



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٧١٠١+ | +٠١٤١١٤+ A +٠٠٠٠٠+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LES TOXIDERMIES DE L'ENFANT EN MILIEU HOSPITALIER

MEMOIRE PRESENTEE PAR :

Docteur CHAUCHE MOHAMMED

Né le 14/01/1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALISTE EN MEDECINE

Option : DERMATOLOGIE

Sous la direction de : Professeur MERNISSI FATIMA ZAHRA

Session Mai 2019

Remerciements

En premier lieu je tiens à remercier Professeur Mernissi Fatima Zahra, rapporteur et superviseur de ce travail avec Docteur Douhi Zakia. Un grand merci pour votre accueil inconditionné ainsi que la patience et les précieux conseils qui ont pu donner naissance à ce modeste travail.

Je remercie tous les enseignants et ex-enseignants du service de dermatologie du centre hospitalier universitaire de Fès :

Pr. Mernissi Fatima Zahra chef de service de dermatologie.

Pr. Baybay Hanane professeur assistant en dermatologie.

Pr. Elloudi Sara professeur assistant en dermatologie.

Pr. Ameziane Meryem professeur agrégé en dermatologie

Pr. Gallouj Salim professeur agrégé en dermatologie

Vous m'avez fourni les outils nécessaires au bon déroulement de mon stage.

Un grand merci à ma mère, mon père, mes frères, ma femme et mon fils, pour leurs conseils, ainsi que leur soutien inconditionnel, je ne suis rien sans vous.

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1: Répartition des patients selon la tranche d'âge

Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 3: Les médicaments incriminés

Figure 4: Répartition en fonction des formes cliniques

Figure 5/6: DRESS syndrome chez un enfant de 11 ans secondaire au sulfamethoxazole-triméthoprim

Figure 5/6: DRESS syndrome chez un enfant de 11 ans secondaire au sulfamethoxazole-triméthoprim

Figure 7: PEAG secondaire à l'amoxicilline

Figure 8: Syndrome de Stevens johnsson secondaire à lamotrigine

Figure 9: Exanthème maculo-papuleux secondaire à l'amoxicilline

Tableau 1: les médicaments en cause en fonction du tableau clinique

Tableau 2: Les perturbations biologiques

Tableau 3: Les perturbations biologiques en fonction des formes cliniques

Tableau 4: Les moyens thérapeutiques en fonction des formes cliniques

Tableau 5: Nombre de cas en fonction des études.

Tableau 6: Les médicaments en cause en fonction des études.

Sommaire

INTRODUCTION ET OBJECTIFS	8
PATIENTS ET METHODES	10
I. Type d'études.....	11
II. Patients.....	11
1. Critères d'inclusion	11
2. Critères d'exclusion	11
III. Méthode de recueil des données	11
1. L'étude des dossiers	11
2. l'étude de l'imputabilité	11
RESULTATS.....	12
I. Données épidémiologiques généraux	13
1. Fréquence.....	13
2. Service d'hospitalisation	13
3. Répartition des cas selon l'âge des patients.....	13
4. Répartition des cas selon le sexe des malades	14
5. Antécédents pathologiques	14
II. les médicaments incrimnés	15
1. Le nombre de médicaments pris.....	15
2. Le délai d'apparition:	15
3. Les types de médicaments incriminés	15
III. formes cliniques.....	17
1. répartition des formes cliniques	17
2. les médicaments incriminés en fonction des formes cliniques	21
IV. les données paracliniques	22
1. les données biologiques.....	22
2. Les données histologiques.....	23

3. Les données de la pharmacovigilance.....	23
V. Les données thérapeutiques.....	24
1. Lieu de prise en charge.....	24
2. Traitement local	24
3. Traitement systémique	24
4. Traitement chirurgical.....	25
5. Mesures préventives.....	25
VI. Evolution générale	26
1. Durée d'hospitalisation.....	26
2. Séquelles et complication.....	26
3. Décès	26
DISCUSSION	27
I. Epidémiologie.....	28
1. Fréquence.....	28
2. Age	29
3. Sexe.....	30
4. Médicaments incriminés	30
5. Facteurs de risque	32
a. Infections virales	32
b. Effets de la durée du traitement et polymédication.....	33
c. Facteurs génétiques.....	34
II. Physiopathologie	38
1. Classification	38
2. Physiopathologie des toxidermies	38
a. Mécanismes pharmacologiques	38
b. Mécanismes Immunologiques	40
III. diagnostic des toxidermies.....	42

1. Les formes bénignes	42
2. Les formes graves.....	46
3. Formes particulières	53
IV. Les explorations paracliniques.....	55
1. Examens complémentaires	55
2. Exploration dermato-allergologique des toxidermies	55
a. Les tests cutanés.....	55
b. Les tests de provocation orale.....	61
c. Les tests biologiques.....	61
V. La pharmacovigilance	64
1. Définition	64
2. Que déclarer	64
3. Qui doit déclarer	64
4. A qui déclarer	64
5. Pourquoi déclarer	65
6. Intérêt de la pharmacovigilance	65
7. Au Maroc	65
VI. Traitement.....	67
1. Mesures générales:.....	67
a. L'arrêt du médicament suspect	67
b. L'hospitalisation	67
c. La déclaration:	68
2. Moyens.....	68
a. Traitement local.....	68
b. Traitement systémique.....	69
c. Traitement chirurgical.....	71
d. Traitement préventif.....	71

Les toxidermies de l'enfant en milieu hospitalier

3. Indications.....	72
4. Conseils aux patients.....	76
5. Evolution et pronostic:.....	78
CONCLUSION.....	80
RESUME.....	83
REFERENCES.....	94

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Les toxidermies représentent l'ensemble des réactions cutanées consécutives à l'administration systémique d'un médicament, elles surviennent chez 1 à 3 % des utilisateurs et se caractérisent par un grand polymorphisme clinique[1].

Les toxidermies chez l'enfant sont moins fréquentes que chez l'adulte et elles ont parfois des expressions cliniques particulières [2].

La hiérarchie des médicaments inducteurs est également différente, reflétant la prévalence différente des maladies traitées [2].

La sémiologie des toxidermies est extrêmement variée, leur physiopathologie correspond vraisemblablement aussi à des mécanismes variés dont la plupart demeurent mal connus.

Les toxidermies sont le plus souvent bénignes, mais leur évolution vers des réactions mettant en jeu le pronostic vital est imprévisible. Il n'existe pas de tests in vitro ou in vivo permettant d'affirmer la responsabilité d'un médicament ainsi l'imputabilité est une démarche probabiliste [2].

L'apparition d'une toxidermie implique l'arrêt immédiat du ou des médicaments suspectés et interdit de manière formelle leur introduction sauf pour certains formes bénignes ou la substitution par une autre classe thérapeutique est impossible avec absence de protocole d'induction de tolérance.

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive dans le service de dermatologie du CHU Hassan II de FES de 2012 à 2018 qui nous a permis de colligé 16 cas de toxidermies .

Le but de ce travail était d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs des toxidermies chez les enfants en milieu hospitalier.

PATIENTS ET METHODES

I. Type d'études:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive sur une période de 6 ans, de Janvier 2012 au décembre 2018, portant sur les dossiers des enfants hospitalisés aux services de dermatologie, de pédiatrie et de réanimation pédiatrique ayant développés une toxidermie médicamenteuse.

II. Patients:

1. Critères d'inclusion :

- les patients présentant un aspect clinique et/ou histologique caractéristique d'une toxidermie
- Âge inférieur ou égale à 16 ans.

2. Critères d'exclusion :

- diagnostic douteux.
- Âge supérieur à 16ans.
- Les toxidermies bénignes traités en ambulatoire

III. Méthode de recueil des données :

1. L'étude des dossiers :

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

2. l'étude de l'imputabilité:

Notre service de dermatologie travaille en collaboration avec le centre de pharmacovigilance

(Annexe 2: fiche de pharmacovigilence) où l'on utilise la méthode française élaborée par B.BEGAUD.

L'étude statistique a été réalisée en utilisant le logiciel word, excel et SPSS17.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques généraux :

1. Fréquence :

On a recensé 16 cas de toxidermies infantiles ayant été hospitalisé durant la période d'étude.

2. Service d'hospitalisation :

Le service qui avait recruté le plus grand nombre de patients était notre service de dermatologie avec 13 cas, le service de pédiatrie avec 2 cas, et en dernier, le service de réanimation pédiatrique avec 1 cas.

3. Répartition des cas selon l'âge des patients:

L'âge moyen de nos patients était de 10,27 ans (Extrêmes: 2 mois - 16 ans).

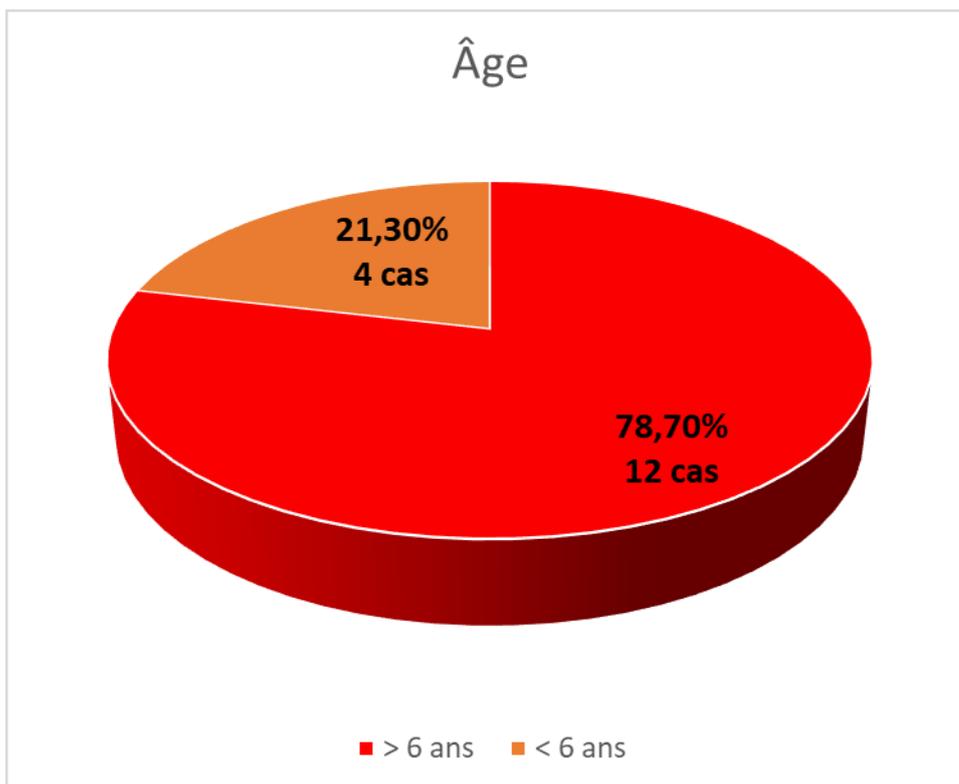


Figure 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

4. Répartition des cas selon le sexe des malades :

On a noté une prédominance féminine avec (71%) filles et (29%) garçons soit un sexe ratio H/F de 0.3

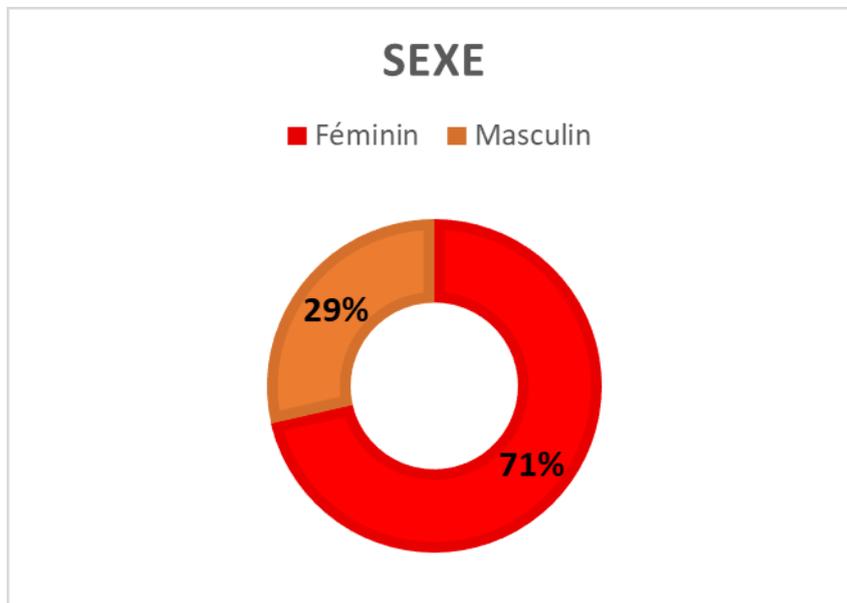


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

5. Antécédents pathologiques :

- Les associations pathologiques retrouvés chez 50% (8 cas) :
- l'épilepsie était notée dans 3 cas : 2 cas de SJS et un cas de DRESS syndrome.
- Le terrain d'atopie était noté chez 5 malades .
- Aucun patient n'a présenté un antécédent d'infections virales notamment au HIV.
- 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 :

Deux patients étaient polymédicamentés et 14 patients n'ont pris qu'un seul médicament.

2. Le délai d'apparition:

Délai d'apparition toute forme confondue était en moyen de 9.28 jrs (moy) avec des extrêmes entre 2 jrs (min) et 30 jrs (max).

- Pour l'exanthème maculo-papuleux le délai était en moyen de 6 jours.
- Pour le DRESS syndrome le délai était en moyen de 22 jours.
- Pour le syndrome de Stevens Johnson et Lyell le délai était en moyen de 13 jours.
- Pour le pustulose éxanthématique aiguë généralisé était de 4 jours.

3. Les types de médicaments incriminés :

Par ordre de fréquence, nos patients ont pris :

- Anti-infectieux : 8 cas, dominés par les Bêta-lactamines retrouvés dans 6 cas et 2 cas de sulfamide.
- Anti-comitiaux : 4 cas dont 1 cas avec association de trois anticonvulsivants
- deux cas étaient sous lamotrigine seul.
- un cas sous valporate de sodium, phénobarbital et diazepam.
- un cas sous phénobarbital seul.
- l'aspirine a été responsable chez deux cas, un cas sous hydroxychloroquine et un cas secondaire au vaccin ROR.

