de 38.5°C, l'altération de l'état général et le prurit dans 70% des cas et l'œdème du visage dans 38.5% des cas.

d- L'atteinte cutanée : (figure 8 et 9)

Elle était sous forme de nombreuses petites pustules non folliculaires sur des placards érythémateux et œdémateux étendus chez 61.5% des malades, et on a noté l'association de ce tableau aux quelques lésions cocaroides dans 23% des cas, à des pustules folliculaires et à un décollement cutané dans 7.7% des cas. L'atteinte muqueuse s'est retrouvée chez 38.5% des patients faite de chéilite et d'érosions génitales

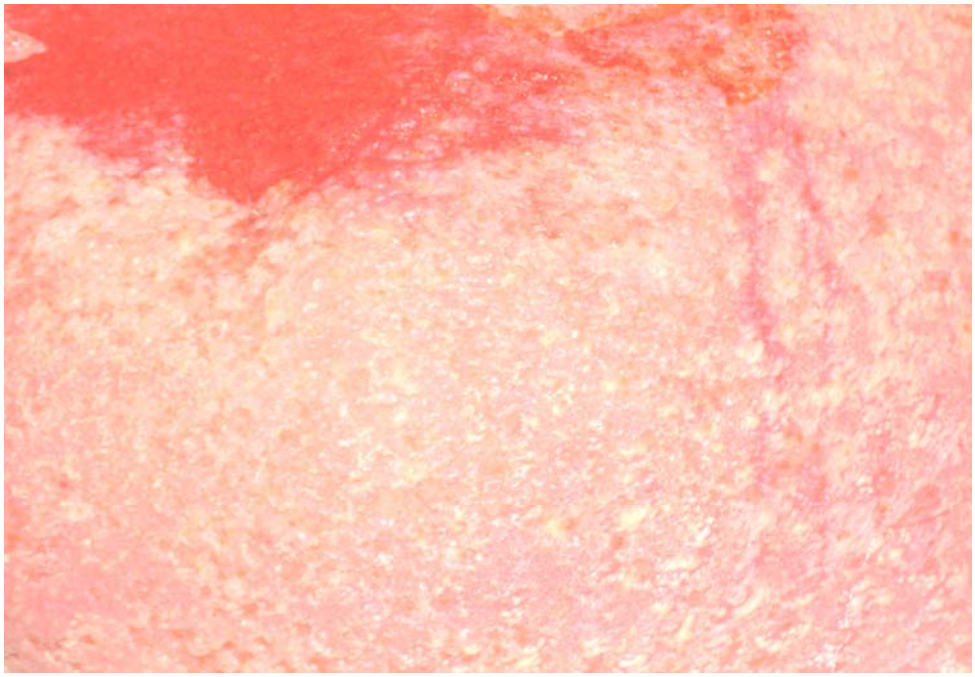


Figure 8: Nombreuses petites pustules reposant sur peau érythémateuse au cours d'une PEAG à l'amoxicilline

Figure 9: La même patiente au stade de desquamation des lésions

e- Signes extra cutanée :

La PEAG s'est accompagnée chez 38.5% des patients d'adénopathies périphériques et chez 15.4% d'une diarrhée liquidienne.

2-2 La biologie :

L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et le syndrome inflammatoire biologique ont été objectivés chez 84.6% des malades, avec une VS moyenne de 66mm et des extrêmes de 17 et 105mm.

Le taux d'ALAT était supérieur à 7fois la valeur normale chez un malade, pour les autres, le bilan hépatique était normal.

L'ionogramme sanguin a été fait pour 7 malades, il a mis en évidence des troubles hydroélectrolytiques à type d'hypocalcémie chez 43% des malades et d'hyponatrémie-hypokaliémie chez 14%.

2-3 L'histologie :

La biopsie cutanée a été réalisée chez 12 patients et l'étude anatomopathologique a trouvé des pustules intra épidermiques, sous cornées souvent associée à une nécrose kératinocytaire en foyer (75%des cas) Le derme papillaire siège d'un œdème avec parfois une vasculite (25 des cas%) et infiltrat périvasculaire fait d'éosinophiles (83%).

2-4 Les médicaments incriminés :

Tableau XI : Les médicaments incriminés dans les cas de PEAG

Noms commerciaux	DCI	Nombre de cas	%
Amoxicilline	Amoxil®	1	7.7
	Biomox®	1	7.7
	Dispamox®	1	7.7
Amoxicilline+Ténonitrozol	Amoxil®+Atrican®	1	7.7
Amoxicilline+Flucloxacilline	Aximycine®+Astaph®	1	7.7
Amoxicilline+Dompéridone+ Metoclopramide+Paracétamol	Starmox®+Motillium®+ Digestine®+Doliprane®	1	7.7
Amoxicilline-Acide clavulanique+ Paracétamol+Carbocisteine	Novoclin®+ Doliprane®+Bronchofluide®	1	7.7
Ofloxacine+Hydroxizine+Loratadine	Quinolox®+Atarax®+Clartec®	1	7.7
Diclofénac	Diclo®	1	7.7
Ibuprofène	Algantil®	1	7.7
Sulfasalazine+Célécoxib+Prednisolone	Salazopyrine®+Célebrex®+Solupred®	1	7.7
Méthotrexate	Méthotrexate Bellon®	1	7.7
Médicament non précisé par le malade		1	7.7

• Les antibiotiques ont été les médicaments les plus incriminés dans les cas de PEAG de notre série, L'amoxicilline était responsable de 6 cas (46% des cas), l'amoxicilline-acide clavulanique d'un cas (7.7%), l'ofloxacine d'un cas (7.7%).Les AINS ont été incriminés dans 2cas de PEAG (soit 15.4%), et dans un troisième cas en association avec la sulfasalazine avec la même imputabilité, Le méthotrexate a été incriminé dans un seul cas de PEAG (soit 7.7% des cas de notre série).

• Le délai d'apparition de PEAG, après la première prise de médicament chez les patients de notre série, variait entre 24heures et un mois avec un délai moyen de 8.75j.

3-Syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell ou Necrolyse épidermique toxique (NET) :12cas

3-1 La clinique :

a- Epidémiologie :

L'âge moyen de survenue du SSJ/NET chez les cas de notre série était 29ans avec des extrêmes d'âge de 6ans et 73ans.

Le sexe masculin était le plus touché : 7 hommes et 5 femmes avec un sex-ratio de 1.4/1

b- Antécédents :

Un patient présentant SSJ était épileptique, un autre était suivi pour diabète insulino-dépendant et tuberculose pleuropulmonaire, l'antécédent de toxidermie médicamenteuse a été retrouvé chez un seul malade et 75% des cas n'avaient aucun antécédent pathologique.

c- Signes généraux :

Le syndrome pseudo grippal inaugural avec fièvre a été constaté chez 83% des patients, avec une T° moyenne de 39°C et des extrêmes de 38 et 45°C. L'œdème du visage et de Quinck étaient présents dans 25% des cas et le prurit dans 58.33% des cas.

d- L'atteinte cutanéo-muqueuse :

Dans 91.7% des cas de NET et de SSJ, l'atteinte cutanée était au début sous forme d'éruption maculo-papuleuse avec quelques pseudococardes, ce qui a rapidement donné place à des bulles et à un décollement épidermique d'étendu variable avec signe de Nikolsky, et chez un seul malade (8.3% des cas) présentant un SSJ, on n'a trouvé qu'un érythème maculo-papuleux avec des érosions exclusivement muqueuses.

L'atteinte muqueuse buccale, oculaire et génitale s'est associée à celle cutanée chez 91.7% des patients, alors que 25% des patients ont présenté une atteinte de la muqueuse digestive et respiratoire avec dysphagie aux solides, diarrhée glaireuse, et douleurs abdominales avec toux et râles ronflants.

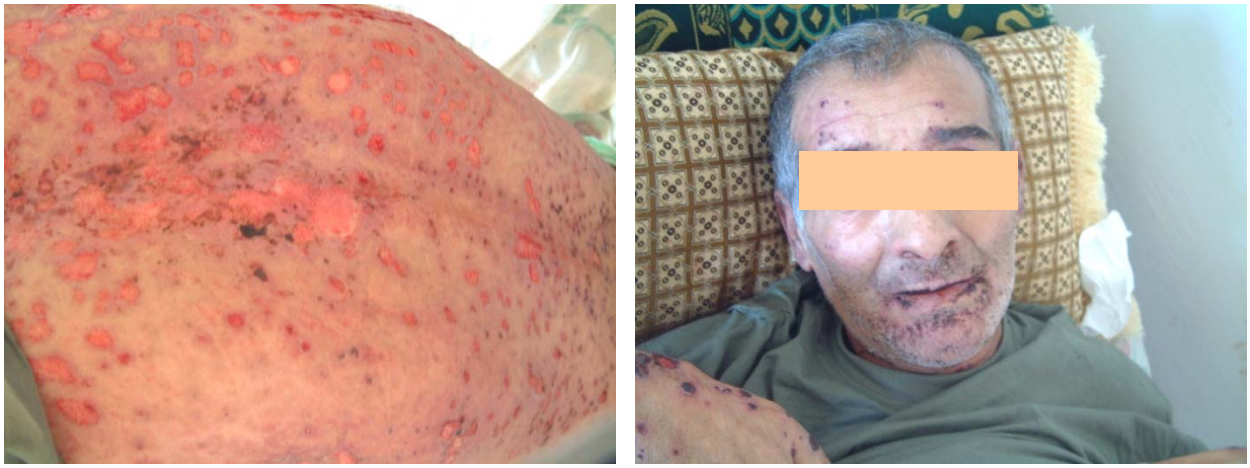
Tableau XII : L'étendu de la surface cutanée décollée chez les cas de NET et du SSJ :

SDC	<10%	10%≤SDC<30%	≥ 30%
Nombre de cas	6	1	5
%	50	8.33	41.66

Selon la surface cutanée décollée on a pu distinguer 5cas de NET (SCD≥ 30%) 6cas de SSJ (SCD<10%) et un cas de syndrome de chevauchement (10%≤SDC<30%).

Figure 10: SSJ au Gardénal® avec des pseudococardes chez une fillette de 9ans

Figure 11: Erosions buccales chez la même patiente ayant un SSJ au Gardénal®



a b

Figure 12 :

a– Erosions post bulleuses chez un patient ayant un SSJ au antituberculeux,

b– Atteinte de la muqueuse buccale chez le même malade

Figure 13 : NET au début du décollement cutané

Figure 14 : Décollement cutané étendu avec aspect en linge mouillé chez une patiente présentant une NET

e-L'atteinte extra-cutanée :

Les adénopathies périphériques ont été retrouvées chez 25% des malades.

3-2 La biologie :

La VS était constamment élevée avec une VS moyenne de 60mm et des extrêmes de 15mm et 105mm. L'anémie hypochrome microcytaire et l'hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile ont été constatées chez 25% des patients. L'insuffisance rénale fonctionnelle avec 0.66g/L≤Urée≤0.70g/L et 13.8mg/L≤Créât≤14.33mg/L , a été objectivée dans 2cas de NET, soit 16.66% et les troubles hydroélectrolytiques à type d'hyponatrémie et hypokaliémie dans 42.6% des cas.

Chez deux patients (non connus diabétiques avant l'hospitalisation) présentant une NET, la glycémie à jeun était élevée à : 1.54g/l.

3-3 L'histologie :

Chez tous les malades qui ont bénéficié d'une biopsie cutanée (4malades) l'étude anatomopathologique a trouvé des bulles intra ou sous épithéliales avec nécrose kératinocytaire

au toit de la bulle avec décollement épidermique et infiltrat inflammatoire dermique lympho-monocytaire.

3-4 Les médicaments incriminés :

Les antibiotiques étaient les médicaments les plus incriminés dans les cas de NET et de SSJ de notre série (4cas et le 5ème due à un antibiotique associé à AINS avec la même imputabilité) suivis par les AINS (2cas et le 3ème due à un AINS+Antibiotique), Le paracétamol a été responsable d'un cas, de même pour le phénobarbital et la contraception orale.

Tableau XIII : Les médicaments mis en cause dans les observations de NET et du SSJ :

DCI	Noms commerciaux	Toxidermie	Nombre de cas	%
Benzathine-pénicilline	Pénitard®	SSJ	1	8.33
Benzathine-pénicilline	Pénitard®	NET	1	8.33
Rifampicine+Isoniazide+Pyrazinamide +Ethambutol	?	SSJ	1	8.33
Cotrimoxazol+Diclofénac+Mébévérine	**Bactrim®**+Difal®+Béviran®	NET	1	8.33
Cotrimoxazol+Acide tiaprofénique	**Trimox®+Surgam®**	SSJ	1	8.33
AAS+Amoxicilline+Alpha-amylase	**Aspegic®**+Aximycine®+Maxilase	SSJ	1	8.33
AAS+Furosémide+Digoxine+ Benzathine-pénicilline+Prednisolone	**Aspegic®**+Lasilix®+Digoxine®+ Extencilline®+Cortancyl®	SSJ	1	8.33
Phénobarbital	Gardénal®	SSJ	1	8.33
Paracétamol	Prodafalgan®	NET	1	8.33
Contraception orale non précisé par malade	?	NET	1	8.33
Médicament non précisé par le malade	?	1NET+1SSJ	2	16.66

NB : Le médicament souligné et noté en gras est celui le plus imputé.

-Le délai d'apparition après la première prise du médicament variait entre 24heures et 55j avec un délai moyen de 14.3j.

4-L'érythrodermie : (2cas)

-Le premier cas chez une femme de 67 ans, suivie depuis 4mois pour insuffisance rénale sous régime hypokaliémique, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril®) et Allopurinol. Elle a présenté, 3mois après la prise médicamenteuse, une érythrodermie squameuse sèche prurigineuse avec atteinte palmoplantaire, œdème du visage, altération de l'état général, et adénopathies sus-claviculaires de 0.5cm/0.5cm sans lésions muqueuses ni fièvre ni autre anomalie clinique associée.

