Annales de dermatologie et de vénéréologie - FMC 3 (2023) 502—513

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

CONNAISSANCES

Item 115 — Toxidermies

CEDEF[1]

Hiérarchisation des connaissances.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Savoir définir une toxidermie	Tout effet cutané secondaire des médicaments administrés par voie interne, à dose thérapeutique
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les différents mécanismes des toxidermies	Effet pharmacologique (alopécie des antimitotiques par exemple) ; mécanisme immunologique : IgE médiée ou hypersensibilité retardée
B	Prévalence/épidémiologie	Connaître la fréquence de survenue des toxidermies, le type de toxidermie le plus fréquent, le pronostic habituel	1 à 3 % des prises de médicaments ; exanthème maculo-papuleux ; bénin dans 90 % des cas
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les deux mécanismes de photosensibilité	Photo-allergie et phototoxicité
B	Prévalence/épidémiologie	Connaître le rôle des infections virales et de l'immunosuppression dans la survenue des toxidermies	VIH augmente le risque de toxidermies bénignes et graves ; DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et réactivation de virus du groupe herpès (HHV6, HHV7, EBV et CMV)
A	Identifier une urgence	Savoir reconnaître une nécrolyse épidermique toxique (Stevens-Johnson et Lyell)	Début 7 à 21 jours après le début du traitement inducteur ; érosions muqueuses multifocales et bulles cutanées ; vastes lambeaux d'épiderme décollés ; signe de Nikolsky ; atteintes viscérales ; pronostic vital engagé

DOI de l'article original : https://doi.org/10.1016/j.fander.2023.08.001.
Adresse e-mail de l'auteur correspondant : mariealeth.richard@ap-hm.fr
[1] La liste des auteurs et collaborateurs, publiée dans ce numéro, est disponible à l'adresse suivante : La liste des auteurs et collaborateurs, publiée dans ce numéro, est disponible à l'adresse suivante : https://doi.org/10.1016/j.fander.2023.08.008.

https://doi.org/10.1016/j.fander.2023.08.006
2667-0623/© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Diagnostic positif	Savoir reconnaître une urticaire induite par les médicaments nécessitant l'arrêt du médicament	
A	Identifier une urgence	Savoir reconnaître un angiœdème et un choc anaphylactique induit par les médicaments	
A	Diagnostic positif	Connaître les différents types de lésions cutanées induites par un médicament	Exanthème maculo-papuleux, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), urticaire, nécrolyse épidermique, érythème pigmenté fixe, photosensibilité, réactions psoriasiformes, réactions acnéiformes, pemphigus, lupus, ulcérations buccales
A	Diagnostic positif	Savoir imputer un médicament devant une manifestation cutanée	Imputabilité intrinsèque : chronologie, sémiologie, facteurs favorisants (mononucléose infectieuse), élimination autres causes, tests ; imputabilité extrinsèque : notoriété
A	Diagnostic positif	Savoir reconnaître un DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)	Érythrodermie ; œdème visage ; adénopathies diffuses ; fièvre élevée ; atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital ; éosinophilie, lymphocytose, syndrome mononucléosique

Définitions et physiopathologie

- A Toxidermies : effets cutanés secondaires des médicaments.
- tout médicament peut être responsable d'une toxidermie, même si certaines molécules sont plus fréquemment en cause que d'autres. Ne pas uniquement considérer le « coupable idéal » et tenir compte de tous les médicaments potentiellement en cause.

Physiopathologie

- B **Une réaction cutanée secondaire à une prise médicamenteuse répond à différents mécanismes** (Tableau 1) :
  - mécanisme non immunologique ;
  - mécanisme immunologique.
- **Les toxidermies de cause non immunologique sont le plus souvent prévisibles compte tenu des modalités d'action du médicament.** Elles sont :
  - liées aux effets pharmacodynamiques principaux du médicament (xérose et chéilite sous-rétinoïdes) ;
  - ou la conséquence d'un effet autre que l'effet pharmacologique principal recherché en thérapeutique (on parle d'effet latéral comme l'alopécie induite par les antimitotiques, la pigmentation sous hydroxychloroquine).
- **Les toxidermies de cause immunologique sont rares et majoritairement imprévisibles. Elles sont secondaires à une réaction immunologique-allergique** :
  - IgE médiée : réactions d'hypersensibilité immédiate (survenue rapide après une prise médicamenteuse) se manifestant par une urticaire, un angiœdème ou un choc anaphylactique ;
  - médiée par les lymphocytes : réactions d'hypersensibilité retardée (plus fréquentes), apparaissant plusieurs jours à plusieurs semaines après une prise médicamenteuse, et pouvant se traduire par un tableau clinique de sévérité variable, depuis le simple exanthème maculo-papuleux jusqu'à la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell) ;
- **Des mécanismes différents peuvent être responsables d'une présentation clinique identique de toxidermie (exemple de l'urticaire et de la photosensibilité).**