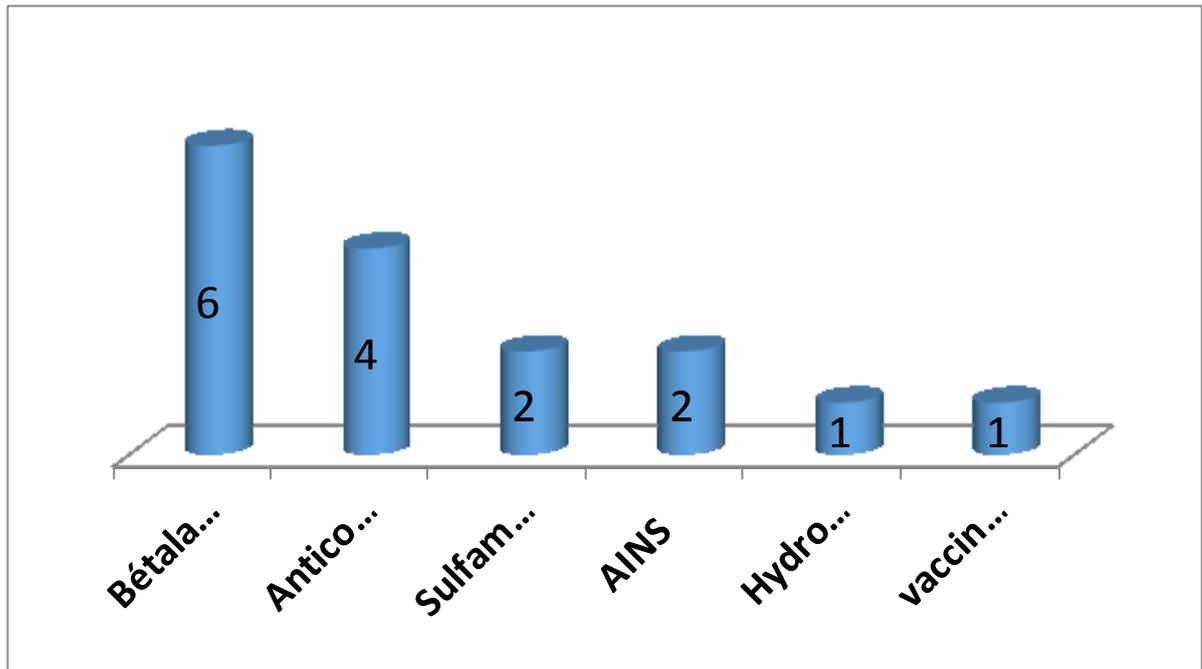


Figure 3: les médicaments incriminés

III. formes cliniques:

1. répartition des formes cliniques :

L'exanthème maculo papuleux était la forme clinique la plus recensée avec 6 cas, suivi par le DRESS syndrome (3 cas), syndrome de Stevens Johnson (3 cas), la pustulose éxanthématique aigue généralisé (2 cas), un cas de nécrolyse épidermique toxique et un cas d'érythème pigmenté fixe.

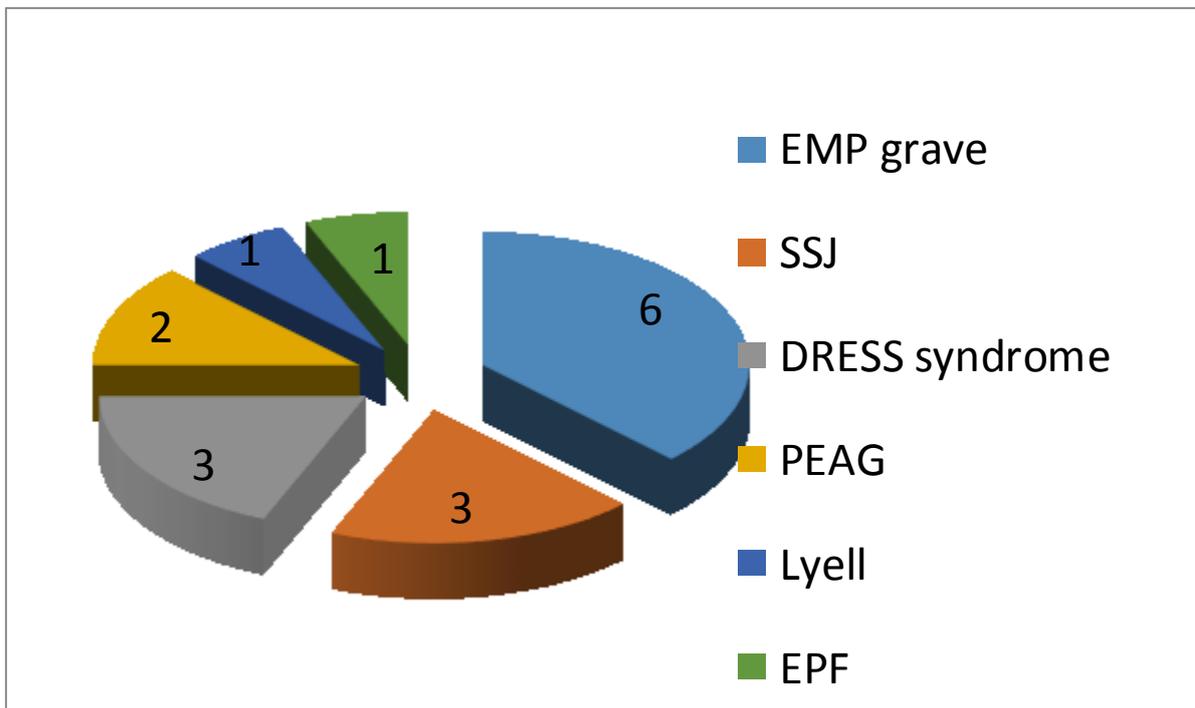


Figure 4: répartition en fonction des formes cliniques



Figure 5/6: DRESS syndrome chez un enfant de 11 ans secondaire au sulfamethoxazole-triméthoprim



Figure 7: PEAG secondaire à l'amoxicilline



Figure 8: syndrome de Stevens johnsson secondaire à lamotrigène



Figure 9: exanthème maculo-papuleux secondaire à l'amoxicilline

2. les médicaments incriminés en fonction des formes cliniques:

Les bétalactamines étaient les médicaments les plus incriminés, ils étaient responsable surtout des exanthèmes maculo-papuleux , suivi par les anticomitiaux qui était responsables surtout de DRESS syndrome et syndrome de stevens jonhsson.

Tableau 1: les médicaments en cause en fonction du tableau clinique

Médicament	EMP	SSJ/NET	DRESS	PEAG	EPF
B lactamines	3	1	1	1	1
Anticomitiaux		2	1	1	
AINS	1				
Sulfamides		1	1		
APS	1				
Vaccin ROR	1				

IV. les données paracliniques:

1. les données biologiques:

Les perturbations biologiques notées dans autre étude était dominé par le syndrome inflammatoire biologique qui était quasi constant chez la plupart des malades (85% des cas).

L'hyperéosinophilie était assez fréquente avec un pourcentage de 42 % des cas et elle était constant pour les quatres cas de DRESS syndrome avec des taux variables et fluctuantes au cours de l'évolution de la maladie.

La cytolyse hépatique était peu fréquente (14% des cas), elle était l'appanage des formes systémiques graves de toxidermies.

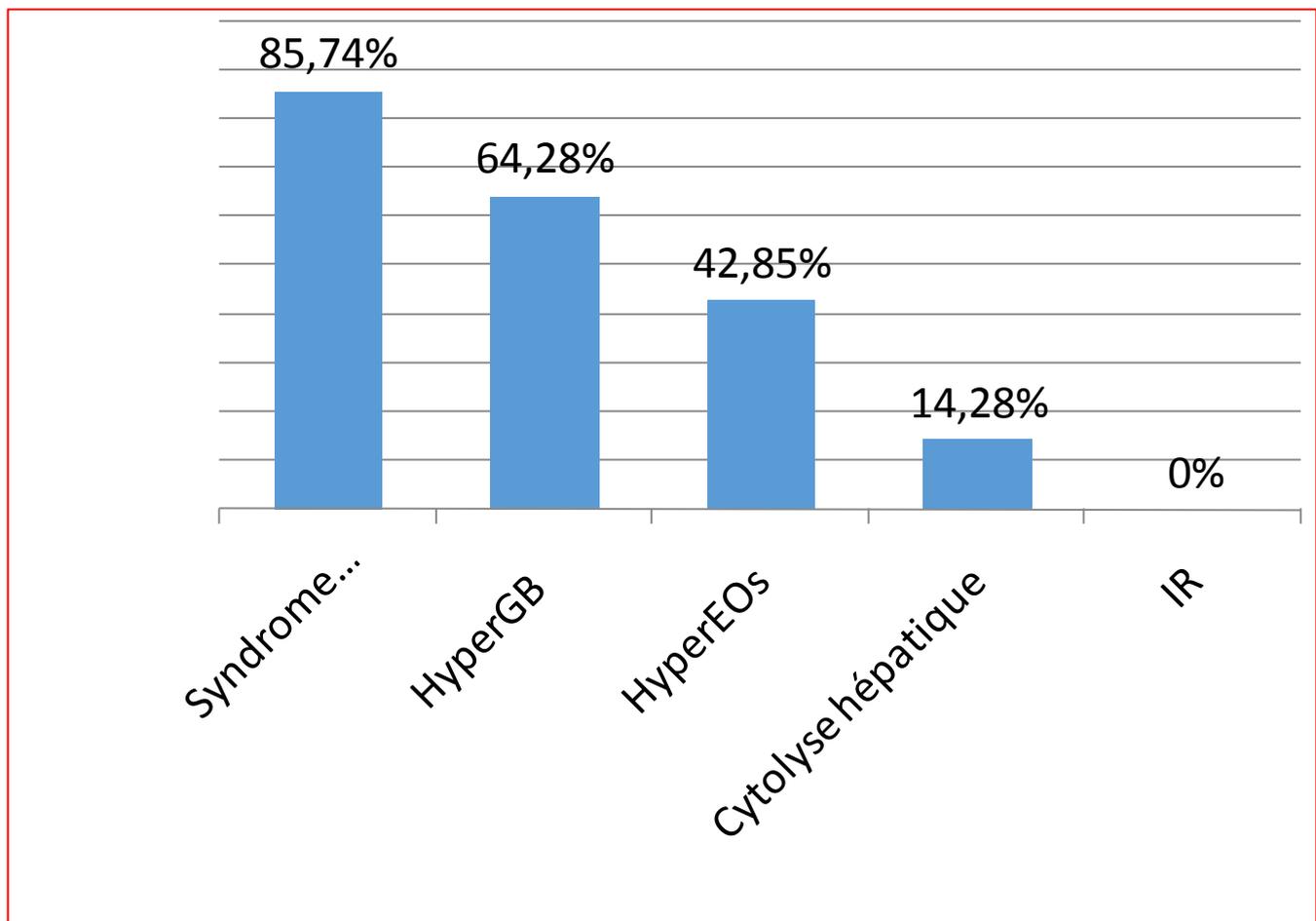


Tableau 2: les perturbations biologiques

Tableau 3 : les perturbations biologiques en fonction des formes cliniques

BIOLOGIE	EMP : 6 cas	SSJ/NET : 4 cas	DRESS : 3 cas	PEAG : 2 cas	EPF : 1 cas
Sd inflammatoire	2 / 6	4 / 4	2 / 3	1 / 2	0 / 1
Hyper GB	3 / 6	4 / 4	1 / 3	2 / 2	0 / 1
Hyper Eos	1 / 6	3 / 4	2 / 3	0 / 2	0 / 1
Cytolyse hépatique	1 / 6	2 / 4	1 / 3	0 / 2	0 / 1
Insuff rénale	0 / 6	0 / 4	0 / 3	0 / 2	0 / 1

2. Les données histologiques:

L'histologie a été réalisé chez 14 malades parmi les 16 malades qu'on a recensé, les deux malades qu'on a pas pu réalisé chez eux la biopsie cutané, était deux enfants de 2 mois et 9 mois respectivement suite au refus des parents.

3. Les données de la pharmacovigilance:

La pharmacovigilance a été réalisé chez tous les patients de façon systématique chaque fois qu'on suspecte une toxidermies;

Imputabilité des médicaments :

Pour les 16 dossiers étudiés deux cas avait plus d'un médicaments suspect d'être en cause et pour les 14 cas restants y avait pas de notion de prise de médicaments multiples.

- L'imputabilité était :

- Plausible dans 87 % des cas
- Vraisemblable dans 13 % des cas

V. Les données thérapeutiques:

1. Lieu de prise en charge

- La prise en charge était dans notre service de dermatologie pour 13 cas (soit 81%).
- Pour deux patients présentant un syndrome de Stevens jonhsson ont été hospitalisé en pédiatrie et 1 patient atteint de syndrome de Lyell a été pris en charge en milieu de réanimation.
- Le ou les médicaments en cause ont été arrêtés chez tous les patients dès l'admission quel que soit le lieu de prise en charge.

2. Traitement local

- Dans notre échantillon de 16 patients, tous les patients ont bénéficié de soins locaux.
- Les dermocorticoïdes ont été mis en route chez 6 patients.

3. Traitement systémique

- Dans notre échantillon de 16 patients, 7 patients ont bénéficié d'un traitement systémique, se basant essentiellement sur les antihistaminiques et les corticoïdes oraux.
- Les antihistaminiques ont été mis en route chez 5 patients, 1 patient seulement a bénéficié de corticoïdes oraux suite à un tableau grave de DRESS syndrome et un patient a été mis sous antibiothérapie par voie générale suite à des signes cutanées de surinfection.

Tableau 4: les moyens thérapeutiques en fonction des formes cliniques

	EMP : 6 cas	SSJ/NET : 4cas	DRESS : 3cas	PEAG : 2 cas	EPF : 1 cas
Soins locaux	6 / 6	4 / 4	3 / 3	2 / 2	1 / 1
DC	1 / 6	2 / 4	3 / 3	0 / 2	0 / 1
Anti H1	2 / 6	0 / 4	3 / 3	0 / 2	0 / 1
CO	0 / 6	0 / 4	1 / 3	0 / 2	0 / 1
ATB	0 / 6	1 / 4	0 / 3	0 / 2	0 / 1

4. Traitement chirurgical:

- Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement chirurgical.

5. Mesures préventives

- Prévenir l'enfant et les parents de la possibilité d'apparition d'une éruption suite à la prise d'un médicament.
- Mentionner la gravité de l'accident et les risques majeurs liés à une réintroduction du médicament, en particulier en présence de signes de gravité.
- Mentionner tous les médicaments à éviter qui appartiennent à la même classe thérapeutique ou qui ont une sensibilité croisée.
- En cas d'accident grave présenté par l'enfant, une carte est délivrée aux parents, comportant la nature de l'accident et le médicament responsable.

VI. Evolution générale:

1. Durée d'hospitalisation:

- La durée hospitalisation était variable en fonction des tableaux cliniques avec une durée moyenne de 9,78 jours.

2. Séquelles et complication:

- L'évolution était favorable chez 14 patients, le délai de cicatrisation des lésions variant en fonction des formes cliniques .
- Des complications étaient survenues chez 2 patients a type de kératite chez un cas de syndrome de Lyell et un cas de syndrome de stevens jonhsson.

3. Décès:

- Aucun cas de décès n'a été rapporté au cours de notre étude.

DISCUSSION

I. Epidémiologie:

1. Fréquence:

Les toxidermies chez l'enfant sont rares par rapport à l'adulte [2] et ceci peut expliquer le faible nombre de cas qu'on a pu recenser dans notre étude. Mais ce nombre reste relativement élevé en comparaison avec les résultats rapportés par d'autres études dans différents pays [3,4,5,6]. Cela peut s'expliquer par l'attitude de certains parents au Maroc, qui se contentent d'une automédication de leurs enfants sans avis médical, tout en négligeant les effets secondaires possibles notamment les toxidermies.

