



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° : 063

**Les toxidermies graves chez l'enfant.
Expérience du centre hospitalier universitaire
Mohammed VI Marrakech**

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03 / 05 / 2017

PAR

Mr. Saïd ADNOR

Né Le 15 Janvier 1992 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Toxidermie grave – Enfant – Syndrome de Stevens Johnson – Syndrome de Lyell –
Pustulose éxanthémique aiguë généralisée – Syndrome d'hypersensibilité
médicamenteuse – Choc anaphylactique – Pharmacovigilance.

JURY

Mr.	S. AMAL Professeur de dermatologie	PRESIDENT
Mme.	O. HOCAR Professeur agrégé de dermatologie	RAPPORTEUR
Mr.	M. BOURROUS Professeur agrégé de pédiatrie	} JUGES
Mr.	N. RADA Professeur agrégé de pédiatrie	
Mme.	S. ZAOUI Professeur agrégé de pharmacologie	



رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي
تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ



الأحقاف: 15





Serment d'hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

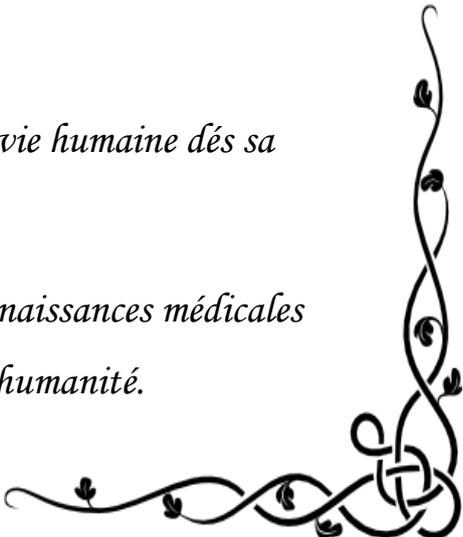
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie

CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SARF Ismail	Urologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B

AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ATMANE EI Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nistrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUALI IDRISSEI Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie

EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelillah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		



DEDICACES





*Toutes les lettres ne sauraient trouver
les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer
la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...
Je dédie cette thèse à...*

A Allah

*Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

A mon très cher père Mohammed ADNOR

A ma très chère mère Malika ADMOUR

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes meilleures reconnaissances.

Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice..

J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance...

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie...

A mon cher frère Mustapha ADNOR

Les mots ne sauraient exprimer l'éternelle affection que j'ai pour toi et ma gratitude.

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de joie, de santé, et de prospérité.

J'implore ALLAH qu'il t'apporte le bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux et rêves.

A ma chère sœur Hassna ADNOR

Vous êtes ma joie, ma force, mon énergie positive...

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragements.

Merci d'avoir participé à apaiser la mauvaise humeur les jours de préparation.

A La Mémoire De Mes Grands- Parents :

Elhaj Saïd, Lalla Aïcha, Sidi Elhoussine et Lalla Fadma

Vous n'êtes plus parmi nous mais vous le resterez à tout jamais dans mon coeur.

Je sais que vous auriez été fiers de moi aujourd'hui.

Je prie Dieu le tout puissant de vous accepter par sa clémence au sein de son paradis.

A tous les membres de ma famille petits et grands...

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de
mon affection la plus sincère...*

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

A mes très chers amis

Aloua, Bakannaj, Elhachimi, Elmoula,

M'rida, Aitbelaid, Amaaoune,

*Pour l'amitié inoubliable, les souvenirs innombrables, à l'infinie
fidélité, aux solides liens qui ont arrosé notre cohésion.*

*Que ce travail soit un témoignage et une reconnaissance de vos nobles
mœurs.*

A tous mes amis et camarades de promotion...

A tous les gens qui ont laissé leur empreinte dans ma vie...

A tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer...

*A toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider, me
conseiller, m'encourager ou simplement me sourire*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que
nous avons passé ensemble...*

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant...

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études médicales et scolaires...

A toutes les personnes malades et qui souffrent

Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs...

*A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et de diminuer leurs
souffrances...*



REMERCIEMENTS



A notre cher maitre et président de thèse : Professeur AMAL Saïd

Chef de service de dermatologie

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration. Vous serez pour nous, l'exemple de droiture et du sérieux dans l'exercice de la profession. Veuillez accepter Maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

A notre cher maitre et Rapporteur de thèse : Professeur HOCAR Ouafa

Professeur agrégé de dermatologie

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier cette thèse.

Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont rien d'égale que votre compétence qui mérite toute admiration.

Vous nous avez toujours reçu avec une immense sympathie.

Recevez ici, l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre cher maitre et juge de thèse : Professeur BOURROUS Monir

Chef de service des urgences pédiatriques

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Merci d'avoir accepté de siéger parmi notre jury.

Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.

Merci pour votre profond humanisme.

Merci pour votre disponibilité.

Et surtout merci pour l'admirable séjour que nous avons passé dans votre service lors de ma 4^{ème} année en médecine...

Merci simplement pour être le professeur BOURROUS.

A notre cher maître et juge de thèse : Professeur RADA Nouredine
Professeur de pédiatrie

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury.

*Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos
grandes qualités humaines.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime
et notre profond respect.*

A notre chère maître et juge de thèse : Professeur ZAOUI Sanaa

Professeur agrégé de pharmacologie

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

*Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger ce travail.*

Votre modestie et votre gentillesse nous ont particulièrement marquées.

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre
sincère reconnaissance.*



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

ACTH	: Adenocorticotrope hormone
AGEP	: Acute generalised exanthematous pustulosis
NSAID	: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
CMV	: Cytomégalovirus
DRESS	: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
EBV	: Epstein-Barr virus
HHV	: Human herpesvirus
Ig	: Immunoglobulins
IL	: Interleukins
MMR	: Measles, mumps, and rubella
SJS	: Stevens-Johnson syndrome
HLA	: Human leukocyte antigen
TNF	: Tumor necrosis factor
HIV	: Human immunodeficiency virus



PLAN



INTRODUCTION	1
I- Généralités.....	2
II- Objectifs du travail.....	2
PATIENTS ET METHODES	4
I- Type d'étude.....	5
II- Patients.....	5
1- Critères d'inclusion.....	5
2- Critères d'exclusion.....	5
III- Méthode de recueil des données.....	5
A- L'étude des dossiers.....	5
B- L'étude de l'imputabilité.....	5
1- Imputabilité intrinsèque.....	5
2- Imputabilité extrinsèque : Notoriété.....	9
RESULTATS	10
I- Données épidémiologiques généraux.....	11
1- Fréquence :.....	11
2- Mode de recrutement :.....	11
3- Service d'hospitalisation :.....	11
4- Répartition des cas selon l'âge des patients:.....	11
5- Répartition des cas selon le sexe des malades :.....	12
6- Antécédents pathologiques :.....	13
II- Les médicaments incriminés :.....	13
1- Le nombre de médicaments pris :.....	13
2- Les types de médicaments incriminés :.....	14
III- Les formes cliniques:.....	15
1- Syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell.....	16
1-1 La clinique :.....	16
1-2 La biologie :.....	18
1-3 La radiographie du thorax :.....	18
1-4 L'histologie :.....	18
1-5 Les médicaments incriminés :.....	18
1-6 L'évolution :.....	20
2- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse:.....	21
2-1 La clinique :.....	21
2-2 La biologie :.....	22
2-3 La radiographie du thorax :.....	22
2-4 L'histologie :.....	22
2-5 Les médicaments incriminés :.....	23
2-6 L'évolution :.....	23
3- La pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) :.....	24
3-1 Le premier cas :.....	24
3-2 Le deuxième cas :.....	24
4- Le choc anaphylactique :.....	25
IV- L'évolution générale :.....	26
1- Guérison complète :.....	26
2- Complications :.....	26
3- Séquelles :.....	26

4- Décès :	26
DISCUSSION	28
I-Introduction	29
II-Epidémiologie :	29
1- Fréquence	29
2- Sexe	29
3- Age	30
4- Facteurs de risque	30
III-La physiopathologie :	31
1- Les mécanismes non immunologiques :	31
1-1- Toxidermies prévisibles :	32
1-2- Toxidermies imprévisibles :	32
2- Les mécanismes immunologiques :	33
2-1- Toxidermies à médiation immunologique démontrée :	33
2-2-Toxidermies à médiation immunologique probable :	34
IV-Les médicaments incriminés :	35
V-Les formes cliniques :	36
1- Syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell	36
2-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse	39
3- La pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP)	40
4- Le choc anaphylactique	41
VI-Evolution – Pronostic :	42
V-La pharmacovigilance	44
1- Définition :	44
2- Que déclarer ?	44
3- Qui doit déclarer ?	45
4- A qui déclarer ?	45
5- Pourquoi déclarer ?	45
6- Intérêt de la pharmacovigilance	45
6- Au Maroc ?	46
CONCLUSION	47
RESUME	50
ANNEXE	54
BIBLIOGRAPHIE	58



INTRODUCTION



I- Généralités :

L'administration d'une substance médicamenteuse est une étape essentielle dans la prise en charge d'un patient, mais l'action du médicament peut aller au-delà de l'effet souhaité, et beaucoup de médicaments d'usage courant peuvent induire des accidents cutané-muqueux appelés toxidermies médicamenteuses [1].

La gravité résulte du caractère rapidement évolutif menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel à court terme [2].

En dermatologie, les toxidermies médicamenteuses graves répondent à cette définition parce qu'elles peuvent aboutir au décès et/ou à une atteinte fonctionnelle liée à des lésions irréversibles [3].

Par conséquent, les toxidermies graves constituent une urgence diagnostique et thérapeutique [2].

Chez l'enfant, la plupart des éruptions ont une cause infectieuse, et donc les toxidermies sont très rares et de diagnostic souvent difficile d'où l'intérêt d'étudier ces toxidermies graves chez la population pédiatrique [4].

Une déclaration en pharmacovigilance est indispensable en cas de toxidermie grave quel que soit le médicament impliqué, et dans tous les cas s'il s'agit d'un médicament récent ou non classiquement associé à un risque cutané [2].

Dans ce travail, nous allons essayer de faire une étude rétrospective de ces toxidermies de l'enfant tout en insistant sur les formes plus graves.

II- Objectifs du travail:

Notre objectif général consiste à décrire les réactions cutané-muqueuses graves d'origine médicamenteuse chez l'enfant colligée au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

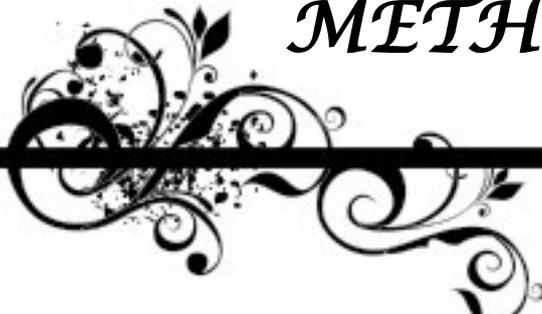
Alors que nos objectifs spécifiques s'articulent autour des éléments suivants:

- ✓ Etudier le profil épidémiologique des toxidermies graves chez l'enfant
- ✓ Identifier les médicaments les plus incriminés chez l'enfant.
- ✓ Etudier les formes cliniques des toxidermies graves chez l'enfant.

- ✓ Etudier le profil paraclinique des toxidermies graves chez l'enfant.
- ✓ Apprécier l'évolution de ces toxidermies chez la population pédiatrique.
- ✓ Comparer nos résultats avec les données de la littérature.
- ✓ Savoir l'intérêt de la déclaration de ces toxidermies au centre regional de pharmacovigilance.
- ✓ Sensibiliser les praticiens de la gravité des toxidermies en particulier chez l'enfant.



*PATIENS ET
METHODES*



I- Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 9 ans, de Janvier 2008 au décembre 2016, portant sur les dossiers des enfants hospitalisés aux services de dermatologie, de pédiatrie et de réanimation pédiatrique ayant développés une toxidermie médicamenteuse grave menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel.

II- Patients :

A. Critères d'inclusion :

- ✓ Toxidermie retenue selon les critères français de Bégau et al, et menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel : syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de chevauchement, syndrome de Lyell, DRESS syndrome, pustulose éxanthémique aigue généralisée et le choc anaphylactique.
- ✓ Âge inférieur à 15 ans.

B. Critères d'exclusion :

- ✓ Diagnostic douteux.
- ✓ Âge supérieur ou égale à 15ans.
- ✓ Les toxidermies bénignes.

III- Méthode de recueil des données :

A- L'étude des dossiers :

L'étude des dossiers a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (Annexe 1).

B- L'étude de l'imputabilité

Pour l'étude de l'imputabilité on a utilisé la méthode française élaborée par Bégau 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 [5].

1- L'imputabilité intrinsèque :

L'imputabilité intrinsèque concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé.

Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de l'événement et n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés.

Cette imputabilité repose sur sept critères répartis en deux groupes : les critères chronologiques et sémiologiques.

1-1- Les critères chronologiques :

Ces critères au nombre de trois ; varient en fonction du type d'effets secondaires et de la nature du médicament. Ils peuvent être appréhendés comme suit :

a- Délais évocateurs :

Il s'agit d'établir le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu ou toxique. Ce délai peut être considéré comme :

- très suggestif : lorsque celui-ci est cohérent (ex : un choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection ou 15 à 20 minutes après la prise orale d'un médicament)
- incompatible : de façon évidente lorsque le médicament a été administré après le début des troubles.
- compatible : lorsque des délais très larges sont présents.

b- l'arrêt du médicament

L'évolution après l'arrêt du produit peut être :

- Suggestive : lorsque l'événement régresse après arrêt du médicament ou au contraire lorsque les effets secondaires s'aggravent avec la poursuite du traitement.
- Non concluante : lorsque la guérison est obtenue spontanément ou par un traitement symptomatique efficace ou lorsque l'évolution est inconnue.