Épidémiologie

- les accidents iatrogènes médicamenteux (AIM) sont fréquents, on estime qu'ils seraient responsables de 0,5 à 2 % des consultations en médecine ambulatoire. La iatrogénie dans sa globalité (qui dépasse le cadre des AIM) est par ailleurs responsable d'environ 10 % des hospitalisations.
- les toxidermies sont les AIM les plus fréquents.
- pronostic : plus de 90 % des toxidermies sont bénignes ; les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont très rares (1 cas pour 10 000 à 1 000 000 patients traités), et donc trop exceptionnelles pour être détectées lors des essais précédant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau médicament.
- formes cliniques les plus fréquentes :
  - exanthèmes maculo-papuleux : 40 à 60 % des notifications de toxidermie ;
  - urticaires : 20 à 30 % des notifications.

Tableau 1 B Caractéristiques des toxidermies selon leur mécanisme physiopathologique.

	Non immunologique	Immunologique
Mécanisme	Effet pharmacodynamique du médicament	Immuno-allergique
Fréquence	Élevée	Rare
Dose-dépendant	Oui	Non
Mortalité	Faible	Variable
Délai de survenue	Variable	Plusieurs jours à plusieurs semaines
Prévisible	Oui	Non
Détection	Essais contrôlés Études post-AMM	Études post-AMM
Mesures réglementaires	Retrait rare Modification RCP	Retrait possible si toxidermie grave Modification RCP

AMM : autorisation de mise sur le marché ; RCP : résumé des caractéristiques du produit.

- A les toxidermies, en particulier graves ou non connues, doivent être notifiées aux instances de **pharmacovigilance** (obligation légale).

Urticaire, angiœdème (œdème de Quincke) et choc anaphylactique (voir chapitre 13 — item 187)

Urticaire

- Clinique : papules prurigineuses mobiles et fugaces apparaissant quelques minutes à quelques heures après l'administration d'un médicament.
- B Plusieurs mécanismes possibles avec un pronostic différent :
  - réaction d'hypersensibilité immédiate, IgE médiée qui témoigne d'une sensibilisation préalable ; elle n'apparaît pas lors du premier contact avec le médicament ; contre-indique formellement l'emploi ultérieur du même médicament (risque d'anaphylaxie) ;
  - réaction pharmacologique liée aux propriétés du médicament capable d'activer des médiateurs de l'inflammation (AINS, aspirine à dose anti-inflammatoire, pénicillines, codéine...) ; réactions inconstantes chez un même individu, doses-dépendantes.

A **Attention, moins de 10% des urticaires aiguës ont une cause médicamenteuse. De nombreuses infections, en particulier virales, peuvent être responsables d'une urticaire aiguë, en particulier chez l'enfant.**

Angiœdème (œdème de Quincke) et choc anaphylactique

- Clinique : l'urticaire superficielle et/ou profonde peut être dans une minorité de cas associée à des manifestations d'anaphylaxie :
  - signes respiratoires : dysphonie, dyspnée, bronchospasme ;
  - signes cardiovasculaires : tachycardie ou bradycardie, hypotension artérielle ;
  - signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhées ;
  - les réactions anaphylactiques imposent un traitement en urgence (voir chapitre 13 — item 187).