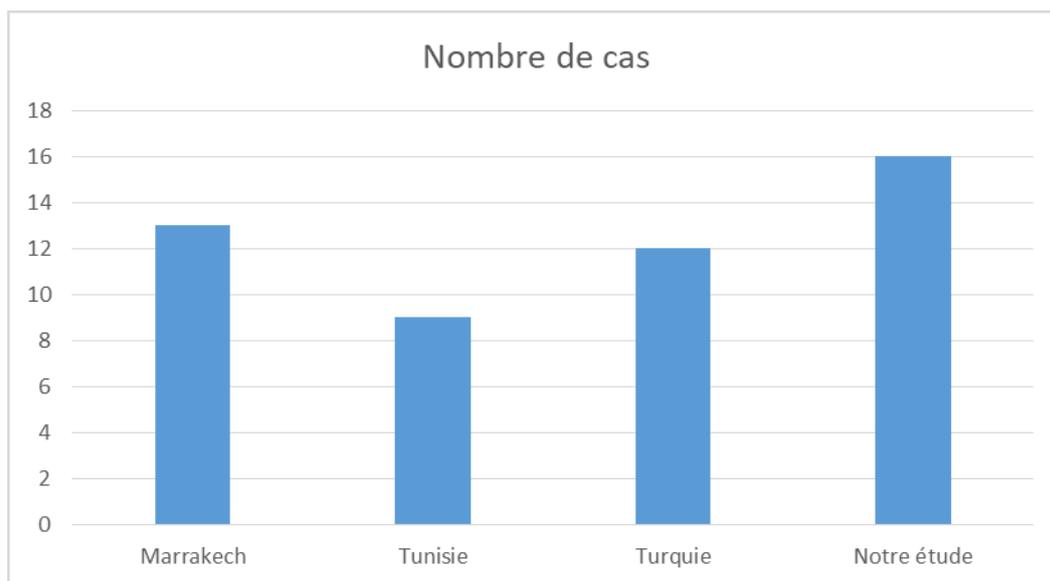


Tableau 5: nombre de cas en fonction des études.

2. Age:

L'âge constitue un facteur de risque plus ou moins important selon la nature de la toxidermie et du médicament utilisé.

Heckbert et al [7] ont observé que des tableaux de maladie sérique au Céfaclor® étaient plus fréquents chez les enfants.

De même, le jeune âge constitue un facteur de risque dans l'apparition des syndromes d'hypersensibilité à la lamotrigine en raison d'un taux de cytochrome P450 plus élevé chez les enfants que chez les adultes [8]; ceci est confirmé par notre étude qui a recensé deux cas de toxidermies graves secondaire à la lamotrigine, en comparaison avec les adultes durant la même période, on a recensé un seul cas de toxidermie secondaire à la lamotrigine chez un adulte.

En revanche, pour le syndrome de Lyell aucune tranche d'âge n'est épargnée mais l'incidence est plus élevée chez le sujet âgé, probablement du fait d'une consommation médicamenteuse plus importante dans cette population [9]. Une étude rétrospective récente portant sur 77 patients âgés de plus de 65 ans a montré que l'incidence de NET chez ces patients était 2.7 fois plus élevée que chez les enfants [10].

Globalement, la fréquence des toxidermies chez les enfants reste encore mal connue, faute d'étude épidémiologique, mais semble toutefois moins fréquente que chez les adultes.

Les données de notre étude sont sensiblement similaires à ceux d'une étude menée en Tunisie, qui a rapporté que l'âge moyen était de 6,9 [6]. Ceci dit que, plus l'âge de l'enfant diminue, plus la fréquence des toxidermies augmente. Cette constatation est expliquée par l'augmentation de la consommation des médicaments chez les enfants durant les premières années de vie, vu la fréquence des pathologies infantiles à cet âge en comparaison avec les enfants d'un âge plus élevé.

3. Sexe:

M. RYBOJAD et al [11] ont rapporté une prédominance masculine : sexe 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 sexe ratio H/F de 0,4 et ceci rejoint les résultats de de la majorité des études [14]

4. Médicaments incriminés:

Les principaux médicaments inducteurs de toxidermies chez l'enfant sont représentés par [15] :

- Les médicaments Anti-infectieux, qui sont les premiers en cause chez l'enfant:
 - Les bêtalactamines étant les plus fréquemment accusées (50-75 %),
 - Les sulfamides (25-30 % des cas)
 - Les autres anti-infectieux sont suspectés dans 10-20 % des cas.
- Les Anticonvulsivants gardent une place importante qui pourrait être réduite en évitant les prescriptions "masquées" de phénobarbital encore présent dans certains antitussifs.
- Les Antalgiques, Antipyrétiques et AINS ont une faible prévalence.

Tableau 6: les médicaments en cause en fonction des études.

	Etude Marrakech	Etude Tunis	Etude Turquie	Notre Etude
Beta lactamines	53 %	55,5 %	34,4%	37 %
Sulfamide	7 %	–	5,7%	12 %
AINS	23 %	18,8 %	11,4%	14 %
Antalgique	–	5,5 %	11,4%	–
Anti Comitiaux	17 %	11,1 %	5,7%	25%
Vaccin	–	–	4,9%	6%

Notre étude a montré la fréquence des toxidermies secondaire aux betalactamines ce qui va dans le sens des études similaires réalisées chez l'enfant, de même pour l'adulte les betalactamines reste la principale classe thérapeutique responsable des toxidermies dans notre contexte.

Une fréquence particulière des toxidermies secondaires aux anticomitiaux qui représente la deuxième classe de médicaments responsable de toxidermies après les betalactamines dans notre contexte(lamotrigine phenobarbital, acide valproïque), cette classe thérapeutique s'avère responsable surtout de formes graves de

toxidermies, alors que chez l'adulte on trouve l'allopurinol en deuxième suivi par les anticomiteaux dans notre service.

5. Facteurs de risque:

Plusieurs facteurs de risques de toxidermie ont été évoqués :

a. Infections virales :

La discussion sur le rôle des virus dans certaines éruptions cutanées suite à la prise médicamenteuse est ancienne: l'éruption cutanée survenant après prise d'amoxicilline au cours d'une mononucléose infectieuse est une donnée classique dont le mécanisme reste toujours incompris. Après guérison de la mononucléose le risque d'éruption aux aminopénicillines redevient le même que dans la population générale[16] .

- L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Les patients infectés par le VIH présentent une incidence plus élevée de toxidermies médicamenteuses.

En effet, Coopman et al ont constaté que 43% des 684 patients VIH inclus dans leur étude présentaient une éruption cutanée à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim (Bactrim®) et les résultats étaient du même ordre avec les aminopénicillines, alors que l'incidence dans la population générale était 10 fois moins importante[16].

Par ailleurs, d'autres études ont démontré que le taux d'accidents cutanés chez des patients VIH+ traités par des sulfamides pour une pneumopathie à *Pneumocystis carinii*, était beaucoup plus élevé que chez des sujets traités par les mêmes médicaments, aux mêmes doses et pour la même indication après un immunodéficit thérapeutique (transplantation...) [17].

L'infection VIH favorise donc les réactions cutanées médicamenteuses indépendamment de l'immunodéficit qu'elle induit. Ce risque de toxidermie semble être multiplié par 4 à 30 selon les médicaments employés, au cours de l'infection VIH[17].

Initialement démontré chez l'adulte, ce risque est également présent chez l'enfant infecté par le VIH. Sulfamides antibactériens, anticomitiaux, antituberculeux et nevirapine sont les principaux médicaments à risque élevé.

- Les autres infections virales :

Récemment, le rôle des infections virales, principalement du groupe herpes virus (Epstein-Barr virus, Human Herpes virus 6, cytomégalovirus) a pu être confirmé dans le développement d'une toxidermie grave à type de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS[18].

Les réactivations virales au cours de ce syndrome ne semblent pas être contingentes, mais participent directement aux manifestations clinico-biologiques de ce syndrome[18].

b. Effets de la durée du traitement et polymédication:

La plupart des toxidermies surviennent assez précocement après la mise en route d'un traitement pour la première fois.

Les éruptions érythémateuses débutent habituellement en moins de deux semaines (classique érythème du 9ème jour).

Les délais caractéristiques sont plus courts pour l'urticaire et l'angioedème (de quelques minutes à quelques heures).

Le syndrome d'hypersensibilité débute de façon caractéristique plus longtemps après le début du traitement (deux à six semaines).

Une éruption peut parfois apparaître après l'arrêt du médicament, surtout pour des médicaments à demi-vie longue, ce qui reste globalement compatible avec la notion classique que le médicament doit être présent dans l'organisme pour induire la réaction, et qu'après l'arrêt du traitement ce médicament persiste pendant environ cinq fois sa demi-vie d'élimination plasmatique[19].

La polymédication constitue un facteur de risque de toxidermies par mécanisme d'interaction médicamenteuse entre les différentes molécules, ceci peut aboutir à des molécules immunogènes qui peuvent être responsable de toxidermies, de même la polymédication altèrent les processus d'élimination hépatique et rénale des médicaments ce qui contribue à la potentialisation de l'effet du médicament en cause de toxidermie [19].

c. Facteurs génétiques:

La mise en évidence d'un polymorphisme génétique a permis de comprendre les variations individuelles dans la façon de métaboliser et d'éliminer les médicaments. Il existe aujourd'hui de nombreuses situations cliniques où ce polymorphisme explique des différences dans l'efficacité ou les effets secondaires des médicaments[20].

La littérature contemporaine a surtout insisté sur le rôle favorisant d'un phénotype de dégradation lente du médicament (exemple acétylation lente pour les réactions aux sulfamides).

Les progrès de la biologie moléculaire a permis une analyse directe des genes des enzymes concernées par PCR sur l'ADN extrait de cellules du sang. En outre, le décryptage du génome humain a permis de mieux maîtriser l'abord de la diversité génétique[20].

- Arguments cliniques en faveur des facteurs génétiques

Quelques observations familiales ont été rapportées, pour le syndrome de Stevens–Johnson et pour le syndrome d'hypersensibilité.

Il semble en outre établi que l'incidence du syndrome d'hypersensibilité est plus forte chez les sujets à peau noire (africains, antillais, afro-américains) [21].

À l'inverse ces mêmes patients à peau noire ont un risque diminué de réactions aux sulfamides au cours de l'infection VIH[21].

Les observations familiales et la variation du risque avec l'ethnie suggèrent l'intervention de facteurs génétiques dans l'apparition de toxidermies médicamenteuses.

- Rôle du phénotype de dégradation lente du médicament

L'exemple le plus connu est celui des réactions aux sulfamides Les acétyleurs lents des sulfamides auraient une augmentation relative du métabolisme oxydatif de ces sulfamides par le cytochrome P 450 2C9, avec une production accrue d'hydroxylamine et de dérivé nitroso[22].

Ces dérivés, fortement réactifs, sont capables d'induire une toxicité et de se comporter comme des haptènes induisant une réponse immune.

Les malades souffrant de réaction d'hypersensibilité auraient en outre une anomalie de la détoxification de ces métabolites réactifs par un déficit (acquis) en glutathion associé ou non à un dysfonctionnement (génétique ou acquis) de la glutathion transférase[23].

- Autres polymorphismes concernant le métabolisme des médicaments.

Les gènes qui codent pour les protéines porteuses des médicaments, les récepteurs à ces médicaments et la chaîne des enzymes de transduction des signaux à partir de ces récepteurs peuvent modifier l'efficacité des médicaments[24].

- Gènes contrôlant la réponse immune

Il a été établi pour plusieurs médicaments (bêta-lactamines, sulfaméthoxazole, phénobarbital, carbamazépine) que la réponse immunitaire était initiée par une liaison entre médicament et molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [25].

Il semble que cette liaison puisse se faire avec plusieurs molécules (de classe II pour la stimulation de lymphocytes CD4) [25].

Il est donc possible que le génotype du CMH gouverne la possibilité ou l'impossibilité de développer une réponse immunitaire à un médicament.

En revanche, de nombreux gènes, en particulier ceux qui contrôlent la production des cytokines sont capables de moduler l'intensité de cette réponse [26].

Depuis une vingtaine d'années de nombreuses études ont suggéré l'existence d'associations entre réactions cutanées aux médicaments et phénotype du CMH [27,28,29].

Parmi les réactions, ce fut le cas de l'anaphylaxie, la pustulose exanthématique et les syndromes de Stevens–Johnson et de Lyell. Deux équipes différentes ont comparé les gènes du CMH chez des maladies VIH+ ayant souffert d'hypersensibilité à l'Abacavir et chez des malades l'ayant parfaitement toléré (témoins) [30].

Les deux équipes ont objectivé une association très forte avec un antigène de classe I : HLA-B57, retrouvé respectivement dans 46 et 78 % des cas contre 4 et 2 % des témoins [31].

L'une des études montrait que l'association concernait en fait tout un haplotype du CMH (HLA-B57, HLA-DR7, HLA-DQ3), suggérant que le locus gouvernant l'hypersensibilité à l'Abacavir se situait dans une région du chromosome 6 située entre un gène de la fraction C4 du complément et HLA-C [31,32].

Dans cette même région du CMH se situe le gène promoteur du TNF alpha. Ce gène avait été préalablement incriminé dans des réactions à la carbamazépine. L'association ici encore impliquait l'ensemble de la région, le lien étant retrouvé avec l'haplotype TNF2-DR3-DQ2[33,34,35].

Ces publications relancent donc l'intérêt pour les études d'association entre HLA et toxidermies médicamenteuses.

Dans notre échantillon, le principal facteur de risque était l'antécédent d'atopie retrouvé chez 5 enfants, ce qui rejoint les résultats de Castro-Pastrana et al [11]. D'autres facteurs de risqué étaient retrouvés au sein de notre série, notamment le terrain d'épilepsie chez 3 enfants, ce qui rejoint les résultats de Mrini et al [19]. Par contre dans notre série, aucun patient n'a présenté un antécédent d'infections virales, ni d'antécédents personnels ou familiaux de toxidermie.

II. Physiopathologie :

1. Classification :

Les mécanismes des réactions cutanées aux médicaments sont multiples, plusieurs types de classifications sont utilisés pour les toxidermies : selon le médicament, la sémiologie, la physiopathologie.

- Dans la pratique quotidienne le dermatologue utilisera plutôt la classification sémiologique (intérêts diagnostique et thérapeutique) et le pharmacologue la classification par médicament (intérêt de pharmacovigilance) [36].
- Selon la physiopathologie en cause, on distingue deux mécanismes responsables de réactions cutanées aux médicaments : pharmacologiques et immunoallergiques.

2. Physiopathologie des toxidermies:

a. Mécanismes pharmacologiques :

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

α- Toxidermies prévisibles:

Elles sont prévisibles car dues à l'action pharmacologique du médicament. Leur survenue clinique peut être liée à plusieurs phénomènes différents [36]:

- Le surdosage : il correspond à la présence dans le corps d'une quantité anormalement importante du médicament.
- La toxicité cumulative est due à l'exposition prolongée au médicament pris à doses normales (ex: phototoxicité de l'amiodarone).