Le bilan biologique avait montré une urée à 1.65g /L et créât à 37.5mg/L

L'étude anatomopathologique a retrouvé un épiderme orthokératosique avec nécrose kératinocytaire en foyer, des vésicules spongiotique et un derme infiltré par des lymphocytes, éosinophiles, et des histiocytes.

La patiente a bien évolué sous dermocorticoïde, émollient, et antihistaminique après arrêt des médicaments en cause avec blanchiment total à j10 du traitement sans séquelles cutanées.

-Le deuxième cas : chez un homme de 47 ans qui a présenté, 1mois après début de prise de Céléstène® pour une cause non précise, une érythrodermie sèche prurigineuse avec altération de l'état général et fièvre à 38°C sans autre anomalie clinique associée notamment pas d'œdème ni lésions muqueuses ni adénopathies ni atteinte extra cutanée.

Le bilan paraclinique n'a pas pu être réalisé.

Il y avait une bonne évolution sans séquelles sous antihistaminique et émollient, avec un blanchiment total après 18jours de traitement symptomatique.

5- L'angio-œdème :

Un seul cas chez une femme de 55ans suivie pour des sciatalgies et qui a présenté, 6heures après une prise de Di-antalvic®, un œdème du visage, des paupières et œdème de

Quinck avec prurit intense et urticaire généralisée sans fièvre ni autres signes associés notamment pas d'altération de l'état général ni adénopathies ni atteinte extra cutanée…

La numération de formule sanguine a montré une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, la VS était à 20 mm.

Le bilan hépatique et le bilan rénal étaient normaux ainsi que la radiographie de thorax de face.

La biopsie cutanée n'a pas été faite.

La patiente a bien évoluée sous corticothérapie générale et antihistaminique, avec un blanchiment total 48heures après l'arrêt du médicament en cause et début du traitement symptomatique.

6- L'Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé :

C'est le cas d'une femme de 75ans, sans antécédent pathologique particulier qui a présenté 24heures après une prise de Cotrimoxazol prescrit pour une infection urinaire, une fièvre à 38.5°C et un prurit puis de grandes bulles de 4cm/5cm reposant sur des placards érythémateux, ces lésions étaient généralisées sur le corps entier et ne respectant que muqueuses et cuir chevelu avec un décollement épidermique par endroits et Nikolsky négatif sans autres signes associés notamment pas d'atteinte extra cutanée.

Figure 15 : Erythème pigmenté fixe bulleux au cotrimoxazol

La biopsie cutanée n'a pas été faite et le bilan biologique n'a pas montré d'anomalie en rapport avec la toxidermie. Mais, il a permis la découverte d'un diabète (glycémie à jeun à1.50g/L refaite 4j après : 2.2g/L.

La patiente a bien évolué, sous émollient et antiseptique. Le blanchiment des lésions a été observé 6jours après l'arrêt du médicament en cause et le début du traitement symptomatique.

IV- Le traitement :

Le médicament en cause a été arrêté dès l'admission au service.

Tous les malades ont été traités symptomatiquement à savoir :

- Remplissage et correction des troubles hydroélectrolytiques pour 12% des malades.
- Emollient et antiseptique pour tous les patients et antihistaminique pour les 31 malades qui présentaient un prurit (soit74% des cas).

- Antibiothérapie locale ou générale adaptée aux résultats des examens bactériologiques si indication se pose.
- Corticothérapie locale et ou générale selon la gravité des lésions et de la forme clinique :

Tableau XIV : La corticothérapie, indication, et mode d'administration :

Indication	Voie d'administration	Posologie	Durée	Blanchiment des lésions cutanées
PEAG	Per os	1mg/Kg/j	5j	à J3 du traitement
PEAG	Per os	0.5mg/Kg/j	5j	à J4 du traitement
PEAG	Per os	1mg/Kg/j	7j puis dégression progressive	à J17 du traitement
PEAG	Per os	1mg/Kg/j	7j puis dégression progressive	à J6 du traitement
PEAG	Per os	0.5mg/Kg/j	4j	à J7 du traitement
Angio-œdème	Per os	1mg/Kg/j	5j	à J2 du traitement
DRESS Syndrome	Per os	0.75mg/Kg/j	5j	à J4 du traitement
DRESS Syndrome	Per os	1mg/Kg/j	5j	Sortant contre avis médical
NET	Per os	1mg/Kg/j	8j puis dégression progressive	à J12 du traitement
NET	Per os	1mg/Kg/j	8j puis dégression	à J5 du traitement
NET	Per os	1mg/Kg/j	5j	à J5 du traitement
DRESS Syndrome	Per os+ Locale	0.5mg/Kg/j 1application le soir	7j puis dégression progressive 6j	à J6 du traitement
DRESS Syndrome	Locale	1 application le soir	7j puis dégression progressive	à J5 du traitement
DRESS Syndrome	Locale	1 application le soir	7j puis dégression progressive	à J4 du traitement
DRESS Syndrome	Locale	1 application le soir	14j puis dégression progressive	à J25 du traitement
PEAG	Locale	1 application le soir	14j puis dégression progressive	à J23 du traitement
PEAG	Locale	1 application le soir	14j puis dégression progressive	à J12 du traitement
PEAG	Locale	1 application le soir	7j puis dégression progressive	à J7 du traitement
Erythrodermie	Locale	1 application le soir	7j puis dégression progressive	à J10 du traitement

* 60% des cas de NET, 38.5% des cas de PEAG, 23% des cas de DRESS Syndrome, et le cas d'angio-œdème ont nécessité la corticothérapie générale, soit 28.5% des cas de toxidermies médicamenteuses graves de notre série.

* Cette corticothérapie générale a été administrée en faible dose de 0.5à 1mg/Kg/j pendant des durées courtes de 4à8jours avec dégression progressive sur 3 ou 4 semaines et traitement adjuvant si durée totale de traitement supérieure à 8jours.

* Un seul cas a nécessité l'association de corticothérapie locale et générale (c'était un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse au Tégrétol® avec atteinte hépatique et articulaire).

* 30.76% des cas de DRESS Syndrome, 23% des cas de PEAG, et un cas d'érythrodermie ont nécessité une CTC locale, soit 19% des cas de toxidermies médicamenteuses graves de notre série.

* Tout les patients traités par corticothérapie ont bien évolué.

V- L'évolution :

- Le décès est survenu chez 2patients (4.76%) : Un DRESS Syndrome au Tégrétol® avec une cytolyse hépatique (taux de transaminases supérieur à 10 fois la valeur normale) et qui a décédé suite à un état de mal épileptique réfractaire au traitement avec mydriase bilatérale et hypotension artérielle. Et, un syndrome de Lyell avec atteinte digestive et respiratoire (dysphagie et syndrome bronchique).
- Deux malades sortants contre avis médical : les deux présentaient un DRESS Syndrome.

• Le blanchiment des lésions se faisait : dans une durée moyenne de 7jours avec des extrêmes de 1 à 25jours pour les cas de toxidermies médicamenteuses graves, dans une durée moyenne de 8.5 jours pour les cas de DRESS Syndrome, dans une durée moyenne de 10 jours pour les cas de PEAG, dans une durée moyenne de 7.5 jours pour les cas de NET, et dans une durée moyenne de 6 jours pour les cas du SSJ.

1- Les complications :

• 57% des cas de SSJ, 20% des cas de NET, et 15.4% des cas de PEAG (soit 16.66% de tous les toxidermies médicamenteuses graves de notre série) ont été compliqués de surinfection cutanées. Le staphylocoque coagulase était le germe retrouvé sur tous les prélèvements faits au niveau des lésions cutanées surinfectées

• Un cas de NET et un autre de DRESS syndrome (soit 4.76% des toxidermies de notre série) ont fait une infection urinaire pendant leur hospitalisation. L'ECBU a mis en évidence deux germes : Escherichia coli chez le premier patient et Klebsiella chez le second.

• Dans 54% des cas de DRESS syndrome, 40% des cas de NET, 30.76% des cas de PEAG, et14% des cas de SSJ (soit 33.33% de l'ensemble des toxidermies dans notre étude) l'ionogramme sanguin a révélé des troubles hydroélectrolytiques à type d'hyponatrémie, d'hypokaliémie, et d'hypocalcémie.

• 20% des cas de NET, 7.7% des cas de DRESS syndrome et 7.7% de ceux de PEAG soit 7% des cas de toxidermies de cette série ont présenté des troubles hémodynamiques à type d'hypotension artérielle inférieure à 90mmHg et tachycardie supérieure à 120b/min.

• La kératite a compliqué une conjonctivite chez un cas de SSJ.

Tableau XV : les complications :

La toxidermie	Infection urinaire	Surinfection (impétigénisation)	Troubles Hydroélectrolytiques				Troubles hémodynamiques	Kératite
			$HypoK^+$	$HypoNa^+$	$HypoNa^+$ +$HypoK^+$	$HyperCa^{++}$		
DRESS	-	-	-	4cas (30.76%)	-	3cas (23%)	1cas (7.7%)	-
PEAG	1cas (7.7%)	2cas (15.4%)	-	-	1cas (7.7%)	3cas (23%)	1cas (7.7%)	-
NET	1cas (2O%)	1cas (2O%)	1cas (20%)	-	1cas (20%)	-	1cas (20%)	-
SSJ	-	4cas (57%)	-	1cas (14%)	-	-	-	1cas (14%)

2-Les séquelles :

- Les séquelles étaient dominées par les cicatrices pigmentées post lésionnelles, retrouvées chez 19% des cas(46% des cas de PEAG, 14% des cas de SSJ et le cas d'EPF généralisé)
- Un cas de necrolyse épidermique toxique a gardé un symblépharon avec destruction des cils de la paupière inférieure.

3-Le recul

-Dix-neuf malades soit 50% des 38 malades qu'on a hospitalisé jusqu'au blanchiment des lésions, ont été perdus de vue directement après leur sortie du service.

-Quatre malades parmi les 19 qui restent, soit 10.5% ont pu être suivis plus de 6mois, pas pour leur toxidermie, mais pour une autre pathologie sous-jacente:

* Le 1ier cas a été suivi pendant 1an pour prurit chronique en rapport avec son insuffisance rénale chronique.

* Le 2ème a été suivi pendant 1an pour le mycosis fongoïde qu'il présentait avant la toxidermie.

* Le 3ème a été suivi pendant 1an et ½ pour psoriasis.

* Le 4ème a été suivi pendant 6 mois pour un lupus.

Ils n'ont jamais fait de récidive.

-Quinze malades parmi 19 ont été revus 1à 2 fois en consultation des anciens malades (c'est à dire suivis pendant 10j à 2mois après la sortie de l'hôpital) jusqu'à résolution totale du problème avec rendez-vous si apparition de nouvelles lésions :

Douze malades parmi ces 15 soit 31.57% ont été perdus de vue après et 3 malades soit 7.6% ont reconsulté pour une récidive :

Tableau XVI : Les cas de récidives dans notre série :

La 1ère Toxidermie	La forme clinique de la récidive	Le médicament responsable	L'intervalle entre les deux toxidermies
DRESS syndrome au Tégrétol®	PEAG	Novoclin® Amoxicilline-acide clavulanique	1 an
DRESS syndrome au Tégrétol®	1-Erythème maculo-papuleux 2-Erythème maculo-papuleux	1-Trileptal®(Oxcarbazépine) 2-Streptocid®(Amoxicilline)	1mois 1an et ½
SSJ au Gardénal®	Erythème polymorphe	Dépakine® (Valproate de Na^+)	1mois

DISCUSSION

I-Epidémiologie :

Les toxidermies médicamenteuses graves représentent les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment observés et notifiés aux centres de pharmacovigilances dans le monde entier et aussi au Maroc (environ 31.13% de l'ensemble des effets indésirables médicamenteux graves notés aux centre marocain de pharmacovigilance de Rabat)[6],

Hernandez-Salazar et al [7] ont rapporté une prédominance féminine : sex-ratio F/H : 1.3/1,au moment où M. Patel Raksha et al [8] ont trouvé une prédominance masculine et Boudghene Stamboli et al[9] n'ont pas trouvé de différence entre les deux sexe.

Chez nos malades les toxidermies ont touché les femmes plus que les hommes : 64.3% de femmes avec le sex-ratio F/H : 1.8/1et ceci rejoint les résultats de Hernandez-Salazar et al [7].

L'âge moyen de nos patients était 36 ans et celui rapporté par Hernandez-Salazar et al [7] était plus élevé : 45ans, ce qu'on peut expliquer par le caractère jeune de notre population.

Aucune tranche d'âge n'est épargnée, mais l'incidence est plus élevée chez les sujets âgés. La tranche d'âge entre 21 et 50ans était la plus touchée dans notre série, ceci reste donc concordant avec ce que trouve Boudghene et al[9] et Raksha et al[8].

La majorité de nos patients (61%) ont été d'origine urbaine et ceci peut être expliqué par l'accessibilité des soins pour la population des villes et par leur consommation élevée de médicaments.

Les antécédents : 90% de nos malades n'avaient pas d'antécédent d'allergie médicamenteuse ce qui rejoint les résultats de Hernandez et al qui ont rapporté un pourcentage très proche du notre : 80.5%.

HERNANDEZ-Salazar et al ont trouvé que le lupus érythémateux disséminé était l'association pathologique la plus fréquente (14.6%), suivie par l'infection au VIH (7.3%) LMNH (7.3%) et l'épilepsie ne représentait que (2.4%), par contre cette dernière était la principale association pathologique avec les toxidermies médicamenteuses graves chez nos patients (12%)

suivie par l'atopie (9.5%) puis l'HTA (7%), les rhumatismes inflammatoires chroniques (7%), les cardiopathies (4.76%), le psoriasis (2.38%), le diabète (2.38%), la tuberculose (2.38%), HIV (2.38%), l'insuffisance rénale (2.38%) et le mycosis fongoïde (2.38%).