Mécanismes en jeu dans l'urticaire et l'angiœdème

B Plusieurs mécanismes sont possibles :

- histaminolibération :
  - réaction IgE-dépendante, comme dans l'urticaire, spécifique et comportant un risque élevé de récidive au même médicament ou à des produits de formule chimique très proche (par exemple, réactions croisées entre pénicillines et autres β-lactamines),
  - activation pharmacologique des médiateurs de l'inflammation, indépendante d'IgE spécifiques : réaction anaphylactoïde, qui risque de récidiver avec l'ensemble des produits de même effet pharmacologique, même s'ils ont des formules chimiques différentes (par exemple, réactions aux produits de contraste iodés hyperosmolaires) ;
- accumulation d'autres médiateurs :
  - angiœdème aux AINS par accumulation de dérivés de l'acide arachidonique (leucotriènes),
  - C angiœdème induit par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou par les gliptines par accumulation de bradykinine (moins de 5 % des angiœdèmes). L'œdème persiste, dans ce cas, souvent plus de 24 heures. Il peut être associé à des signes digestifs : douleurs abdominales et diarrhées (tableau parfois pseudo-chirurgical). Les traitements habituels des angiœdèmes (antihistaminiques et corticoïdes systémiques) sont inefficaces.

Photosensibilité

- A Clinique : éruption survenant dans les heures qui suivent une exposition solaire ; localisation des lésions aux zones découvertes : photodistribution (visage, décolleté, extrémités) (Fig. 1).
- B Deux mécanismes différents :
  - photo-allergie :
    - lésions d'eczéma débutant aux zones exposées mais pouvant s'étendre aux zones couvertes,
    - parfois déclenchées par des expositions solaires minimes,
    - exceptionnellement : persistance malgré l'arrêt du médicament inducteur (photosensibilité persistante),
    - cette réaction survient habituellement après un délai de 7 à 21 jours après le début du traitement,
    - elle peut être secondaire à l'utilisation d'un traitement par voie systémique ou topique (Tableau 2) ;
  - phototoxicité (voir Fig. 1) dépendant à la fois des doses de médicament et des doses d'UVA :
    - cette réaction survient plus rapidement, dans les heures qui suivent l'exposition et dès les premières prises médicamenteuses,
    - médicaments inducteurs (voir Tableau 2) ;

Figure 1. B Phototoxicité : éruption érythémateuse de l'avant-bras, à limite nette s'arrêtant aux zones découvertes.

Toxidermies immuno-allergiques retardées

- A Le Tableau 1 résume les caractéristiques cliniques des différents types de toxidermies immuno-allergiques.
- **Rechercher de manière systématique les signes de gravité d'une toxidermie :**
  - étendue de l'éruption : exanthème généralisé, extension très rapide ;
  - infiltration des lésions, en particulier œdème du visage ;
  - douleurs cutanées ou muqueuses intenses ;
  - présence de vésico-bulles ;
  - présence de pustules ;
  - érosions muqueuses ;
  - apparition d'un signe de Nikolsky (décollement cutané provoqué par un frottement appuyé en peau saine) ;
  - purpura infiltré ou nécrose, aspect grisâtre de la peau témoignant d'une souffrance épidermique importante ;
  - signes généraux : fièvre élevée, poly-adénopathies, mauvaise tolérance hémodynamique.
- **L'apparition de l'un ou l'autre de ces marqueurs de gravité impose une hospitalisation.**

Toxidermies immuno-allergiques non graves

Exanthème maculo-papuleux

Aspects cliniques

- Débute 4 à 14 jours après l'introduction du traitement. Atteinte initiale : tronc ou racine des membres, extension possible pendant quelques jours.
- En faveur du diagnostic :
  - **polymorphisme des lésions** associant chez un même malade :
    - macules isolées, avec intervalles de peau saine (éruption morbilliforme) (Fig. 2),
    - lésions en nappes confluentes (Fig. 3), papules ou plaques œdémateuses avec parfois disposition arciforme,
    - purpura pétéchial, majoritairement déclive (sur les jambes) et plus fréquent en cas d'érythème intense,
    - absence habituelle d'énanthème (mais des lésions érythémateuses, parfois squameuses ou fissurées, peuvent toucher le versant semi-muqueux des lèvres : chéilite) ;
  - **prurit fréquent**, d'intensité variable ;
  - fièvre modérée ou absente.
- Évolution : généralement favorable en 1 semaine à 10 jours après l'arrêt du médicament ; fine desquamation souvent observée en fin d'évolution.
- Le diagnostic est clinique et les examens complémentaires ne sont indiqués qu'en cas de présentation atypique.
- Examens complémentaires : possible éosinophilie, souvent modérée (< 1000 éléments/mm^3) ; vérifier l'absence d'atteinte rénale ou hépatique (signes de toxidermie grave) ; biopsie cutanée : aspect histologique peu

Tableau 2 B Principaux types cliniques des toxidermies: part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital et principaux médicaments inducteurs.