– Non suggestive: en cas de persistance ou en cas d'aggravation des troubles malgré l'arrêt du médicament supposé responsable, ou en cas de guérison malgré la poursuite du traitement.

c- la réintroduction du médicament

Il existe trois possibilités :

- La réintroduction est positive (R+) : si l'événement récidive quand le médicament est réintroduit (ou bien si une lésion irréversible mais initialement partielle s'aggrave).
- La réintroduction est négative (R-) : si l'événement ne récidive pas suite à la reprise du médicament,
- Parfois celle-ci est non réalisée ou non évaluable, elle est alors notée (R0).

❖ Score chronologique :

La combinaison de ces trois critères : délai, arrêt et réintroduction permet d'aboutir, selon une table de décision (Tableau I) à un score chronologique avec quatre résultats possibles :

- C3 : chronologie vraisemblable,
- C2 : plausible,
- C1 : douteuse,
- C0 : incompatible.

Tableau I : Table de décision combinant les critères chronologiques.

	Délai de survenue								
	Très suggestif			Compatible			Incompatible		
Réadministration	(R+)	(R0)	(R-)	(R+)	(R0)	(R-)	(R+)	(R0)	(R-)
Evolution									
✓ Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1		C0	
✓ Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1		C0	
✓ Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1		C0	

1-2 -Les critères sémiologiques

Ces critères concernent:

- La sémiologie de l'accident (qui peut être évocatrice ou non du rôle du médicament),
- Les facteurs favorisants éventuels,
- Une autre cause non médicamenteuse possible
- Les 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(o) : 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 :

-S1 : sémiologie douteuse

-S2 : sémiologie plausible

-S3 : sémiologie vraisemblable.

Tableau II : Table de décision combinant les critères sémiologiques.

	Sémiologie					
	Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
Test spécifique	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse						
✓ Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
✓ Possible	S3	S2	S1	S3	S1	S1

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 I0 à I4 (tableau III).

I0 : imputabilité intrinsèque paraissant exclue.

I1 : imputabilité intrinsèque douteuse.

I2 : imputabilité intrinsèque plausible.

I3 : imputabilité intrinsèque vraisemblable.

I4 : imputabilité intrinsèque très vraisemblable.

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

Chronologie \ Sémiologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I2	I2	I3
C3	I3	I3	I4

2- L'imputabilité extrinsèque : Notoriété

Le calcul de l'imputabilité extrinsèque est relativement facile, il repose sur la bibliographie (d'où le B) et il est coté en 4 groupes de B0 à B3 :

B3: Effet notoire dans les documents usuels :

- ✓ Dictionnaire des médicaments
- ✓ Vidal, Martindale
- ✓ Meyler's Side Effect

B2 : Effet non notoire dans les documents usuels, publié 1 ou 2 fois avec une sémiologie relativement différente ou rapporté avec un médicament voisin.

B1 : Effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou de B2 dans les ouvrages nommément pour qualifier B3.

B0 : Effet paraissant tout à fait nouveau après une recherche exhaustive.



RESULTATS



I. Données épidémiologiques généraux :

1- Fréquence :

On a recensé 13 cas de toxidermies graves infantiles.

2- Mode de recrutement :

Tous les patients de notre étude étaient recrutés par le service des urgences pédiatriques du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

3- Service d'hospitalisation :

Le service qui avait recruté le plus grand nombre de patients était le service de pédiatrie avec 7 cas, suivi par le service de réanimation pédiatrique avec 4 cas, et en dernier, le service de dermatologie avec 2 cas.

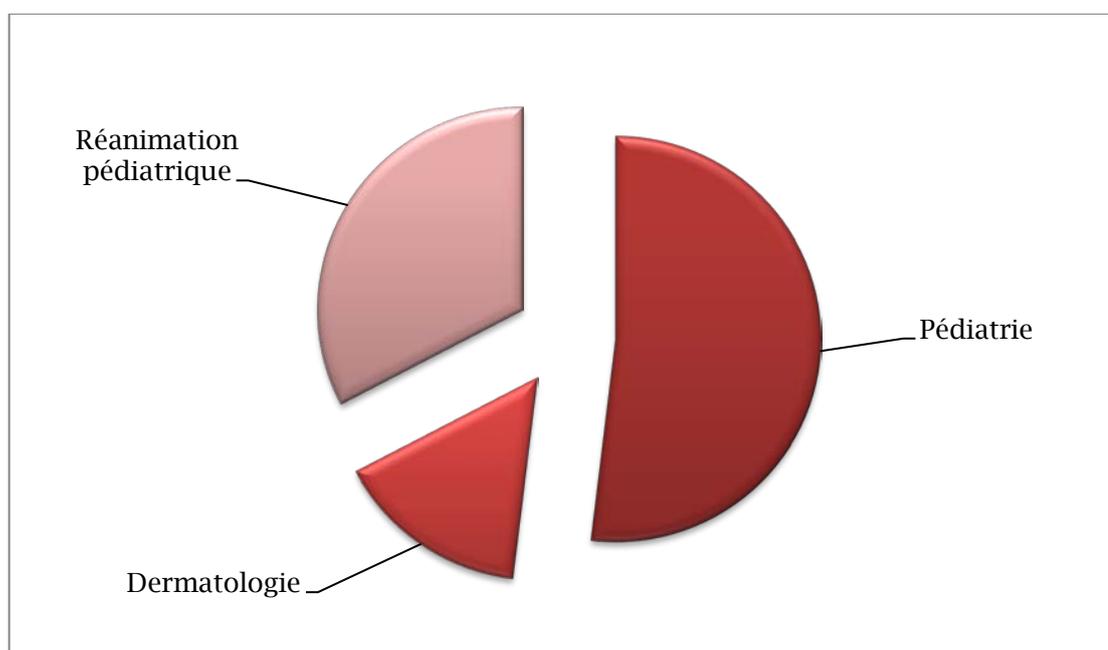


Figure 1 : Répartition des patients selon le service d'hospitalisation

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

L'âge moyen de nos patients était de 7.75 ans avec des extrêmes allant de 2 mois à 14 ans. La tranche d'âge la plus représentée dans notre série était celle entre :

- o 8 - 14 ans : 53,8 % (7 cas).

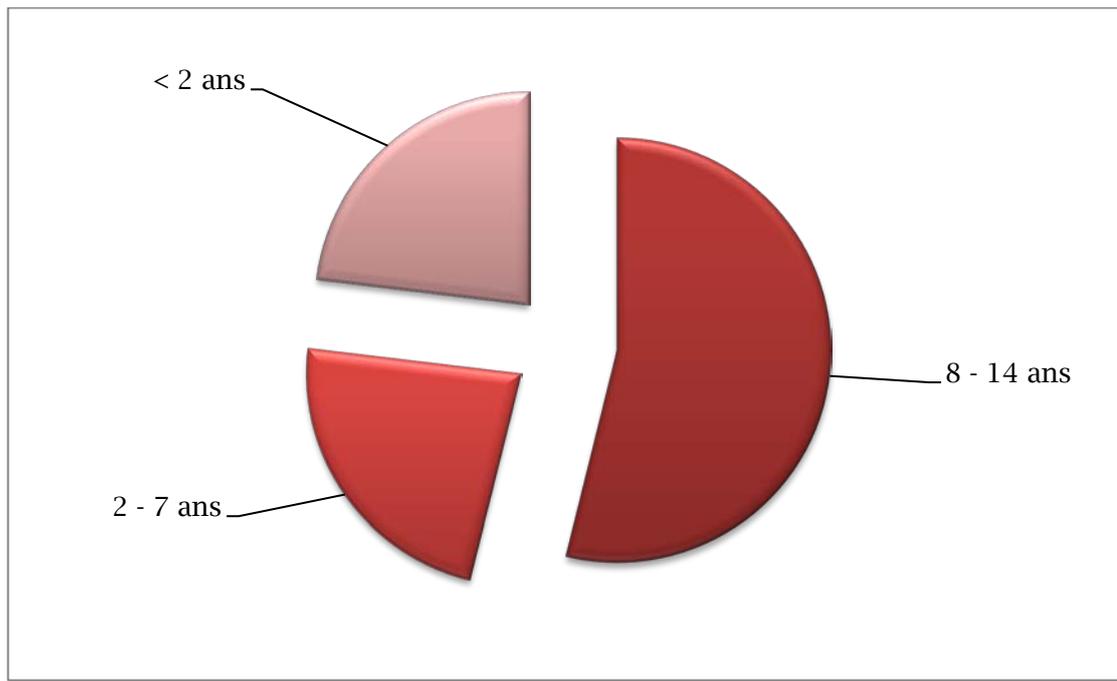


Figure 2 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

5-Répartition des cas selon le sexe des malades :

On a noté une prédominance féminine avec 9 (69.2%) filles et 4 (30.8%) garçons soit un sexe ratio F/H de 2.25.

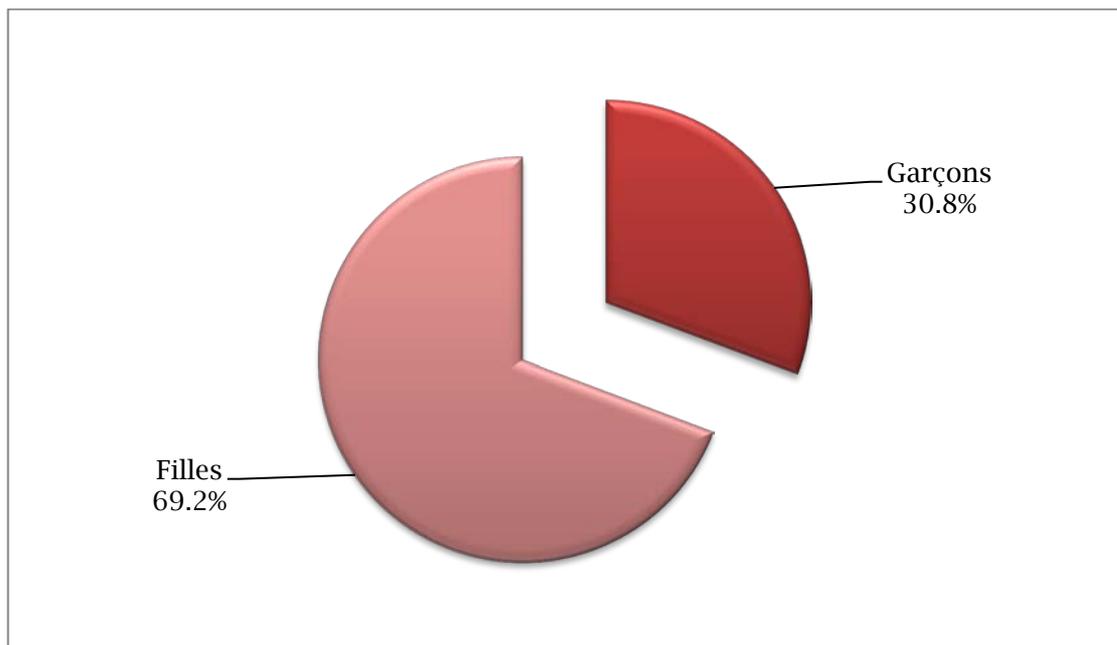


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

6- Antécédents pathologiques :

- Les associations pathologiques :
 - l'épilepsie était notée dans 3 cas : 2 cas de DRESS syndrome et 1 cas de SJS.
 - Une maladie auto-immune était notée chez une fille atteinte de maladie de Still et présentant une AGEP.
- Le terrain d'atopie était noté chez une seule fille présentant un SJS.
- L'antécédent familial de tuberculose pulmonaire était noté chez un patient présentant un SJS.
- Aucun patient n'a présenté un antécédent d'infections virales notamment au HIV ou au HHV.
- Aucun patient n'a présenté un diabète.
- Aucun patient n'a présenté un terrain d'immunodépression.
- Aucun patient n'a présenté un antécédent personnel ou familial de toxidermie.

II- Les médicaments incriminés :

1-Le nombre de médicaments pris :

Quatre patients n'ont pris qu'un seul médicament alors que 9 patients étaient polymédicamentés.