II-Les médicaments incriminés :

Les toxidermies médicamenteuses graves, dans la majorité des cas de notre étude (58%), sont survenues dans le cadre d'une monothérapie ce qui concorde avec les résultats d'une étude faite sur les EIM graves au Maroc [10]. En revanche il est important de signaler que dans la littérature la polythérapie prédomine et constitue un facteur de risque de survenue des effets indésirables des médicaments [11], et ceci peut être du à la faible consommation des médicaments chez les marocains évaluée à 220 DHS/hab/an.

- **Les médicaments et leurs imputabilités :**

Tous les médicaments peuvent être en cause de toxidermie mais les antibiotiques sont les plus responsables de ces accidents selon plusieurs études : Boudghene et al ont trouvé que dans 80% des cas, il s'agissait d'un antibiotique surtout les β-lactamines(Pénicilline) ensuite, les AINS (Aspirine) puis, Tégrétol® et la griséofulvine.

Pour Hernandez-Salazar et al, l'amoxicilline acide clavulanique était le premier médicament en cause puis l'amphotéricine B et le métamizol.

Notre étude montre également que les antibiotiques étaient les plus incriminés surtout les β-lactamines (Amoxicilline : 7cas, Benzathine pénicilline 2cas, amoxicilline acide clavulanique 1cas) et le cotrimoxazol (3cas), suivis par les AINS puis les antiépileptiques et la Salazopyrine.

Par contre, Raksha et al ont trouvé que les AINS étaient les plus responsables des toxidermies suivis par le cotrimoxazol.

- Le délai d'apparition de ces toxidermies médicamenteuses graves après la première prise médicamenteuse variait entre 6heures et 3mois avec un délai moyen de 15jours. Raksha et al ont rapporté un délai variant entre 1 et 45jours.
- Selon les critères d'imputabilité de Bégaud et al, Hernandez-Salazar et al ont trouvé que les toxidermies médicamenteuses étaient très vraisemblables chez 4.87% des cas, vraisemblables chez 41.46% des cas et plausibles chez 53.65% d'eux. Chez nos patients et selon les mêmes critères, l'imputabilité était très vraisemblable dans 3% des cas, vraisemblable dans 19% des cas et plausible dans 78% des cas.

III-La physiopathologie : [12] [13] [14] [15] [16] [17]

Les toxidermies médicamenteuses sont multiples et variées ce qui reflète la complexité de leurs mécanismes physiopathologiques.

Mais, grâce aux progrès considérables de l'immunologie, ces mécanismes ont pu être mieux cernés ces dernières années et actuellement, on distingue trois variétés de toxidermies médicamenteuses :

1-Toxidermies qui répondent à des mécanismes non immunologiques :

De nombreux effets secondaires cutanés ne mettent clairement pas en cause des mécanismes immunologiques. Ce sont les réactions phototoxiques, les alopécies, les acnés induites, les réactions anaphylactiques (libération pharmacologique des médiateurs mastocytaires, sans intervention d'IgE).

2- Toxidermies à médiation immunologique démontrée :

Le développement des toxidermies suppose qu'il existe dans la peau une cible et des effecteurs de la réaction immunitaire et/ou inflammatoire.

La peau contient tous les éléments d'un système immunitaire intrinsèque : cellules présentatrice de l'antigène (cellules de Langerhans), lymphocytes et kératinocytes sécrétant de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL3, IL6, IL8, TNFα).

2-1 L'immunogénicité des médicaments :

a-Antigène complet :

Seuls quelques médicaments ont un poids moléculaire suffisamment élevé pour se comporter comme des antigènes complets capables d'induire la sensibilisation d'un patient. Il s'agit en général de protéines : Insuline, ACTH, autres hormones, antisérums ou enzymes.

b-L'haptène et le métabolite réactif :

La plupart des médicaments sont des substances chimiques simples, de faible poids moléculaire et se comportent comme des haptènes. Seuls certains d'entre eux sont dits réactifs car ils peuvent se fixer facilement aux protéines circulantes ou cellulaires et les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et devenir des antigènes capables de sensibiliser les patients. La réponse immune est en général spécifique de l'interaction entre la protéine et l'haptène (médicament).

Un des problèmes de l'allergie médicamenteuse est le dénombrement des métabolites immunogènes. L'exemple de la Pénicilline est instructif : Cet haptène de faible poids moléculaire induit une réponse immunologique hétérogène chez l'homme, car ce sont les produits du métabolisme de la pénicilline, plus que la molécule native qui forment les haptènes.

Des réactions croisées ont été observées entre certains médicaments ayant une structure commune (comme le noyau β lactame des pénicillines et des céphalosporines).

2-2 Toxidermies à médiation immunologique démontrée :

Certaines toxidermies ont un mécanisme immunologique démontré, comme l'urticaire et l'anaphylaxie aux pénicillines, aux anesthésiques généraux, avec anticorps spécifiques de classe IgE, les pemphigus induits avec l'induction d'autoanticorps réagissant avec les desmosomes des

kératinocytes, l'eczéma de contact par hypersensibilité retardée cutanée, les vasculites avec dépôts capillaires de complexes immuns.

3-Toxidermies à médiation immunologique probable :

C'est la situation la plus fréquente. Elle concerne les éruptions maculopapuleuses, les éruptions lichénoides, l'érythème pigmenté fixe, le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell. Au cours de ces manifestations, de nombreux arguments cliniques et histopathologiques plaident en faveur d'une réaction immunitaire, mais aucune preuve directe n'a encore été apportée. Les récidives éventuelles surviennent en règle générale, dans les 48h suivant la réintroduction, alors que les premières réactions apparaissent habituellement dans la seconde semaine de traitement. Ces délais évoquent un phénomène de mémoire immunologique.

- **Données physiopathologiques récentes :**

Un certains nombre de travaux ont montré que les malades, ayant une hypersensibilité aux sulfamides et aux anticomitiaux, avaient plus souvent qu'une population témoin, des anomalies de leur capacité enzymatique de détoxification respectivement des dérivés oxydés des sulfamides, les hydroxylamines et des époxydes des anticomitiaux. Plus généralement, les métaboliseurs lents (acétyleurs lents pour les sulfamides) des xénobiotiques pourraient accumuler des métabolites réactifs qui se comportent en haptènes.

Le SSJ/NET se caractérisent par une destruction étendue des cellules épidermiques, parfois associée à une destruction d'autres épithéliums (tube digestif, bronches…). On a démontré qu'il s'agit d'une apoptose (mort cellulaire programmée) plutôt que de nécrose et que l'activation du récepteur Fas par Fas-ligand semble être la voie d'apoptose qui pourrait jouer un rôle essentiel au cours de la NET.

De nombreuses études récentes confirment le rôle clé des lymphocytes T spécifiques du médicament dans le mécanisme physiopathologique des réactions cutanées aux médicaments les plus courantes. Les différents mécanismes d'activation lymphocytaire et de production cytokinique expliquent probablement la variété des présentations cliniques des toxidermies.

IV-Les formes cliniques :

M.P.Raksha et al ont trouvé que l'EPF était la toxidermie la plus fréquente (30%) chez leurs patients suivie par l'urticaire et l'érythème maculo-papuleux(18%) au moment où le SSJ ne présentait que 3% et la NET 1% des cas, de même pour Boudghene et al l'érythème maculo-papuleux était la forme clinique la plus couramment observée chez 15% des cas, La PEAG, l'EPF, et l'angioedème étaient présents mais très rares. Chez Hernandez Salazar et al l'érythème maculo-papuleux (51%) a été la toxidermie la plus fréquente suivie par l'urticaire (12.2%) alors que, le SSJ ne représentait que 4.9% NET 2.4%, PEAG 2.4%, DRESS syndrome 2.4%, Erythrodermie 4.9%. Ceci ne concorde pas avec nos résultats qui montrent que le DRESS syndrome représente 30.9% des cas de même pour la PEAG (30.9%) puis le SSJ (16.6%), la NET (12%), l'érythrodermie (4.76%) l'angioedème (2.38%) et l'EPF (2.38%).

La nature de notre étude qui ne s'intéresse qu'aux toxidermies médicamenteuses graves explique cette différence de pourcentages.

1-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS Syndrome :

1-1 La clinique :[18,19,20]

C'est un ensemble d'arguments cliniques et biologiques qui permet d'évoquer cette toxidermie grave (voir tableau XX), l'érythème maculo-papuleux ou l'érythrodermie infiltrée présents dans 87% des cas, surviennent brutalement 2à 6 semaines après le début du traitement responsable (anticonvulsivants, AINS, sulfamides, minocycline…) on peut observer aussi des cocardes atypiques, quelques vésiculo-bulles, des purpuras, et des pustules dans prés de 20%

des cas. Il s'y associe à cette atteinte cutanée un énanthème inconstant mais surtout œdème ferme persistant du visage, une polyadénopathie dans 30 à 80% des cas et hépatosplenomégalie avec fièvre élevée et altération de l'état général.

Les manifestations viscérales potentiellement graves intéressent principalement quatre organes : le foie, le rein, le poumon et le cœur.

La sévérité de l'atteinte interne est souvent corrélée à celle cutanée. Le foie est l'organe le plus fréquemment touché,

Tableau XVII : les critères diagnostiques de DRESS [18]

Proposés en 1996
1) Eruption médicamenteuse
2) Eosinophilie ≥ 1500 et/ou Lymphocytes atypiques
3) Au moins une atteinte viscérale :
-adénopathies diffuses ≥ 2 cm
-hépatite (ASAT>2N)
-pneumopathie interstitielle
-néphropathie
-péricardite ou myocardite…

NB : il s'agit de critères arbitraires (avis d'experts) qui n'ont jamais été validés.

a-Epidémiologie

A. Sparsa et al [21] ont trouvé un âge moyen de survenue de cette toxidermie de 52.6ans avec extrêmes : 23 et 83ans, Chez O. Ruyer et al [22] cet âge moyen était de 46 ans, et dans notre série : 38.84 ans avec des extrêmes de 9 et60ans, cela s'explique toujours par le caractère jeune de notre population par rapport à celles occidentales.

Dans la série de A. Sparsa et al les hommes ont été touché plus que les femmes avec un sex-ratio H/F : 1.6, par contre chez nos malades il y'avait une prédominance féminine avec un sex-ratio H/F : 0.625.

b- Les antécédents :

53.84% des cas de DRESS syndrome étaient suivis pour une pathologie chronique : HTA, rhumatismes inflammatoires chroniques, et épilepsie.

Le DRESS syndrome a révélé une infection par VIH chez une patiente de notre série, cette comorbidité a été rapportée par O. Ruyer et al [22] qui l'ont trouvée chez un patient.

c- Signes généraux :

Tous les cas de la série d'O. Ruyer et al [22] ont été fébriles avec une T° moyenne de 40°C, dans notre série 70% des cas avaient une altération de l'état général et une fièvre avec une T° moyenne de 39°C.

L'œdème initial du visage était présent chez 80% des malades d'O. Ruyer et al et chez 77% des cas de notre série.

d- Signes cutanés :

O. Ruyer et al ont trouvé que dans 100% des cas l'atteinte cutanée a été faite d'érythrodermie prurigineuse, chez nos patients elle était sous forme d'érythrodermie sèche dans 93% des cas et érythrodermie parsemée de bulles et pustules chez 7% des cas, avec prurit chez 70% des cas, ceci peut être expliqué par l'effectif réduit de leurs patients qui ne permet pas de remarquer ces rares associations lésionnelles.

L'énanthème est possible mais il est inconstant [18], en effet, seulement 46% de nos cas ont eu une atteinte muqueuse.

e-Signes extra-dermatologique :

Les adénopathies ont été retrouvées chez tous les patients de la série de O. Ruyer et al et dans 84.6% de nos cas.

Dans la littérature l'atteinte hépatique se trouve associée au DRESS syndrome chez plus de 80% des cas[20], dans notre série 61.5% des cas l'ont présentée.

L'atteinte pulmonaire et celle articulaire, rapportées dans la littérature. [23] ont été présentes respectivement chez 15.4% et 7.7% de nos malades.

1-2 La biologie :

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse provoque plusieurs anomalies biologiques : l'hyperleucocytose avec hyperlymphocytose, mononucléose et surtout une éosinophilie sont retrouvées, très souvent associées à une cytolyse hépatique et une VS élevée. [18]

On a trouvé que 66% des cas ont eu une hypereosinophilie supérieure à 1500 élément/ml dont la moitié avait un taux d'éosinophiles>2000 élément/ml ce qui rejoint aussi les résultats de l'étude faite par O. Ruyer et al.

Le bilan biologique a révélé une cytolyse hépatique chez 50% des cas de notre série souvent très importante : ALAT et ASAT > 10×la valeur normale chez 25% des cas ce qui est semblable aux données de la littérature [24]

Le syndrome inflammatoire biologique rapporté par plusieurs auteurs [25] [26] [27], a été retrouvé dans 77.8% des cas de notre série avec une VS moyenne de 44mm.

1-3 Histologie :

La biopsie cutanée et son examen dans un laboratoire d'anatomie pathologique sont essentiels pour éclairer le diagnostic différentiel de toute toxidermie.

En cas du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, la biopsie cutanée montre un infiltrat dermique et périvasculaire plus ou moins dense avec parfois, présence d'éosinophile et d'un œdème dermique. Dans l'épiderme sont observées des nécroses kératinocytaire éparses [18]. Ce qu'on a pratiquement trouvé chez 80% de nos patients.

1-4 Les médicaments en cause :

Le délai d'apparition du DRESS Sd chez les malades de la série d'A. Sparsa et al variait entre 2 et 8semaines, chez nos malades ce délai était entre 2jours et 8semaines avec un délai moyen de 16jours.