Aspect clinique	Part des causes médicamenteuses	Délai caractéristique	Mortalité	Médicaments inducteurs
Exanthème maculo-papuleux	Enfant: 10—20 % Adulte : 50—70 %	4—14 jours (classique : 8 à 10 jours)	Non	Aminopénicillines, β-lactamines, sulfamides antibactériens, antituberculeux, anticomitiaux
Urticaire	< 10 %	Minutes, heures	Non	Pénicillines, produits de contraste iodés
Anaphylaxie	30 %	Quelques minutes	5 %	Curarisants, AINS, sérums et vaccins
Phototoxicité	?	Quelques heures après exposition solaire	< 1 %	Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine
Photo-allergie	?	7 à 21 jours		Phénothiazines, sulfamides, AINS
Érythème pigmenté fixe	99 %	Quelques heures à 2 jours	Non	Paracétamol, AINS
Éruptions pustuleuses (pustulose exanthématique aiguë généralisée ou PEAG)	70—90 %	1 à 11 jours	2—5 %	Aminopénicillines, pristinamycine, quinolones, sulfamides, diltiazem, terbinafine, hydroxychloroquine
DRESS (Drug Rash with hyper-Eosinophilia and Systemic Symptoms)	70—90 %	2—6 semaines, mais délai court possible	5—10 %	Anticomitiaux, sulfamides, minocycline, allopurinol, inhibiteurs de la pompe à protons, produits de contraste iodés
Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell-nécrolyse épidermique toxique (NET)	70—90 %	4—28 jours	20—25 %	Sulfamides antibactériens, anticomitiaux, AINS (oxicams), allopurinol, névirapine

Figure 2. A Exanthème maculo-papuleux, morbilliforme (persistance d'intervalles de peau saine), éléments isolés ou confluents en nappes.

Figure 3. A Exanthème scarlatiniforme : lésions érythémateuses, maculeuses diffuses avec peu ou pas d'intervalles de peau saine.

spécifique : nécroses kératinocytaires, infiltrat inflammatoire souvent discret pouvant comporter des éosinophiles.

Diagnostic différentiel

- C Il s'agit des éruptions d'origine infectieuse à évoquer en cas de :
  - contage ;
  - syndrome infectieux ;
  - énanthème ;
  - caractère monomorphe de l'exanthème.
- Chez l'enfant, la plupart des exanthèmes ont une cause infectieuse (70—80 %), les toxidermies sont majoritaires chez l'adulte.

Figure 4. A Érythème pigmenté fixe (phase aiguë) : macule érythémateuse nummulaire à centre bulleux.

Érythème pigmenté fixe

- A **Pathognomonique d'une toxidermie** : seule dermatose de cause quasiment exclusivement médicamenteuse.
- Débute rapidement, dans les heures (avant 48 heures) suivant la prise du médicament inducteur (souvent paracétamol et AINS).
- Quelques (1 à 10) macules érythémateuses arrondies, de quelques centimètres de diamètre, souvent douloureuses et infiltrées, devenant alors des plaques (Fig. 4). Évolution bulleuse et généralisée possible.
- Évolution : les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant de manière classique mais inconstante des taches pigmentées, brunes ou ardoisées. En cas de réintroduction du médicament inducteur : récidive rapide, au(x) même(s) site(s).
- Localisation préférentielle : organes génitaux ou lèvres, mais atteinte muqueuse rarement multifocale.

Toxidermies immuno-allergiques graves

Bien que rares, elles doivent être reconnues car elles mettent en jeu le pronostic vital, imposent l'arrêt immédiat du (des) médicament(s) suspect(s) et l'hospitalisation en urgence.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée

- Clinique :
  - éruption brutale et très fébrile, souvent prise à tort pour une infection ;
  - débute en général 1 à 11 jours après l'administration du médicament inducteur (souvent un antibiotique) par de la fièvre et un érythème en nappe, scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselles, aines...). En quelques heures, l'érythème se recouvre de nombreuses pustules amicrobiennes superficielles de petite taille (< 2 mm) à contenu lactescent (Fig. 5). Par endroits, la confluence des pustules peut entraîner un détachement partiel de la partie superficielle (sous-cornée) de l'épiderme. L'atteinte muqueuse est inconstante ;
  - altération de l'état général souvent associée.

Figure 5. A PEAG avec semis de petites pustules sur fond érythémateux à topographie péri-flexurale.