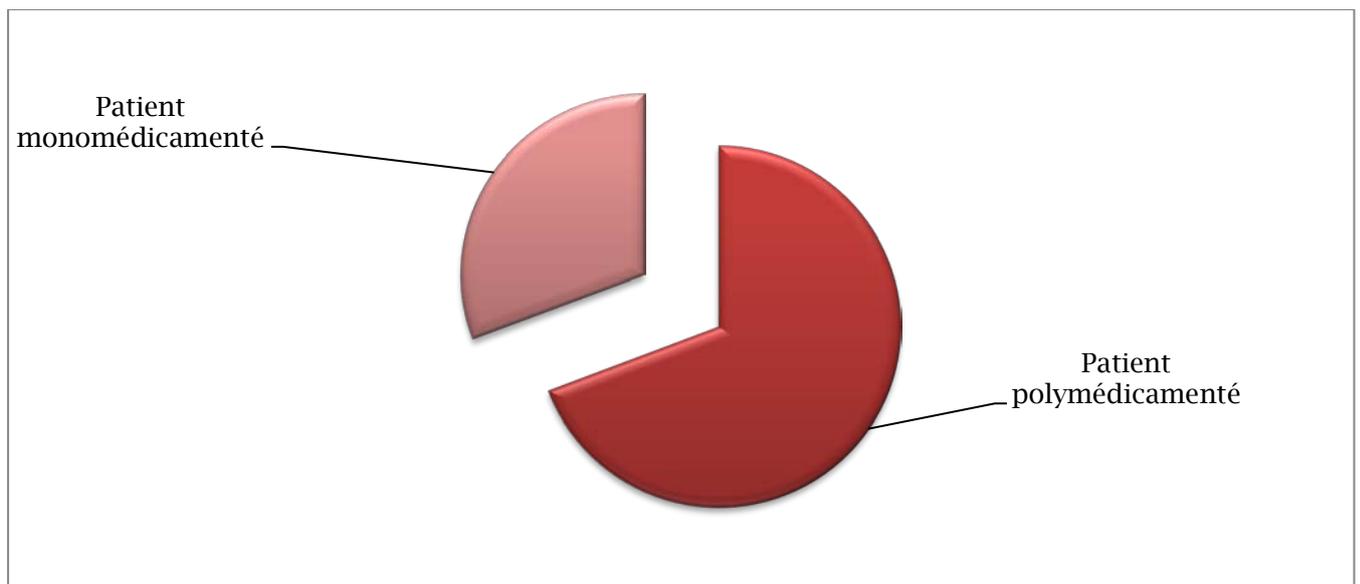


Figure 4 : Répartition des cas selon le nombre des médicaments pris

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

La molécule	La toxidermie	Nombre de cas
Ceftriaxone	Choc anaphylactique	1
Fluconazole	AGEP	1
Phénobarbital	SJS	1
Paracétamol	AGEP	1

Tableau V : Les médicaments mis en cause chez les patients polymédicamentés :

Les molécules	La toxidermie	Nombre de cas
Amoxicilline+acide clavulanique+ Paracétamol+Sulfaméthoxazole-trimétoprime	SJS	1
Cycline+Acide acétylsalicylique	SJS	1
Méthylsulfate de tiémonium+Dompéridone	SJS	1
Acide acétylsalicylique + Cefuroxime + Paracétamol + Desloratidine	SJS	1
Lamotrigine + Valporate de sodium	DRESS	1
Vaccin MMR+Paracétamol	DRESS	1
Phénobarbital+Valporate de sodium	DRESS	1
Vaccin MMR + Acide acétylsalicylique	Syndrome de Lyell	1
Amoxicilline+Paracétamol+Ibuprofène	Syndrome de Lyell	1

2- Les types de médicaments incriminés :

Par ordre de fréquence, nos patients ont pris :

- Anti-infectieux : 7 cas dominés par les Bêta-lactamines retrouvés dans 4 cas; 1 cas de sulfamide, 1 cas de cycline et 1 cas des imidazolés.
- Paracétamol : 5 cas.

- Anti-comitiaux : 3 cas dont 2 cas avec association de deux anticonvulsivants –le premier avec valproate de sodium et lamotrigine et le deuxième avec valproate de sodium et phénobarbital– et 1 cas avec le phénobarbital seul.
- NSAID : 4 cas : l'acide acétylsalicylique dans 3 cas et 1 cas avec prise d'ibuprofène.
- Vaccin MMR : 2 cas
- Anti-histaminique type 1 : 1 cas avec prise de desloratadine.
- Antispasmodiques : 1 cas avec prise de méthylsulfate de tiémonium.
- Antiémétiques : 1 cas avec prise de dompéridone

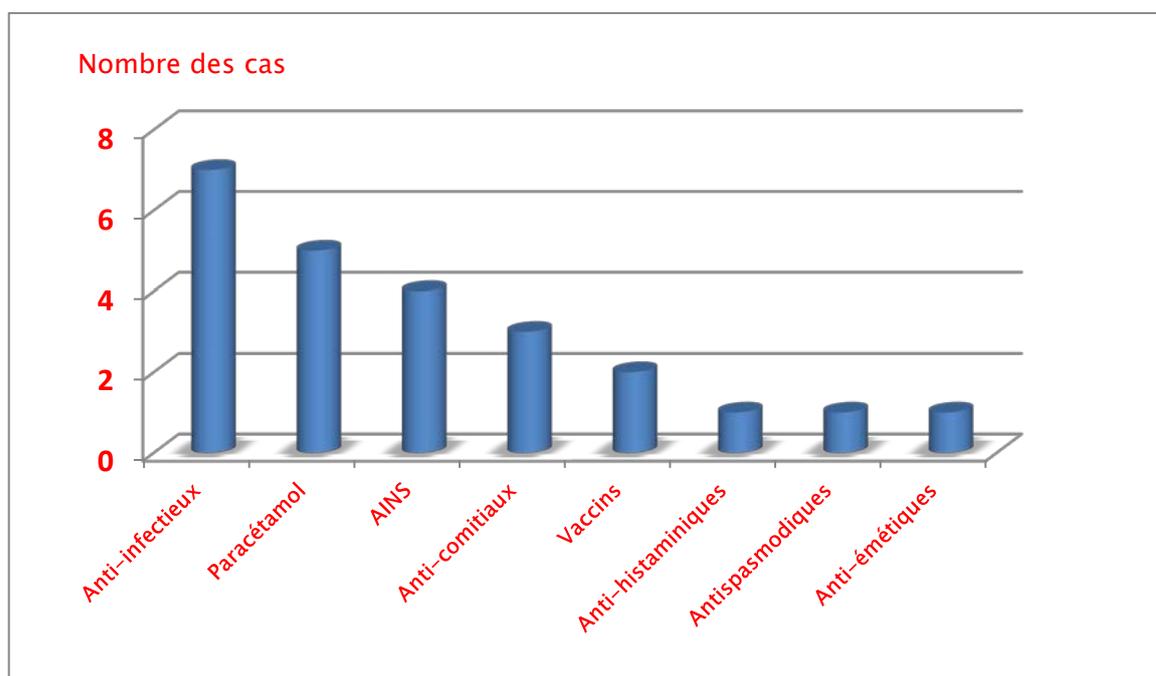


Figure 5 : Types des médicaments incriminés

III- Les formes cliniques:

La forme clinique la plus recensée était le syndrome de Stevens Johnson avec 5 cas, suivie par :

- DRESS syndrome: 3 cas
- Le syndrome de Lyell : 2 cas
- La AGEP : 2 cas
- Le choc anaphylactique : 1 cas

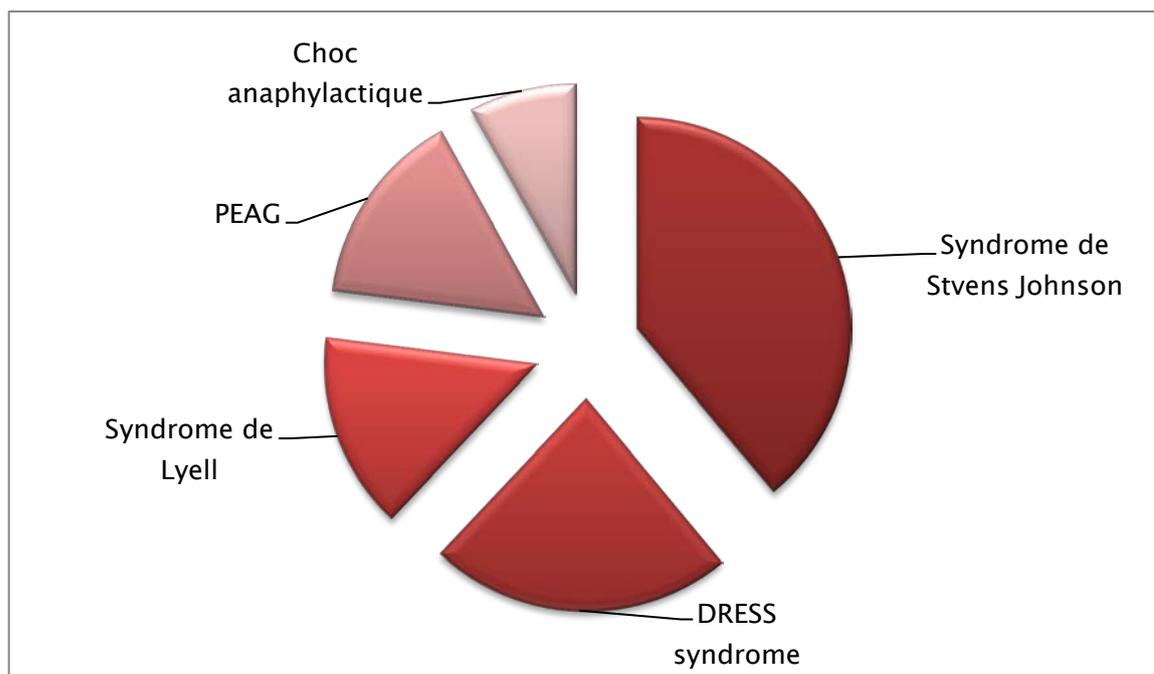


Figure 6 : Répartition des tableaux cliniques retrouvés dans notre étude

1-Syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell : 7cas

1-1 La clinique :

a- Délai d'apparition des signes :

Le délai était retardé (>48 heures) chez tous les patients de notre étude avec un délai moyen de 11 jours.

b- Epidémiologie :

L'âge moyen de survenue du SJS/Syndrome de Lyell chez les cas de notre série était de 8 ans avec des extrêmes d'âge allant de 15 mois à 12ans.

Le sexe féminin était le plus touché : 5 filles et 2 garçons avec un sex-ratio F/H de 2.5.

c- Antécédents :

L'antécédent d'atopie était noté chez une seule fille présentant un SJS, de même pour l'épilepsie,

Un patient avait un antécédent familial de tuberculose pulmonaire alors que les 4 cas restants n'avaient aucun antécédent pathologique.

d- Signes de gravité :

La fièvre et l'atteinte muqueuse étaient retrouvées chez tous les patients (7 cas) alors que l'altération de l'état général était retrouvée chez 4 patients et les polyadénopathies chez 1 seul patient. Aucun patient n'a présenté un choc septique ou une hépato-splénomégalie.



Figure 7 : Atteinte de la muqueuse buccale sous forme d'érythème et érosions douloureuses chez un enfant présentant un SJS.

e- L'étendu de la surface cutanée décollée :

Selon la surface cutanée décollée on a pu distinguer 5 cas de SJS ($SCD < 10\%$), 2 cas de syndrome de Lyell ($SCD \geq 30\%$) et aucun cas de syndrome de chevauchement.

Tableau VI : L'étendu de la surface cutanée décollée chez les cas du syndrome de Lyell et du SJS :

SDC	$< 10\%$	$10\% \leq SDC < 30\%$	$\geq 30\%$
Nombre de cas	5	0	2
%	71.4%	0	28.6%

1-2 La biologie :

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles était notée chez 4 patients, une leucopénie était notée chez 2 patients et une anémie hypochrome microcytaire était retrouvée chez 1 seul patient.

La fonction hépatique et la fonction rénale étaient normales chez tous les patients.

1-3 La radiographie du thorax :

La radiographie thoracique était normale chez 6 patients. Cependant, chez le patient restant, la radiographie n'était pas faite.

1-4 L'histologie :

Chez tous les malades qui ont eu une biopsie cutanée (3 malades) l'étude anatomopathologique a trouvé des bulles intra ou sous épidermique avec nécrose kératinocytaire, un décollement épidermique et un infiltrat inflammatoire dermique lymphomonocytaire.

1-5 Les médicaments incriminés :

Six patients étaient polymédicamentés : Le premier cas, il avait une association d'Amoxicilline, Paracétamol et Ibuprofène. Le deuxième cas, une association de Sulfaméthoxazole–triméthoprim, amoxicilline–acide clavulanique et paracétamol. Le troisième cas, l'association de cycline et acide acétylsalicylique. Le quatrième cas, il y avait une association d'acide acétylsalicylique et Vaccin MMR. Le cinquième cas : association de céfuroxime, paracétamol, acide acétylsalicylique et desloratidine. Et le dernier cas, une association de méthylsulfate de tiémonium et dompéridone.

Un seul patient était monomédicamenté : c'est le cas d'un enfant ayant pris le phénobarbital seul.

Les antibiotiques étaient les médicaments les plus incriminés dans les cas du SJS et du syndrome de Lyell de notre série (5 cas) suivis par les NSAID retrouvés dans 4 cas, le paracétamol retrouvé dans 3 cas, le phénobarbital était responsable d'un cas, de même pour le dompéridone et le méthylsulfate de tiémonium (Tableau VII).

Tableau VII: Les médicaments mis en cause dans les observations du SJS et du syndrome de Lyell :

Les molécules	La toxidermie	Nombre de cas
Sulfaméthoxazole-triméthoprime+amoxicilline-acide clavulanique+ Paracétamol	SJS	1
Cycline+Acide acétylsalicylique	SJS	1
Phénobarbital	SJS	1
Méthylsulfate de tiémonium+Dompéridone	SJS	1
Acide acétylsalicylique + Cefuroxime + Paracétamol	SJS	1
Amoxicilline+Paracétamol+Ibuprofène	Syndrme de Lyell	1
Acide acétylsalicylique+Vaccin MMR	Syndrome de Lyell	1



Figure 8 : Fille atteinte du syndrome de Lyell.