Le DRESS a initialement été rapporté à la prise d'anticomitiaux. Les antiépileptiques aromatiques (phénytoine, carbamazepine, phénobarbital), les sulfamides (dapsone, sulfasalazine, salazopyrine, sulfamides antibactériens), l'allopurinol et la minocycline, sont les médicaments inducteurs les plus fréquemment cités dans la littérature. [18] [28]

Dans notre série le Tégrétol® a été responsable de 23% des cas de DRESS Sd, la Salazopyrine aussi a été incriminé chez 23% des cas puis, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été responsables de 15.4%des cas, l'amoxicilline, le Ramipril et le paracétamol ont été responsables d'un cas chacun.

1-5 Evolution :

Le DRESS syndrome est une toxidermie engageant le pronostic vital puisque grevé d'un taux de mortalité entre 6 et 10% [18] et [20], dans notre série, ce syndrome a été en cause d'un seul décès soit 7.7% des cas.

La défaillance hépatique est la principale cause de mortalité rapportée dans la littérature [18].

L'importance de l'atteinte hépatique est en relation directe avec l'intervalle entre l'apparition du syndrome et l'arrêt de la prise du médicament responsable [23] C'est pourquoi un diagnostic rapide est impératif.

Une résolution complète de l'hépatite peut nécessiter quelques mois à un an. L'atteinte cutanée peut persister également plusieurs semaines après l'arrêt du médicament responsable, mais se résout sans séquelles importante [23]. Certains DRESS sont sévères est prolongés et évoluent parfois par poussées avec des rechutes cutanées et/ou viscérales, plusieurs semaines après l'arrêt du médicament en cause [20].

Les infections bactériennes nosocomiales impliquant des germes cutanés, et les septicémies sur cathéter, sont fréquentes chez les patients atteints de DRESS syndromes érythrodermiques.

2-La pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG)

2-1 La clinique :[4],[20], [23], [29]

La PEAG a été individualisée par Beylot et al en 1980. Elle apparait dans les premières 48h quelquefois même 10j après la mise en route du traitement responsable, chez un patient ayant des antécédents psoriasiques dans un tiers des cas, parfois au décours d'un épisode infectieux viral, il s'agit de la survenue brutale de très nombreuses pustules de moins de 5mm de diamètre non folliculaires stériles développées sur des placards érythémateux et œdémateux étendus prédominants sur le visage et/ou les plis. Le prurit et la fièvre sont presque constants, un décollement cutané superficiel évoquant le signe de Nikolsky peut se voir après coalescence des pustules. L'atteinte buccale ou génitale est possible, mais peu fréquente, les adénopathies périphériques sont souvent retrouvées, les atteintes viscérales graves sont rares.

a-Epidémiologie :

EH. SAISSI et al [30] ont rapporté un âge moyen de survenue de PEAG de 57ans (extrêmes : 13 et 89ans), chez D. DEFO et al [31] c'était à 61ans, dans notre série l'âge des patients variait entre 6 et 75ans avec un âge moyen de 32ans ceci peut être expliqué toujours par le profil jeune de la population marocaine.

Il y avait une nette prédominance féminine dans notre série de PEAG avec un sex-ratio F/H de 5.5/1 ce qui rejoint les résultats de l'étude faite par C.M. Ruiz Garcia et al[32] qui ont trouvé également un sex-ratio F/H : 5/1, EH.SAISSI et al ont aussi rapporté cette prédominance féminine mais avec un sex-ratio plus bas : 1.05/1.

b-Les antécédents :

Sept pour cent des cas avaient un antécédent de psoriasis, ce qui correspond aux données de la littérature cités au-dessus.

c- Signes généraux :

-Selon H.Bouquet et JC. Roujeau [29] la fièvre est habituelle et contemporaine à l'éruption, 54% de nos malades ont été fébriles avec une T° moyenne de 38.5°C.

d- Signes cutanés :

-L'atteinte cutanée a été typique chez 61.5% des cas de notre série et le décollement cutané a été retrouvé chez 7.7% de nos cas et chez 9% des cas de la série de D. Defo et al.

-L'association à des pseudococardes citée dans la littérature [29] a été retrouvée chez 23% de nos malade.

-Les pustules folliculaires retrouvées chez un de nos malades sont peut être dues à la généralisation des lésions sur tout le corps y compris les zones pilleuses.

-L'atteinte muqueuse a été retrouvée chez 25% des malades de JC. Roujeau et al [33] et dans 15% des cas de notre série.

e- Signes extra-dermatologiques :

La PEAG s'est accompagnée chez 38.5% des patients d'adénopathies périphériques et chez 15.4% d'une diarrhée liquidienne.

2-2 La biologie :

La PEAG s'accompagne d'une hyperleucocytose à PNN et parfois une hypereosinophilie d'entrainement le plus souvent modérée en rapport avec l'hyperleucocytose.[33], [34], [35]

-En effet, cette hyperleucocytose a été retrouvée chez 84.6% de nos malades avec un taux moyen de GB de 16200/mm³ et à prédominance PNN.

-Selon H.Bocquet [29] la PEAG peut s'accompagner d'une insuffisance rénale transitoire dans un tiers des cas, D. Defo et al ont trouvé cette atteinte extra-dermatologique chez un patient, par contre il y avait pas d'atteinte rénale dans notre série mais une cytolyse importante (Transaminase>7fois la valeur normale) a été objectivée chez un malade, de même quelques

auteurs [33],[34] ont rapporté l'augmentation des transaminases chez certains patients mais sans dépasser le double de la valeur normale.

2-3 L'histologie :

L'examen histologique montre des pustules sous cornées, intra-épidermiques qui peuvent s'accompagner d'un œdème du derme superficiel, d'une vasculite, d'un infiltrat éosinophile périvasculaire et d'une nécrose kératinocytaire [20],[23],[24],[26],[29], les mêmes aspects histologiques ont été notés chez nos patients.

2-4 Les médicaments incriminés :

Un des traits les plus remarquables de la PEAG est le délai très court entre le début le l'éruption et le début du traitement, le plus souvent inférieur à 2jours, parfois de quelques heures correspondant probablement à une sensibilisation préalable. Plus rarement ; le délai est plus long de 7j à 21j correspondant vraisemblablement à une première exposition. Une autre explication possible de ces délais courts est la précipitation de l'éruption par une infection virale non identifiée [29]

Dans notre série ce délai de survenue de PEAG variait entre 24h et 1mois avec un délai moyen de 8.75j.

Les antibiotiques de type β-lactamines (surtout les pénicillines) et les macrolides sont les principaux médicaments inducteurs de PEAG, d'autres médicaments sont beaucoup moins souvent impliqués, notamment les IEC, les cyclines, la carbamazepine, les quinolones, les sulfamides etc. [23] [28] [29]

Des auteurs ont trouvé que les antibiotiques étaient les plus responsables mais avec prédominance des macrolides au lieu des β-lactamines : D. Defo et al, ont incriminé les antibiotiques en premier et surtout la pristinamycine qui était responsable de 86% des cas. L'étude faite par E.H. Saissi et al a montré également que les antibiotiques ont été les plus responsables de PEAG(65%) en particulier les macrolides 24% des cas (surtout la pristinamycine 69%) et puis les β-lactamines 22% des cas (dont 66% dus à l'amoxicilline).

Roujeau et al ont trouvé que 80% des cas ont été dus aux antibiotiques (44% dus aux β-lactamines et 17% dus aux macrolides), ceci concorde avec nos résultats : 61.5% des cas ont été rapportés aux antibiotiques particulièrement à l'amoxicilline qui était en cause de 46% des cas, L'amoxicilline-Acide clavulanique : 7.7% des cas, et l'ofloxacine : 7.7% des cas. Les AINS ont été imputés dans 23% des cas, la sulfasalazine dans 7.7% des cas et le méthotrexate dans 7.7% des cas.

Autres : 5 patientes dans notre étude ont présenté la PEAG au cours d'une grossesse, cette simultanéité de PEAG, qui est une toxidermie médicamenteuse grave très rare, avec la grossesse, semble trop fréquente pour être le fruit du hasard ce qu'on peut expliquer par l'importante prescription de l'amoxicilline (première cause de PEAG) chez les femmes enceintes.

2-5 L'évolution :

La guérison de la PEAG est en général rapide en une à deux semaines (durée moyenne de blanchiment 10j dans notre série) se terminant par une desquamation superficielle ne laissant pas de séquelles (46% de nos malades ont gardé des cicatrices pigmenté après PEAG).

La surinfection des lésions reste possible. Nous avons trouvé cette complication dans 15% des cas, sous forme d'impétigénisation des lésions, ce qu'on a bien contrôler par une antibiothérapie et des soins locaux.

Les atteintes internes, en particulier hépatique, sont également réversibles et le pronostic global est bon [23].Aucun décès n'a été noté dans notre série de même pour la série de D. Defo et al par contre Roujeau et al ont rapporté 4 décès parmi 63 cas de PEAG ce qu'on peu expliquer par la taille de l'échantillon.

3-Syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell ou necrolyse épidermique toxique :

Le syndrome de Lyell ou NET et SSJ sont des toxidermies rares mais graves, mettant en jeu le pronostic vital. Ces deux toxidermies font partie du même spectre. Le SSJ est caractérisé par un décollement cutané inférieur à 10% de la surface corporelle alors que dans la NET, le décollement est supérieur à 30%. Entre 10 et 30% le terme de syndrome de chevauchement SSJ-NET est proposé [29].

L'incidence de NET est estimée à 0.4 à 1.2 cas/Million de personnes/an et celle du SSJ de 1à6 cas/Million de personnes/an.[36].

3-1 La clinique :

Le délai d'apparition des symptômes par rapport au début de prise médicamenteuse est inférieur à 3semaines [37], de 7à 21j en général et plus court en cas de réintroduction. Chez nos malades le délai moyen était de 14.3jours.

Ces deux affections débutent le plus souvent par un syndrome pseudogrippal fébrile accompagné de lésions muqueuses [38]. Un érythème douloureux prédominant sur le haut du tronc et le visage survient quelques jours plus tard avec des macules purpuriques et parfois des pseudococardes atypiques planes et plus rarement, il s'agit d'un érythème en nappe. Ces lésions donnent rapidement place à des bulles flasques confluentes avec signe de Nikolsky et décollement cutané en aspect de linge mouillé, la mise à nu du derme est habituelle et 90% des patients ont une atteinte muqueuse avec des érosions douloureuses puis des croutes :[39]

L'atteinte de l'oropharynx entraine une dysphagie importante. Les manifestations oculaires peuvent aller de l'hyperémie aux synéchies conjonctivales, plus rarement il existe une atteinte de la cornée à type de kératite ponctuée superficielle ou d'ulcération. La muqueuse génitale est souvent atteinte et plus rarement celle du tube digestif. Le décollement de la muqueuse bronchique est particulièrement grave et s'associe avec une mortalité importante.

L'atteinte rénale et hépatique sont possibles ainsi qu'une atteinte hématologique. [23] [29] [39][40].

a- Epidémiologie :

- P. Pitché et al[41] ont rapporté un âge moyen de 30ans, ceci est très proche de nos résultat : 29ans avec des extrêmes de 6 et 73ans, au moment où Gueudry et JC. Roujeau [42] ont parlé d'un âge moyen de 47ans,ce qu'on peut expliqué par le caractère jeune des populations africaines par rapport à celles occidentales.

-P.Pitché et al ont remarqué une prédominance masculine: sex-ratio H/F : 1.5/1, ce qui concorde avec nos résultats : au contraire de toutes les toxidermies qu'on a déjà vu le SSJ/NET ont touché les hommes plus que les femmes avec un sex-ratio H/F : 1.4/1

b- Antécédents :

-L'association de ces syndromes avec l'infection au VIH, à la greffe de la moelle et au lupus qu'on rapporte fréquemment dans la littérature [39], n'a pas été trouvée chez nos patients, ceci peut être expliqué par la taille de l'échantillon et la fréquence de l'infection au VIH qui reste faible au Maroc par rapport aux pays occidentaux et ceux de l'Afrique sub-saharienne.

c- Signes généraux :

-Le syndrome général rapporté dans la littérature a été constaté chez 83% de nos malades, chez qui on a trouvé un syndrome pseudogrippal avec fièvre entre 39° et 45°C.

d- L'atteinte cutanéo-muqueuse :

91.7% de nos patients ont présenté une atteinte cutanée typique (5 patients présentant NET, un avec un syndrome de chevauchement et 6 patients présentant SSJ) et chez un seul malade présentant un SSJ on a trouvé un érythème maculo-papuleux et des érosions muqueuses buccales et génitales avec conjonctivite, ceci peut être expliqué par la prise en charge précoce de ce malade avant le stade d'apparition des bulles et du décollement cutané.

L'atteinte muqueuse était presque constante chez nos patients (91.7%) et chez ceux d'A.R. Aguémon et al [43] (78.5%) faite de conjonctivite, d'érosions buccales et génitales.

e- Signes extra-dermatologiques :

Le SSJ et NET sont loin d'être des syndromes exclusivement dermatologiques mais l'atteinte viscérale est très fréquente, retrouvée chez 57% des cas de la série d'A.R Aguémon et al.

Cinquante pourcent de nos malades avaient ces signes extra-cutanés : sous forme d'adénopathies chez 25%, et d'atteinte digestive(dysphagie aux solides) associée à une atteinte respiratoire (toux, expectorations et râles ronflants à l'auscultation) chez 25% des malades.

3-2 La biologie :

L'atteinte hématologique est presque constamment retrouvée : lymphopénie par diminution des lymphocytes T_4, neutropénie, thrombopénie par mécanisme probablement central et anémie d'origine multifactorielle (érythroblastopénie notamment) [44] [39]

Elle a été observée chez 50% de nos malades, dominée par l'hyperleucocytose et l'anémie.

L'atteinte rénale a été observée chez 2 malades de NET soit 16.66% de l'ensemble des cas de SSJ et NET sous forme d'insuffisance rénale fonctionnelle par pertes cutanées et hypovolémie, et elle reste de signification péjorative.[45]

L'atteinte glomérulaire et l'atteinte tubulaire sont possibles et pourraient être spécifiquement liées à la toxicité directe des cytokines sur les structures rénales [46]

Autres : 2 cas de NET (qui n'ont jamais été diabétiques) ont présenté une hyperglycémie pendant leur hospitalisation, ceci peut être du à l'inhibition de la sécrétion insulinique et/ou résistance tissulaire périphérique à l'insuline qui est fréquente dans cette toxidermie entrainant l'élévation de la glycémie et souvent une glycosurie franche [39].