- Évolution : régression rapide après l'arrêt du médicament, les pustules disparaissent en quelques jours avec une desquamation diffuse.
- B Biologie : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, parfois importante.
- **Diagnostic différentiel : psoriasis pustuleux généralisé** ; une variante rare de psoriasis se distinguant de la PEAG par :
  - un début moins brutal ;
  - une évolution plus prolongée ;
  - des antécédents de psoriasis.
- C L'aspect histologique ne permet souvent pas de trancher entre les deux maladies (accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la partie superficielle de l'épiderme, réalisant des pustules sous-cornées).

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

- A **Rare.**
- Tableau caractérisé par plusieurs critères :
  - la gravité et l'étendue de l'éruption, parfois érythrodermique ;
  - le caractère infiltré de l'éruption : œdème du visage et des extrémités, signe clinique important et caractéristique ;
  - un prurit sévère ;
  - des adénopathies diffuses ;
  - une fièvre élevée ;
  - des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital (les plus fréquentes sont les hépatites et la néphropathie interstitielle ; mais aussi pneumopathie interstitielle, myocardite, syndrome d'activation macrophagique...) :
  - une éosinophilie (souvent > 1500/mm^3, mais peut parfois être retardée) et/ou une lymphocytose avec syndrome mononucléosique ;
  - B des réactivations de virus du groupe herpès (HHV6 en particulier, mais aussi HHV7, EBV, CMV).

— Les sujets à peau noire semblent avoir un risque accru.

- **A** Délai habituel entre le début du traitement inducteur et l'apparition des premiers signes : 2 à 6 semaines. Mais délai court possible avec certains médicaments (antibiotiques et produits de contraste iodés).
- **Régression lente**, l'éruption cutanée pouvant durer plusieurs semaines. Plusieurs poussées cutanées et/ou viscérales peuvent être constatées au cours des semaines à mois qui suivent l'épisode initial, souvent associées à des réactivations virales.
- **B** **Un bilan biologique avec numération formule sanguine, fonction rénale et hépatique est indispensable**. Les autres atteintes sont recherchées en fonction de signes d'appel cliniques.
- **Diagnostics différentiels :** autres causes d'érythrodermie — psoriasis, eczéma, lymphomes T épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary) — écartées par l'anamnèse, l'histologie cutanée et la numération ; les syndromes hyperéosinophiliques primitifs ou secondaires ont habituellement un début moins aigu.

Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique ou NET)

- **A** **Ce sont les formes les plus graves de toxidermies**.
- Continuum entre le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell-NET qui ne sont distingués que par la surface d'épiderme nécrosé (décollé ou décollable), facteur pronostique majeur.
- Les mêmes médicaments sont responsables de tous les grades de sévérité et, chez de nombreux patients, l'éruption s'étend en quelques jours, pouvant passer du syndrome de Stevens-Johnson au syndrome de Lyell.

Clinique

- **Début peu spécifique**, 4 à 28 jours après l'introduction du traitement inducteur, par des manifestations cutanéo-muqueuses : fièvre, brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse douloureuse et non prurigineuse.
- **Évolution rapide vers la phase d'état**, en quelques heures à quelques jours, le tableau devient caractéristique :
  - érosions muqueuses multifocales et bulles cutanées ;
  - signe de Nikolsky (à rechercher en zone non décollée, « saine ») : des lambeaux d'épiderme se détachent au frottement ;
  - au cours du syndrome de Stevens-Johnson : bulles et vésicules disséminées restent distinctes et de petite taille, les zones de décollement par confluence sont limitées, le décollement atteint moins de 10 % de la surface corporelle (Fig. 6) ;
  - dans le syndrome de Lyell-NET : de vastes lambeaux d'épiderme sont décollés (mettant à nu le derme suintant rouge vif) ou « décollables » (restant en place avec un aspect de « linge mouillé »), le décollement cutané atteint plus de 30 % de la surface corporelle (Fig. 7).
- Fièvre, état général très altéré.

Figure 6. **A** Syndrome de Stevens-Johnson : lésions vésiculo-bulleuses sur base érythémateuse avec intervalles de peau saine.

Figure 7. **A** Syndrome de Lyell : exanthème diffus, sans intervalle de peau saine. Larges érosions post-bulleuses, décollements en linge mouillé. Aspect grisâtre de la peau en surface témoignant de la nécrose de l'épiderme.