1-6 L'évolution:

Les complications étaient retrouvés chez 4 patients :

- Atteinte respiratoire faite de dyspnée était observée chez les 2 cas de syndrome de Lyell.
- Atteinte ophtalmologique faite d'ulcère de la cornée était retrouvée chez 1 cas de SJS.
- Atteinte digestive faite de sensibilité abdominale diffuse était observée chez 1 cas de SJS.

Les séquelles à type de symblépharons et de synéchies génitales étaient retrouvées chez une seule fille présentant un syndrome de Lyell soit 7,7% des cas tandis que les séquelles cutanées étaient retrouvés chez tous les patients.



Figure 9 : Atteinte oculaire chez une fille présentant un syndrome de Stevens Johnson.



Figure 10 : Evolution des lésions cutané-muqueuses chez un enfant présentant un SJS.
A : Phase d'état
B : Début de la cicatrisation cutanée

2-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse: 3 cas

2-1 La clinique :

a- Délai d'apparition des signes :

Le délai était retardé (>48 heures) chez tous les patients de notre étude avec un délai moyen de 3 semaines.

b- Epidémiologie :

L'âge moyen de survenue du DRESS syndrome chez les patients de notre série était 4.91 ans avec des extrêmes allant de 9 mois à 10 ans.

Il y avait une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 2.

c- Antécédents :

L'épilepsie était notée chez deux patients alors que le patient restant n'avait aucun antécédent pathologique.

d- Signes de gravité :

La fièvre, l'altération de l'état général, l'atteinte muqueuse et les polyadénopathies étaient retrouvées chez tous les patients (3 cas) alors qu'aucun patient n'a présenté un choc septique ou une hépto-splénomégalie.



Figure 11 : Placard nécrotique du périnée chez un nourrisson présentant un DRESS syndrome

2-2 La biologie :

Une hyperéosinophilie $> 2000 / \text{mm}^3$ était retrouvée chez 2 patients, de même pour l'hyperlymphocytose et la thrombopénie, alors que l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et l'anémie hypochrome microcytaire étaient retrouvés dans 1 seul cas.

Une cytolyse hépatique était objectivée chez 2 patients et une protéinurie de 24heures positive chez 1 seul patient.

2-3 La radiographie du thorax :

La radiographie thoracique de face était normale chez tous les patients.

2-4 L'histologie :

La biopsie cutanée a été faite pour 1 malade chez qui on a trouvé une extravasation d'hématies avec Caryorexie et œdème péri-vasculaire (DRESS syndrome).

2-5 Les médicaments incriminés :

Tous les patients de notre série étaient polymédicamentés : le premier cas association de valporate de sodium et phénobarbital, le deuxième association de valporate de sodium et lamotrigine et le troisième cas association vaccin MMR et paracétamol.

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

Les molécules	Le nombre de cas
valporate de sodium + phénobarbital	1
valporate de sodium + lamotrigine	1
vaccin MMR + paracétamol	1



Figure 12 : Lésions purpuriques et nécrotiques dans le cadre d'un DRESS syndrome chez un nourrisson de 9 mois après prise du vaccin MMR

1-6 L'évolution:

Les complications étaient retrouvées chez 2 patients :

- Atteinte hépatique faite d'une cytolyse hépatique chez les 2 patients
- Atteinte respiratoire faite de polypnée chez 1 patient
- Atteinte rénale faite d'une protéinurie de 24 heures positive chez 1 patient
- Atteinte digestive faite d'un épanchement péritonéal chez 1 patient

Un patient était décédé suite à ce syndrome.

3- La pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) : 2cas

3-1 Le premier cas :

Chez une fille de 8 ans ayant pris du paracétamol. Elle a présenté, 5 jours après la prise médicamenteuse, de nombreuses petites pustules non folliculaires sur des placards érythémateux avec fièvre et altération de l'état général sans autres signes associés notamment une atteinte muqueuse, des polyadénopathies ou un choc septique.

L'hémogramme a montré une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Le bilan hépatique et le bilan rénal étaient normaux.

la radiographie de thorax de face et la biopsie cutanée n'ont pas été faite.

L'évolution était favorable vers la guérison complète

3-2 Le deuxième cas :

Chez une fille de 14 ans ayant comme antécédent une maladie de Still qui a présenté, 4 jours après la prise du fluconazole, plusieurs petites pustules non folliculaires sur des placards érythémateux sans fièvre ni autres signes associés notamment une altération de l'état général, une atteinte muqueuse, des polyadénopathies ou un choc septique.

L'hémogramme a montré une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une anémie hypochrome microcytaire.

Le bilan hépatique et le bilan rénal étaient normaux.

la radiographie de thorax de face était normale.

La biopsie cutanée était réalisée et dont le prélèvement était non contributif.

L'évolution était favorable vers la guérison complète.



Figure 13 : Nombreuses petites pustules reposant sur une peau érythémateuse chez une fille de 14 ans après prise du fluconazole évoquant une AGEP.



Figure 14 : La même patiente au stade de desquamation des lésions

4- Le choc anaphylactique :

Un seul cas chez un nourrisson de 2 mois de sexe féminin hospitalisée au service de pédiatrie pour suspicion d'une méningite et qui a présenté quelques minutes après une prise de ceftriaxone un arrêt respiratoire sans signes associés.

La prise en charge a consisté en une hospitalisation en unité de soins intensifs.

L'évolution était marquée par la récupération de la fonction respiratoire après réanimation.

L'hémogramme a montré une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Le bilan hépatique et le bilan rénal étaient normaux NSAIDi que la radiographie du thorax.

La biopsie cutanée n'a pas été faite.

IV- L'évolution générale :

1- Guérison complète :

L'évolution était favorable vers la guérison complète sans séquelles chez 4 enfants.

2- Complications :

Les complications étaient retrouvées chez 6 patients:

- L'atteinte respiratoire était observée chez 4 patients : 2 cas de syndrome de Lyell, 1 cas de choc anaphylactique et 1 cas de DRESS syndrome.
- L'atteinte hépatique était observée chez 2 patients présentant un DRESS syndrome
- Une atteinte digestive était observée chez 2 patients : 1 cas de SJS et un cas de DRESS syndrome.
- Une atteinte rénale était observée chez un patient présentant un DRESS syndrome
- Une atteinte ophtalmologique faite d'ulcère de cornée était retrouvée chez 1 seul patient présentant un SJS.
- Une atteinte neurologique était observée chez un patient présentant un DRESS syndrome
- Une atteinte hématologique faite d'une anémie normochrome normocytaire était observée chez 1 patient présentant un syndrome de Lyell.
- Aucun patient n'a présenté une surinfection.

3- Séquelles :

Les séquelles cutanées étaient retrouvées chez tous les patients présentant un syndrome de Lyell ou un SJS à type d'hypo/hyper pigmentation soit 53,8% des cas,

Les séquelles à type de symblépharons et de synéchies génitales étaient retrouvées chez 1 seule fille présentant un syndrome de Lyell soit 7,7% des cas.

4- Décès :

Un patient de notre étude était décédé suite à un DRESS syndrome compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique.

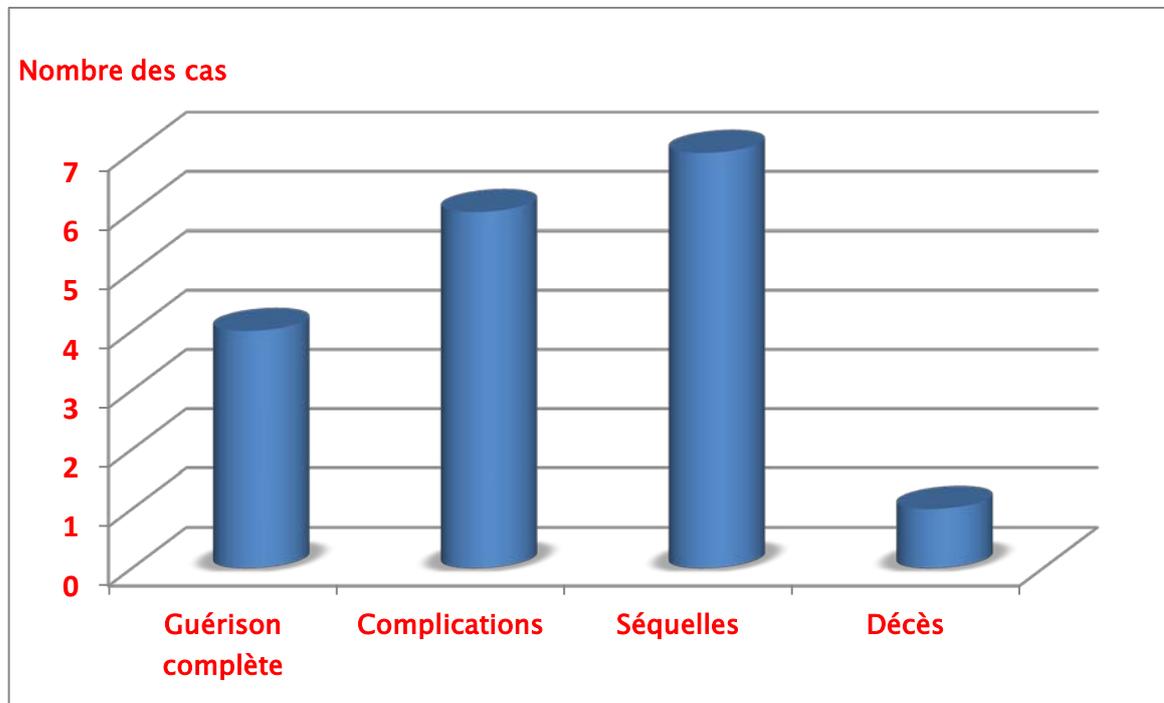


Figure 11 : l'évolution des cas de notre étude



DISCUSSION



I- Introduction :

Les toxidermies correspondent aux effets indésirables médicamenteux à expression cutané-muqueuse. Elles présentent une grande variabilité sémiologique, non spécifique de l'étiologie médicamenteuse [2].

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 [6].

II-Epidémiologie :

1- Fréquence :

Les toxidermies chez l'enfant sont rares par rapport à l'adulte [7] et ceci peut expliquer le faible nombre de cas qu'on a pu recenser dans notre étude et d'autant plus que les toxidermies graves sont plus rare [3].

Tableau IX : Nombre des cas de toxidermies graves recensés dans différentes études :

	Notre étude	Tunisie [8]	Inde [9]	Bénin [10]	Turquie [11]
Nombre des cas	13	9	10	7	6

2-sexe :

M. RYBOJAD et al [3] ont rapporté une prédominance masculine : sex-ratio H/F : 2/1 ,au moment où Thong BY et al [12] ont trouvé une prédominance féminine, de même Demoly P et al [13] ont dit que La plupart des études démontrent que les filles sont plus souvent atteintes que les garçons. Chez nos malades les toxidermies ont touché les filles plus que les garçons avec un sex-ratio F/H de 2.25 et ceci rejoint les résultats de Thong BY et al [12] et de Demoly P et al[13].

Tableau X : Répartition des cas selon le sexe dans différentes études :

Notre étude	Tunisie [8]	Canada [14]	Inde [9]	Bénin [10]	Turquie [11]
sex-ratio H/F = 0,4	sex-ratio H/F = 1,19	sex-ratio H/F = 0,87	sex-ratio H/F = 4,5	sex-ratio H/F = 0,94	sex-ratio H/F = 1,34

3-Âge :

Tableau XI : Répartition des cas selon l'âge dans différentes études :

Notre étude	Tunisie [8]	Canada [14]	Inde [9]	Bénin [10]	Turquie [11]
Age moyen était 7.75 ans. La tranche d'âge la plus retrouvées était les enfants entre 8 et 14 ans.	Âge moyen était 6.9 ans.	La tranche d'âge la plus retrouvées était les enfants entre 2 et 12 ans.	La tranche d'âge la plus retrouvées était les enfants âgés de plus de 10 ans.	Âge moyen était 6,6 ans.	Âge moyen était 1.99 ans.

4- Facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque des toxidermies étaient l'immunodépression (le HIV, traitements immunosuppresseurs, néoplasies), les pathologies auto-immunes NSAIDi que certNSAID génotypes du système HLA dans les toxidermies bulleuses et le syndrome d'hypersensibilité selon Lebrun-Vignes et al [2].

Delaporte et al [15] ont ajouté à ces facteurs la << polymédication >> (<< effet cocktail>>), les infections virales aiguës ou chroniques concomitantes (EBV, CMV, HIV++) et la chimiothérapie qui rentre dans le cadre de l'immunodépression.

L'épilepsie était la principale association pathologique avec les toxidermies médicamenteuses graves selon Mrini et al[16], de même chez nos patients, l'épilepsie était retrouvée dans 3 cas (23%) suivie par les maladies auto-immunes retrouvées chez une fille atteinte de maladie de Still (7.6%) et l'antécédent familial de tuberculose pulmonaire objectivé chez un garçon présentant un syndrome de Stevens Johnson (7.6%).

L'atopie ne semblerait pas jouer de rôle favorisant selon M. RYBOJAD et al [3] et Demoly P et al [13]. Par contre dans notre série le terrain d'atopie était retrouvé chez une fille présentant un SJS soit 7.7% des cas ce qui rejoint les résultats de Castro-Pastrana et al [14].

Le rôle de l'infection virale est au premier plan chez l'enfant (EBV, CMV, HHV6, HIV) selon M. RYBOJAD et al [3], de même Demoly P et al [13] ont retrouvé que l'infection par le HIV favorise les réactions médicamenteuses indépendamment de l'immunodéficit qu'elle induit. Par contre, dans notre série aucun patient n'a présenté un antécédent d'infections virales.