- La toxicité retardée est un effet toxique, dose dépendant 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 : alopecie des chimiothérapies, sécheresse buccale des antidépresseurs.
- Les effets annexes sont des effets secondaires facultatifs à titre d'exemple:les candidoses buccales secondaires aux antibiotiques.
- L'exacerbation des dermatoses par les médicaments est un effet annexe observé avec porphyries (barbituriques, oestrogènes...), lupus érythémateux (sulfamides, cimétidine, pénicilline). La réaction de Herxheimer observée dans la syphilis.
- Les interactions médicamenteuses: peuvent être à l'origine d'un surdosage ou d'effets annexes.

β – Toxidermies non prévisibles :

- Idiosyncrasie :

C'est la survenue d'effets inattendus (non prévisibles par la pharmacologie du médicament ou les modèles animaux) et dont le mécanisme n'est pas immunologique. Ils seraient dus à des anomalies génétiques dans les voies de métabolisation du médicament (déficit enzymatique en G6PD, troubles du métabolisme des porphyries) [36].

- Intolérance:

C'est la survenue d'effets caractéristiques du surdosage en l'absence de surdosage absolu ou relatif. Il pourrait être lié à un polymorphisme particulier des enzymes intervenant dans la métabolisation du médicament.

- Réactions anaphylactoïdes :

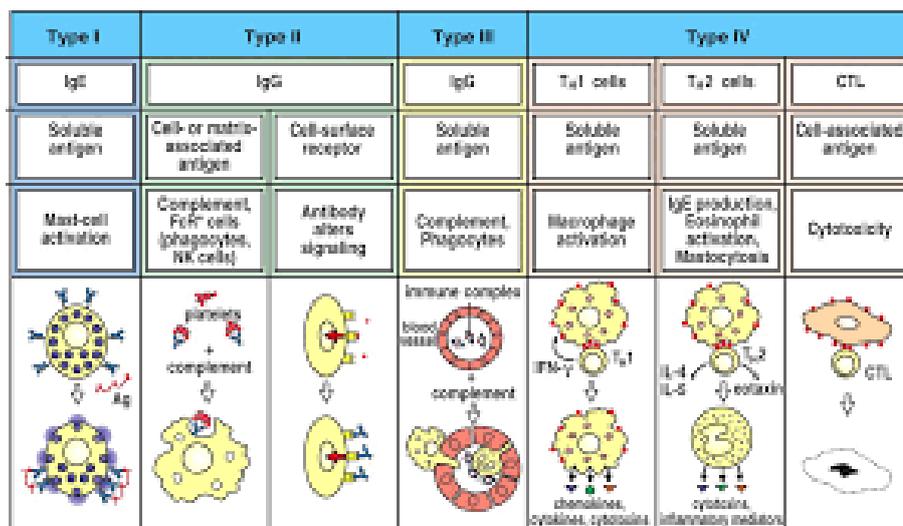
Les réactions anaphylactoïdes miment un mécanisme allergique de type I (anaphylaxie).

Certains médicaments sont histamino-libérateurs par action directe sur les mastocytes en se fixant sur leurs ligands (opiacés, caféine, quinine).

D'autres médicaments sont capables d'activer directement le complément sans fabrication d'anticorps. Les fractions du complément activé (C3a, C5a) entraînent une dégranulation des mastocytes (exp : produits de contraste iodés).

b. Mécanismes Immunologiques :

- On regroupe sous le terme de « réaction immuno-allergique » les toxidermies nécessitant une sensibilisation immunologique spécifique à un médicament ou à une substance ayant un épitope commun avec le médicament (réaction croisée).
- Concernant les mécanismes immunoallergiques, la classification de Gell et Coombs est habituellement utilisée, ils peuvent être relayés par les immunoglobulines E, dus aux complexes immuns circulants ou transmis par les lymphocytes.



- Les toxidermies font intervenir les éléments suivants[36] :

Les lymphocytes B, T; Les cellules présentatrices d'antigènes épidermiques (cellules de Langerhans) et dermiques (dendrocytes) mais aussi les kératinocytes. Nombreuses cytokines (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF α , TGF α et β , GMCSF...) et l'interféron.

- En faveur de l'origine immunoallergique de la toxidermie on admet plusieurs faits: Son caractère inattendu et imprévisible, l'intervention des effecteurs du système immunitaire, la nécessité d'une période de sensibilisation après sa première administration et l'existence d'une récurrence après un premier accident (de survenue plus rapide et avec une posologie moindre).
- Chez certains individus le métabolisme du médicament conduit à la formation d'un métabolite « réactif », première étape de certaines toxidermies. Ces métabolites réactifs peuvent se lier à des protéines ou agir directement pour déclencher une réaction immunitaire médiée par les lymphocytes T. Chez l'enfant l'immaturité hépatique et de certains systèmes enzymatiques pourrait expliquer la survenue de certaines toxidermies de l'enfant.
- Les tests de lymphocytotoxicité ont montré que les métabolites réactifs avaient une toxicité plus importante sur les lymphocytes du patient aux antécédents de toxidermie que sur des lymphocytes témoins
- La connaissance des mécanismes facilite le diagnostic d'une éruption, l'identification du médicament responsable, l'évaluation du risque de réintroduction et l'estimation du pronostic.

III. diagnostic des toxidermies:

1. Les formes bénignes:

➤ Exanthème maculo-papuleux

C'est la toxidermie la plus fréquente chez l'enfant.

- ❖ Médicaments les plus fréquemment en cause: les amino-pénicilline, les sulfamides, les pyrazolés et les anticonvulsivants surtout le Tégrétol.
- ❖ Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : 4- 14 jours. On parle « d'érythème du 9ème jour ».
- ❖ Début : sur le tronc ou les racines des membres, pouvant s'étendre progressivement en quelques jours.
- ❖ Clinique :
 - Aspect polymorphe: macules isolées (morbilliformes) à certains endroits, confluant ailleurs en nappes scarlatiniformes, papules ou plaques œdémateuses avec parfois une disposition arciforme, parfois purpura pétéchial (jambes).
 - Prurit est fréquent, parfois sévère.
 - Fièvre modérée.
 - Absence d'énanthème.
- ❖ Examens complémentaires :
 - Parfois une hyperéosinophilie à l'hémogramme.
 - La biopsie cutanée: montre une image histologique non spécifique: Discret infiltrat lymphocytaire du derme superficiel autour des capillaires et à la

jonction du derme et de l'épiderme. Présence dans l'épiderme de rares kératinocytes nécrotiques[37].

- Pour notre échantillon les tableaux cliniques étaient variables avec comme particularité la rareté de l'atteinte muqueuse et la rareté des perturbations biologiques.

❖ Urticaire médicamenteuse:

Au deuxième rang des toxidermies de l'enfant, l'urticaire aiguë d'origine médicamenteuse ne présente aucune particularité clinique qui aide à la différencier des autres causes d'urticaire.

- Médicaments les plus fréquemment en cause : les pénicillines +++, l'aspirine et les curarisants.
- Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : quelques minutes à quelques heures ou le 7ème jour.
- Clinique :
 - Se caractérise par des papules pouvant confluer en plaques à contour géographique. Ces papules érythémateuses, œdémateuses sont disséminées sur le tégument et ont un aspect ortié.
 - Ces lésions sont mobiles et fugaces accompagnées d'un prurit.
 - Risque de formes graves : angioedème (œdème de Quincke) et choc anaphylactique avec collapsus cardiorespiratoire et bronchospasme pouvant engager le pronostic vital.
 - Des signes généraux, fièvre, arthralgies, troubles digestifs ou neurologiques peuvent accompagner l'urticaire et l'angioedème.
- ❖ Examens complémentaires :
 - Eosinophilie sanguine souvent associée.

- L'examen histologique n'a pas d'intérêt : s'il est pratiqué, il montre un œdème du derme et parfois autour des capillaires un discret infiltrat lymphocytaire et plus tardivement éosinophile[37].

❖ Erythème pigmenté fixe

Il est défini comme étant une éruption récurrente laissant une pigmentation résiduelle. C'est la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse.

- Médicaments les plus fréquemment en cause : les sulfamides+++ (Triméthoprimé-sulfaméthoxazole), les analgésiques notamment le paracétamol et l'aspirine, et les cyclines.
- Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : 2 à 48 heures.
- Début : brutale, par un prurit ou des brûlures localisées.
- Clinique :
 - Quelques plaques (1 à 10) ovalaires de quelques centimètres de diamètre, érythémato-violacées ou brunes, œdémateuses, parfois vésiculeuses ou bulleuses.
 - Les muqueuses (en particulier génitales) peuvent être touchées isolément touchés mais l'atteinte muqueuse est rarement multifocale.
 - Il y a peu ou pas de signe systémique.
 - Les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant des plages pigmentées brunes ou ardoisées.
 - En cas de réintroduction du médicament inducteur, les lésions récidivent au mêmes sites (fixe).
- ❖ Examens complémentaires :
 - L'histologie : Montre à la phase aiguë une vacuolisation des cellules basales, avec parfois une nécrose kératinocytaire ; Une bulle sous-épidermique peut

se produire avec un oedème dermique et infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire et vasodilatation[37].

❖ Photodermatoses:

L'anamnèse (survenue des lésions dans les heures suivant une exposition solaire associée à une prise médicamenteuse) et la localisation des lésions aux niveau des zones découvertes font évoquer facilement l'hypothèse de photosensibilité. On distingue deux variantes de photosensibilisation médicamenteuse :

- Les phototoxicités

Elles dépendent uniquement de la dose du médicament et de l'importance de l'exposition solaire ; il n'y a pas de prédisposition connue.

- Médicaments les plus fréquemment en cause : les tétracyclines+++, les AINS, les phénothiazidines et les sulfamides.
- Délai d'apparition : débute quelques heures après une exposition solaire.
- Clinique : La présentation clinique habituelle est celle d'un « super coup de soleil ». On observe parfois des bulles tendues au niveau des mains ou des jambes ou encore un décollement distal douloureux de la tablette des ongles (onycholyse) [37].

- Les photoallergies

Elles surviennent uniquement chez des sujets prédisposés et préalablement sensibilisés.

- Médicaments les plus fréquemment en cause : sulfamides et diurétiques thiazidiques.
- Délai d'apparition : 5 à 21 jours.
- Clinique : Lésions d'eczéma débutant au niveau des zones découvertes mais pouvant s'étendre aux zones couvertes. Exceptionnellement ces réactions

photoallergiques peuvent persister malgré l'arrêt du médicament inducteur (on parle de photosensibilité persistante) [37].

❖ Pseudo-maladie sérique:

On rapporte sous cette dénomination un tableau associant fièvre, arthralgies, adénopathies et éruption cutanée. A la différence de la maladie sérique faisant suite à l'administration de protéines étrangères, il n'y a pas de consommation du complément et l'atteinte rénale est rare.

- Médicaments les plus fréquemment en cause : céfacoelr +++ (Alfatil®), aminopénicillines et les sulfamides.
- Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : 8 à 12 jours.
- Clinique :
 - L'éruption est un érythème maculo-papuleux morbilliforme du tronc, des plis, s'associant parfois à une atteinte palmoplantaire caractéristique : un érythème de type serpigineux et discrètement purpurique du bord des paumes ou des plantes[37].
 - Une urticaire est parfois associée.
- ❖ Examens complémentaires : Protéinurie de 24 H à la recherche d'une éventuelle atteinte rénale.

2. Les formes graves:

- ❖ Syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)

Ce sont les formes les plus graves des toxidermies médicamenteuses. Elles surviennent plus fréquemment chez les enfants immunodéprimés, particulièrement ceux infectés par le VIH.

Histologiquement et cliniquement, il existe un continuum entre SSJ et syndrome de Lyell qui ne sont actuellement distingués que par la surface d'épiderme nécrosé qui représente un facteur majeur de gravité : < 10 % du revêtement cutané = SSJ, 30 % ou plus: syndrome de Lyell, Entre 10 et 30 % = transition SSJ-Sd de Lyell.

Ces chiffres sont ceux de grandes séries de cas, tout âge confondu car chez l'enfant le pronostic est bien meilleur avec une mortalité de l'ordre de 5 % pour tous les cas où les décollements épidermiques dépassent 10 % de la surface corporelle.

- Médicaments les plus fréquemment en cause : les sulfamides, les anticomitiaux (phénobarbital+++), la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, lamotrigine et parmi les AINS les pyrazolés et les oxicams. La névirapine, qui est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine, est responsable d'un nombre particulièrement important de syndromes de Lyell chez l'enfant atteint du VIH.
- Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : entre 7 et 21 jours.
- Prodromes : fièvre, brûlures oculaires, pharyngite.
- Clinique :
 - L'atteinte cutanée initiale est douloureuse, prédomine au niveau du tronc (thorax++) et à la racine des membres.
 - Il s'agit le plus souvent de macules cutanées prenant parfois un aspect de cocardes atypiques, associées à des lésions érythémateuses ou purpuriques souvent confluentes.
 - Les lésions s'étendent en 2 à 3 jours, parfois en quelques heures. Elles confluent et donnent un aspect en linge mouillé. Des bulles flasques y

sont habituelles, ainsi que des zones de décollement épidermique aux points de pression.

- Le frottement d'une de ces zones met à nu le derme réalisant le signe de
- Nikolsky. L'intégralité de l'épiderme peut être atteint à l'exception du cuir chevelu.
- Il y a presque toujours une atteinte muqueuse sévère : conjonctivite, kératite, ulcérations des muqueuses buccales(stomatite), nasales et génitales (balanite et vulvite).
- Les signes systémiques : La fièvre est constante, l'état général est altéré avec des signes de déshydratation.
- Des atteintes viscérales sont parfois associées :
 - Nécrose de l'épithélium bronchique (polypnée avec hypersecretion bronchique) : pronostic péjoratif ;
 - Atteinte digestive, hépatique ou rénale (par défaillance multiviscérale due au sepsis).

En pratique :

- Au cours du SSJ : bulles et vésicules disséminées restent distinctes et de petite taille, les zones de décollement par confluence sont limitées.
 - Au cours du Lyell : 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 fripé".
- ❖ Examens complémentaires :
- Les examens biologiques montrent une leucopénie, une anémie, une élévation de multiples enzymes, parfois des troubles hydroélectrolytiques résultant des déperditions cutanées.

- La gazométrie montre une hypoxémie et une alcalose respiratoire en cas d'atteinte pulmonaire.

- L'histologie :

- ❖ 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[37].

- ❖ Par ailleurs, l'immunofluorescence directe est négative.

- les particularités de notre échantillon: la fréquence des antécédants neurologique et par conséquent les anticomitiaux étaient les plus retrouvés, alors que les tableaux cliniques restent de gravité variables.

- ❖ Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Elle est caractérisée par l'installation aiguë d'une éruption de plusieurs centaines de pustules non folliculaires, stériles, sur fond érythrodermique et œdémateux, associée à une fièvre élevée.

- Médicaments les plus fréquemment en cause : essentiellement les aminopénicillines et les macrolides plus rarement les anticonvulsivants et le paracétamol.

- Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption :

- Pour des médicaments d'usage fréquent, le délai d'apparition est très bref (<48 h) et correspond vraisemblablement à une réintroduction.

- Dans d'autres cas, le délai est de 7 à 15 j.

- Clinique :
 - Il s'agit de la survenue brutale de très nombreuses pustules de moins de 5 mm de diamètre, non folliculaires, stériles, développées sur des placards érythémateux étendus, oedémateux, prédominant sur le visage et/ou les plis.
 - Un purpura, des cocardes atypiques et des lésions muqueuses peuvent être associés aidant à différencier la pustulose exanthématique aiguë généralisée du psoriasis pustuleux.
 - La coalescence de pustules peut parfois entraîner des décollements épidermiques superficiels.
 - Signes généraux : fièvre et altération de l'état général.
- Examens complémentaires :
 - NFS : hyperleucocytose à PNN.
 - Biopsie cutanée : elle objective des pustules intra épidermiques et/ou souscornées infiltrées de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles avec parfois une nécrose focale des kératinocytes, un œdème du derme papillaire et de façon inconstante une vascularite et/ou un infiltrat périvasculaire comportant des éosinophiles[37].
 - Prélèvement bactériologique de la pustule : stérile.

❖ Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS

Il s'agit d'une toxidermie sévère d'origine immunologique, qui a sa spécificité au sein des exanthèmes d'origine médicamenteuse. Ce syndrome est particulier par son caractère aigu, sa sévérité, ses atteintes viscérales et ses anomalies sanguines.

- Médicaments les plus fréquemment en cause : les anticonvulsivants, les sulfamides et exceptionnellement la minocycline chez l'adolescent.

- Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : 2 à 6 semaines.
- Clinique :
 - Une éruption maculo-papuleuse étendue ou parfois une érythrodermie avec souvent un œdème du visage et du cou.
 - Une polyadénopathie douloureuse, parfois une hépatosplénomégalie.
 - Des signes généraux marqués : fièvre élevée, altération de l'état général.
 - Des atteintes viscérales parfois grave : Hépatite, néphropathie interstitielle par atteinte tubulaire, pneumopathie interstitielle, myocardite
- Examens complémentaires :
 - NFS : Une hyperéosinophilie souvent $>$ à $1500 /\text{mm}^3$, Une hyperlymphocytose avec parfois des atypies cellulaires, Un syndrome mononucléosique.
 - Ionogramme sanguin peut objectiver : Une cytolyse hépatique, insuffisance rénale aigue.
 - L'histologie cutanée : montre un infiltrat lymphocytaire, parfois dense, voire épidermotrope avec des atypies cellulaires pouvant faire évoquer un diagnostic de " pseudo-lymphome "[37].
 - nos malades avait des tableaux cliniques de gravité variable et une seule patiente avait présenté une forme grave mise sous corticothérapie orale.
- Purpura vasculaire médicamenteux

Du fait de sa rareté, l'origine médicamenteuse d'un purpura vasculaire reste un diagnostic d'élimination.

- Médicaments les plus fréquemment en cause : la cimétidine, le furosémide, les pénicillines et les sulfamides.
- Délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption : 7 à 21 jours (moins de 3 jours en cas de réintroduction).
- Clinique :
 - Il s'agit de lésions purpuriques le plus souvent pétéchiales et infiltrées, elles sont palpables, sensibles, avec parfois des éléments urticariens, des ulcérations, des bulles hémorragiques ou des nécroses.
 - Parfois elles sont accompagnées de signes de vascularite : arthralgies, douleurs abdominales, glomérulonéphrite, neuropathies périphériques.
 - Rarement, il existe une atteinte viscérale (digestive, rénale, cardiaque, pulmonaire), qui fait la gravité potentielle de ces vascularites médicamenteuses.
- Examens complémentaires :
 - La biopsie cutanée objective une vascularite leucocytoclasique : dépôts fibrinoïdes dans les capillaires et infiltrat péri-vasculaire par des polynucléaires à noyaux pycnotiques ou lymphocytaire[37].

3. Formes particulières :

➤ Les érythèmes noueux

Ils sont exceptionnellement médicamenteux ; on a pu incriminer le phénylbutazone et certains sulfamides.

➤ Les éruptions papuleuses lichénoides

Il s'agit d'éruptions à type de pityriasis rosé. On accuse essentiellement les antituberculeux, le phénothiazine, la Griséfuline et les cyclines.

➤ Les érythrodermies

Les médicaments en cause sont : les AINS, les sulfamides et carbamazépine.

➤ Toxidermies limitées aux ongles

- Dyschromies dues aux anti-mitotiques,
- Onycholyses dues aux tétracyclines chez l'adolescent.

➤ Atteinte des follicules pilo-sébacés

- L'acné : principalement due à la corticothérapie, aux tétracyclines et à la vitamine B12.
- L'alopécie médicamenteuse: Elle est principalement due aux antimitotiques : en cas de chimiothérapie, l'alopécie est constante mais transitoire. Par ailleurs, il existe des alopecies secondaires aux anticoagulants et aux rétinoïdes ; elles sont rares, imprévisibles et disparaissent à l'arrêt du médicament.
- L'hypertrichose : due aux corticostéroïdes et à l'hydantoïne.

➤ Atteinte des muqueuses

- Hypertrophie gingivale : due à l'hydantoïne et à la cyclosporine.
- Pigmentation : due aux antipaludéens.
- Ulcérations : due aux drogues cytotoxiques.

➤ Toxidermies mimant une dermatose commune

Des éruptions à type d'érythème annulaire ou pityriasiforme ont été décrites. Des eczémas endogènes ont également été rapportés. Les pseudolymphomes suggèrent cliniquement et histologiquement un lymphome cutané. Les médicaments impliqués sont la phénytoïne, la carbamazépine, les IEC et les sulfamides[37].

➤ Déclenchement ou exacerbation d'une dermatose commune

Certaines dermatoses communes peuvent être exacerbées ou induites par un médicament. C'est le cas du psoriasis et des porphyries. Toute atypie clinique ou évolutive doit faire évoquer l'éventualité d'une cause médicamenteuse[37].

Les médicaments incriminés sont : les barbituriques et la vitamine B12.

➤ Maladies auto-immunes induites par les médicaments

Certains médicaments peuvent induire un pemphigus, un lupus érythémateux, une dermatomyosite ou encore une sclérodermie. Ces maladies auto-immunes surviennent après plusieurs mois voire des années de traitement. Après arrêt du médicament en cause, la maladie peut guérir ou alors s'autonomiser.

Les médicaments en cause sont : l'isoniazide et plus rarement les antipaludéens de synthèse et les quinidiques et la D-pénicillamine pour la pemphigus[37].

IV. Les explorations paracliniques:

1. Examens complémentaires:

- Les examens complémentaires sont réalisés en cas de toxidermie sévère :
 - L'histologie cutanée à visée diagnostique ;
 - NFS à la recherche d'une hyperéosinophilie, d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, d'une leucopénie[37] ;
 - Un ionogramme sanguin afin de rechercher des signes de déshydratation et de déterminer la fonction hépatique et rénale ;
 - Une radiographie du thorax.
- Les tests cutanés et le test de provocation oral

2. Exploration dermato-allergologique des toxidermies

a. Les tests cutanés

Cet outil diagnostique est en voie de standardisation afin d'en augmenter la sensibilité et la spécificité et d'améliorer la valeur prédictive positive ou négative du résultat.

Le choix du type de tests cutanés utilisés est dicté par le mécanisme étiopathogénique suspecté à partir du tableau clinique[38]

- Les tests épicutanés : Les patch-tests

- Définition:

Les patch-tests encore appelés tests épicutanés visent à reproduire « un eczéma expérimental » à l'endroit de la peau où l'allergène suspecté est appliqué.

Cette lésion cutanée est le résultat, dans la majorité des cas, d'une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire mais parfois une réaction d'hypersensibilité immédiate peut être à l'origine de ce phénomène.

- Intérêt

Un des problèmes majeurs dans la prise en charge des enfants ayant développé une toxidermie est de déterminer le médicament responsable de l'éruption cutanée.

- Pustulose exanthémique aiguë généralisée
- Exanthème maculopapuleux
- Erythème pigmenté fixe
- Photodermatoses
- Urticaire

Chez ces enfants, la réalisation de tests épicutanés médicamenteux avec le ou les médicament(s) suspecté(s) semble être un moyen d'investigation étiologique, de réalisation aisée et avec moins de risques que d'autres tests cutanés (prick tests et injections intradermiques), mais dont la méthodologie reste à codifier pour établir leur spécificité et leur sensibilité dans l'exploration des toxidermies.

- Optimisation des patch-tests[38]

Il est nécessaire de respecter les précautions suivantes dans la réalisation et la pose des patch-tests de manière à obtenir des résultats satisfaisants :

- Il est conseillé que la pose de ces patchs survienne si possible, 6 semaines à 6 mois après la disparition de la toxidermie.
- Ces tests doivent être fabriqués avec des concentrations suffisantes en médicament de façon à ce que l'obtention de résultats positifs soit possible. Les médicaments à tester sont dilués à 30% dans la vaseline, l'eau ou l'alcool. Cependant, pour certaines molécules à tester comme l'aciclovir, la carbamazépine ou la pseudoéphédrine, cette concentration peut entraîner une récurrence de la toxidermie.

Des dilutions plus faibles seront donc utilisées.

- Chaque dilution est préparée pour un seul patient et ne doit pas être conservée plus de 24H.
- Pour éviter la récurrence de toxidermies sévères comme : DRESS syndrome, SJS, NET, urticaire, angio-oedème, choc anaphylactique (...), les patch-tests devront être préparés en utilisant de faibles concentrations médicamenteuses (0.1 %). Si les tests restent négatifs à cette concentration, celle-ci pourra être augmentée (à 1 % puis à 10%).
- La lecture des tests épicutanés doit se faire au bon moment :

- Pour les réactions d'hypersensibilité immédiate, essentiellement rencontrées avec les antibiotiques (β lactamines, gentamycine, néomycine) et plus récemment avec

le diclofénac, ou chez les enfants ayant développé un urticaire ou un choc anaphylactique, la lecture se fera dans les 20 min après la pose des tests.

- Pour les réactions d'hypersensibilité retardée, la lecture se fera à la 48ème et 96ème heures voire au 7ème jour si les patchs sont négatifs.

- Les patchs sont en général placés sur le dos du patient mais dans certains cas d'antécédents d'érythèmes pigmentés fixes, de NET ou de rashes maculo-papuleux, les patchs paraissent être plus sensibles s'ils sont posés sur la zone où a débuté la toxidermie ou sur celle où l'éruption était la plus importante. [38]

- Particularités des résultats

- Nature de la toxidermie: Les résultats des tests épicutanés dépendent du type clinique de toxidermie, en particulier ils semblent plus sensibles lorsque celle-ci relève initialement d'un mécanisme d'hypersensibilité

cellulaire retardée comme dans les exanthèmes maculo-papuleux, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et les érythrodermies.

En revanche, ces tests paraissent de moindre intérêt pour l'exploration des SSJ, des NET et des urticaires. [38]

➤ Nature du médicament imputable:

Les résultats des patch-tests semblent aussi dépendre de la nature du médicament en cause dans la survenue de la toxidermie. Ces tests épicutanés paraissent utiles pour déterminer l'implication de certaines molécules comme les β lactamines, en particulier l'amoxicilline et les céphalosporines, la carbamazépine, le tétrazépam, la pseudoéphédrine, les corticoïdes, le diltiazem, le cotrimoxazole, le paracétamol et de nombreuses autres molécules.

➤ Existence de faux négatifs et de faux positifs:

Les tests épicutanés peuvent avoir des résultats faussement négatifs pour différentes raisons parmi lesquelles il faut retenir :

- Les tests réalisés avec des médicaments qui ne pénètrent pas dans l'épiderme;
- Une concentration choisie trop faible pour induire une réaction positive ;
- L'excipient choisi pour diluer le médicament peut ne pas faciliter, voire empêcher la pénétration cutanée. Dans cette situation, il paraît nécessaire de refaire les tests avec le médicament dilué dans d'autres excipients ;
- La molécule responsable de la toxidermie peut ne pas être le médicament sous sa forme native mais un de ses métabolites réactifs ;
- Les lectures tardives ne sont pas réalisées à 96 heures, voire à une semaine. Les patch-tests peuvent aussi être à l'origine de résultats faussement positifs lorsque le médicament est testé sous sa forme commercialisée. La

positivité du test peut être liée à la présence d'un excipient ou d'un conservateur particulier contenu dans la spécialité, auquel l'individu a été préalablement sensibilisé. [38]

- Evaluation des patch-tests

Très peu d'études portant sur de grandes séries d'enfants ayant présenté une toxidermie permettent d'évaluer la sensibilité et la spécificité de ces tests. La sensibilité de ces tests est considérée comme moyenne. Romano et al [33] ainsi que Bruynzeel et al [34] ont obtenu des tests épicutanés positifs pour les β lactamines chez 17% à 35% des enfants suspects d'allergie à la pénicilline. Dans d'autres séries comportant des toxidermies avec différentes classes de médicaments, le pourcentage de positivité est de 31.5% et 39.7% .

- Le prick-test et l'intradermoréaction:

Le prick-test et l'intradermo-réaction sont des techniques qui n'ont pas été autant étudiées que le test épicutané. Lorsqu'ils sont associés au test épicutané, ils permettent la détection de cas additionnels, mais on peut observer également des réactions faussement positives. Dans une étude par Barbaud et al , la positivité du test épicutané était de 43 % et l'addition du prick-test et de l'intradermo-réaction a augmenté la sensibilité à 72 % [36].

La valeur des intradermo-réactions pour les déterminants antigéniques majeurs et mineurs de la pénicilline est bien établie dans les cas de réactions urticariennes ou anaphylactiques. Étant donné qu'ils sont plus invasifs, ils sont associés à un risque plus élevé d'anaphylaxie ou de récurrence de la toxidermie initiale.

-Le prick-test [38,39].

On a recours au prick-test lorsque le résultat du test épicutané est négatif. Il est effectué sur la face antérieure de l'avant-bras à l'aide des solutions aqueuses

utilisées pour le test épicutané. Cependant, si la toxidermie était urticarienne, on doit utiliser les dilutions recommandées pour les tests par injection intradermique. Les produits témoins négatifs et positifs sont la solution saline à 0,9 % et l'histamine à une dose de 10 mg/ml. Les lectures sont effectuées à 20 minutes et à 24 heures après le test. Pour un grand nombre de réactions, les résultats sont positifs à la dernière lecture, en particulier dans les cas d'éruptions maculopapuleuses et lorsqu'il s'agit d'un test avec des bêtalactamines.