- Atteintes viscérales possibles : une polypnée avec hypoxémie peut témoigner d'une nécrose de l'épithélium bronchique, de pronostic très défavorable ; colite en lien avec une nécrose de l'épithélium intestinal.

Examens complémentaires

- B Examens biologiques : leucopénie, signes de défaillance multiviscérale, troubles hydro-électrolytiques résultant des déperditions cutanées.
- Biopsie cutanée : épiderme nécrosé sur toute son épaisseur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire). Immunofluorescence directe négative.

Pronostic vital et fonctionnel

- Le risque de mortalité est élevé (20 à 25 %).
- La ré-épidermisation survient en 10 à 30 jours, avec des séquelles assez fréquentes : troubles de la pigmentation et cicatrices muqueuses, en particulier oculaires (synéchies).

Diagnostic différentiel

- Le syndrome de Stevens-Johnson doit être distingué de l'érythème polymorphe majeur. L'érythème polymorphe est une maladie peu fréquente prédominant chez l'enfant et l'adulte jeune.
- Sa définition est clinique :
  - lésions éruptives en « cocardes » typiques ou « cibles » (trois zones concentriques avec un centre inconstamment vésiculo-bulleux) ;
  - distribution acrale (coudes, genoux, mains, pieds, visage), souvent symétrique ;
  - lésions érosives muqueuses fréquentes (définissant l'érythème polymorphe majeur, absentes dans l'érythème polymorphe mineur) ;
  - lésions souvent monomorphes ;
  - récidives fréquentes.
- C L'érythème polymorphe survient le plus souvent (50—60 % des cas) secondairement à un herpès récurrent, en particulier labial. D'autres maladies infectieuses (en particulier, pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae*) sont plus rarement la cause d'érythèmes polymorphes.
- B Le syndrome de Lyell-NET doit également être distingué :
  - de l'épidermolyse staphylococcique (touche le plus souvent les nourrissons, pas d'érosions muqueuses, décollements cutanés superficiels, souvent périorificiels et des grands plis, décollements sous-cornés à l'histologie, bon pronostic sous antibiothérapie) ;
  - d'une dermatose bulleuse auto-immune (pas de nécrose de l'épiderme, dépôts d'anticorps en immunofluorescence directe) ;
  - de brûlures (absence de lésions muqueuses, nécrose cutanée de profondeur variable).

Diagnostic de cause : « imputabilité »

- A La recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'arguments, mais aucun n'a une valeur absolue.
- Il existe de nombreux pièges dans l'interrogatoire médicamenteux :
  - omission de ce qui n'est pas considéré comme médicament (analgésiques ou somnifères pris occasionnellement, édulcorants de synthèse, produits de « médecines » parallèles...) ;
  - attribution par excès de l'imputabilité à un médicament prescrit pour une infection, celle-ci étant responsable de l'événement cutané.
- Afin de déterminer le rôle potentiel d'un médicament, on établit le score d'imputabilité qui repose sur une imputabilité extrinsèque (connaissance d'accidents identiques pour un médicament donné: littérature, banque de pharmacovigilance) et sur une imputabilité intrinsèque qui évalue, chez un patient donné, le lien de causalité entre les prises médicamenteuses, la clinique et la chronologie des événements.

Imputabilité intrinsèque

Imputabilité chronologique

Délais évocateurs

Les délais évocateurs diffèrent selon le type de réaction (voir Tableau 2).

Évolution

Une amélioration après arrêt du médicament ou une aggravation après sa poursuite sont des arguments en faveur de la relation de causalité.

Réintroduction

La reproduction de la toxidermie après réintroduction volontaire du médicament suspect est évitée.

Une récidive après réintroduction accidentelle ou un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure rend l'imputabilité très vraisemblable.

Imputabilité sémiologique

Il faut déterminer si la clinique est caractéristique d'un accident médicamenteux.

Certains tableaux cliniques comme le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell-NET et la PEAG sont évocateurs d'une origine médicamenteuse. L'accident médicamenteux pour lequel l'aspect sémiologique est le plus en faveur d'une origine médicamenteuse est l'érythème pigmenté fixe.