Le principal facteur de risque discuté actuellement est d'ordre génétique, avec implication de certNSAID génotypes du système HLA dans les toxidermies bulleuses et le syndrome d'hypersensibilité selon Phillips EJ et al [17], de même ROUJEAU J.C et al [18] ont rapporté quelques observations familiales, pour le syndrome de Stevens–Johnson et pour le syndrome d'hypersensibilité. Par contre, dans notre série, on n'a pas noté d'antécédents familiaux de toxidermies.

Tableau XII : facteurs de risque des toxidermies chez l'enfant selon différentes études :

Rang	Notre étude	Canada [14]	Inde [9]	Bénin [10]	turquie [11]
1	Epilepsie	Infections virales	Antécédents de toxidermies	Atopie	Antécédents de toxidermies
2	Atopie	Atopie	Atopie	HIV	Epilepsie
3	Maladies auto-immunes	Asthme	Maladies auto-immunes	-----	-----

III–La physiopathologie : [16, 19, 20, 21, 22, 23]

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de la grande variabilité de la sémiologie des réactions cutanées médicamenteuses mais aucun aspect sémiologique n'est spécifique d'une toxidermie, ni d'un mécanisme donné.

Les toxidermies résultent d'un mécanisme immunologique (démonstré ou probable) ou d'un mécanisme non immunologique (encore appelé pharmacologique) prévisible ou imprévisible. Notons que les accidents cutanés médicamenteux sont rarement immunologiques ; on estime que près de 80% de ces cas sont d'origine non immunologique, le plus souvent prévisibles, dose dépendants et fonction de leur action pharmacologique.

1– Les mécanismes non immunologiques :

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

Les réactions prévisibles sont :

– en fonction de la dose

– en rapport avec les effets pharmacologiques connus du médicament et surviennent chez les patients normaux.

Les réactions imprévisibles sont :

- non reliées à la dose
- sans rapport avec les effets pharmacologiques connus du médicament.

Tableau XIII : Les mécanismes pharmacologiques des réactions cutanées aux médicaments

Prévisibles par toxicité directe	– Surdosage
	– Effets secondaires et effets facultatifs
	– Effets cumulatifs et toxicité retardée
	– Tératogénicité et altérations chromosomiques
Prévisible par toxicité indirecte	– Altérations métaboliques
	– Interaction médicamenteuse
	– Activation non immunologique des effecteurs
	– Exacerbation d'une maladie et réaction d'Herxheimer
Imprévisibles	– Intolérance, idiosyncrasie

1-1- Toxidermies prévisibles :

Elles sont prévisibles car dues à l'action pharmacologique du médicament.

Leur survenue clinique peut être liée a plusieurs phénomènes différents:

- Le surdosage correspond à la présence dans le corps d'une quantité anormalement importante du médicament.
- La toxicité cumulative est due a l'exposition prolongée au médicament pris à doses normales.
- La toxicité retardée est un effet toxique, dose dépendante survenant plusieurs mois ou années après l'utilisation du médicament.
- Les effets secondaires sont des effets obligatoires liés à la prise de médicament à dose normale.
- Les effets annexes sont des effets secondaires facultatifs.
- Les interactions médicamenteuses: l'effet d'un médicament sur la pharmacodynamique ou la pharmacocinétique.

1-2- Toxidermies imprévisibles :

– Idiosyncrasie : une réaction anormale et inattendue à la suite de la prise d'un médicament. Cette réaction est différente de son action pharmacologique et peut ressembler à une réaction d'hypersensibilité, mais ne met pas en cause un mécanisme immunologique.

– Intolérance: un effet pharmacologique survenant avec une dose très faible d'un médicament qui généralement ne produit cet effet qu'à plus forte dose. Cet effet défavorable peut être génétiquement déterminé.

– Réactions anaphylactoïdes : les réactions anaphylactoides miment un mécanisme allergique de type I (anaphylaxie). Certains NSAID médicaments sont histamino-libérateurs par action directe sur les mastocytes en se fixant sur leurs ligands.

D'autres médicaments sont capables d'activer directement le complément sans fabrication d'anticorps. Les fractions du complément active (C3a, C5a) entraînent une dégranulation des mastocytes.

2- Les mécanismes immunologiques :

Dans ce type de mécanisme, le système immunitaire de l'enfant est sensibilisé à un médicament ou à une substance ayant un épitope commun avec le médicament (réaction croisée).

L'organisme garde en mémoire cette activation immunologique. Lors de la réintroduction du médicament, il y aura le plus souvent récurrence des mêmes lésions mais d'apparition plus rapide et plus sévère avec une posologie moindre.

On regroupe donc ici, les toxidermies dont le mécanisme immunologique est soit prouvé, soit très vraisemblable. L'académie européenne d'allergologie propose de parler d'hypersensibilité médicamenteuse pour toute réaction ressemblant cliniquement à de l'allergie et dont le mécanisme n'a pas encore été analysé et d'allergie médicamenteuse ou d'hypersensibilité allergique lorsqu'un mécanisme immunologique a été démontré.

2-1- 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, TNF α).

2-1-1 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 NSAID 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.

Des réactions croisées ont été observées entre certains NSAID médicaments ayant une structure commune.

2-1-2 Toxidermies à médiation immunologique démontrée :

Certaines toxidermies ont un mécanisme immunologique démontré, comme l'anaphylaxie aux pénicillines, aux anesthésiques généraux, avec anticorps spécifiques de classe IgE.

2-2-Toxidermies à médiation immunologique probable :

C'est la situation la plus fréquente. Elle concerne 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 récurrences éventuelles surviennent en règle générale, dans les 48 heures suivant la réintroduction, alors que les premières réactions apparaissent habituellement dans la seconde semaine de traitement. Ces délais évoquent un phénomène de mémoire immunologique.

IV-Les médicaments incriminés :

Les toxidermies médicamenteuses graves, dans la majorité des cas de notre étude (9 cas), sont survenues dans le cadre d'une polythérapie ce qui concorde avec les résultats de Demoly P et al [13] et VAUDEL.P et al [15] qui ont retrouvé que les toxidermies sont plus fréquentes chez les sujets polymédicamentés.

Tous les médicaments peuvent être en cause de toxidermie, mais les antibiotiques sont les plus responsables de ces accidents selon plusieurs études : C. Ponvert et al [7], Jennifer Le et al [25] et Heinzerling LM et al [26], Notre étude montre également que les anti-infectieux étaient les plus incriminés (53.8% des cas) surtout les bêta-lactamines retrouvés dans 4 cas (30.7%), suivis par le paracétamol, les anticomitiaux, les NSAID, vaccin MMR, antihistaminique et puis le méthylsulfate de témonium et dompéridone.

Le délai d'apparition de ces toxidermies médicamenteuses graves après la première prise médicamenteuse était retardé (> 48 heures) dans 12 cas – avec un délai moyen variable selon chaque tableau clinique – alors qu'il était immédiat (< 2 heures) dans le cas d'un choc anaphylactique ce qui concorde avec les résultats de Jean-Marie et al [27].

Tableau XIV : Les médicaments responsables de toxidermies chez l'enfant selon différentes études

Rang	Notre étude	Tunisie [6]	Canada [7]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [25]
1	Anti-infectieux	Antibiotiques	Anti-infectieux	NSAID	Anti-infectieux	Anti-infectieux
2	Antalgiques	NSAID	Anti-comitiaux	Anti-infectieux	Antalgiques	Antalgiques et NSAID
3	Anti-comitiaux	Anti-comitiaux	----- -	Anti-comitiaux	Vaccins	Anti-comitiaux
4	NSAID	Antalgiques	----- --	----- -	NSAID	Vaccins

V-Les formes cliniques :

Castro-Pastrana et al [14] ont trouvé un rash cutané occupant plus de 50% de la surface cutanée dans 42% des cas suivi par l'anaphylaxie dans 28,6% des cas, le SJS dans 13,65% des cas et le DRESS syndrome dans 3,5% des cas.

Par contre, nos résultats avaient objectivé que le SJS représente 38.4% des cas suivis par le DRESS syndrome (23%), la AGEP (15.38%), le syndrome de Lyell (15.38%) et en dernier lieu le choc anaphylactique (7.7%).

Tableau XV : Les formes graves de toxidermies chez l'enfant retrouvées dans différentes études :

Rang	Notre étude	Tunisie [8]	Canada [14]	Inde [9]	Bénin [10]	Turquie [11]
1	SJS	SJS	Rash > 50% de la surface cutanée	SJS/NET	SJS	AGEP
2	DRESS	Lyell	Anaphylaxie	-----	Lyell	Lyell
3	Lyell	Anaphylaxie	SJS	-----	-----	DRESS
4	AGEP	Erythrodermie	DRESS	-----	-----	-----
5	Anaphylaxie	-----	-----	-----	-----	-----

1- Syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell :

Le syndrome de Lyell et SJS sont des toxidermies rares mais graves, mettant en jeu le pronostic vital [28].

Histologiquement et cliniquement, il existe un continuum entre SJS et syndrome de Lyell qui ne sont actuellement distingués que par la surface d'épiderme nécrosé qui représente un facteur majeur de gravité [2] :

- < 10 % du revêtement cutané = SJS,
- > 30 % = syndrome de Lyell,
- Entre 10 et 30 % = transition SJS-Syndrome de Lyell.

Le délai d'apparition des symptômes par rapport au début de prise médicamenteuse est de 7 à 21j en général. Chez nos malades le délai moyen était de 11 jours ce qui concorde avec les données de la littérature [16].

Kourouma et al [29] ont rapporté un âge moyen de 10,4 ans, tandis que nous avons trouvé un âge moyen de 8 ans ce qui rejoint presque les résultats de Leelawadee Techasatian et al [30] qui ont retrouvé un âge moyen de 6.9 ans.

Tableau XVI : Age moyen des patients présentant SJS/Lyell selon différentes études :

Notre étude	Etats unis [28]	Cote d'ivoire [29]	Thaïlande [30]	Espagne [32]
8 ans	SJS =10.5 ans Lyell =9.3 ans	10.4 ans	6.9 ans	10.4 ans

L'étude thaïlandaise [30] a noté une prédominance masculine avec sex-ratio H/F : 1.5, de même Kourouma et al ont retrouvé une légère prédominance masculine avec sexe ratio H/F : 1.2. Chez nos patients, par contre, le sexe féminin était le plus touché : sex-ratio F/H de 2.5.

Tableau XVII : Répartition des cas du SJS et du syndrome de Lyell selon le sexe dans différentes études :

Notre étude	Etats unis [31]	Cote d'ivoire [27]	Thaïlande [28]	Espagne [32]
Prédominance féminine	Prédominance masculine	Prédominance masculine	Prédominance masculine	Prédominance féminine

L'association de ces syndromes avec l'infection (en particulier par HIV, Herpes simplex puis *Mycoplasma pneumoniae*), au lupus et aux néoplasies retrouvée par Hsu et al [28] et Botta et al [33] n'a pas été trouvée chez nos patients, ceci peut être expliqué par la taille de l'échantillon et la fréquence de ces pathologies qui reste faible au Maroc par rapport aux pays occidentaux et ceux de l'Afrique.

Par contre dans notre série, l'épilepsie était retrouvée dans 1 cas (7.7%) ce qui rejoint les résultats de Hsu et al [28] et Timothy S et al [34], de même l'atopie était retrouvée dans 1 cas (7.7%) et l'antécédent familial de tuberculose pulmonaire était retrouvée dans 1 cas.

La présence de la fièvre et l'atteinte muqueuse qu'on rapporte presque toujours dans la littérature [32,35], étaient retrouvées chez tous les patients de notre série.

Le SJS et Lyell sont loin d'être des syndromes exclusivement dermatologiques. Des atteintes viscérales sont parfois associées notamment respiratoire, digestive, hépatique ou rénale [16,28,36].

Chez nos patients, l'atteinte respiratoire était objectivée chez 2 cas de syndrome de Lyell (28.5%), des polyadénopathies étaient notées dans 1 cas (14.3%) et de même l'atteinte digestive était retrouvée dans 1 cas de SJS faite de sensibilité abdominale diffuse. Par contre, on n'a pas trouvé d'atteinte rénale ou hépatique.

Sur le plan biologique, l'atteinte hématologique est presque constamment retrouvée sous forme d'une leucopénie ou d'une anémie [37].

Dans notre série, Elle a été observée chez 6 malades (85.7%) dominée par l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles retrouvée dans 4 cas (57%) Suivie par la leucopénie objectivée dans 2 cas (28.5%) et l'anémie retrouvée chez 1 seul patient (14.2%).

La fonction hépatique et la fonction rénale étaient normales chez tous les patients.

Sur le plan histologique, 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) [16] :

- ❖ Dans les stades bulleux, l'image histopathologique est caractérisée par une nécrose totale de l'épiderme avec décollement au niveau de la membrane basale. La sévérité de la destruction épithéliale contraste avec la discrétion de l'infiltrat inflammatoire dermique lympho-monocytaire.

- ❖ A un stade plus précoce, des foyers isolés de kératinocytes nécrotiques associés à une exocytose lymphocytaire limitée et à une vacuolisation des couches basales de l'épiderme, sont souvent retrouvés.

Dans notre série, chez les 3 malades (42.8%) qui ont eu une biopsie cutanée, les résultats de l'examen anatomopathologique étaient semblables aux données de la littérature.

Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les sulfamides, les Aminopénicillines, les anticomitiaux (phénobarbital+++ , la phénytoïne , la carbamazépine , l'acide valproïque , lamotrigine) et parmi les NSAID les pyrazolés et les oxicams [38,39].

Chez nos patients, Les antibiotiques étaient les médicaments les plus incriminés dans les cas du syndrome de Lyell et du SJS 5 cas (71.4%) suivis par les NSAID retrouvés dans 4 cas (57%), le paracétamol retrouvé dans 3 cas (42.8%), le phénobarbital a été responsable d'un cas (14.3%), de même pour le dompéridone et le méthylsulfate de tiémonium.

Les mêmes médicaments ont été incriminés dans les autres séries de Lyell/SJS dans des études faites dans différents pays mais avec quelques différences de pourcentages.

Tableau XVIII: Les médicaments responsables du SJS/Lyell selon différentes études :

Rang	Notre étude	Etats unis [31]	Côte d'Ivoire [29]	Thaïlande [30]	Espagne [32]
1	Anti-infectieux	Anti-comitiaux	Anti-infectieux	Anti-comitiaux	Anti-comitiaux
2	NSAID	Anti-infectieux	NSAID	Anti-infectieux	Anti-infectieux
3	Paracétamol	Anti-commitiaux	Anti-commitiaux	-----	NSAID
4	Anti-comitiaux	-----	-----	-----	-----

2-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS Syndrome :

Le DRESS syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) est une réaction d'hypersensibilité particulièrement sévère à un médicament[40].

Sa rareté chez l'enfant explique qu'elle reste mal connue des pédiatres [41].

Ce syndrome a longtemps été connu sous le nom de « réaction d'hypersensibilité aux anticonvulsivants » [42].

Or, le DRESS syndrome ne doit pas être un diagnostic d'exclusion mais au contraire doit être rapidement envisagé afin d'arrêter le plus vite possible le ou les médicaments suspects [43].

Le délai d'apparition après la prise médicamenteuse est de 20 à 40 jours [3] ce qui concorde avec les résultats de notre étude où on a trouvé un délai moyen de 3 semaines.

L'association de ce syndrome avec l'épilepsie était décrite par la plupart des auteurs notamment Autret-Leca et al [41], Bosdure et al [42] et Bayram et al [44] de même l'épilepsie était retrouvée chez nos patients dans 2 cas (66,6%).

La présence de la fièvre, l'altération de l'état général, l'atteinte muqueuse, et les polyadénopathies qu'on rapporte presque toujours dans la littérature [45,46], étaient retrouvées chez tous les patients de notre série. Par contre, aucun patient n'a présenté une organomégalie notamment une hépatosplénomégalie.

L'atteinte hépatique, pulmonaire, digestive et rénale, rapportées dans la littérature [3], ont été présentes respectivement chez 66,6%, 33,3%, 33,3% et 33,3% de nos malades.

Sur le plan biologique, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse provoque plusieurs anomalies biologiques : Une hyperlymphocytose, Un syndrome mononucléosique et surtout Une hyperéosinophilie [3,43]. Chez nos patients, une hyperéosinophilie $> 2000/\text{mm}^3$ était retrouvée chez 2 patients (66,6%) de même pour l'hyperlymphocytose et la thrombopénie suivis par l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et l'anémie retrouvés dans 1 cas chacun.

L'ionogramme sanguin peut objectiver : Une cytolysé hépatique, Une insuffisance rénale aiguë [3]. Dans notre étude, nos patients ont présenté une cytolysé hépatique dans 66,6% des cas et une protéinurie de 24h positive dans 33,3%. Sur le plan histologique, La biopsie cutanée et son examen dans un laboratoire d'anatomie pathologique sont essentiels pour éclairer le diagnostic différentiel de toute toxidermie [16]. Dans le cas du DRESS syndrome, elle est souvent non spécifique objectivant un infiltrat lymphocytaire, parfois dense, voire épidermotrope avec des atypies cellulaires [47].

Chez nos patients, La biopsie cutanée a été faite pour 1 malade (33,3%) chez qui on a trouvé une extravasation d'hématies avec caryorexie et œdème péri-vasculaire.

Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les anticonvulsivants souvent, les sulfamides, minocycline, allopurinol et plus rarement nevirapine [3,42].

Dans notre série, les anti-comitiaux étaient retrouvés dans 66,6% des cas suivis par l'association vaccin MMR et paracétamol.

3- La pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) :

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), décrite pour la première fois en France en 1980 par Beylot et al [48], est une réaction cutanée caractérisée par l'installation aiguë d'une éruption de plusieurs centaines de pustules non folliculaires, stériles, sur fond érythrodermique et oedémateux [2,49].

Le délai d'apparition après la prise médicamenteuse est de 2 à 10 jours après l'absorption du médicament [3,50] ce qui concorde avec les résultats de notre étude où on a trouvé un délai moyen de 4,5 jours.

Dans la littérature, en cas de AGEP, la coinfection virale par les entérovirus (Coxsackie B4 et A9, echovirus 11 et 30), l'adénovirus, le virus d'Epstein-Barr, le cytomegalovirus et le virus de l'hépatite B doit être recherchée [3,46] . chez nos 2 patientes, on n'a pas noté d'antécédents de maladies virales, mais on a retrouvé une association avec la maladie de Still dans 1 cas.

La fièvre et l'altération de l'état général étaient les signes extra-cutané les plus retrouvés dans la AGEP selon la littérature [46,51]. Chez nos malades, ces deux signes étaient retrouvés chez une seule fille (50%) tandis qu'ils étaient absents chez le deuxième cas ce qui concorde avec les résultats de Roujeau et al [48] qui rapportaient des cas pédiatriques de AGEP sans fièvre.

Sur le plan biologique, la AGEP s'accompagne de façon quasi constante d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles [46]. En effet, cette hyperleucocytose a été retrouvée chez les 2 patientes de notre étude.

La fonction hépatique et rénale étaient normales chez nos malades ce qui rejoint les résultats de Un Ha Lee et al [52].

Sur le plan histologique, la biopsie cutanée objective des pustules intra épidermiques et/ou sous-cornées infiltrées de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles avec parfois une nécrose focale des kératinocytes, un oedème du derme papillaire et de façon inconstante une vasculite et/ou un infiltrat périvasculaire comportant des éosinophiles [2,50].

Chez nos patients, la biopsie cutanée était réalisée chez une seule fille et dont le prélèvement était non contributif.

Les médicaments les plus fréquemment en cause sont essentiellement les β -lactamines et les macrolides plus rarement les anticonvulsivants et le paracétamol [52].

Dans notre série, les médicaments en cause étaient le paracétamol et le fluconazole. Ce dernier était retrouvé aussi dans plusieurs études [50,53].

4- Le choc anaphylactique :

Le Choc anaphylactique est un tableau dramatique qui se développe en quelques minutes ou quelques heures et met en jeu le pronostic vital du patient [54].

Le choc anaphylactique se signale par le collapsus, la tachycardie ou bradycardie, des troubles du rythme cardiaque, l'hypotension, le bronchospasme voire un arrêt circulatoire et/ou respiratoire [54].

Les signes cutanéomuqueux (prurit généralisé surtout palmo-plantaire, urticaire voire angio-œdème) peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée de la tension [55].

Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les pénicillines, l'aspirine, les antipyrétiques, les produits de contraste iodés et les anesthésiques généraux [56].

Dans notre série, on a retrouvé ce tableau chez une fille ayant pris une injection intraveineuse de ceftriaxone dans le cadre d'une suspicion de méningite occasionnant chez elle un arrêt respiratoire récupéré après réanimation en unité de soins intensifs. Cette réaction au ceftriaxone était décrite aussi par Shrestha et al [57].

VI-Evolution – Pronostic :

1- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell

Dans les cas favorables, La cicatrisation cutanée s'obtient en moyenne en 3 semaines parfois avec des séquelles pigmentaires, mais le pronostic fonctionnel est lié essentiellement aux séquelles muqueuses surtout oculaires [3,58].

Dans notre série, les séquelles cutanées étaient retrouvées chez tous les patients à type d'hypo/hyper pigmentation. Les séquelles à type de symblépharons et de synéchies génitales étaient retrouvées chez 1 seule fille présentant un syndrome de Lyell soit 7,7% des cas.

**Tableau XIX : Complications et séquelles retrouvées dans les cas de SIS/Lyell
selon différentes études :**

Notre étude	Etats unis [31]	Thaïlande [30]	Espagne [32]
Atteinte respiratoire (Dyspnée)	Atteinte respiratoire (Bronchite oblitérante)	Atteinte respiratoire (Pneumonie)	Atteinte respiratoire (ARDS)
Atteinte oculaire (symblépharon/ulcère de la cornée)	Atteinte oculaire	Atteinte oculaire (symblépharon)	Atteinte oculaire (ulcère de la cornée)
Atteinte génitale (synéchies)	Atteinte génitale (phimosis)	-----	Atteinte génitale (infections)
Atteinte digestive (sensibilité)	-----	Septicémie	Septicémie
Atteinte cutanée (hypopigmentation/ hyperpigmentation)	Atteinte cutanée (hypopigmentation)	Atteinte cutanée (infection)	Atteinte cutanée (hypopigmentation)

Le pronostic est fonction de l'étendue du décollement. La mortalité varie de 5 % pour le syndrome de Stevens Johnson, à 30 % pour le Lyell le plus souvent du fait d'une détresse respiratoire aiguë, d'une défaillance multiviscérale ou d'un sepsis [59].

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 de ces syndromes [60].

Le SCORTEN établi par Basuji-Gatin et al en 2000, il est fondé sur les sept paramètres suivants [61]:

- Âge > 40ans
- Malignité
- Fréquence cardiaque > 120 battements/min
- Etendue des lésions cutanées >10% de surface cutanée
- Urée sanguine > 10 mmol/L
- Bicarbonates sanguine < 20 mmol/L
- Glycémie >14mmol/L

Ce score est calculé en donnant 1 point 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%.

Dans notre série, aucun patient n'était décédé suite à un syndrome de Lyell ou SJS.

2-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse :

Le plus souvent lentement favorable : il est marqué par une succession de rémissions et de rechutes s'étalant sur une période de un à plusieurs mois [39].

Il faut cependant redouter une hépatite cytolytique, une néphropathie interstitielle, une pneumopathie interstitielle ou une myocardite à éosinophile qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant [2].

Dans notre série, un seul patient était décédé suite à ce syndrome compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique. Cette complication était aussi décrite par Pradalier et al [62].

3- La pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) :

La résolution est spontanée et rapide, en moins de 15 jours, se terminant par une desquamation superficielle ne laissant pas de séquelles dans la plupart des cas [63].

Chez nos malades, L'évolution était favorable vers la guérison complète sans complications ni séquelles.

4- Choc anaphylactique :

L'évolution peut être cataclysmique vers le décès du patient [64] :

- ✓ soit par arrêt cardiaque (trouble du rythme, chute de la tension artérielle...),
- ✓ soit par asphyxie (œdème laryngé, bronchospasme...).

Dans la plupart des cas, l'évolution est favorable avec un traitement adapté.

Chez notre patiente, la récupération était complète après réanimation.

VII- La pharmacovigilance

1- Définition : (65).

La pharmacovigilance est définie comme l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments après leur mise sur le marché. Elle comporte la déclaration des effets indésirables, le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention et d'alerte.

2- Que déclarer ? (66)

En priorité et de façon obligatoire, les effets « graves » et aussi les effets « inattendus »

- ✓ Tout effet indésirable « grave » (léta, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale).
- ✓ Tout effet « inattendu » (dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit).

3- Qui doit déclarer ? (66)

Les professionnels de santé. En priorité les prescripteurs : médecins, chirurgiens-dentiste et sage femme.

Cependant, tout autre professionnel de santé (pharmacien, infirmier, kinésithérapeute...) ayant observé un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit peut également en faire la déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.

4- A qui déclarer ?

Au centre régional de pharmacovigilance (65,66,67).

5- Pourquoi déclarer ?

Les essais cliniques sont adaptés à l'évaluation du bénéfice mais restent insuffisants pour l'étude du risque médicamenteux puisqu'ils incluent trop peu de malades, sont trop courts ou excluent trop souvent les sujets à risque (67).

En définitive, les essais cliniques sont adaptés à la validation de l'effet clinique du médicament, mais surtout pas à la détection des effets indésirables (66).

Seul un suivi après la commercialisation permet de bien préciser les effets indésirables et donc le rapport bénéfice/risque du médicament (67).

6- Intérêt de la pharmacovigilance ? (66)

La pharmacovigilance et les centres régionaux de pharmacovigilance permettent l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments en situation réelle de prescription.

La pharmacovigilance et les centres régionaux de pharmacovigilance, structures indépendantes d'informations validées sur le Médicament, aident le prescripteur à choisir, pour un patient donné, le Médicament le plus actif et le mieux étudié pour le moindre risque d'effets fâcheux.

La pharmacovigilance et les centres régionaux de pharmacovigilance sont, pour les prescripteurs les structures de référence d'informations sur le Médicament.

6- Au Maroc ? (68)

La pharmacovigilance s'est implantée dès 1985 au niveau académique au sein des laboratoires de pharmacologie des facultés de médecine de Casablanca et de Rabat. En 1989, la création du centre marocain de pharmacovigilance a été le point de départ de son implantation au niveau du système de Santé publique.

