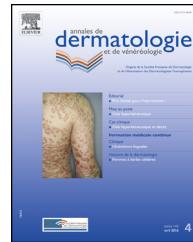




Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN DERMATOLOGIE *Dermatoses des états inflammatoires hors eczémas*

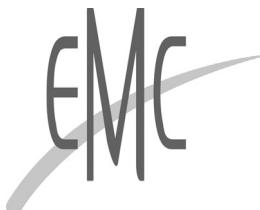
Toxidermies[☆]

Cutaneous drug reactions



J.-L. Bourrain

Allergologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex, France



MOTS CLÉS

Allergie ;
Effet secondaire ;
Hypersensibilité ;
Iatrogénie ;
Toxidermie ;

Résumé Les toxidermies sont un motif fréquent d'appel ou de consultation. Ce terme regroupe principalement les toxidermies d'hypersensibilité qui peuvent aller du rash bénin ne contre-indiquant pas le traitement à des tableaux cliniques sévères mettant en jeu le pronostic vital, tels le choc anaphylactique et les nécroses épidermiques. Leur prise en charge ne doit pas être négligée et cela dès la phase initiale. En effet, les éléments d'anamnèse et la description sémiologique précise des lésions sont capitaux pour établir les recommandations qui peuvent ensuite être remises au patient. L'exploration allergologique des toxidermies s'est largement développée ces dernières décennies et elle doit maintenant être beaucoup plus largement réalisée. L'arrivée de nouvelles familles de médicaments avec en tête les biothérapies et le développement des protocoles d'accoutumance médicamenteuse constituent les défis de demain pour les toxidermies.

© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS.

[☆] Cet article est paru initialement dans l'EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), EMC-Dermatologie 2017;12(3):1-12. doi:10.1016/j.annder.2019.09.010. [Article 98-478-A-10]. Nous remercions la rédaction de l'EMC - Dermatologie pour son aimable autorisation de reproduction.

Adresse e-mail : jl.bourrain@chu-montpellier.fr

KEYWORDS
Allergy;
Side effect;
Hypersensitivity;
Iatrogenic;
Cutaneous drug
reaction

Summary Cutaneous drug reactions are a common reason for calls and visits. This term chiefly refers to hypersensitivity reactions ranging from benign rash without contraindication of treatment to severe life-threatening clinical pictures, such as anaphylactic shock and epidermal necrolysis. They should be carefully managed from the outset. Indeed, history taking and precise semiological description of the lesions are crucial to the formulation of recommendations for the patient. Allergological investigation of such reactions has developed greatly in recent decades and must now be carried out much more extensively. The arrival of new drug families such as biotherapies and the development of drug habituation protocols constitute the challenges of tomorrow for cutaneous drug reactions.

© 2019 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Les toxidermies recouvrent un large éventail de tableaux cliniques. Même si pour beaucoup elles sont synonymes d'allergie, la réalité est bien différente et à leur diversité sémiologique correspondent des mécanismes physiopathologiques variés qui conditionnent leur prise en charge diagnostiques et thérapeutiques.

Sous ce vocable de toxidermie, il faut comprendre le terme toxique dans son sens étymologique le plus large car elles définissent l'ensemble des effets indésirables cutanéomuqueux des médicaments administrés par voie interne [1]. Cependant, en pratique on utilise ce terme essentiellement pour les toxidermies d'hypersensibilité, immunologiques ou non. Ce sont essentiellement elles qui sont traitées dans cet article.

Certaines sont graves, mettant en jeu le pronostic vital, et constituent de véritables urgences dermatologiques. Elles sont représentées par la pustulose exanthématische aiguë généralisée (PEAG), le *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) qui regroupe le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell [2]. À l'inverse, les toxidermies bénignes peuvent parfois ne pas obligatoirement contre-indiquer le médicament responsable. Il est donc important de savoir les reconnaître pour une prise en charge globale tant immédiate que secondaire du patient. Cette dernière a fait l'objet de recommandations de groupes de travail ; un de leurs buts est d'éviter d'interdire inutilement des thérapeutiques bénéfiques pour la santé [3,4].