- L'intradermo-réaction [38]

On envisage l'intradermo-réaction seulement lorsque le prick-test est négatif après 20 minutes. La technique est complexe et potentiellement dangereuse, car elle nécessite de nombreuses dilutions de solutions stériles et une surveillance étroite dans un cadre hospitalier. Les intradermo-réactions sont contre-indiquées dans les cas du syndrome de Stevens-Johnson, de vascularite leucocytoclasique et de nécrolyse épidermique toxique. De l'épinéphrine et du matériel de réanimation doivent être facilement accessibles et une perfusion intraveineuse doit être installée. Les signes vitaux sont surveillés pendant le test et pendant 6 heures après celui-ci. Les médicaments doivent être fraîchement préparés, pas plus de deux heures avant le test, avec une dilution séquentielle de 10⁻⁴, 10⁻³, 10⁻² et 10⁻¹ dans une solution salée à 0,9 %. Le test est effectué en injectant dans le derme superficiel de la face d'extension du bras 0,04 ml de la dilution la plus faible. Le test est positif lorsque l'on note une papule œdémateuse de plus de 10 mm après 30 minutes. Si le test est négatif, on passe aux concentrations supérieures d'un volume similaire à des intervalles de 30 minutes jusqu'à ce que l'on observe une réponse positive ou une absence de réponse au médicament dilué. Dans tous les cas, des lectures tardives sont effectuées 6 et 24 heures après le test.

b. Les tests de provocation orale:

La place du test de provocation oral (TPO) doit être discutée soigneusement. Il est contre-indiqué dans les syndromes de Stevens–Johnson ou de Lyell, le DRESS et les vascularites. Lorsqu'une urticaire par intolérance médicamenteuse est suspectée, le TPO est réalisé avec une stricte surveillance hospitalière. Dans les autres toxidermies, l'attitude est différente si le médicament a une faible ou une forte imputabilité :

- Lorsqu'un médicament a une faible imputabilité et si les tests sont négatifs, une réadministration du médicament progressive sous surveillance peut être faite.
- Lorsque le médicament a une imputabilité vraisemblable avec des tests négatifs et en l'absence de signes viscéraux associés à la toxidermie initiale, deux attitudes peuvent être discutées avec le patient : Soit réaliser un TPO, soit contre-indiquer définitivement le médicament mais en associant cet interdit à l'administration sous surveillance d'une molécule de remplacement.

c. Les tests biologiques:

Pour l'instant, le diagnostic de toxidermie médicamenteuse est avant tout clinique, puisque la plupart des tests biologiques disponibles, peu nombreux et non validés, connaissent de nombreux faux positifs et faux négatifs.

La détection d'IgE spécifique:

Elle ne suffit pas à elle seule à porter le diagnostic de toxidermie médicamenteuse. Mais elle permet, dans un contexte clinique évocateur, de préciser que le mécanisme de la réaction est dépendant des IgE (surtout si des tests au médicament sont également positifs) et permet, parfois, d'explorer les réactivités

croisées entre plusieurs médicaments par inhibition quantitative. En revanche, l'absence d'IgE spécifiques circulantes ne permet pas d'éliminer le diagnostic. Par ailleurs, ces types de dosages ne sont disponibles en pratique clinique que pour certains médicaments (pénicillines, insuline, protamine, toxine tétanique).

Les tests d'histaminolibération:

Ils sont effectués sur sang total en présence du médicament; Ils sont bien corrélés aux tests cutanés et aux IgE spécifiques pour l'allergie aux curares, mais ne sont pas assez sensibles pour les autres médicaments[40].

Les tests de dégranulation des polynucléaires basophiles:

Compte tenu du faible nombre de basophiles circulants, ces tests ne sont pas fiables. Ils ont été remplacés par l'étude de l'expression à leur surface de marqueurs d'activation, parmi lesquels le CD63[40].

Les tests de libération de leucotriènes:

Ils sont proposés à la fois dans l'allergie dépendante des IgE et dans les fausses allergies par libération de ces médiateurs (comme avec l'aspirine, par exemple). Ils ne permettent pas encore un diagnostic suffisamment fiable[41].

Autres:

Pour les réactions de type II et III, un test de Coombs, un test d'hémolyse in vitro, peuvent être envisagés ainsi qu'un dosage du complément et la recherche de complexes immuns circulants.

Devant une réaction clinique aiguë, les dosages sanguins d'histamine ou de tryptase et les dosages urinaires de méthylhistamine précisent le rôle des polynucléaires basophiles et des mastocytes, quelle que soit la cause de la dégranulation.

La recherche d'une hyper-éosinophilie et d'une cytolyse hépatique devant un érythème maculo-papuleux sévère fébrile permet d'évoquer le diagnostic de DRESS.

Enfin, l'étude des lymphocytes T (prolifération+++ , activation, clones) reste encore du domaine de la recherche.

Pour Castro-Pastrana et al [9] le diagnostic positif des toxidermies est avant tout clinique, les examens complémentaires ne sont indiqués que dans les formes sévères. La biopsie cutanée est intéressante dans les formes atypiques et graves de toxidermies. Les tests cutanés relèvent encore du domaine de la recherche clinique et sont rarement réalisables et potentiellement dangereux, ils n'ont d'intérêt que dans des situations bien définies : eczéma généralisé, exanthème maculo-papuleux, pustulose exanthématique aiguë généralisée ou érythème pigmenté fixe. La sensibilité de ces tests dépend aussi du médicament en cause. Le Test de provocation oral est réservé aux enfants rapportant des réactions peu graves, il est contre-indiqué dans les pseudo-maladies sériques et les toxidermies potentiellement sévères.

Dans notre série, les tests cutanés n'ont pas été réalisés chez nos patients.

V. La pharmacovigilance

1. Définition :

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 ?

En priorité et de façon obligatoire, les effets « graves » et aussi les effets « inattendus » Tout effet indésirable « grave » (létal, 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) [42].

3. Qui doit déclarer ?

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[43].

4. A qui déclarer ?

Au centre régional de pharmacovigilance.

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 [44].

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. Seul un suivi après la commercialisation permet de bien préciser les effets indésirables et donc le rapport bénéfice/risque du médicament [44].

6. Intérêt de la pharmacovigilance ?

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.

7. Au Maroc ?

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.

Le système de pharmacovigilance souffre 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[44].

- Pour notre étude:la pharmacovigilance a été réalisé chez tous les patients de façon systématique chaque fois qu'on suspecte une toxidermies;

Imputabilité des médicaments :

Pour les 16 dossiers étudiés deux cas avait plus d'un médicaments suspect d'être en cause et

pour les 14 cas restants y avait pas de notion de prise de médicaments multiples.

- L'imputabilité était : Plausible dans 87 % des cas et vraisemblable dans 13 % des cas

VI. Traitement

1. Mesures générales:

a. L'arrêt du médicament suspect:

Une première approche est d'interrompre tous les médicaments pouvant être responsables du déclenchement de la toxidermie ; un retard d'interruption entraîne une gravité accrue de cette dernière. Cette approche n'est cependant concevable que si les médicaments n'ont pas une utilité immédiate et qu'ils peuvent être remplacés, ou si la réaction cutanée est grave et impose l'arrêt rapide des médicaments suspects [45,46,47].

b. L'hospitalisation

- En dermatologie pédiatrique

Elle doit être décidée devant les signes suivants :

Cutanés :

- Erythème confluant ou purpura, œdème facial, douleur cutanée, nécrose cutanée, bulles ou décollement épidermique, signe de Nikolsky positif, érosions muqueuses, urticaire et/ou œdème de la langue.

Généraux : Fièvre élevée, adénopathies, arthralgies ou arthrites, dyspnée expiratoire, hypotension.

Biologiques : Eosinophilie supérieure à 1 000/mm³, lymphocytose avec lymphocytes atypiques, anomalies biologiques hépatiques.

- En unité de soins intensifs:

Le recours à des structures spécialisées de réanimation est réservé :

- Aux grands décollements bulleux des syndromes de Lyell ou de Stevens Johnson.

- Au choc anaphylactique

c. La déclaration:

Une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance doit être faite de façon systématique devant toute suspicion de toxidermie.

2. Moyens:

a. Traitement local

Il est surtout représenté par les Dermocorticoïdes, les Antiseptiques et les Emollients.

- ✓ Les dermorticoides

Propriétés :

- Activité anti-inflammatoire qui est due à la liaison aux récepteurs cellulaires. C'est l'effet thérapeutique le plus recherché.
- Action immunosuppressive résultant de leur action anti-inflammatoire mais aussi d'une diminution du nombre des cellules de Langerhans et de leur capacité de présentation des antigènes.
- Effet antiprolifératif qui est dû à une action non spécifique sur le cycle cellulaire.

Contre-indications :

- Dermatoses infectieuses virales, bactériennes, fongiques et parasitaires.

Effets indésirables:

Ils sont le plus souvent réversibles. Leur prévention repose sur une bonne information du malade, un diagnostic précis et la surveillance du traitement. L'enfant est plus exposé au risqué (les dermocorticoïdes très forte à éviter) ; une information des parents et une surveillance médicale sont recommandées.

✓ Les antiseptiques:

L'emploi d'antiseptiques dans les toxidermies améliore l'évolution et réduit le temps de cicatrisation (ex: chlorhexidine).

✓ Les bains et émoullients:

- Sont utiles pour décaper les lésions et soulager le prurit.
- Ils peuvent être associés à tous les autres traitements.

✓ Les antibiotiques:

- Ne sont administrés qu'en cas d'infection bactérienne.
- Ils ne sont pas utilisés à titre préventif.

b. Traitement systémique:

✓ Les antihistaminiques:

- Les Antihistaminiques de première génération :

Ils sont liposolubles et traversent la barrière hémato-encéphalique. Ils agissent par antagonisme compétitif au niveau des récepteurs, entraînant un effet sédatif. Ils sont contre-indiqués en cas de Glaucome et à éviter chez l'enfant vu le risque de somnolence sauf en cas de prurit insomniant (Dexchlorphéniramine ; Hydroxyzine; Méquitazine).

- Les Antihistaminiques de 2ème génération :

Ils ne présentent pas d'effets centraux en raison de leur hydrophilie et de leur fixation réduite au niveau des récepteurs cérébraux , de ce fait ils sont préconisés chez les enfants.

(Cetirizine; Loratadine; Fexofenadine; Desloratadine)

✓ Les inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire:

- Le Cromoglycate disodique : Nalcron®; Le kétotifène : Zaditen® : son efficacité dans l'urticaire n'a pas été établie.

✓ Les corticoïdes oraux:

Une dose de 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone est parfois utilisée. Mais aucune preuve de leur intérêt et/ou de leur efficacité n'a été apportée en dehors du DRESS syndrome grave.

✓ Les techniques de désensibilisation:

Elles ont été proposées pour la pénicilline et les sulfamides, en particulier chez les enfants atteints du SIDA, les molécules de chimiothérapies, les anticoagulants, biothérapies...

Les protocoles utilisent des doses très faibles rapidement croissantes pour aboutir à des doses thérapeutiques en quelques heures. Le risque d'accidents urticariens ou anaphylactiques impose leur pratique en milieu hospitalier.

✓ Les immunoglobulines intraveineuses:

Il a été récemment démontré que l'administration d'immunoglobulines intraveineuses à hautes doses (1 g/kg/jour pendant 2 à 3 jours) constitue un traitement efficace des formes graves de toxidermies (lyell et SSJ). On suppose que ce traitement agirait en inhibant l'apoptose massive des kératinocytes [49].

✓ Autres :

D'autres médicaments ont été proposés en cas de toxidermies graves pour la population pédiatrique sur base de rapports isolés ou de petites séries de patients. Leur utilisation ne peut pas être recommandée actuellement sans études contrôlées plus approfondies.

Il s'agit de :

- La Cyclosporine : effet inhibiteur sur les lymphocytes T, [50]
- La N-acétylcystéine : inhibition de la production de TNF- α et augmentation de la clairance des médicaments. [51]

- La Pentoxifylline : inhibiteur de la production de TNF- α et de l'activation lymphocytaire T.
- Cyclophosphamides : inhibition de la cytotoxicité à médiation cellulaire,
- Anticorps monoclonaux chimériques anti- TNF- α (infliximab). [52]

c. Traitement chirurgical:

Il est utilisé de manière occasionnelle pour le débridement ou le nettoyage de lésions cutanées nécrotiques.

d. Traitement préventif:

Le médecin doit prévenir l'enfant et les parents de la possibilité d'apparition d'une eruption suite à la prise d'un médicament. Il doit faire mention de la gravité de l'accident et des risques majeurs liés à une réintroduction du médicament, en particulier lors d'un accident allergique ou en présence de signes de gravité. Le médecin doit aussi mentionner tous les médicaments à éviter qui appartiennent à la même classe thérapeutique ou qui ont une sensibilité croisée. Le médecin pourra, éventuellement, faire appel au centre régional de pharmacovigilance qui possède de telles listes.

En cas d'accident grave ou de mécanisme allergique présenté par le malade, une carte ou un certificat devrait être délivré comportant la nature de l'accident et le médicament responsable[53].

3. Indications:

Les indications thérapeutiques dépendent de la forme clinique de la toxidermie

✓ L'exanthème maculo-papuleux:

La reconnaissance et l'arrêt du médicament incriminé constituent la base du traitement. En cas de prurit intense, on a recours aux : Emollients, dermocorticoïdes .

✓ L'urticaire et l'œdème de Quincke

L'urticaire :

- Les Antihistaminiques : Ils constituent le pilier de la thérapie de l'urticaire ; surtout les antihistaminiques à longue durée d'action : Loratidine et Cetizine. La Prise nocturne est recommandée afin d'éviter la sédation à l'école. Si l'urticaire n'est pas suffisamment réprimée après 1 à 2 jours de traitement ; une augmentation progressive des doses voire l'association d'un deuxième antihistaminique d'une autre classe chimique est recommandée[49].
- Le Kétotifène (Zaditen®) : son efficacité dans l'urticaire n'a pas été établie.
- Les traitements locaux : n'ont pas d'utilité. Ils peuvent transitoirement apaiser
- le prurit (exemple : bains d'amidon).
- Les dermocorticoïdes : sont inutiles.
- Les corticoïdes systémiques : n'ont pas de place dans l'urticaire banale.

L'œdème de Quincke :

Il s'agit d'urgence qui nécessite une hospitalisation en réanimation :

- L'oxygénothérapie :
- L'Adrénaline : En aérosol ou en sous cutané : 0,25– 1 mg Ou en IV lente : dans les formes graves.

- Les corticoïdes : Celestène® (4–8 mg), Solumédrol® (20–40 mg) : IM ou IV selon la gravité.
- Les Antihistaminiques : Prolamine® en IM ou IV.

✓ La pseudo-maladie sérique:

Le traitement est essentiellement symptomatique : Le prurit peut être traité par les antihistaminiques oraux et / ou les DC, les AINS peuvent soulager les arthralgies, parfois on a recours à une corticothérapie générale de courte durée s'il existe une atteinte rénale associée.

✓ L'érythème pigmenté fixe:

La majorité des EPF sont asymptomatiques et ne posent pas de sérieux problèmes chez l'enfant, dans les autres cas les antihistaminiques oraux ou les DC peuvent être utiles[49].

✓ La photosensibilité:

Le traitement consiste en : Une protection solaire, un traitement symptomatique par les antihistaminiques oraux ou les DC en cas de prurit ou d'inconfort. Une corticothérapie générale est réservée aux formes graves[49].