Dès la création du centre marocain de pharmacovigilance notre premier souci a donc été de sensibiliser les professionnels de santé au concept de la pharmacovigilance et à l'intérêt de la notification spontanée des effets indésirables des médicaments.

Les médecins des centres hospitaliers universitaires sont majoritairement représentés, suivis des médecins du secteur public, et ceux du secteur privé

Si Notre système de pharmacovigilance est déjà opérationnel, il souffre cependant d'une sous notification des effets indésirables des médicaments de la part des professionnels de santé et de l'Industrie pharmaceutique ce qui limite ses performances à générer rapidement les alertes ou à réagir de manière adaptée à notre contexte devant des événements survenant dans d'autres pays.



CONCLUSION



Le terme de "Toxidermie" est défini comme étant l'ensemble des réactions cutanées liées à l'administration systémique d'un médicament.

Les urgences en dermatologie sont rares mais devant toute toxidermie, il faut chercher les signes de gravité en vue d'un diagnostic précoce car le pronostic vital et/ou fonctionnel peut être mis en jeu.

Chez l'enfant, les toxidermies sont moins fréquentes que chez l'adulte. Cette différence entre enfants et adultes est discutée et pourrait résulter d'un plus faible degré d'exposition des enfants aux médicaments et substances biologiques.

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.

La hiérarchie des médicaments inducteurs est également différente, les médicaments anti-infectieux et en particulier les aminopenicillines sont les premiers en cause chez l'enfant.

Sur le plan physiopathologique, Les toxidermies résultent soit d'un mécanisme immunologique (démonstré ou probable) soit d'un mécanisme non immunologique (encore appelé pharmacologique) prévisible ou imprévisible.

L'interrogatoire minutieux et l'examen clinique vêtent toute l'importance en vue d'un diagnostic précoce et précis.

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

- ❖ Continuer à informer le public des dangers de l'automédication et de limiter au maximum, la délivrance des médicaments sans prescription médicale.
- ❖ Les prescriptions doivent être prudentes chez les patients immunodéprimés et ceux ayant déjà des antécédents d'allergie médicamenteuse.
- ❖ 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.
- ❖ Acquérir et maintenir un niveau de connaissance suffisant en pharmacologie et tout particulièrement en matière d'effets indésirables des médicaments.

- ❖ Déclaration obligatoire de tout effet indésirable grave ou inattendu au centre régional de pharmacovigilance.

Sans oublier les conseils à donner aux patients ayant eu une toxidermie :

- ❖ L'automédication est interdite.
- ❖ Avoir la liste des classes de médicaments interdits, les noms des médicaments étant notés en dénomination commune internationale.
- ❖ Porter toujours avec soi une carte d'allergie médicamenteuse à placer entre ses papiers d'identité.
- ❖ Penser à signaler son hypersensibilité médicamenteuse à tout nouveau médecin consulté et dentiste.



RÉSUMÉS



Résumé

Les toxidermies graves chez l'enfant sont rares, mais devant toute dermatose, il faut savoir chercher les signes de gravité en vue d'un diagnostic précoce car le pronostic vital et/ou fonctionnel peut être mis en jeu.

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

Il s'agit d'une étude rétrospective de 13 cas de toxidermies médicamenteuses graves chez l'enfant colligés au service de pédiatrie (53.8% des cas), de réanimation pédiatrique (30.7% des cas) et de dermatologie (15.4% des cas) du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 9 ans, de Janvier 2008 au décembre 2016. Pour l'étude de l'imputabilité, on a utilisé la méthode française élaborée par Bégaud et al.

L'âge de nos malades variait entre 2 mois et 14 ans avec un âge moyen de 7.75 ans. Pour le sexe, il y avait une prédominance féminine (69.2%).

On a noté 7 cas de syndrome de Lyell / SJS (53.8%), 3 cas de DRESS (23%), 2 cas de AGEP (15.4%) et 1 cas de choc anaphylactique (7.7%).

Du point de vue étiologique, les familles de médicaments incriminées dans notre étude étaient ceux d'usage courant principalement : les antibiotiques dans 7 cas en particulier les Bêta-lactamines, les antalgiques dans 5 cas, les anti inflammatoires non stéroïdiens dans 4 cas, les antiépileptiques dans 3 cas et le vaccin MMR dans 2 cas.

L'évolution était favorable vers la guérison complète sans séquelles chez 4 enfants (30,7%).

Les complications étaient retrouvées chez 6 patients (46.1%) : l'atteinte respiratoire était retrouvée chez 4 patients, l'atteinte hépatique et l'atteinte digestive étaient retrouvées chez 2 patients et l'atteinte rénale était retrouvée chez 1 patient.

Les séquelles cutanées étaient retrouvées chez tous les patients présentant un syndrome de Lyell ou un SJS (53,8%) sous forme d'hypo/hyper pigmentation cutanée tandis que les séquelles oculaires à type de symblépharons et les séquelles génitales à type de synéchies étaient retrouvées chez une seule fille présentant un syndrome de Lyell.

Le décès est survenu chez une seule fille (7.7%) présentant un DRESS compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique.

Abstract

Severe cutaneous adverse drug reactions in children are rare, but in the face of any dermatosis, it is necessary to be able to look for signs of severity for an early diagnosis because the vital and / or functional prognosis may be involved.

Aim of our study is to know epidemiological, clinical and outcome profile of our patients as well as the drugs most incriminated.

This was a retrospective study of 13 cases of severe cutaneous adverse drug reactions in children collected in pediatric department (53.8% of cases), pediatric resuscitation department (30.7%) and dermatology department (15.4% of cases) Of Mohammed VI university hospital in Marrakech, carried out from January 2002 to December 2007.

Diagnosis was based on French imputability criteria developed by Bégau and al.

Age of our patients varied between 2 months and 14 years (mean age: 7.75years). There was a clear female predominance (69.2 %).

Various types of cutaneous lesions were observed : 7 cases of Lyell syndrome / SJS (53.8%), 3 cases of DRESS (23%), 2 cases of AGEP (15.4%) and 1 case of anaphylactic shock (7.7%).

Antibiotics were implicated in 7 cases specially Beta-lactams, followed by Analgesics in 5 cases, non-steroidal anti-inflammatory drugs in 4 cases, antiepileptics in 3 cases and MMR vaccine in 2 cases.

Evolution was favorable towards complete cure without sequelae in 4 children (30,7%).

Complications were found in 6 patients (46.1%): respiratory involvement was found in 4 patients, hepatic and gastrointestinal involvement were found in 2 patients and renal involvement was found in 1 patient.

Skin sequelae were found in all patients with Lyell's syndrome or SJS (53.8%) in the form of hypo / hyper pigmented skin while the ocular sequelae in the form of symblepharons and the genital sequelae in the form of synechiae were found in a single girl with Lyell's syndrome.

Death occurred in one case (7.7%) of DRESS complicated with macrophage activation syndrome.

ملخص

الجلادات السمية الدوائية الخطيرة عند الاطفال نادرة لكنها جد مستعجلة لكون خطورتها تكمن في تطورها السريع المؤدي الى الموت او العاهات المستديمة و هذا ما يفسر ضرورة التدخل السريع و الجاد. الهدف من العمل الذي قمنا به هو دراسة الخاصيات الوبائية و السريرية و التطورية عند مرضانا وكذا الادوية المسببة لهذه الامراض.

تعتبر دراستنا استرجاعية لمفات 13 حالة تم استشفؤها بمصلحة طب الاطفال (58,3 في المئة), مصلحة انعاش الاطفال (30,7 في المئة), و مصلحة طب الجلد (15,4 في المئة) بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى تسعة سنوات من يناير 2008 إلى دجنبر 2016. ولدراسة العلاقة السببية للأدوية قمنا باستعمال الطريقة الفرنسية التي انشاها بيغو سنة 1985.

تراوح عمر المرضى بين شهرين و 14 سنة. اما معدل السن فيقدر ب 7,75 سنوات. كما تمت ملاحظة رجحان واضح للعنصر النسوي (69,2 في المئة).

سجلنا 7 حالات من متلازمة ستيفنس جونسون و مرض النخر الجلدي السمي و 3 حالات من متلازمة فرط الحساسية الدوائية و حالتين من مرض البثور الطفحي الحاد و المعمم و حالة واحدة من صدمة الحساسية. و تسببت المضادات الحيوية خاصة البيتا لآكتامات في 7 حالات و المسكنات في 5 حالات و مضادات الالتهاب الغير استيرويدية في 4 حالات و مضادات الاختلاج في 3 حالات و لقاح الحصبة و الحصبة الالمانية في حالتين.

تم شفاء 4 اطفال (30,7 في المئة) شفاء كاملا دون أي اضرار دائمة.

تم العثور على مضاعفات في 6 حالات : اضطرابات تنفسية عند 4 حالات, و اختلال وظيفي للكبد في حالتين, و اضطرابات في الجهاز الهضمي في حالتين كذلك, و اختلال وظيفي للكلبي في حالة واحدة.

خلفت الاصابات اضرارا جلدية دائمة في جميع حالات متلازمة ستيفنس جونسون و مرض النخر الجلدي

السمي (53,8 في المئة) على شكل نقص او زيادة الصبغة الجلدية بينما خلفت في حالة واحدة من مرض النخر الجلدي السمي التصاقا للجفن بالمقلة بالإضافة للتصاقات في الجهاز التناسلي.

توفي مريض واحد (7,7 في المئة) يعاني من متلازمة فرط الحساسية الدوائية مع متلازمة التشييط البلعيمي.



ANNEXES



Annexe I :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : 1- Masculin 2- Féminin

Mode de recrutement : 1- URGENCES PEDIATRIQUES 2- CONSULTATION

Service d'hospitalisation : 1- DERMATOLOGIE 2- PEDIATRIE 3- REA PED

Facteurs favorisant et le terrain :

1- Antécédents personnels ou familiaux de toxidermie.

2- Antécédents médicamenteux antérieurs:

PENICILLINES / CEPHALOSPORINES / ANTICOMITIAUX / PARACETAMOL /Autres:.....

3- infections virales : HIV / MNI / HHV / Autres:

4- Maladies auto-immune.

5- Terrain atopique : URTICAIRE / DA / Autres:

6- Immunodepression :

Médicaments pris par le patient :

1-..... 2-.....

3-..... 4-.....

Délai d'apparition des signes cliniques :

1- immédiat (<2H) :..... 2- accéléré (<48H) :..... 3- Retardé (>48H) :.....

Tableaux cliniques :

1- Choc anaphylactique.

2- Sd de Stevens Johnson.

3- Sd de Lyell.

4- DRESS syndrome.

5- AGEP.

6- EPF bulleux.

Signes de gravité :

- | | |
|----------------------|---------------------------------|
| 1- Fièvre | 2- altération de l'état général |
| 3- Atteinte muqueuse | 4- HPM / SMG |
| 5- Poly-adénopathies | 6- Choc septique |

Examens paracliniques :

1- Biologie :

-NFS: Hyperleucocytose à PNN/Hyperéosinophilie/Hyperlymphocytose/Leucopénie/Autres:.....

-Fonction hépatique: Normale / Cytolyse hépatique

-Fonction rénale: Normale / Altérée

2- Radiologie :

-Rx thorax : Normale / Sd interstitiel / Autres:

3- Biopsie cutanée : Non Réalisée / Réalisée:

Evolution :

1- Décès.

2- Guérison complète.

3- Complications :

a- Atteinte viscérale :

- | | |
|----------------------|-------------------------|
| - Syndrome général | - Atteinte respiratoire |
| - Atteinte digestive | - Hépatite |
| - Pancréatite aigue | - Atteinte rénale |

b- Anomalies hématologiques

c- Surinfection

d- Autres :

4- Séquelles :

a- Oculaires :

- Sympblepharons

- Kératite

- Brulures oculaires

Fiche d'exploitation

- Cécité

- Cils dystrophiques

b- Génitales :

- Fille : Atrophie vulvaire / synéchies

- Garçon : Phimosis

c- Cutanées

d- Autres :



BIBLIOGRAPHIE



1. **Barbaud A.**
Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:391–401.
2. **Lebrun–Vignesa B, Valeyrie–Allanore L.**
Toxidermies. *La Revue de médecine interne* 36 (2015) 256–270
3. **Rybojad M.**
Toxidermies de l'enfant : actualités. *Réalités pédiatriques # 181_Octobre 2013*
4. **Roujeau J.C, Bonnetblanc J.M, Schmutz J.–L, Crickx B.**
Iatrogénie. Diagnostic et prevention. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:2S163–2S169
5. **Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G.**
Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie.* 1985 Apr;40(2):111–8.
6. **Agouzal M, Benkirane R, Soulaymani A, Soulaymani R, Quayou A.**
Prévalence des effets indésirables médicamenteux à l'hôpital d'enfants de Rabat. *L'officiel N° 82 Octobre/Novembre 2010.*
7. **Ponvert C.**
Diagnostic et prévention des réactions toxidermies de l'enfant. *Médecine& enfance* juin 2009.
8. **Khaled A, Kharfi M, Ben Hamida M, El Fekih N, El Aidli S, Zeglaoui F, Ezzine N, Fazaa B, Kamoun M.R.**
Les toxidermies chez l'enfant. Une série de 90 cas. *La tunisie Medicale – 2012 ; Vol 90 (n°01) : 45 – 50*
9. **Agrawal V, Singh B, Pandey S. P.**
A prospective study of adverse cutaneous drug reaction in pediatric patients. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences*, 2015, Volume 2, Issue 5, 513–518.
10. **Adegbidi H, Atadokpede F, Sagbo G, Koudoukpo C, D'almeida M, Teclessou J,N'dah P, Djoonyam A, Eroume AT, Yedomon HG, DO Ango–Padonou F.**
Toxidermies chez les enfants à Cotonou, Bénin. *Mali médical* 2012 TOME XXVII N°1
11. **Dilek N, Özkol H.U, Akbaş A, Kılınç F, Dilek A.Z, Saral Y, Metin A, Çalka O**
Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. *Postep Derm Alergol* 2014; XXXI, 6: 368–371
12. **Thong BY, Tan TC.**
Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J ClinPharmacol* 2011;71:684–700.