3-3 L'histologie : [23], [39]

La biopsie cutanée est systématique et a un intérêt médico-légal (nécessité d'affirmer cet accident iatrogène tant pour le patient que pour la pharmacovigilance)

L'histologie dans des stades avancés montre une nécrose totale de l'épiderme avec décollement au niveau de la membrane basale. La sévérité de la destruction contraste avec la discrétion de l'infiltrat inflammatoire dermique lympho-monocytaire. Et dans les phases les plus précoces des foyers isolés de kératinocytaires nécrotiques associés à une vacuolisation des couches basales de l'épiderme, sont souvent retrouvés.

Dans notre série, chez les 4 malades qui ont bénéficié d'une biopsie cutanée, les résultats de l'examen anatomopathologique étaient semblables aux données de la littérature.

3-4 Les médicaments incriminés : [23] [28] [37][47]

Les principaux médicaments inducteurs sont les sulfamides antibactériens, les aminopénicillines, les anticomitiaux, l'allopurinol, les AINS surtout les oxicams…

Chez nos malades les antibiotiques étaient responsables de 41.5% des cas (sulfamides 16.66% et β-lactamines 16.66%), suivis par les AINS imputés dans 25% des cas, puis le phénobarbital incriminé dans 8.33% des cas, de même pour le paracétamol et une contraception orale.

Les mêmes médicaments ont été incriminés dans les autres séries de NET/SSJ dans des études faites dans différents pays mais avec quelques différences de pourcentages :

Tableau XVIII : Les médicaments responsables du SSJ/NET selon différentes études :

Rang	Notre étude	Rabat [48]	Togo	Cotonou
1	AINS 25%	AINS 30%	Sulfamides 40%	Sulfamides 28.57%
2	Sulfamides 16.66%	Aminopénicillines 24%	Antituberculeux 17.9%	Pénicilline 21.42%
3	B-lactamines 16.66%	Sulfamides 9%	Antiépileptiques 12.5%	Antituberculeux 14.28%
4	Phénobarbital 8.33%	Anticomitiaux 6%	Aminopénicilline 5%	-

3-5 L'évolution :

Ce sont les toxidermies médicamenteuses les plus graves. La NET s'accompagne d'un risque de mortalité important pouvant aller de 25 à 30% [49] dans notre série 20%. Le pronostic est plus favorable en cas de SSJ avec un risque de mortalité avoisinant 5% [3]. Dans notre série tout les cas de SSJ ont bien évolué.

Le sepsis grave est la cause majore de la mort, mais une autre complication a été en cause du décès survenant dans notre série, c'est l'encombrement bronchique par nécrose et décollement de l'épithélium bronchique. C'est une complication qui touche 25% des cas [50].

Chez les survivants, la régénération de l'épiderme est rapide en 2 à 3 semaines et les malades gardent en général des anomalies de pigmentation avec alternance de zones hyperpigmentées et dépigmentées qui peuvent persister plusieurs mois voire années, Des troubles de la sudation peuvent se voir ainsi que la chute des ongles, et leur repousse est habituellement normale [39].

Au niveau des muqueuses aussi le patient peut garder des séquelles oropharyngées dans 30% des cas[40] oculaires dans 40% des cas[39], dans notre série un malade a gardé un symblépharon avec destruction des cils de la paupière inférieure. Au niveau de la muqueuse

génitale l'homme peut garder un phimosis et la femme des synéchies vaginales ce qui peut nécessiter un traitement chirurgical [39].

Trois facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés par Revuz et al en 1987 : [51]

-L'âge

-La surface de peau décollée

-Le taux d'urée.

L'atteinte pulmonaire, l'arrêt tardif du médicament et le retard de prise en charge sont également des facteurs péjoratifs [52] [53]

Pour estimer le risque de décès plusieurs scores de sévérité ont été proposés ; L'IGS II (indice de gravité simplifié) élaboré en 1993 par Le GAL et al a été largement utilisé, et récemment, une étude a permis de valider le SCORTEN : indice pronostique qui permet de prédire statistiquement la mortalité au cours de la NET [54]

Le SCORTEN établi par Basuji-Gatin et al en 2000, il est fondé sur les sept paramètres suivants :

1) Age>40ans
2) Malignité
3) Fréquence cardiaque>120b/min
4) Etendue des lésions cutanées >10% de surface cutanée
5) Urée sanguine>10 mmol/L
6) Bicarbonates sanguine<20 mmol/L
7) Glycémie >14mmol/L

Ce score est calculé en donnant 1point pour chacun des 7 variables cliniques durant les premières 24h de l'examen clinique :

Un score ≤2 indique une probabilité de survie d'environ 90%

Un score ≥ 4 indique une probabilité de survie inférieure à 50%.

4-L'érythrodermie : [55] et [56]

Ce terme désignant un accident grave, ne doit pas être utilisé pour n'importe quel érythème étendu, mais, réservé à un tableau répondant à des critères précis :

Il s'agit d'une atteinte de l'ensemble des téguments, la peau est épaissie, infiltrée érythémateuse, suintante ou squameuse.

Les paumes et les plantes sont atteintes avec une hyper kératose volontiers fissuraire. Les muqueuses sont souvent respectées, le prurit est constant, sévère et souvent insomniant.

La température est souvent modérément élevée : 38 à 38.5°C, les ADP sont habituelles, parfois très volumineuses. L'érythrodermie peut s'accompagner d'une altération de l'état général et des troubles hémodynamiques par déperdition hydroélectrolytique, pour toutes ces raisons, elle nécessite le plus souvent une hospitalisation dans un service spécialisé.

On note fréquemment une hyperleucocytose avec éosinophilie parfois considérable.

Les toxidermies représentent 5 à 10% des érythrodermies derrière les eczémas et le psoriasis généralisés et chez l'enfant la dermatite séborrhéique.

Plusieurs classes médicamenteuses sont susceptibles de provoquer une toxidermie érythrodermique. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les sels d'or, les sulfamides antibactériens, les anticomitiaux, l'allopurinol, les β-lactamines, captopril et les inhibiteurs calciques, sulfasalazine etc.

Dans notre série il y avait deux cas d'érythrodermie qui concordent bien aux données de la littérature, sauf que le corticoide incriminé dans le deuxième cas ne figure pas parmi les médicaments les plus responsables, mais il faut noter que plusieurs auteurs ont déjà rapporté la survenue de toxidermies chez des patients sous corticothérapie soit seule ou associée à d'autres médicaments.[58 ;57].

5-L'urticaire et angio-œdème : [16][36][59] [60]

Les urticaires allergiques sont beaucoup plus rares que les non allergiques, représentant moins de 10% de l'ensemble des urticaires

La clinique est identique aux formes habituelles : plaques érythemato-papuleuses œdémateuses, très prurigineuses, fugaces, durant moins de 24h. Ce sont habituellement des urticaires aigues survenant dans les minutes ou dans les heures suivant la prise médicamenteuse responsable, elles peuvent s'accompagner d'œdème de Quinck (c'est le cas de notre malade) ou de choc anaphylactique si le mécanisme en cause est une réaction de type I à IgE.

L'histologie n'est pas spécifique, montrant un infiltrat lymphocytaire péricapillaire du derme, avec parfois quelques polynucléaires éosinophiles.

Les principaux médicaments responsables sont les myorelaxants utilisés en particulier au cours des anesthésies générales, la pénicilline et ses dérivés, l'aspirine, les IEC (angio-œdème+++), le paracétamol et antipyrétiques (paracétamol+dextropropoxyfène chez notre patient), PDC iodés, sérums, vaccins etc.

A l'arrêt du médicament en cause, l'urticaire disparaît en quelques heures ou jours (24h pour le cas de notre série), en cas de réintroduction de celui-ci, il existe un risque non seulement de récidive de l'urticaire ou de l'œdème de Quinck mais surtout de choc anaphylactique.

6-L'érythème pigmenté fixe généralisé : [20][3][61]

C'est la seule éruption qui est toujours d'origine médicamenteuse, il est caractérisé par la survenue brutale en quelques heures (<48h et chez notre malade c'était après 24h) après la prise médicamenteuse de lésions d'abord érythemato-œdémateuses puis bulleuses et dont l'évolution se fait vers une pigmentation séquellaire. L'érythème est souvent cuisant mais n'est

pas prurigineux, une atteinte muqueuse est possible (30% des cas, mais elle était absente chez notre patiente)

L'érythème pigmenté fixe bulleux peut être exceptionnellement généralisé (c'est le cas de note patiente), pouvant alors être confondu avec un syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell, et sa distinction avec ces deux syndromes est très difficile puisque la présence de bulles avec nécrose épidermique et larges décollements cutanés est commune aux deux maladies.

Selon une étude faite par B. Sassolas et al l'EPFBG touche les femmes (76%) plus que les hommes, en effet notre cas était de sexe féminin, et 85% des cas il survient chez les sujets âgés de plus de 60ans (notre malade avait 75ans). Les sulfamides antiinfectieux sont les médicaments les plus incriminés dans cette toxidermie (notre cas a été imputé au cotrimoxazol)

La biopsie cutanée montre des images de nécrose kératinocytaire allant parfois jusqu'à la nécrose épidermique, un œdème du derme superficiel et un infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire, à un stade tardif s'y associe une incontinence pigmentaire

Le pronostic est généralement meilleur que la NET/SSJ, et l'évolution se fait vers des macules hyperchromiques cicatricielles définitives (c'est le cas de notre patiente).

V-La place du bilan dermato-allergologique : [24 ,62,63]

Il n'existe aucun test in vitro validé dans l'exploration des toxidermies. Leur sensibilité est faible et surtout leur spécificité n'est pas déterminée. En dehors des chocs anaphylactiques aux anesthésiques généraux, il n'existe aucun test in vitro pouvant être utilisé à titre diagnostique pour explorer une toxidermie.

Les tests cutanés relèvent encore du domaine de la recherche clinique et doivent être réalisés dans des services de dermato-allergologie spécialisés dans ces bilans

Le bilan est réalisé si possible, 6 semaines à 6 mois après la disparition de la toxidermie, après arrêt d'une corticothérapie générale ou locale et des antihistaminiques. Ils

peuvent être faits avec le médicament testé sous sa forme commercialisée et/ou le principe actif du médicament et ses excipients.

Dans les hypersensibilités retardées, on débute par des tests épicutanés qui sont lus à 20 minutes, 48 heures, 96 heures et si négatifs à une semaine. Dans les urticaires, ces tests sont peu utiles. S'ils sont réalisés, ce doit être en diluant les molécules, en surveillant bien le patient dans les 20 premières minutes car des réactions urticariennes étendues et des chocs anaphylactiques ont été décrits au décours de tests épicutanés

On réalise en suite des prick-tests, dilués en cas d'urticaire, avec le médicament pur dans les autres cas, lus à 20 minutes et 24 heures.

En cas de négativité des prick-tests en lecture à 20 minutes, des intradermoréactions (IDR) sont réalisés sous surveillance hospitalière avec les médicaments existant sous forme stérile et/ou injectable, préparées avec des dilutions progressives 10^{-4}, 10^{-3}, 10^{-2}, 10^{-1}et pures par rapport aux concentrations utilisées en thérapeutiques. Les dilutions successives sont injectées progressivement toutes les 30minutes. Selon les centres, elles sont effectuées sur la face externe du bras, le dos ou l'avant-bras. Les IDR ne sont pas effectuées en cas de SSJ/NET, de vasculites ou de DRESS syndrome. Les lectures sont effectuées à 30min, 24h et 1semaine. Les IDR doivent être réalisées dans des centres spécialisées dans les investigations des accidents médicamenteux car elles peuvent induire une rechute de la toxidermie initiale.

Un test cutané négatif n'exclue pas la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'une toxidermie. La sensibilité de ces tests dépend de la sémiologie de la toxidermie observée : Les tests épicutanés, les IDR lues de façon retardée et même les prick-tests lus de façon retardée sont intéressants dans l'exploration des toxidermies suivantes : DRESS, PEAG, érythrodermies…

Les prick-tests et les IDR en lecture immédiate sont utilisés pour l'exploration des urticaires, angio-œdème et chocs anaphylactiques.

La sensibilité de ces tests cutanés dépend également du médicament en cause. Leur spécificité est en cours de déterminisme.

Lorsqu'un test réalisé avec un des médicaments suspects est positif, le médicament et les molécules de la même classe pouvant donner des allergies croisées sont contre-indiqués chez le patient. Les autres médicaments pris lors de l'éruption sont alors réintroduits sous surveillance.

Lorsque les tests cutanés sont négatifs, l'attitude doit être adaptée au type de toxidermie, au médicament en cause et à l'âge du patient.

Pour certaines toxidermies telles que l'EPF localisé, la réintroduction du médicament peut être proposée à doses progressivement croissantes sous surveillance. Dans tous les autres cas la place du test de provocation orale doit être discutée soigneusement. En cas des toxidermies graves, ce test de provocation orale est contre indiqué.

Figure16 : Tests épicutanés positifs

Figure 17 : IDR positive à 24heures

Au total, il faut noter que sur le plan pratique, lorsque l'enquête clinique, qui reste l'élément essentiel de la démarche diagnostique, débouche sur une très forte présomption, il semble inutile d'aller plus loin.

Le recours aux tests in vitro semble justifié lorsque trois éléments sont réunis [84] :

- Accident dont la nature allergique semble probable.
- Médicament indispensable au traitement et difficile à remplacer.
- Absence totale d'arguments cliniques de distinction.

Mais ces tests étant dangereux et peu fiables ne se pratiquent que dans des centres spécialisés, et leur utilisation reste encore limitée.