Facteurs favorisants

- B Leur présence augmente la probabilité que l'éruption ait une cause médicamenteuse.
- Certaines infections virales sont les facteurs favorisants les mieux documentés :
  - au cours d'une mononucléose infectieuse (primo-infection à EBV), un traitement par aminopénicilline entraîne presque toujours une éruption érythémateuse: classique exanthème à l'ampicilline (voir chapitre 4 — item 114) ; après guérison de la mononucléose, le risque d'éruption aux aminopénicillines redevient le même que dans la population générale (d'où réintroduction possible) ;
  - l'infection par le VIH augmente le risque de toxidermies aussi bien bénignes que graves ;
  - le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est associé à une réactivation de virus du groupe herpès (HHV6, HHV7, EBV et CMV) ;

Figure 8. B Pustulose palmo-plantaire observée sous biothérapie (anti-TNF).

— l'immunosuppression, quelle que soit sa cause, est un facteur favorisant de toxidermies.

- C Des facteurs génétiques sont aujourd'hui reconnus comme facteurs de risque d'accidents médicamenteux. Un groupage HLA, dans une population donnée est ainsi un facteur de risque pour un ou plusieurs types d'accidents à une molécule. Par exemple, le groupe HLA B*5701 est associé au DRESS à l'abacavir (traitement du VIH) et la recherche de cet HLA est réalisée en routine avant toute prescription de l'abacavir.

Tests

A De nombreux tests *in vitro* ou *in vivo* ont été proposés pour confirmer un diagnostic de toxidermie. Les situations où la valeur de ces tests a été validée sont rares (*prick tests* pour les réactions d'hypersensibilité immédiate à la pénicilline ou aux curarisants).

Imputabilité extrinsèque: notoriété

La connaissance des médicaments qui sont les inducteurs les plus fréquents d'un type donné de toxidermie est en pratique un argument fort de la démarche d'imputabilité chez un patient prenant plusieurs médicaments. Il ne s'agit bien entendu que d'un argument de probabilité, d'utilisation clinique délicate pour un individu. La liste des médicaments le plus souvent en cause pour chaque variété de toxidermie est indiquée dans le Tableau 2.

Au terme de cette démarche, on détermine le ou les médicaments suspects. En cas de réaction grave, l'utilisation ultérieure de ce(s) médicament(s) est contre-indiquée par écrit sur un document remis au malade ou sur le carnet de santé/dossier médical partagé.

Réactions cutanées particulières

Réactions cutanées inflammatoires associées à l'utilisation des anti-TNFα et plus largement des biomédicaments

- B Réactions d'hypersensibilité aiguë = réactions anaphylactoïdes :
  — transitoires ;
  — intensité souvent modérée : prurit, urticaire ;

Tableau 3 Classification des effets indésirables cutanés des anticancéreux par mécanisme.

	Toxidermie immuno-allergique	Cytotoxicité des antimitotiques	Toxicité spécifique des thérapies ciblées
Famille de médicaments	Tous	— Alkylants — Sels de platine — Inhibiteurs de la topoisomérase 1 — Inhibiteurs de la topoisomérase 2 — Médicaments agissant sur les microtubules...	— Anti-EGFR — Anti-BRAF — Anti-MEK — Antiangiogéniques multicibles (sunitinib, sorafénib...) — Anti-cKIT — Inhibiteurs de mTOR...
Mécanisme	Réaction d'hypersensibilité	Cytotoxicité sur les cellules à renouvellement rapide (cutanéo-muqueuses, digestives, médullaires)	Inhibition spécifique de récepteurs et/ou voies de signalisation des cellules de l'épiderme (± derme, follicules pileux)
Spécificité clinique d'une classe médicamenteuse	Non	Non Mucite (Fig. 9) Atteinte des phanères (alopécie, ongles)	Oui Atteinte cutanée « souvent isolée »
Fréquence	Rare	Élevée	
Caractère dose-dépendant	Non	Oui	
Prévisible	Non	Oui	
Arrêt du médicament	Oui	± (selon grade de toxicité)	

Tableau 4 Description clinique et prise en charge des principales toxicités cutanées des thérapies ciblées en cancérologie.