13. Demoly P, Raison-Peyron N, Godard P, Michel F.B, Bousquet J.

Comprendre les allergies médicamenteuses. Médecine/Science 2003,19.

14. Castro-Pastrana L, Ghannadan R, Rieder M.J, Dahlke E, Hayden M, Carleton B.

Cutaneous adverse drug reactions in children: An analysis of reports from the canadian pharmacogenomics network for drug safety (CPNDS). J Popul Ther Clin Pharmacol Vol 18 (1):e106-e120; March 21, 2011

15. Delaporte E.

Formes cliniques des toxidermies. Lille, 15/10/2014. Disponible sur:

(https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwimzp3Dro3TAhXJWxoKHQ0xCmMQFggfMAA&url=http%3A%2F%2Fpharmacovigilance-npdc.fr%2Fwp-content%2Fuploads%2Fdlm_uploads%2F2014%2F10%2FTOXIDERMIES-Delaporte.pdf&usg=AFQjCNEydzXINN-tKGvSHjOlPvSxDsjHoQ&sig2=TBfxbj2w-S9-cc2MKIN6VA) (consulté le: 08.07.2016)

16. Mrini L.H, Amal S.

Les toxidermies médicamenteuses graves (Expérience du service de dermatologie CHU Mohamed VI Marrakech). Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. Thèse n° 69 / 2008.

17. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA.

Drug hyper-sensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S60-6.

18. Roujeau J.C

Pharmacogénétique des réactions médicamenteuses cutanées graves. Rev. Fr. Allergol et Immunol. 2003 ; 4 : 221- 215

19. Vaillant.L, Martin.L, Marchet.L

physiopathologie des toxidermies. Ann dermatol vénérol 1998; 125 :807-15

20. Hausmann O, Schnyder B, Pichler W.J.

Etiology and Pathogenesis of Adverse Drug Reactions. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2012, vol 97, pp 32-46

21. Naisbitt J.

Drug hypersensitivity reactions in skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. Toxicology 2004, 194:179-196.

22. Breathnach S.M, Hinter H

Classifications et mécanismes des réactions médicamenteuses Réactions Cutanées Médicamenteuses. Edition Arnette. 1998 ; 2 : 14-38

23. Gonçalves M.M.M, Figueiredo A.M.C, Lopes M.C.F

Cutaneous adverse drug reactions. Contributions to understand pathophysiologic mechanisms involved in delayed reactions. Faculty of Medicine, University of Coimbra. These n°:43 April 2014.

24. Vaudel.P

Effets indésirables des médicaments étude épidémiologique au service de psychiatrie de l'hôpital universitaire, *Thérapie* 1995 ;50 :67-72

25. Aagaard L, Hansen EH.

Cutaneous adverse drug reactions reported in children: a national register-based study. *Br J Dermatol.* 2013 Feb;168(2):434-7.

26. Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD.

Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol* 2012;166(1):107-14.

27. Bonnetblanc J.M.

iatrogénie, diagnostic et prévention : Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135S, F168-F174.

28. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI.

Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar 9. pii: S0190-9622(16)31285-3.

29. Kourouma H.S, Kouassi Y.I, Diabaté A, Sangaré A, Ecra E.J, Kaloga M, Gbery I.P, Kouassi A, Kassi K, Yoboué Y.P.

Profil épidémioclinique des toxidermies bulleuses chez l'enfant à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* (2014) 107:142-145

30. Leelawadee Techasatian, Sunee Panombualert, Rattapon Uppala, Charoon Jetsrisuparb

Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: 20 years study in a tertiary care hospital. *World J Pediatr, Online First, September 2016*

31. Finkelstein Y, Soon G.S, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, Shear N.H, Koren G, Shannon M.W, Garcia-Bournissen F.

Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* Volume 128, Number 4, October 2011

32. Ferrándiz-Pulido C, Garcìa-Fernández D, Dominguez-Sampedro P, Garcia-Patos V.

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with pediatric patients in a University Hospital. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011, 25, 1153-1159.

- 33. Botta L, Santosb C, Thumerelleb C, Marsb A, Deschildreb A, Catteauc B.**
Syndrome de Stevens–Johnson sévère chez l'enfant : à propos de 4 observations . Archives de pédiatrie 14 (2007) 1435–1438
- 34. Brown T. S, Appel J.E, Kasteler J.S, Callen J.P,**
Hypersensitivity Reaction in a child due to lamotrigine. Pediatric dermatology Vol. 16 No. 1 46–49, 1999
- 35. Alerhand S, Cassella C, Koefman A.**
Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pediatric population: A review. Pediatr emerg care. 2016 Jul;32(7):472–6.
- 36. Martin L.**
Les éruptions toxidermiques. Archives de Pédiatrie Volume 22, Issue 5, Supplement 1, May 2015, Pages 194–195
- 37. Auquier–Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L**
Severe cutaneous adverse reactions in children . Arch Dermatol 2005; 138:1019–1024.
- 38. Song JE, Sidbury R.**
An update on pediatric cutaneous drug eruptions. Clin Dermatol. 2014 Jul–Aug;32(4):516–23.
- 39. Setti K.**
Les toxidermies médicamenteuses chez l'enfant : à propos de 3 cas. Faculte de medecine et de pharmacie de rabat. Thèse n°: M1032008.
- 40. Nanishi E, Hoshina T, Ohga S, Nishio H, Hara T.**
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms during primary Epstein–Barr virus infection. J Microbiol Immunol Infect. 2015 Feb;48(1):109–12.
- 41. Autret–Lecaa E, Norbertc K, Bensouda–Grimaldia L, Jonville–Béreaa A.P, Salibac E, Bentatad J, Barthez–Carpentiere M.A.**
Le DRESS syndrome, une réaction d'hypersensibilité aux médicaments, qui reste mal connue des pédiatres. Archives de pédiatrie 14 (2007) 1439–1441
- 42. Bosdure E , Cano A , Roquelaure B , Reynaud R , Boyer M , Viard L , Sarles J.**
Oxcarbazépine et syndrome DRESS : un cas pédiatrique révélé par une hépatite fulminante. Archives de pédiatrie 11 (2004) 1073–1077
- 43. Rabenkogo A, Vigue M.G, Jeziorski E.**
Le syndrome DRESS: une toxidermie à connaître. Archives de pédiatrie 2014;xxx:1–6
- 44. Bayram AK, Canpolat M, Çınar SL, Tahan F, Gumus H, Kumandaş S, Per H.**
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by levetiracetam in a pediatric patient. J Emerg Med. 2016 Feb;50(2):e61–6.

- 45. Irga N, Kosiak W, Jaworski R, Zielinski J, Adamkiewicz-Drozynska E.**
Pediatrician! Do you know the symptoms of DRESS syndrome? A case report of a 4-year-old girl. *Pediatric emergency care & Volume 29, Number 4, April 2013*
- 46. Heelan K, Shear NH.**
Cutaneous drug reactions in children: an update. *Pediatr drugs 2013;15(6):493-503*
- 47. Bordure E, Cano A , Roquelaure B**
Carbapenem and DRESS syndrome: a pediatric cause of acute liver failure *Arch Pediatr. 2004 Sep;11:1073-1077.*
- 48. Roujeau J.C, Bioulac-Sage P, Bourseau C.**
Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch dermatol 1991;127: 1333-8.*
- 49. Tabata N, Yoshizawa H.**
A pediatric case of acute generalized pustular eruption without streptococcal infection. *Case Rep Dermatol 2016;8:173-178*
- 50. Vassallo C, Derlino F, Brazzelli V, D'Ospina RD, Borroni G.**
Acute generalized exanthematous pustulosis: report of five cases and systematic review of clinical and histopathological findings. *G Ital Dermatol Venereol. 2014 Jun;149(3):281-90.*
- 51. Szatkowski J, Schwartz R.A**
Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J AM ACAD Dermatol (2015) 0190-9622*
- 52. Lee U.H, Yang J.H, Choi J.C, Chun D.K**
Acute generalized exanthematous pustulosis in a six-year-old boy. *The journal of dermatology Vol. 31: 497-499, 2004*
- 53. Alsadhan A, Taher M, Krol A**
Acute generalized exanthematous pustulosis induced by fluconazole. *J Cutan Med Surg, 6: 122-124, 2002.*
- 54. Ganapathy S, Lwin Z, Ting DH, Goh LS, Chong SL.**
Anaphylaxis in children: Experience of 485 episodes in 1,272,482 patient attendances at a tertiary. *Pediatric emergency department from 2007 to 2014. Ann Acad Med Singapore. 2016 Dec;45(12):542-548.*
- 55. Shrestha D, Dhakal A.K, Shakya H, Shah C, Shakya A**
Anaphylaxis in Children: Current understanding and Key Issues in diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep (2012) 12:641-649*

56. Nicolas J.F

Hypersensibilité aux médicaments. La revue du praticien. Vol. 65 _ Septembre 2015

57. Shrestha D, Dhakal A.K, Shakya H, Shah C, Shakya A.

A report of near fatal ceftriaxone induced anaphylaxis in a child with review of literature. Nepal Med Coll J 2013; 15(1): 84–86

58. Collet E , Bonniaud B.

Les 7 toxidermies : présentation Clinique. Revue Française d'Allergologie Volume 56, Issue 3, April 2016, Pages 109–111

59. Milpied B.

Toxidermies sévères de l'enfant. Disponible sur:
(<http://www.hopitaldesenfants.net/file/medtool/webmedtool/hodetool01/publ0118/pdf00118.pdf>) (consulté le: 17.11.2016)

60. Vaishampayan.S.S, Das.A.L, Verma.R

SCORTEN does it need modification? Indian Journal of dermatology, venereology leperol 2008;vol74;Issue1 :35–37

61. Beck A, Quirke KP, Gamelli RL, Mosier MJ

Pediatric toxic epidermal necrolysis: using SCORTEN and predictive models to predict morbidity when a focus on mortality is not enough. J Burn Care Res. 2015 Jan–Feb;36(1):167–77

62. Pradalier A, Teillet F, Molitor JL.

Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose). Pathol Biol 2004;52:407–14.

63. Manzano S, Guggisberg D, Hammann C, Laubschera B.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée : premier cas décrit en relation avec une infection à Chlamydia pneumonia. Archives de pédiatrie 13 (2006) 1230–1232

64. Chipps B.E.

Update in pediatric anaphylaxis: A systematic review. Clinical pediatrics (2013) 52(5) 451–461

65. Baud'huin L.M.

Pharmacovigilance et clinique de toxidermie : intérêt d'une collaboration active. Université de Lille 2 Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. Thèse : 65/2013

66. Moontastruc J.L, Bagheri H, Sommet A.

La pharmacovigilance : définition, fonctionnement, obligations de déclaration, intérêt pour le praticien. item181,2009. Disponible sur:
(https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi4vJXXso3TAhVFmBoKHUe_B3YQFggfMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.chu-toulouse.fr%2FIMG%2Fpdf%2Fitem_181_2009_LA_PHARMACOVIGILANCE-

3.pdf&usg=AFQjCNGkonE4XNN67gCU3jdB4_3YPt46CQ&sig2=jFxZ9MWFN0lg4rCs5tX9Yw&bv
b=bv.151426398,d.d2s) (consulté le: 09.02.2017)

67. Montastruc J.L, Bagheri H,

PharmacoVigilance et Informations sur le Médicament. Centre Régional de pharmacovigilance de toulouse, 2005. Disponible sur: (<http://www.chu-toulouse.fr/-pharmacovigilance-et-informations->) (consulté le: 09.02.2017)

68. Benkirane R, Soulaymani R.

Le centre marocain de pharmacovigilance. Disponible sur :
([http:// pharmacie.ma/uploads/pdfs/cmpv.pdf](http://pharmacie.ma/uploads/pdfs/cmpv.pdf)) (consulté le : 01.04.2017).

قسم الطبيب

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنَ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ
وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.
وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي

الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،

نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

أطروحة رقم 063

سنة 2017

**الجلادات السمية الدوائية الخطيرة عند الاطفال.
تجربة المستشفى الجامعي محمد السادس
بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم **03 ماي 2017**
من طرف

السيد سعيد اذنور

المزداد في 15 يناير 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الجلادات السمية الدوائية الخطيرة - الاطفال - متلازمة ستيفنس جونسون - مرض النخر
الجلدي السمي - متلازمة فرط الحساسية الدوائية - مرض البثور الطفحي الحاد و المعمم -
صدمة الحساسية - اليقظة الدوائية

اللجنة

الرئيس

س. امال

السيد

أستاذ في طب الجلد

المشرف

و. حوكار

السيدة

أستاذة مبرزة في طب الجلد

الحكام

م. بو الروس

السيد

أستاذ مبرز في طب الاطفال

ن. الرضا

السيد

أستاذ مبرز في طب الاطفال

س. الزاوي

السيدة

أستاذة مبرزة في علم الادوية