VI-Le traitement : [20][24][23][30][39]

Le traitement des toxidermies médicamenteuses graves n'est pas encore codifié, il doit être entrepris en milieu hospitalier voir même dans une unité de soins intensifs spécialisée pour celles qui sont très graves et qui exigent parfois que le transfert s'effectue par un véhicule médicalisé en prenant garde de l'état cutané (gants stériles, éviction d'électrodes adhésives) et en commençant d'emblé le remplissage.

L'arrêt précoce du médicament responsable, constitue la pierre angulaire du traitement et améliore le pronostic vital et doit être une mesure prioritaire. En outre, les médicaments présentant une ressemblance de structure moléculaire avec le médicament en cause doivent être rigoureusement évités sous peine d'allergie croisée, potentiellement mortelle.

L'utilisation ultérieure du ou des médicaments suspects doit être contre indiquée par écrit.

1-Traitement symptomatique :

Il consiste en :

- *Un réchauffement* tout en maintenant la température extérieure entre 28 et 30°C pour réduire les pertes caloriques.[65]
- *Un contrôle de la balance hydroélectrolytique* :

La réhydratation doit être commencée d'emblée, il faut utiliser dans la mesure du possible un abord veineux périphérique à distance des zones cutanées lésées, les solutions électrolytiques et les colloïdes de synthèse sont préférées, pour les toxidermies bulleuses le

volume est proportionnel à la somme des surfaces détachées ou détachables mais doit rester inférieur à celui recommandé par les protocoles utilisés chez les brulés.[66]

On préconise pendant les 24 premières heures 1ml/Kg/1% de surface cutanée décollée de macromolécules associées à 0.7ml/Kg/1% de surface cutanée décollée de solutés isotoniques, ensuite la réhydratation parentérale est progressivement diminuée au profit de l'alimentation orale [66]

- *L'apport nutritionnel :*

L'apport nutritionnel hyperprotidique et hypercalorique est indispensable pour compenser les pertes protéiques et pour favoriser la cicatrisation.

- *Les soins locaux :*

Pour les toxidermies médicamenteuses graves avec décollement cutanés certains auteurs préconisent un débridement de l'épiderme nécrosé et le recouvrement par des substituts cutanés à base de collagène, de xénogreffe porcine ou d'allogreffe, d'autres préfèrent laisser en place le tissu nécrosé. Les zones dénudées peuvent être recouvertes par des compresses vaselinées, des pansements imbibés de nitrates d'argent, des pommades iodées, d'hydrogel [65][67]

La corticothérapie locale trouve sa place surtout dans la PEAG, dans l'érythrodermie et le dans DRESS syndrome si l'atteinte viscérale n'est pas menaçante pour diminuer l'intensité de l'exanthème et du prurit [18 ;23]. (19% des cas de notre série : 30.76% des cas de DRESS syndrome, 23% des cas de PEAG, et un cas d'érythrodermie ont bien évolué sous corticothérapie locale)

- *Prévention des infections :* C'est un acte essentiel qui se base sur :

- Les mesures d'asepsie pour limiter le risque de contamination nosocomiale
- Le changement à intervalles réguliers des voies d'abord et leur mise en culture.
- L'utilisation pluriquotidienne d'antiseptiques en bains et en pulvérisation
- L'antibioprophylaxie à large spectre est à proscrire afin d'éviter la sélection de germes multirésistants

- *Traitement des lésions muqueuses* :[68.69]

- Pour l'atteinte oculaire, la mise en route d'un traitement précoce et intensif pendant la phase aigue assurera la prévention des complications, il doit consister au minimum en le maintien constant de l'hydratation et la destruction de toute ébauche de synéchie.
- Les bains de bouches à base de bicarbonates de sodium avec xylocaine et fungizone ont un effet antiseptique et antalgique à la fois et aident pour la cicatrisation des atteintes muqueuses buccales.
- Les soins génitaux comportent l'application de pommades sur les érosions et la destruction manuelle de toute ébauche de synéchie.

- *Autres traitements :*

-L'héparinothéraie pour prévenir les accidents thromboemboliques.

-Les antiacides, l'aspiration bronchique et la kinésithérapie respiratoire sont indispensables avec recours parfois à la ventilation artificielle.

-L'éviction d'aliments histaminolibérateurs semble être indispensable en cas d'angio-œdème et risque de choc anaphylactique.

2-Traitement spécifique :

2-1 la corticothérapie générale :

*Elle est employée de façon empirique en cas du DRESS syndrome avec atteinte viscérale menaçante [18]. Un consensus professionnel largement retrouvé dans la littérature s'accorde à lui reconnaitre une efficacité. La posologie initiale varie de 0.5 à 1mg/Kg/j. La dégression progressive s'effectue sur environ 4semaines. Si les effets de cette corticothérapie sont souvent spectaculaires, il existe un risque de cortico-dépendance. [18].

*En matière de NET/SSJ, la corticothérapie générale, y compris en bolus, a été et reste utilisée par certains, invoquant une physiopathologie d'hypersensibilité retardée aux médicaments. Des résultats spectaculaires d'arrêt du processus de nécrose ont été rapportées sous fortes doses de

corticoides (200 à 400mg/j de prednisone avec diminution progressive sur 4à6semaines ou 60à80mg/j pendant toute la durée de l'évolution) ou avec des bolus de méthylprednisolone pendant deux à trois jours.[70.71.72.73].

Selon R. Wolf [74] et plusieurs autres auteurs [75] la corticothérapie donnée à fortes doses à un stade précoce, permet de contrôler l'extension du processus nécrotique, de diminuer la fièvre et de prévenir des séquelles muqueuses et viscérales, mais cette attitude thérapeutique n'est pas fondée car:

- De tels résultats peuvent survenir en l'absence de tout traitement spécifique ;
- L'efficacité de la corticothérapie générale n'a jamais été démontrée dans ces syndromes

En revanche, plusieurs études ont clairement montré une diminution de la survie sous corticothérapie qui augmente le risque infectieux et le catabolisme protidique et retarde la cicatrisation. Donc La corticothérapie générale apparait comme un facteur de mauvais pronostic chez les patients ayant des décollements étendus ;

- Les patients recevant une corticothérapie générale pour une maladie préexistante ont cependant présenté une NET (9% de l'ensemble des NET recensées en France sont survenues chez des patients traités par corticothérapie générale) [76]. Une équipe casablancaise a également publié un cas de syndrome de Lyell du au methyl prédnisolone.[57]
- En fin, l'étude SCAR a montré que les corticoides sont un facteur de risque de la NET [39.77]. Ainsi en l'absence d'étude randomisée prouvant son efficacité, la corticothérapie générale ne doit pas être utilisée dans le traitement de NET. Cette attitude est d'ailleurs largement partagée par la plupart des équipes.[23.29.39]

Dans notre série chez les cas de NET qui ont reçu une corticothérapie générale on a obtenu un blanchiment des lésions dans une durée moyenne de traitement d'environ 7j et pour les deux malades qui n'ont pas reçu de corticoides, la première a décédée par un encombrement bronchique et chez la deuxième le blanchiment n'a été observé qu'au 8ème jour et la patiente a gardé un symblépharon avec destruction des cils de la paupière inférieure ce qui

peut renforcer l'idée du R. Wolf et al concernant l'efficacité de la corticothérapie dans l'accélération du blanchiment et l'amélioration du pronostic vital et fonctionnel.

*En cas de PEAG la corticothérapie générale ou topique peut atténuer les signes inflammatoires locaux ou généraux mais il y a pas de consensus, et les effets secondaires des glucocorticoïdes surtout par voie générale, doivent être mis en balance avec le bénéfice éventuel puisque la PEAG selon plusieurs auteurs [23.26.33] guérit spontanément assez vite après l'arrêt du médicament suspect. 38.5% des cas de PEAG de notre série ont reçu une corticothérapie générale ce qui a permis un blanchiment total des lésions en durée moyenne de 7j contre 14j pour ceux qui n'ont reçu qu'une corticothérapie locale.

*Pour l'urticaire et angio-œdème, à coté des antihistaminiques la corticothérapie générale parfois même en bolus est largement prescrite par plusieurs praticiens [60], d'autres auteurs démontrent que dans l'urticaire et l'angio-œdème, il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immédiate dans laquelle les corticoides sont peu utiles à la phase aigue et à fortiori lors des formes sévères car leur action est retardée et peu efficace [78].

*Pour l'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé, L'arrêt des médicaments en cause et les mesures symptomatiques permettent la bonne évolution des lésions, et il n'y a aucune indication de corticothérapie.

2-2 Les antihistaminiques H□ :

L'intérêt des antihistaminiques n'est prouvé que dans les urticaires médicamenteuses. En dehors de ce contexte ils n'ont qu'un effet symptomatique sur le prurit.

2-3 Les immunoglobulines intraveineuses(IgIV) à forte dose :

Dans une étude faite chez dix patients avec NET/SSJ [79] les IgIV ont été utilisés à raison de 2mg/Kg (dose journalière de 0.2 à 0.75g/Kg) avec des résultats encourageants : aucun décès n'a été observé, la progression des lésions a été interrompue au bout de 24-48h de perfusion des Ig, accompagnée d'une cicatrisation rapide des lésions (une moyenne de 7j) et le médicament était bien toléré. Depuis, les IgIV ont été utilisés chez de nombreux patients.

Une autre étude rétrospective [80] comparant deux groupes le premier traité sans IgIV avant l'étude de Viard et le deuxième traité par IgIV, cette étude a montré que la mortalité a nettement diminué de : 75% chez le premier groupe à 26% chez le deuxième qui a reçu les IgIV.

Cependant lors d'une étude prospective non comparative sur 34 patients présentant SSJ/NET [81], ces résultats n'ont pas été approuvés. Ainsi, il n'a pas été observé de réduction de taux de mortalité, ni d'arrêt de la progression de la maladie alors qu'il y a eu une néphrotoxicité.

Chez des cas de DRESS syndrome ces IgIV ont donné de bons résultats, mais ils ne peuvent pas être recommandés comme traitement de SSJ/NET ou DRESS syndrome en l'absence d'autres études randomisées et doivent être déconseillé chez les sujets âgés et en cas d'altération de la fonction rénale.

2-4 Autres : [62, 82]

L'efficacité d'autres traitements non spécifiques a été rapportée dans des cas isolés ou de courtes séries ouvertes : plasmaphérèse, ciclosporine, cyclophosphamide à forte dose, N-acétyl-cystéine et granulocyte-colony stimulating factor etc.

CONCLUSION

L'importance et l'accroissement des toxidermies médicamenteuses graves, est un fait connu de longue date, mais reste sans cesse d'actualité, en raison de la consommation progressivement croissante des produits pharmaceutiques.

Ces toxidermies sont caractérisées sur le plan physiopathologique, par la complexité de leurs mécanismes.

Le diagnostic de ces manifestations repose essentiellement sur la clinique et l'anamnèse.

En effet, les tests cutanés jugés infidèles et dangereux, ainsi que l'épreuve de réintroduction ne sont plus pratiqués.

Les critères d'imputabilité d'un médicament qui permettent d'évaluer le degré de responsabilité d'un produit dans le déterminisme d'une affection donnée, ont l'avantage d'unifier la méthode de recensement des accidents médicamenteux.

L'arrêt du médicament responsable est en général le geste thérapeutique le plus essentiel.

Le traitement symptomatique est de mieux en mieux codifié et a permis de réduire le taux de mortalité et la durée d'évolution de la maladie. Cependant aucun traitement spécifique n'a fait preuve de son efficacité à l'heure actuelle.

Enfin et dans le but de limiter l'accroissement de ces accidents médicamenteux, il est nécessaire de rappeler quelques recommandations que nous devons respecter :

-Eviter la prescription de médicaments très allergisants chaque fois qu'un produit mieux toléré peut suffire au traitement ;

-Eviter les associations médicamenteuses qui sont les plus pourvoyeuses de toxidermies ;

-Adapter la posologie pour chaque cas clinique en fonction de l'état physiologique ou pathologique du malade et de son âge ;

-Les prescriptions doivent être prudentes chez les patients immunodéprimés et ceux ayant déjà des antécédents d'allergie médicamenteuse ;

-Continuer à informer le public des dangers de l'automédication et de limiter au maximum, la délivrance des médicaments sans prescription médicale ;

-Acquérir et maintenir un niveau de connaissance suffisant en pharmacologie et tout particulièrement en matière d'effets indésirables des médicaments ;

-Sensibiliser les médecins quant à la nécessité de la notification au centre national de pharmacovigilance de tous les cas de réactions cutanées aux médicaments, quelle que soit la gravité du tableau clinique ;

-Faire un recensement, aussi complet que possible des effets toxiques des médicaments, à l'aide d'observations détaillées des réactions observées par les praticiens ;

-Retirer du commerce les médicaments qui sont à l'origine d'un grand nombre d'effets indésirables en particulier ceux qui sont responsables d'accidents graves.

RESUMES

RESUME

Les toxidermies médicamenteuses graves sont des réactions idiosyncrasiques aigues, peu fréquentes mais elles peuvent compromettre le pronostic vital et constituer une urgence diagnostique et thérapeutique.

Le but de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, évolutif de nos malades ainsi que les médicaments les plus incriminés.

Il s'agit d'une étude rétrospective de 42 cas de toxidermies médicamenteuses graves colligés au service de dermatologie CHU Mohamed VI de Marrakech, sur une période de 6ans allant de janvier 2002 à décembre 2007 et pour l'étude de l'imputabilité, on a utilisé la méthode française élaborée par Bégaud et al.

L'âge de nos malades variait entre 6 et 75ans avec un âge moyen de 36ans, et une prédominance féminine (64.3%). On a noté 13 cas de DRESS (30.95%) 13cas de PEAG(30.95%) 12 cas de NET/SSJ(28.57%) 2cas d'érythrodermie(4.76%) 1cas d'angio-œdème(2.38%) et 1cas d'EPFBG (2.38%).