Toxicité cutanée	Description clinique	Traitement
Éruption acnéiforme	— Papules et pustules inflammatoires : zones séborrhéiques — Douleur, prurit (Fig. 10)	— Antibiothérapie (cyclines) — Corticoïdes locaux
Syndrome mains—pieds	Hyperkératose palmo-plantaire douloureuse et inflammatoire (Fig. 11)	— Corticoïdes locaux — Émollients, kératolytiques — Antalgiques — Prise en charge podologique
Paronychies	Inflammation des tissus péri-unguéaux	— Prévention des traumatismes — Corticoïdes locaux — Orthèses, chirurgie
Xérose, fissures	Sécheresse cutanée, fissures des doigts	Émollients
Modifications pigmentaires	— Hypopigmentation cutanée — Hypopigmentation cheveux et poils	Aucun
Modifications pilaires	— Alopécie — Modifications texture des cheveux et poils	Abstention ou ± prothèse capillaire
Photosensibilité	Érythème, œdème des zones photo-exposées (Fig. 12)	Prévention : photoprotection
Œdèmes périphériques	Œdèmes péri-orbitaire et des membres inférieurs	Contention veineuse ± diurétiques
Toxicité endobuccale	Ulcérations buccales (« aphtes »)	— Corticoïdes locaux — Antalgiques

Figure 9. Mucite à J10 d'une chimiothérapie avec vaste ulcération de la face ventrale de la langue.

Figure 10. Éruption acnéiforme lors d'un traitement par cétuximab.

— peuvent apparaître dès la première perfusion ;
— indication à réduire le débit de perfusion (pour les traitements injectables par perfusion).

- Réactions inflammatoires retardées, dont les réactions psoriasiformes paradoxales (Fig. 8). Il s'agit de l'apparition de lésions érythémato-squameuses simulant un psoriasis (et/ou un eczéma) chez 5 % des patients traités par biomédicaments (principalement les anti-TNFα) pour un psoriasis ou pour une autre pathologie inflammatoire chronique. Le délai d'apparition des premières lésions est très variable (de quelques semaines à plusieurs mois). On parle de réactions paradoxales car les biomédicaments sont responsables d'un type de toxidermie dont la clinique mime celle d'une pathologie (le « psoriasis ») pour laquelle ils sont indiqués.

Figure 11. Syndrome mains — pieds lors d'un traitement par antiangiogénique multi-cibles (sunitinib).

Lupus induit

- De nombreux médicaments (dont les anti-TNFα) sont capables d'induire l'apparition d'auto-anticorps, généralement de type anti-histones et anti-ADN dénaturé, mais beaucoup plus rarement d'anti-ADN natif ou d'anticorps anti-ENA.
- Assez rarement, ces médicaments sont capables d'induire de véritables manifestations cliniques assez proches de celles d'un lupus idiopathique (signes généraux et articulaires). Cependant, dans ces cas, les signes cutanés sont rares.
- L'arrêt du médicament inducteur entraîne généralement une normalisation des signes cliniques en quelques semaines.

Figure 12. C Photosensibilité sous anti-BRAF avec érythème phlycténulaire localisé à la face dorsale des orteils après port de chaussures ouvertes.

Effets secondaires cutanés des anticancéreux

C Trois mécanismes (Tableau 3) :
- toxidermie immuno-allergique ;
- cytotoxicité des antimitotiques ;
- toxicités spécifiques des thérapies ciblées (Tableau 4) :
  - incidence et diversité croissante,
  - effets fréquents et « attendus » : information du patient et mesures préventives,
  - ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement (selon grade de toxicité),
  - réversibles après diminution de dose, voire arrêt du traitement.

Points clés
- A Toxidermie : effet indésirable cutané des médicaments.
- Le diagnostic de toxidermie est un diagnostic de présomption, fondé sur un faisceau d'arguments, cliniques et anamnestiques.
- Rechercher systématiquement les signes évocateurs de toxidermie grave qui imposeraient une hospitalisation :
  - lésions très étendues, œdème du visage, lésions cutanées infiltrées devant faire évoquer un « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse » ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ;
  - érosions muqueuses, lésions cutanées vésiculeuses ou bulleuses faisant suspecter une nécrolyse épidermique toxique (NET) ;
  - signes généraux.
- L'administration du (des) médicament(s) suspect(s) doit être arrêtée immédiatement.
- Une réintroduction à visée diagnostique n'est pas justifiée.
- En cas de toxidermie, l'utilisation du (des) médicament(s) suspect(s) doit être contre-indiquée par écrit à destination du patient et des médecins correspondants, jusqu'à réalisation d'un bilan allergologique.
- Toute réaction, en particulier grave ou inattendue, doit être notifiée aux instances de pharmacovigilance.
- L'infection par le VIH et l'immunosuppression sont des facteurs de risque majeurs de toxidermie.