✓ Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse:

- Une éviction rapide du médicament responsable améliore le pronostic vital.
- Place de la corticothérapie orale ou intraveineuse à haute dose : Une amélioration notable de la symptomatologie clinique a été notée. Les effets bénéfiques porteraient aussi bien sur les manifestations cutanées du syndrome que sur l'atteinte des organes internes. Toutefois, il n'existe pas actuellement d'étude clinique contrôlée apportant la preuve que les glucocorticoïdes systémiques raccourcissent la durée du DRESS, en diminuent la morbidité et augmentent la survie. Il semble que l'usage des

glucocorticoïdes systémiques à hautes doses, mais pendant de brèves périodes, semble souhaitable en cas de DRESS cutané et/ou interne sévère.

- Les dermocorticoïdes topiques puissants: Ils ont certainement leur place dans le traitement notamment en cas d'atteinte cutanée prédominante du DRESS.

- La N-acétylcystéine :

Utilisée à haute dose par voie intraveineuse, elle a été proposée pour son action inhibitrice sur la production de cytokines inflammatoires et l'expression d'ICAM-1 par les kératinocytes. Ses effets bénéfiques dans le DRESS doivent cependant être confirmés avant de recommander son utilisation[49].

- ✓ La pustulose exanthématique aiguë généralisée

La corticothérapie topique ou générale peut atténuer les signes inflammatoires locaux et généraux. Cependant, il n'existe pas de consensus ; et les effets secondaires des glucocorticoïdes (surtout par voie générale) doivent être mis en balance avec le bénéfice éventuel car la PEAG guérit spontanément assez vite.

- ✓ Le syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson

Il n'existe pas de traitement spécifique et standardisé du syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson, cependant certaines mesures s'imposent :

- Arrêt du ou des médicaments suspects.
- Hospitalisation urgente et transfère dans une unité de soins intensifs ou dans un centre spécialisé dans la prise en charge des grands brûlés.
- Mesures générales :
- Apport massif d'eau, d'électrolytes et de macromolécules (albumine) par voie veineuse périphérique.

- Apports nutritionnels hypercalorique et hyperprotidique : indispensable pour compenser les pertes protéiques et favoriser la cicatrisation.
- Prévention des infections : repose sur des soins locaux avec une antibiothérapie adaptée.
- Réchauffement : élévation de la température extérieure 30 – 32°C avec des bains chauds.
- Les glucocorticoïdes systémiques : leur utilisation est controversée : Certaines études leur attribuent un effet bénéfique en freinant la progression de la nécrose épidermique et donc une amélioration de la survie. Par contre ; quand plus de 20% de la surface corporelle est atteinte par le décollement cutané, les glucocorticoïdes semblent en tout cas strictement contreindiqués, car le risque de septicémie s'accroît considérablement.
- Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) :
Elles sont utilisées à fortes doses (1 g/kg/jour pendant 2 à 3 jours). Les résultats cliniques, initialement prometteurs, ont cependant été remis récemment en question.
- Le thalidomide, le cyclophosphamide, la ciclosporine A ou la plasmaphérèse : N'ont pas fait preuve d'efficacité sur de grandes séries de patients.

4. Conseils aux patients

- Une automédication est interdite.
- Avoir le double du dossier médical récapitulatif sur lequel figure : le type de la toxidermie, les investigations faites, la liste des classes des médicaments interdits.
- Faire noter cette information sur le carnet de santé.
- Porter toujours avec soi, une carte d'allergie médicamenteuse.
- Avoir la liste des médicaments interdits, le nom des médicaments étant noté avec la dénomination commune internationale.
- Avoir une liste des médicaments autorisés et qui pourront remplacer les médicaments interdits.
- Penser à signaler pour son hypersensibilité pour tout nouveau médecin ou dentiste.

Pour ROUJEAU J.C [22] l'administration de tout médicament non indispensable doit être interrompue. La poursuite de l'administration comporte en effet un risque d'extension des lésions voire d'apparition de lésions graves. Dans notre série le ou les médicaments en cause ont été arrêtés chez tous les patients dès l'admission quel que soit le lieu de prise en charge.

Pour M. RYBOJAD et al [13] et Demoly P et al [15] Les antihistaminiques, les émoullients et les dermocorticoïdes peuvent être indiqués en cas de prurit intense. La corticothérapie générale est réservée à des situations très particulières : érythrodermies, surtout lorsqu'elles s'intègrent dans le tableau dit d'hypersensibilité avec polyadénopathie, splénomégalie, lymphocytose atypique et hyperéosinophilie. Les malades atteints de toxidermies graves engageant le pronostic vital (syndrome de

Lyell, d'hypersensibilité, érythrodermie...) doivent être hospitalisés en milieu spécialisé.

Dans notre échantillon de 16 patients, tous les patients ont bénéficié de soins locaux.

- Les dermocorticoïdes ont été mis en route chez 6 patients.
- 7 patients ont bénéficié d'un traitement systémique, se basant essentiellement sur les antihistaminiques et les corticoïdes oraux.
- Les antihistaminiques ont été mis en route chez 5 patients, 1 patient seulement a bénéficié de corticoïdes oraux (0.5mg/kg avec digression sur 3 mois) suite à un tableau grave de DRESS syndrome et un patient a été mis sous antibiothérapie par voie générale suite à des signes cutanées de surinfection.

5. Evolution et pronostic:

Plus de 90 % des toxidermies chez l'enfant sont bénignes [2] : éruptions érythémateuses, urticaires, photosensibilités, l'érythème pigmenté fixe...

Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital : anaphylaxie, vascularites, syndrome d'hypersensibilité et surtout le syndrome de Stevens–Johnson et le syndrome de Lyell sont rares [2].

✓ L'exanthème maculo–papuleux

Son évolution est le plus souvent favorable en une semaine laissant parfois place à une fine desquamation. Du fait d'une éventuelle évolution vers le syndrome d'hypersensibilité ; il faudrait systématiquement surveiller l'apparition de l'un des signes suivants : lésions muqueuses, œdème du visage, altération de l'état général et adénopathies.

✓ L'urticaire

Sa localisation au niveau des voies aériennes supérieures peut engager le pronostic vital. L'autre complication potentiellement létale est la survenue d'un choc anaphylactique.

✓ Érythème pigmenté fixe

L'évolution est favorable en quelques jours avec possibilité de cicatrice pigmentée séquellaire. En cas de réintroduction du médicament inducteur, les lésions récidivent sur le même site (fixe).

✓ Syndrome de Stevens–Johnson et syndrome de Lyell

Le décès survient dans environ 30 % des cas pour le syndrome de Lyell et dans 5% des cas pour le syndrome de Stevens– Johnson, le plus souvent du fait d'une détresse respiratoire aiguë, d'une défaillance polyviscérale ou d'un sepsis.

L'arrêt précoce du médicament responsable est associé à un meilleur pronostic. Dans les cas favorables, la cicatrisation cutanée est obtenue en 1 à 3 semaines (plus pour les lésions muqueuses). Des séquelles à type de cicatrices pigmentaires, de dystrophies unguéales, de synéchies muqueuses (notamment vaginales), ainsi que des séquelles oculaires parfois sévères peuvent être observées[49].

✓ Pustulose exanthématique aiguë généralisée

L'évolution est favorable en 10 j; les pustules disparaissent laissant place à une fine desquamation.

✓ Le 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 d'un à plusieurs mois. Il faut cependant redouter une hépatite cytolitique, une néphropathie interstitielle, une pneumopathie interstitielle ou une myocardite à éosinophile qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant.

L'évolution des toxidermies chez l'enfant est favorable dans plus 90% des cas. Mais certaines toxidermies quoique bénignes peuvent avoir une évolution vers des formes plus graves. Pour les formes graves, l'évolution peut être favorable, mais le décès et des séquelles à long termes sont à craindre[49,55].

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 14 patients, des séquelles étaient survenues chez 2 patients et aucun patient n'est décédé.

CONCLUSION

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

Les toxidermies chez l'enfant sont moins fréquentes que chez l'adulte.

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

L'étiopathogénie des toxidermies reste encore mal élucidée, mais on admet actuellement qu'il existe une prédisposition génétique liée surtout au type HLA-B57 et que l'infection par le VIH constitue un facteur de risque majeur dans la survenue de ces dermatoses.

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.

Leur présentation clinique est extrêmement polymorphe et peuvent, en dehors de tableaux spécifiques, simuler de nombreuses dermatoses.

L'utilisation des tests cutanés (patch-tests, prick-tests et intradermoréactions) dans l'exploration de toxidermies est encore en cours d'évaluation et reste controversée; les principaux problèmes étant, plus que le risque, la sensibilité et la spécificité de ces tests. Le test de provocation est éthiquement illicite compte tenu du risque qu'il fait courir au patient.

Le traitement consiste avant tout en l'interruption du médicament suspect qui demeure une règle de " bon sens" et qui doit être pondérée en fonction de son importance thérapeutique. Les traitements locaux sont utilisés à visée symptomatique (les antiseptiques et les dermocorticoïdes) et les traitements systémiques (La corticothérapie générale) ne se discutent que dans les formes graves.

La majorité des toxidermies sont bénignes et évoluent d'une manière favorable, les formes de mauvais pronostic qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital étant plus rares.

RESUME

Résumé

Introduction :

Les toxidermies représentent l'ensemble des réactions cutanées consécutives à l'administration systémique d'un médicament, elles surviennent chez 1 à 3 % des utilisateurs et se caractérisent par un grand polymorphisme clinique.

Le but de ce travail était d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs des toxidermies chez les enfants en milieu hospitalier.

Patients et méthode :

Une étude transversale rétrospective a été réalisée dans le service de dermatologie du CHU de FES de 2012 à 2018. Ont été inclus dans cette étude tous les cas hospitalisés de toxidermies survenus au cours de la période d'étude chez les enfants âgés de moins de 16 ans. Le diagnostic de toxidermie était clinique et histologique. L'imputabilité médicamenteuse était basée sur les critères du Groupe Français de Pharmacovigilance.

Résultats :

16 cas de toxidermies ont été diagnostiqués et hospitalisés dans le Service de Dermatologie-Vénérologie.

L'âge moyen des patients était de 10,27 ans (Extrêmes: 2 mois – 16 ans) et le sex ratio de 0,3H/F. Les médicaments responsables étaient: Beta lactamines 37,5% (6 cas), anti épileptiques 37,5% (6 cas), anti paludéens de synthèse 12,5% (2 cas), AINS 6,25% (1 cas) et le vaccin ROR 6,25% (1 cas).

Les principales formes cliniques étaient : exanthème maculo-papuleux 31,25% (n=5) ; la pustulose exanthématique aiguë généralisé 18,78% (3 cas) ; DRESS syndrome 18,78% (n=3) ; syndrome de Stevens-Johnson 12,50% (n=2) ; 1 cas de nécrolyse épidermique toxique a été observé ; un cas d'érythème pigmenté fixe et un

cas d'exanthème post vaccinale. Le délai entre la prise médicamenteuses et la survenue des signes cliniques varient entre 2 et 21 jours en fonction des formes cliniques.

La pharmacovigilance a été faite chez tous les malades et la biopsie cutanée a été faite chez 14 malades dont les résultats étaient en faveur de toxidermie.

L'atteinte viscérale était présente chez 3 malades à types d'atteinte hépatique et rénale chez des malades présentant des formes graves de toxidermie. Le traitement était symptomatique chez tous les malades avec une bonne évolution et aucun cas de décès n'a été rapporté.

Discussion :

Ce travail nous a permis de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et étiologiques des toxidermies chez des enfants en milieu hospitalier. Du fait de son caractère rétrospectif, nous avons observé dans les dossiers de nombreuses données manquantes. Il est probable que certains cas de toxidermie notamment les toxidermies bénignes ont pu être pris en charge dans les cliniques privées ou d'autres établissements sanitaires publics. Notre étude apporte une contribution à l'étude des réactions cutanées d'origine médicamenteuse chez les enfants au Maroc. Nos résultats vont dans le sens des travaux antérieurs.

Conclusion :

Les réactions cutanées d'origine médicamenteuse sont rares chez les enfants mais parfois grave imposant la bonne connaissance de ces entités par les praticiens notamment les pédiatres et les dermatologues.

Summary

Introduction

The toxidermias represent all the skin reactions consecutive to the systemic administration of a drug, they occur in 1 to 3% of patients users and are characterized by a large clinical polymorphism.

The aim of this work was to study the epidemiological, clinical and evolutionary aspects of toxidermias in children in hospitals.

Patients and method:

A retrospective cross-sectional study was conducted in the dermatology department of the FES CHU from 2012 to 2018. All hospitalized cases of toxidermias were included in this study.

occurring during the study period in children under 16 years of age. The diagnosis of toxidermy was clinical and histological. Drug accountability was based on the criteria of the French Pharmacovigilance Group.

Results:

16 cases of toxidermias were diagnosed and hospitalized in the Department of Dermatology-Venereology.

The average age of patients was 10.27 years (Extremes: 2 months – 16 years) and the sex ratio 0.3H / F. The drugs responsible were: Beta lactamins 37.5% (6 cases), anti-epileptics 37.5% (6 cases), synthetic anti-malarials 12.5% (2 cases), NSAIDs 6.25% (1 case) and the 6.25% MMR vaccine (1 case).

The main clinical forms were: maculopapular exanthema 31.25% (n = 5); generalized acute exanthematous pustulosis 18.78% (3 cases); DRESS syndrome 18.78% (n = 3); Stevens-Johnson syndrome 12.50% (n = 2); 1 case of toxic epidermal necrolysis was observed; one case of fixed pigmented erythema and one case of

post-vaccination exanthema. The delay between taking medication and the occurrence of clinical signs vary between 2 and 21 days depending on the clinical forms.

Pharmacovigilance was done in all patients and cutaneous biopsy was performed in 14 patients whose results were in favor of toxidermy.

The visceral involvement was present in 3 patients with types of liver and kidney damage in patients with severe forms of toxidermy.

The treatment was symptomatic in all the patients with a good evolution and no case of death was reported.

Discussion

This work allowed us to describe the epidemiological, clinical and etiological aspects of the toxidermies in children in hospitals. Due to its retrospective nature, we observed many missing data in the files. It is likely that some cases of toxidermy including benign toxidermias have been managed in private clinics or other public health facilities. Our study contributes to the study of cutaneous reactions of drug origin in children in Morocco. Our results are in line with previous work.

Conclusion:

Cutaneous reactions of drug origin are rare in children but sometimes severe requiring the knowledge of these entities by practitioners including pediatricians and dermatologists.

ملخص

مقدمة:

تمثل الأكسدة الجلدية جميع ردود الفعل الجلدية على التوالي الإدارة النظامية للدواء ، تحدث في 1 إلى 3 ٪ من المرضى المستخدمين وتتميز تعدد الأشكال السريرية الكبيرة. كان الهدف من هذا العمل هو دراسة الجوانب الوبائية والسريرية والتطورية للأكسدة في الأطفال في المستشفيات.