Sur le plan étiologique les antibiotiques étaient incriminés dans 38% de cas, en particulier aminopénicillines et sulfamides, les antiinflammatoires non stéroïdiens dans 19% des cas, les antiépileptiques dans 9.52% des cas et la salazopyrine dans 9.52% des cas,

Les troubles hydroélectrolytiques retrouvés chez 33.33% des patients et la surinfections des lésions cutanéomuqueuses chez 16.66% d'eux, étaient les complications les plus notées.

L'arrêt du médicament responsable constitue la pierre angulaire du traitement. Tous nos malades ont reçu un traitement symptomatique et 28.5% parmi eux ont été mis sous corticothérapie générale.

Le décès est survenu chez un cas de NET avec atteinte respiratoire, et chez un malade ayant un DRESS syndrome au tégrétol® avec cytolyse importante soit 4.76% des cas.

Dix-neuf pourcent de nos patients ont gardé des cicatrices pigmentés pendant plusieurs semaines voire mois, un malade a gardé un symblépharon avec destruction des cils de la

paupière inférieure suite à une NET. L'évolution était bonne (guérison sans séquelles chez environ 70%) et le blanchiment des lésions se faisait dans une durée moyenne de 7jours avec des extrêmes de 1et 25 jours.

ABSTRACT

Severe cutaneous adverse drug reactions are rare but they can compromise the vital prognosis and constitute a diagnostic and therapeutic urgency.

Through a retrospective study, carried out from January 2002 to December 2007, including 42 cases of severe cutaneous adverse drug reactions collected in the Dermatology department of Mohammed VI university hospital in Marrakech, we tried to study the epidemiological, clinical, and evolutionary profile of our patients as well as the most accused drugs. The diagnosis was based on French imputability criteria.

The mean age was 36 years, ranging from 6 to 75 years. There was a clear female predominance (64.3 %).The pattern of cutaneous adverse drug reactions were as follow: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and acute generalized exanthematous pustulosis in 13 cases each one ,toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson Syndrome in 12 cases, erythroderma in 2 cases, angio-oedema and fixed bellous generalized drug eruption in 1case each one. Antibiotics were implicated in 38% of cases in particular aminopénicillins and sulfamides, followed by non-steroidal anti-inflammatory drugs in 19%, antiepileptics in 9.52% and Salazopyrine in 9.52%. The infection of cutaneous lesions and the hydroelectrolytics disorders were the commonest complications noted. Avoiding of the drug in question constitutes the first and the most important therapeutic step. 2 patients (4.76%) with toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome with important cytolysis died. 19% of cases kept pigmented scars, and a patient with toxic epidermal necrolysis kept a symblepharon with destruction of the lashes.

The course was good; Healing was observed in 70% cases after 7days (from 1 to 25 days).

ملخص

الإصابات الجلدية الناتجة عن استعمال الأدوية هي ردود فعل غير متوقعة و حادة، و رغم كونها نادرة فهي قادرة على الإيذاء بحياة المريض و تشكل أمراضا جلدية مستعجلة من حيث التشخيص و العلاج. الهدف من العمل الذي قمنا به هو دراسة الخاصيات الوبائية و السريرية و التطورية عند مرضانا و كذا الأدوية المسببة لهذه الأمراض.

تعتبر دراستنا استرجاعية لملفات 42 حالة تم استشفاؤهم بمصلحة طب الجلد بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى ست سنوات من يناير 2002 إلى دجنبر 2007. و لدراسة العلاقة السببية للأدوية قمنا باستعمال الطريقة الفرنسية التي أنشاها بيغو سنة 1985. تراوح عمر المرضى بين 6 و 75 سنة. أما معدل السن فيقدر ب 36 سنة. كما تمت ملاحظة رجحان واضح للعنصر النسوي (64,3% من النساء) و معدل الجنس1.8/1. سجلنا 13 حالة من متلازمة فرط الحساسية الدوائية و 13 حالة من مرض البثور ألطفحي الحاد و المعمم و 12 حالة من مرض النخر الجلدي و متلازمة ستيفنس جونسون و حالتين من مرض احمرار الجلد المعمم و حالة من مرض الشرى العميق و حالة من الطفح المخضب الثابت الفقاعي المعمم. و تسببت المضادات الحيوية خاصة الأمينوبنيسيلنات و السولفاميدات في 38% من الحالات و مضادات الالتهاب اللأستيرويدية في 19%منها و مضادات الاختلاج في 9.52% و السلازوبرين في نفس النسبة. كان تعفن الإصابات الجلدية و الاضطرابات المائية الالكتروليتية المضاعفتين الأكثر حدوثا عند مرضانا. و شكل توقيف الدواء المسبب أبرز إجراء في العلاج. كما عولج جميع المرضى بصفة عرضية بينما وضع28.5% منهم تحت العلاج القشراني عن طريق الفم. توفي مريضان أحدهما يعاني من مرض النخر الجلدي السمي مع إصابة في الجهاز التنفسي و الآخر مصاب بفرط الحساسية الدوائية المسند ل تيكريطول مع انحلال مهم للخلايا الكبدية. خلفت الإصابات عند % 19 ندبات مخضبة. كما خلف مرض النخر الجلدي السمي حالة من التصاق الجفن بالمقلة و تلف الأهداب. في حين تم شفاء % 70 من المرضى دون أي عواقب مع شفاء البثور الجلدية في مدة تتراوح بين 1 و 25 يوم و 7 أيام كمعدل.

BIBLIOGRAPHIE

1- SAURAT.J.H, CROSSHANS.E, LACHAPELLE. JM

Réactions cutanées aux médicaments.

Dermatologie et vénérologie, 2ème édition 1991 :345-353

2- ROUJEAU.JC

Severe adverse cutaneous reaction to drugs.

N.ENG J MED 1994;331:1272-1285

3- ROUJEAU.JC, BONNETBLANC JM, SCHMUTZ JL, CRICKX.B

Iatrogénie, Diagnostic et Prévention

Ann Dermato Vénérol 2002;129:2S163-2S169

4- LORETTE.G, CRICKX.B, GUILLAUME.JC

Toxidermies, matério-vigilance,

Ann dermatol vénérol 2003 ; 130 :963-969

5- BACHOT .N, ROUJEAU .JC

Imputabilité médicamenteuse en pratique dermatologique quotidienne

Ann Dermatol Venerol 2000 ;127 :542-5

6- KHALDOUNI.H

Les toxidermies médicamenteuses analyse des cas notifiés au centre national de pharmacovigilance, thèse de pharmacie n°79/2003 Rabat

7- HERNANDEZ SALAZAR.A, ROSALES.S, RANGEL-FRAUSTO.S, CRIOLLO.E, DUBON.E, TOPETE.R

Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions :A prospective stady in hospitalized patients

Arch of medical research 2006;37: 899-902

8- PATEL RAKSHA.M, MARFATIA Y.S.

Clinical stady of cutaneous drug eruptions in 200 patients

Indian J Dermatol Venerol Leprol 2008;74:80

9- BOUDGHENNE STAMBOLI.O, DAHMANI.B, BELBACHIR.A

Réaction cutanées aux medicaments : 90 cas de toxidermies observés de 1981à2004. La pharmacovigilance ne doit pas se relâcher

Ann Dermatol Vénérol 2007 ;134 :1S63-1S98

10- KOURRAD.H

Les effets indésirables graves des méicaments analyse des cas notifiés au CNPV(1993-2004) Thèse de pharmacie n°38 2006 Rabat

11- VAUDEL.P

Effets indésirables des médicaments étude épidémiologique au service de psychiatrie hospitalo-universitaire,

Thérapie 1995 ;50 :67-72

12- VAILLANT.L, MARTIN.L, MARCHET.L

physipathologie des toxidermies

Ann dermatol vénérol 1998; 125 :807-15

13- WOLKENSTEIN.P, ROUJEAU.JC

Toxidermies

Akos encyclopédie de medecine, EMC,1998 ; 2-0760

14- P.PITCHE, P. WOLKENSTEIN, JC.ROUJEAU

Toxidermies

Akos encyclopédie de medecine, EMC,2001; 2-0710.9p

15- POSZEPCZYNSKA-GUIGNE.E, REVUZ.J, ROUJEAU.JC

Mécanismes immunologiques des réactions aux médicaments

Ann Dermatol Vénérol 2004 ;131 :177-83

16- L.VAILLANT.L, DOUTRE.M-S

chapitre 12 : Les toxidermies

Immuno-dermatologie édition Ellipses 1994 ISBN : 2729894985

17- BOUSQUET.J

Accidents médicamenteux d'origine immunologique Physiopathologie

Revue du praticien,1995 ;45 :1145-1148

18- BEGON.E, ROUJEAU.JC

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS

Ann Dermatol Vénérol 2004 ;131 :293-7

19- AUTRET-LECA.E, NORBERT.K, BENSOUDA-GRIMALDI.L, JONVILLE-BERA.A, SALIBA.E, BENTATA .J et al

Le DRESS syndrome, une réaction d'hypersensibilité aux médicaments, qui reste mal connue des pédiatres

Archives de pédiatrie 2007 ;14 :1439-1441

20- BARBAUD.A

Toxidermies immuno-allergiques chez l'immunocompétent

Encyclopédie Médicochirurgicale,2004 ; 98-478-A-10 p1-7

21- SPARSA.A, LOUSTADAU-RATTI.V, MOUSSET-HOVAERE.M, DE VENCAY.P, LE BURN.V, LIOZON.E et al

Syndrome d'hypersensibilité en pratique interniste : pièges diagnostiques et thérapeutiques 8 observations.

Revue de med interne 2000,21n°12;1052-1059

22- RUYER.O, KALAKHY.R, BADIE.J, FEISSAL.M, DUCHENE.F, SIMON.G et al

DRESS Syndrome : Une entité diagnostique et un profil évolutif à bien connaitre : à propos de cinq cas

Revue de med int 2006,27; S410-S411

23- PAQUET.P, FLAGOTHIER.C, PIERARD.C, JACOB.E, DAMAS.P, PIERRARD-FRANCHIMON.C et al

Les toxidermies paroxystiques graves

Rev Med Liège 2004 ; 59 ;5 ;286-292

24- BARBAUD.A

Prise en charge globale des toxidermies

Ann Derm vénérol 2007,134 ; 391-401

25- LACHGAR.T

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse au phénobarbital

Rev fr Allergol Immunol clinique 2001 ;41 :p129

26- JEAUDEL.P.Y, TRAISSAC.T, RAINFRAY.M, BOURDEL-MARCHASSON.I

Syndrome d'hypersensibilité à la lamotrigine

Presse médicale 2005 ;34,519-18

27- FROUIN.E, ROTH.B, GRANGE.A, GRANGE.F, TORTEL.MC, GUILLAUME.JC

SHM à la fluindione (Préviscan) positivité des tests cutanés

Ann Derm vénérol 2005 ; 132 :1000-2

28- LORETTE.G, CRICKX.B , GUILLAUME.JC

Liste des médicaments responsables de toxidermies

Ann derm vénérol 2003 ;13 :941-4

29- BOUCQUET.H ET ROUJEAU.JC

Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments

Rev fr Allergol 1997, 37, 5

30- SAISSI.EH, BEAU-SALINAS.F, JONVILLE-BERA.A.P, LORETTE.G, AUTRET-LECA.E

Les médicaments associés à la survenue d'une PEAG, études sur 207 cas

Ann derm vénérol 2003 ;130, 612-8

31- DEFO.D, MARTIN.L, ESTEVE.E, PADOUNOU.F

La pustulose exanthématique aigue: étude sur 22cas

Ann derm vénérol Vol134-n°supl janvier 2007 p33-34

32- RUIZ GARCIA.C.M, REIS.M, FREITAS.JP, SOARES DE ALMEDIA.L.M

Acute generalized exanthematous pustulosis : Review of 6cases

J AM Acad Dermatol March2005:p54

33- ROUJEAU.JC, BIOULAC-SAGE.P, BOURSEAU.C, GUILLAUME.JC, BERNARD.P, LOK.C

acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases

Arch of dermatology;1991: 127;1333-8

34- THUROT.C, REMOND.JL, BOURRAIN.JL, PINEL.N, BEANI.JC

PEAG à la fluindione avec atteinte rénale

Ann derm Vénérol 2003;130;1146-9

35- Belgodère.X, WOLKENSTEIN.P, PASTOR.MJ

PEAG induite par iopamidol

Ann Derm Vénérol 2004 ;131 ;831-2

36- ROUJEAU.JC

Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity

Toxicology,2005 ;209 :123-129

37- DEVI.K, GEORGE.S, CRITON.S, SUJA.V, SRIDEVI.PK

Carbamazepine-The commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome: a stady of 7years

Indian J Dermatol Venerol Leprol 2005,71; issue 5:325-7

38- SASSOLAS.B, FAGOT.JP, DUNANT.A, MOCKENHAUPT.M, ROUJEAU.JC

Reconnaitre les signes initiaux du SSJ et NET, une urgence diagnostique. Etude prospective de 379 patients

Journal Européen des urgences,2007 ; vol20 ; Issue1,suppl1,page S107

39- WETTERWALD.E, CHOSIDOW.O, BACHOT.N, ROUJEAU.JC

syndrome de Lyell

EMC dermatologie2001 ; 98-270-A-10, 13p

40- MION.G, BORDIER.E, DABAN.JL

Atteinte viscérale, physiopathologie et traitement du syndrome de Lyell

Ann Fr d'anesthésie et de réanimation 2006, 25 ;1011-1018

41- PITCHE.P, PADONOU.CS, KOMBATE.K, MOUZOU.T, TCHANGAI-WALLA.K

SSJ/NET à Lomé(Togo) profil évolutif et étiologique de 40 cas

Ann Derm Vénérol 2005 ; 132 :531-4

42- GUEUDRY.J, ROUJEAU.JC, BINAGHI.M, SOUBRANE.G, BRASSEUR.G,MURAINE.M

SSJ et NET séquelles oculaires et qualité de vie

Ann Derm Vénérol 132 n°HS3 octobre 2005

43- AGUEMON.AR, HOUNGBE.F, YAMEOGO.TM, TCHAOU.B, MADOUGOU.S, LOKOSSOU.T

NET revue des cas observés au service de réanimation du centre national hospitalier et universitaire de Cotonou Ann française d'anesthésie et de réanimation vol 25 n°5 mai 2006 page 505-509

44- SAIAG.P

syndrome de Lyell

Rev Prat 1988 ;38 (23) :1617-22

45- LYELL.A

Toxic epidermal nécroylisis : an eruption resembling scalding of skin

Br J Dermatol 1965 ; 68.355-361

46- BLUMANDEL.L

Renal involvement in TEN.

J Am Acad Dermatol 1996; 34:1088-109

47- HALEVY.S, GHISLAINE.PD, MOCKENHAUPT.M, FAGOT.JP, BAVINCK.G ,SIDOROFF.A

Allopurinol is the most common cause of SJS and TEN in Europe and Israel

J Am Dermatol 2008;58:25-32

48- DIKHAYE.S

Syndrome de Lyell et Syndrome de Stevens Johnson, experience du service de dermatologie du centre hospitalier universitaire Ibn-Sina Thése n°107/2005 Rabat

49- CHRISTA PRINS.MD

Treatement of TEN with high dose intravenous immunoglobulins, multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases.

Arch Dermatol 2003; 139: 26-32

50- LEBARGY.F

Pulmonary complication in TEN a prospective clinical stady.

Intensive care Med 1997, 23: 1237-44

51- REVUZ.J

TEN clinical finding and prognosis factors in 87 patients

Arch Dermatol Vénérol 1978;123,1160-1165

52- RYAN.CM

Objective estimate of the probability of death from burn injuries.

N.Eng J Med 1998; 338; 362-366.

53- ROBERT.S

Improving the out come of patients with toxic epidermal necrolysis and SJS Creteil's experience

Arch Dermatol 2000;136; 410-411

54- VAISHAMPAYAN.S.S, DAS.A.L, VERMA.R

SCORTEN does it need modification?

Indian Journal of dermatology, venereology leperol 2008;vol74;Issue1:35-37

55- E.Puzenat.E, HUMBERT.Ph, BONNETBLANC, CRICKX.B, ROUJEAU.JC

Erythrodermie

Ann Derm Vénérol 2002;129:2S207.2S209

56- BENICHOU .C

Guide pratique de pharmacovigilance 1992, Ed Pradel. Paris,

57- SKALI.SS, CHIHEB.SC, LAKHDAR.LH

Sd de Lyell du au methyl prédnisolone

Ann Dermatol vénérol 2005 ; 132 ;9S71-9S279

58- ELMEKKI.F, BELHAJ.S, TAKTAK.S, ABOUDA.M, HAMZAOUT.A, GHDIRA.H

Allergie cutanée à l'HSHC chez une asthmatique

Presse médicale 2004 ; 33,604-5

59- VEYRAC.G ET JOLLIET.P

Urticaire médicamenteuse et imputabilité

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2006,46 ; 283-287

60- N.SAAD

Prise en charge des urticaires médicamenteuses non allergiques

Revue française d'allergol et d'immunol clinique 2006,42 ; 230-233

61- B.SASSOLAS, BOULANGER-VAZER.A, FAGOT.J, ROUJEAU.JC

Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé : analyse de 26patients de l'étude EuroSCAR Ann Dermato Vénérol vol 132 ;2005p36,37

62- C.PONVERT

Valeur diagnostique et predictive des test cutanés aux medicaments et substances biolgiques

Revue FR d'allergologie et immunologie clinique 2006, 46 :14-28

63- DELLESTABLE.P, WEBER-MULLER.F, TRECHOT.P, VERNASSIERE.C, SCHMUTZ.J.L, BARBAUD.A

Deux médicaments de même imputabilité dans une toxidermie (2cas) :Limite des test épicutanés

Ann Dermatol Venerol 2007 ;134 :655-8

64- SAURAT.JH, CROSSHANS.E, LAUGIER.P, LACHAPELLE.JM

Réactions cutanées aux médicaments

Précis de Dermatologie et vénérologie. Masson 1986 : 254-263

65- REVUZ.J, DJIEN.V, ROUJEAU.JC, DUPUY.A

Treatment of TEN Creteil's experience.

Arch Dermatol1978; 123:1165-1158

66-ROUJEAU.JC

Intensive care in dermatology.

Churchill livingstone 1990:85-99

67-MARVIN.JA

Improved treatment of SJS .

Arch Surg 1948;119:601-605

68- RASIKINDRAHOUNA.E

les complications oculaires du syndrome de lyell

J.Med ther 2002 ; S2 : 40-41

69- DUBERTRET.L

Thérapeutique dermatologique 2001 ; 492-497

70- TEGELBERG-STASSEN.MJ

Management of non staphylococcal TEN: follow-up stady of 16case histories. Dermatologica 1990; 180:124-129

71- PATTERSON.R

Erythema multiform and SJS Description and therapeutic controversy.

Chest 1990;98:331-336

72- PATTERSON.R

SJS effectiveness of corticosteroids in management and recurrent SJS.

Allergy Proc 1992; 13:8995

73-PATTERSON.R

Effectiveness of early therapy with corticosteroids in SJS: experience with 41cases and a hypothesis regarding pathogenesis.

Ann Allergy 1994; 73:27-34

74- WOLF.R, ORION.E, MATZ;H, MARCOS.B

Life threatening acute adverse cutaneous drug reactions

Clinics in Dermatology2005.23;171-181

75-BOTT.L, SANTOS.C, THUMERELLE.C, MARS.A, DESCHIDRE.A, CATTEAU.B

Syndrome de Stevens Johnson severe chez l'enfant: à propos de 4 observations

Archives de pédiatrie 2007, 14;1435-1438

76-ROUJEAU.JC, GUILLAUME.JC, FABRE.JP

Toxic epidermal necrolysis,incidence and drug etiology in France, 1981-1985

Arch Dermatol 1990,126:37-42

77- ROUJEAU.JC, KELLEY.JP, NALDI.L

Medication use and the risk of SJS or TEN.

N Eng J Med 1995;333:1600-1609

78- MORAUD.JJ ET LIGHTBURN.E

Urticaires ;

EMC, 2004; 98-480-A-10

79- VIARD.L, WEHRLI.P, BULLANI,

Inhibition of TEN by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin

Science 1998;282:490-493

80- M. STELLA, CLEMENTE.A, BLLERO,RISSO.D,RISSO.D, DALMASSO.P

TEN and SJS. Experience with high doses intravenous immunoglobulins and topical conservative approach, A retrospective analysis

Burns 2007;33: 452-9

81- BACHOT.N

Intravenous Immunoglobulin treatment for SJS and TEN: A prospective study showing no benefit on mortality or progression

Arch Dermatol 2003;139:33-36

82- ROUJEAU.JC

Syndrome de Lyell et syndrome de Stevens Johnson

Rev Prat 2007 ;57 :1165-70

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

LES TOXIDERMIES MEDICAMENTEUSES GRAVES

EXPERIENCE DU SERVICE DE DERMATOLOGIE CHU MED VI

Identité :

- Nom du malade :……
- Numéro du dossier :……..
- Date d'entrée :……
- Date de sortie :……..
- Durée d'hospitalisation :……
- Age du malade :……
- Sexe du malade : F :□ M : □
- Le phototype : I: □ II : □ III : □ IV : □ V : □ VI :□
- Origine : urbaine : □ rurale : □

Antécédents :

- Personnels :
  - *Médicaux :*

✓ Diabète :……

✓ Tuberculose personnelle ou contage tbk :……..

✓ HTA :……

✓ Cardiopathie :……..

✓ HIV :……

- ✓ Herpes :……
- ✓ Autres infections récentes :……..
- ✓ Pathologie auto-immune (lupus) :……
- ✓ Toxidermies médicamenteuse :……
- ✓ Dermatite atopique :……..
- ✓ Atopie : urticaire : □ conjonctivite : □ asthme : □
- ✓ Autres :……

- *Prises médicamenteuses :*

médicament	cause	Automédication	Prescrit par médecin	posologie	D.dèbut	D.arret	Voie administration

- *Toxiques :* tabac : □ alcool : □ autres : □
- *Chirurgicaux :*……..

➢ Familiaux :

Cas similaire dans la famille : oui : □ non : □

HDM :

Le début de la symptomatologie :……

Type de lésion :……

Siège :……..

Signes associés :……

Evolution :…….

Examen général :

T° : TA : FR : FC : Poids : Taille :

Conjonctives : NC□ LDC□ DC□

Etat de conscience conservé : oui : □ non : □

AEG : oui : □ non : □

Présence de signes de déshydratation : oui : □ non : □

Présence d'œdème : oui : □ non : □

siège :……

Examen des urines aux bandelettes réactives : non : □ oui : □……

Examen dermatologique :

Tableau clinique :

1-Erythème maculo-papuleux : □ 2- Purpura : □ 3-Plaquard érythémateux : □

4-Vésicules : □

5-Bulles : □ signe de Nikolsky : positif : □ négatif : □

6-Pustules : □

7-Erosions : □

8-Décollement épidermique : □

Etendue :…….

9-Nécrose cutanée : □

10-Lésion en cocarde : □

11-Lésions urticariennes : □

Erythrodermie : □

Prurit : non : □ oui : □ intensité faible : □ modérée : □ forte : □ non précisée :□

Signes de surinfection : oui□ non□

Localisation des lésions :

- Zones photo exposées : □
- Zones déclives : □
- Grands plis : □
- Tronc : □
- Membres : □
- Cuir chevelu : □
- lésions muqueuses : non : □ oui : □ oculaires : □ génitales : □ buccales : □

Gingivite : □ stomatite : □ chéilite : □

- Etendue des lésions :……

<u>Manifestations non cutanées</u> :

- *Atteinte digestive :*

Dlr abdominale : □ tbles de transit : □ HPM : □ SPM : □ ictère : □

- *Atteinte rénale :*

HTA : □ oligurie : □ hématurie : □

- *Atteinte respiratoire :*

Toux : □ dyspnée : □ autre anomalie clinique : □

- *Adénopathies :*……

- *Atteinte ostéoarticulaire :*

Arthralgies □: autres :……

- *Atteinte cardiaque :*

Tableau de myocardite : □ péricardite : □

- *Atteinte neurologique :*

Tableau de polyradiculonévrite : □ méningite : □

Examens complémentaires :

- ✓ NFS : Hb :……GR :……. GB :……PNN :……

PNE :……..Lymphocytes :……plq :…….

- ✓ VS : ……CRP :……

- ✓ Bilan rénal : urée :…… créat :…… protéinurie de 24h :……

C.d'Addis :…….

- ✓ Bilan hépatique : ALAT :……. ASAT :……Autres :……

- ✓ BHE: Na+ :…….. K+…… Ca^{2}+……

phosphor:……..

- ✓ Protidémie :……

- ✓ Radiographie de thorax face:…….

- ✓ Biopsie cutanée : faite : □ non faite : □

Signes histologiques : nécrose épidermique : □ décollement : □

Pustules : □ Vascularite : □ infiltration dermique : □

Son type : lymphocytaire: □ eiosinophille : □ PNneutrophille : □

Diagnostic retenu :

Estimation de l'imputabilité :

- *Imputabilité extrinsèque* :

-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)

- *Imputabilité intrinsèque* :
  - Imputabilité chronologique :

Le délai entre 1ère prise et début des symptômes :

⇒ Le délai entre l'administration du médicament et survenue de l'événement non indésirable est-il :

-très suggestif : □

-compatible : □

-incompatible :□

⇒ L'évolution de l'effet inattendu après arrêt du médicament est-elle :

-suggestive : □

-non concluante : □

-non suggestive : □

⇒ La réadministration du médicament est-elle :

-positive : □

-négative : □

-non faite ou non évaluable : □

→ le score chronologique :

-C0 : incompatible : □

-C1 : douteux : □

-C2 : plausible : □

-C3 : vraisemblable : □

- Imputabilité sémiologique :
  - ✓ La sémiologie est-elle évocatrice : oui : □ non : □
  - ✓ Examen complémentaire spécifique :

-positif : □

-négatif : □

-non disponible : □

- ✓ Existe-t-il une autre explication non médicamenteuse : oui □ non : □
- ✓ Existe-t-il un facteur très favorisant et bien validé : oui : □ non : □

→ le score sémiologique :

-S1 : douteux : □

-S2 : plausible : □

-S3 : vraisemblable : □

→calcul de l'imputabilité intrinsèque :

-I_0 : exclu : □

-I_1 : douteux : □

-I_2 : plausible : □

-I_3 : vraisemblable □:

-I_4 : très vraisemblable : □

Le traitement :

1-abstention thérapeutique : □

2-arret du médicament suspect : fait : □ Quand ? :……

3-traitement médical reçu :

		lequel	dose	durée
Per os	antibiotique			
	corticoïde			
	antihistaminique			
Topiques	émollient			
	corticoïde			
	antiseptique			
	antibiotique			
Traitement ophtalmologique				
autres				

4-consignes données au patient vis-à-vis des classes médicamenteuses suspectes qui sont contre indiquées : oui : □ non : □

Evolution et pronostic :

-Blanchiment : oui : □ non : □ à j : ……

-Complication :*surinfection: oui : □ non : □ : bact □ virale□ mycosique □

*Infection systémique : oui : □ non : □ : septicémie□ autres

-ECBU : positif □ négatif□ non fait □

-Hémocultures : positives □ négatives□ non faite □

-Germe isolé :……..

*Troubles hydro-éléctrolytique : □ Na+ : …… K+ :

*Tbles hémodynamiques : □ TA :……pouls :……autres……

Nécessitant une correction en service□ Transfert en réanimation□

-Décès :……

-séquelles : *cutanées : □ pigmentation : □

*non cutanées : □ séquelles oculaires : □ type :……

- Récidives……

……

-Recul :……