المرضى والطريقة:

وقد أجريت دراسة مستعرضة بأثر رجعي في قسم الأمراض الجلدية في من 2012 إلى 2018. وأدرجت جميع الحالات التي أدخلت المستشفى إلى المستشفى في هذه الدراسة. يحدث خلال فترة الدراسة في الأطفال دون سن 16 سنة. كان تشخيص تسمم العظام السريرية والنسجية. استندت مسألة الدواء إلى معايير المجموعة الفرنسية للتبقيط.

النتائج:

تم تشخيص 16 حالة من حالات تسمم الجلد وأدخلت المستشفى في قسم الأمراض الجلدية والتناسلية. كان متوسط عمر المرضى 10.27 سنة (الحالات القصوى: 2 أشهر - 16 سنة) ونسبة الجنس 0.3 F / H كانت الأدوية المسؤولة: بيتا لكتامينات 37.5 ٪ (6 حالات) ، ومضادات الصرع 37.5 ٪ (6 حالات) ، ومضادات الملاريا الاصطناعية 12.5 ٪ (حالتان) ، ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية 6.25 ٪ (حالة واحدة) و لفاق 6.25 ٪ (1 حالة). وكانت الأشكال السريرية الرئيسية: طفح الحطاطية 31.25 ٪ (ن = 5) ؛ العمى الحاد الناجم عن العمى الحاد 18.78 ٪ (3 حالات) ؛ متلازمة 18.78 ٪ (ن = 3) ؛ متلازمة ستيفنز جونسون 12.50 ٪ (ن = 2) ؛ لوحظ وجود حالة واحدة من نخر البشرة السمي ؛ حالة واحدة من الحمامي المصطبغة الثابتة وحالة واحدة من طفح ما بعد التطعيم. يتراوح التأخير بين تناول الدواء وحدوث علامات سريرية بين يومين و 21 يومًا حسب الأشكال السريرية. تم إجراء التبقيط الدوائي في جميع المرضى وتم إجراء الخزعة الجلدية على 14 مريضًا كانت نتائجهم في صالح التسمم. كانت المشاركة الحشوية موجودة في 3 مرضى لديهم أنواع من تلف الكلى والكلى في المرضى الذين يعانون من أشكال حادة من الأكسدة.

كان العلاج من الأعراض في جميع المرضى الذين يعانون من تطور جيد ولم يتم الإبلاغ عن أي حالة وفاة.

المناقشة:

سمح لنا هذا العمل بوصف الجوانب الوبائية والسريرية والمسببة للأمراض السمية لدى الأطفال في المستشفيات. نظرًا لطبيعتها بأثر رجعي ، لاحظنا العديد من البيانات المفقودة في الملفات. من المحتمل أن بعض حالات التسمم بما في ذلك الأكسدة الحميدة قد تمت إدارتها في العيادات الخاصة أو غيرها من مرافق الصحة العامة. تسهم دراستنا في دراسة ردود الفعل الجلدية لأصل الدواء لدى الأطفال في المغرب. نتأجنا تنفق مع العمل السابق.

الخلاصة:

ردود الفعل الجلدية نادرة في الأطفال ولكنها في بعض الأحيان شديدة تتطلب معرفة هذه الكيانات من قبل الممارسين بما في ذلك أطباء الأطفال وأطباء الأمراض الجلدية

Annexe 1 : fiche d'exploitation

Dossier médical : Toxidermies médicamenteuses de l'enfant

1- Identité :

- Nom et prénom : – Date de naissance (âge) :
- Sexe : M F
- Ville de résidence :
- Adresse : – Téléphone :
- Date de consultation : .../.../...
- Référé : Non Oui / centre de santé pédiatre autres

2-Motif de consultation : **3- Délai de consultation/éruption :**

4- Interrogatoire :

*** Médicamenteux :**

- Pathologie ayant conduit à la prise médicamenteuse :
- Automédication : Oui Non
- Le (ou) les médicaments pris par l'enfant :
- Nature du médicament :
- Date de la première et de la dernière prise médicamenteuse : du .../.../..... au .../.../.....
- Médicament déjà pris par l'enfant : Oui Non
- * **Antécédents personnels de toxidermie :** Non Oui / nature du médicament et type de toxidermie :
- * **Antécédents familiaux de toxidermie :** Non Oui
- * **Date de début des signes cutanés :** .../.../....

5- Examen clinique :

***Signes de gravité :**

- | | |
|---|---|
| <p><u>Cutanés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - érythème confluent : <input type="checkbox"/> purpura : <input type="checkbox"/> - œdème facial : <input type="checkbox"/> - douleur cutanée : <input type="checkbox"/> - érosions muq : <input type="checkbox"/> | <p><u>Généraux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - fièvre élevée : <input type="checkbox"/> - adénopathie : <input type="checkbox"/> - arthralgies : <input type="checkbox"/> - détresse respiratoire : <input type="checkbox"/> - hypotension : <input type="checkbox"/> - signes de déshydratation : <input type="checkbox"/> |
|---|---|

Les toxidermies de l'enfant en milieu hospitalier

- signe de Nikolsky + :
- nécrose cutanée : - bulles :
- décollement épidermique :
- œdème de la langue :

*Type de toxidermie :

- lésion élémentaire : macule / rouge violacée marron blanche
Papule vésicule pustule

- type de la lésion : exanthème morbiliforme exanthème scarlatiniforme

Exanthème vésiculeux exanthème squameux

Exanthème bulleux exanthème papuleux exanthème pustuleux autres :

- forme de la lésion : arrondie ovale polycyclique annulaire

en placard en cocarde arciforme

- chronologie de l'éruption : par poussées d'une seule tenue

- topographie : généralisée localisée / où ?

- prurit : oui non

- desquamation différée : oui non où ?

→ Diagnostic de toxidermie retenu cliniquement :

- exanthème maculo-papuleux - érythème pigmenté fixe
- urticaire médicamenteuse - pseudo maladie sérique
- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS - érythème polymorphe
- sd de Stevens Johnson et de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)
- pustulose exanthémique aigue généralisée - photodermatoses
- purpura vasculaire médicamenteux - autres :

6- Examens complémentaires :

* Biologie : (en cas de toxidermie sévère)

- NFS : normal hyperéosinophile hyperleucocytose à PNN leucopénie hyperlymphocytose
- ionogramme sanguin : + troubles hydro électrolytiques (en rapport avec déshydratation)

Non Oui /

+ fonction rénale : normale insuffisance rénale

- fonction hépatique (transaminases) : cytolyse oui non

* Tests cutanés :

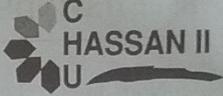
Les toxidermies de l'enfant en milieu hospitalier

- patch test : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> / résultat : - prick test et IDR : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> / résultat : * Test de provocation orale : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> / résultat :	
7- Traitement : * Hospitalisation : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> / date : .../.../.... Service : * Traitement en ambulatoire :	
<u>Local :</u> - antiseptiques <input type="checkbox"/> - dermocorticoïdes <input type="checkbox"/> - bains et émoullients <input type="checkbox"/> - antibiotiques topiques <input type="checkbox"/> - autres <input type="checkbox"/>	<u>Systémique :</u> - antihistaminiques <input type="checkbox"/> - corticoïdes oraux <input type="checkbox"/>
8- Evolution :	9- Surveillance :

Annexe 2 : fiche de pharmacovigilance

ROYAUME DU MAROC
 MINISTÈRE DE LA SANTÉ
 CENTRE HOSPITALIER HASSAN II
 FES


 H
 Sam Tabac
 جامعة الحسن الثاني


 C
 HASSAN II
 U

PHARMACOVIGILANCE

FICHE DE DECLARATION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

PATIENT :

Nom (3 premières lettres) /...../...../..... / Prénom (première lettre) : /..... /

N° d'Entrée : Date de Naissance ou âge : Sexe : M F

Poids (kg) : Taille (cm) :

Antécédents / Facteurs favorisants :

Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable : oui non

S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :

Par le nouveau-né

Lors de l'allaitement

Par la mère durant sa grossesse .

Trimestre de grossesse :

MEDICAMENT(S), suspect(s) ou non

Nom du Médicament	Voie et posologie	En cas de médicament dérivé du sang indiquer son N° de lot	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

REFERENCES

- [1]. Efstathios R, Diminitros G. Balatsouras B Et Al Drug eruptions in children with ENT infections Int J of Pediatr . 2006 ; 70: 53– 57
- [2]. Roujeau J.C Toxidermies de l'enfant Arch Pédiatr . 2000 ; 7 : 215–217
- [3]. F.FISZENSON–ALBALA, V.AUZERIE, E.MAHE, R.FARINOTTI, C.DURAND STOCO,B.CRICKX AND V.DESCAMPS. Epidemiology and Health Services Research A 6–month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. British Journal of Dermatology 2003; 149: 1018–1022.
- [4]. Lebrun–Vignesa B, Valeyrie–Allanore L. Toxidermies. La Revue de médecine interne 36 (2015) 256–270
- [5]. Grawal 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.
- [6]. Naisbitt. Drug hypersensitivity reactions in skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. Toxicology 194 (2004) 179–196
- [7]. Blanca M, Posadas S, Torres M.J , Leyva L , Mayorga C , Gonzalez L et al. Expression of the skin–homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with no immediate cutaneous allergic drug reactions. Allergy 2000,55: 998–1004.
- [8]. Yawalkar N, Shrikhande M, Hari Y, Nievergelt H, Braathen L.R, Pichler W.J et al. Evidence for a role for IL–5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug–induced cutaneous eruptions. J. Allergy Clin. Immunol 2000, 106:1171– 1176.
- [9]. Vaillant L, Martin L, Machet L. Physiopathologie des toxidermies. Ann Dermatol Venerol 1998, 125:807–15.

- [10]. Avenel Audran M. Toxidermies : aspects cliniques et scores. In: Pro-grès en dermato-allergologie. Lyon: John Libbey Eurotext Ed; 2013.p. 157-72.
- [11]. Marzano AV, Borghi A, Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: the skin. Eur J Intern Med 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.017>.
- [12]. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. Rev Med Interne 2015;36:275-370.
- [13]. Nikhil Yawalkar. Drug-induced exanthems. Toxicology 2005 ; 209:131-134.
- [14]. Hermans-Lê T, Piérard-Franchimont C, Pierard GE. Le spectre des toxidermies (la vignette diagnostique de l'étudiant). Revue Médicale de Liège. 2013;68(1):44-50.
- [15]. Barbaud A. Actualités dans les toxidermies immunoallergiques et hypersensibilité médicamenteuse. Rev Fr Allergol. 2013;53:41-7.
- [16]. Le Loarer F, Carre-Gislard D, Baricault S, Bravard P. Toxidermie sévère due à une erreur de délivrance médicamenteuse. Ann Dermatol Venerol. 2009;136:364-5.
- [17]. P. MATHELIER-FUSADE. réactions d'origine médicamenteuse. Ann Dermatol Venerol 2003; 130:1331-4
- [18]. Item 183-UE 7 hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez enfant et adulte
- [19]. M.C. Marguery. La réaction photoallergique: mécanismes d'apparition et technique d'exploration. Rev. Fr. Allergol. 1998, 38 (4), 394-400.
- [20]. J.C. Beani. Les photoallergies graves. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 48 (2008) 325-330.

- [21]. J.-C. ROUJEAU (Créteil), J.-M. BONNETBLANC (Limoges), J.-L. SCHMUTZ (Nancy), B. CRICKX (Paris, Bichat). Iatrogénie. Diagnostic et prévention Toxidermies médicamenteuses* Ann Dermatol Venerol 2002;129:2S163-2S169
- [22]. Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. Drug Saf 2011;34:821-37.
- [23]. Module 11 : Synthèse clinique et thérapeutique Item 181 Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses Annales de dermatologie et de vénéréologie (2012) 139, A172—A178
- [24]. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995;333:1600-7.
- [25]. Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dermatol 1997;133:845-849.
- [26]. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 1996; 134:710-714.
- [27]. Ponvert C. Diagnostic et prévention des réactions toxidermies de l'enfant. Médecine&enfance juin 2009.
- [28]. Khaled A, Kharfi M, Ben Hamida M, El Fekih N, El Aidli S, Zeglaoui F, Ezzine N, Fazaab, Kamoun M.R. Les toxidermies chez l'enfant. Une série de 90 cas. La Tunisie Médicale - 2012 ;Vol 90 (n°01) : 45 - 50

- [29]. 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.
- [30]. Dilek N, Özkol H.U, Akbaş A, Kılı nç 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
- [31]. 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):106–120; March 21, 2011
- [32]. Heckbert S.R Et Al Serum sickness in children after antibiotic exposure *Am. J. Epidemiol.* 1998; 132:336–341
- [33]. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:684–700.
- [34]. Demoly P, Raison–Peyron N, Godard P, Michel F.B, Bousquet J. Comprendre les allergies medicamenteuses. *Medecine/Science* 2003,19.
- [35]. 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.
- [36]. 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.
- [37]. Ponvert C Valeurs diagnostique des tests cutanés aux médicaments *Rev Fr Allergol Immunol* 2006 ; 46 : 14–28
- [38]. Brockow K, Romano A, Blanca M Et Al Skin tests procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002 ;57 : 45–51.

- [39]. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet MI Et Al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions Contact Derm 1998 ;35: 234-236.
- [40]. Barbaud A Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy Toxicology. 2005; 209:109- 116
- [41]. Barbaud A Tests épicutanés dans les toxidermies médicamenteuses Rev Fr Allergol. 1998 ; 38 : 374- 378
- [42]. J.C. Beani. Les photoallergies graves. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 48 (2008) 325-330.
- [43]. J.-C. ROUJEAU (Créteil), J.-M. BONNETBLANC (Limoges), J.-L. SCHMUTZ (Nancy), B. CRICKX (Paris, Bichat). Iatrogénie. Diagnostic et prévention Toxidermies médicamenteuses* Ann Dermatol Vénéréol 2002;129:25163-25169
- [44]. Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. Drug Saf 2011;34:821-37.
- [45]. Synthèse clinique et thérapeutique Item 181 — Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses Annales de dermatologie et de vénéréologie (2012) 139, A172—A178
- [46]. Teraki Y, Shiohara T. Fixed drug eruption as a localized and mild form of toxic epidermal necrolysis. Ann Dermatol Vénéréol 2002;129:135.
- [47]. Aubert, J. Demaubeuge, J. Van Reck, I. Loeb, l'érythème pigmenté fixe bulleux d'origine médicamenteuse. Vol 106 - N° SUP4- Septembre 2005 p. 50 - 50
- [48]. Brahim N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amar-ger S, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. Eur J Dermatol 2010;20:461-4.

- [49]. Lebrun-Vignes B, Jean-Pastor MJ, Association française des centres régionaux de pharmacovigilance, Groupe toxidermie de la Société française de dermatologie. Étude des 307 cas d'érythème pigmenté fixe enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135S:A97-8.
- [50]. Savin JA. Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol* 2001;145:667-8.
- [51]. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:1197-204.
- [52]. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
- [53]. Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1997;133:845-849.
- [54]. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 134:710-714.
- [55]. Iatrogénie. Diagnostic et prévention: toxidermies médicamenteuses. Vol 132 N° SUP10 ; Octobre 2005. p. 160 - 164. JK