Épidémiologie

Environ 10 à 20 % des patients hospitalisés présentent des effets adverses liés à leurs traitements ; ce pourcentage est de 7 % pour la population générale. Parmi les notifications d'accidents médicamenteux, les toxidermies sont fréquentes, constituant 20 % des déclarations et 3 % des patients hospitalisés. Dans un quart à un tiers des cas, elles sont considérées comme graves [5–7].

Tous les cas ne sont pas déclarés, tous les cas ne sont pas explorés. Cela nuit à la recherche concernant ces pathologies et donc aux patients, car il est important pour chaque molécule de connaître les tableaux cliniques les plus souvent rapportés et leur fréquence.

Principaux tableaux cliniques

Urticaires et angioédèmes

Il s'agit là de syndromes pouvant relever de mécanismes physiopathologiques différents, pas forcément allergiques, parmi lesquels trois grands tableaux méritent d'être connus.

Allergie IgE

De survenue rapide dans les minutes suivant la prise médicamenteuse chez les personnes sensibilisées, l'urticaire allergique peut aller en sévérité de quelques maculopapules discrètes et fugaces à la grande anaphylaxie (Fig. 1). Il est donc important de rechercher la présence d'autres symptômes de la lignée anaphylactique. Outre l'arrêt immédiat du médicament suspecté, un antihistaminique et un corticoïde généraux sont utiles dans les formes bénignes, mais dans les formes sévères il faut avoir recours à l'adrénaline, l'oxygénéation, voire un remplissage vasculaire et le traitement d'un éventuel bronchospasme. Il est important de ne pas aggraver la chute de la pression artérielle par une mobilisation intempestive du patient qui doit rester allongé les jambes surélevées [8]. Une élévation transitoire de la tryptasémie apporte un élément important en faveur d'un mécanisme immunologique immunoglobuline E (IgE) -dépendant ; plusieurs prélèvements sont nécessaires, immédiatement, deux heures plus tard et le lendemain [9]. L'exploration allergologique réalisée à distance permet habituellement de confirmer le diagnostic avec certitude et de proposer des alternatives thérapeutiques [4]. Il faut bien différencier l'urticaire où les lésions sont fugaces sur quelques minutes ou heures après chaque administration du médicament, de l'exanthème maculopapuleux que l'on réserve aux lésions fixes persistant habituellement plusieurs



Figure 1. Urticaire diffuse.

jours avant de disparaître progressivement et qui relève d'un mécanisme d'hypersensibilité cellulaire [4,10]. Une urticaire allergique ne peut pas apparaître ou se prolonger une fois le médicament éliminé. Le diagnostic est confirmé par la réalisation de tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests, intradermo-réactions [IDR]) complétés en cas de négativité d'une réintroduction réaliste à doses progressives en milieu hospitalier.

Intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les symptômes sont similaires, associant de façon non exclusive urticaire et angioédème, mais déclenchés par la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et ce par un mécanisme non allergique. Les tests allergologiques cutanés sont donc habituellement sans intérêt dans cette indication. En effet, le mécanisme est pharmacologique, lié à l'inhibition de l'enzyme Cox-1 entraînant un détournement du métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie des leucotriènes. Cela explique que les AINS, tels les coxibs voire les oxicams, plus spécifiques de Cox-2, soient habituellement tolérés [11]. Le paracétamol (acétaminophène) est également le plus souvent toléré mais pas toujours. Différents sous-groupes de patients peuvent être isolés en fonction du caractère ponctuel ou systématique des symptômes, ou en lien avec l'expression cutanée ou respiratoire des symptômes [12].

Parfois, cela s'intègre dans une histoire clinique d'urticaire chronique a minima et dans ce cas d'autres molécules que les AINS peuvent être déclenchantes : l'amoxicilline, les produits de contraste iodés, etc. [13]. L'exploration allergologique permet habituellement d'éliminer une cause allergique. Le test de réintroduction réaliste est plus utilisé pour vérifier la tolérance d'une molécule de remplacement que pour confirmer le diagnostic.

Angioédèmes bradykiniques

Des médicaments peuvent participer à la survenue d'angioédèmes bradykiniques. Là encore, ce n'est pas un mécanisme allergique, mais bien une interférence pharmacologique. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont les principales molécules en cause, avec un risque augmenté en cas d'association avec des gliptines ou des inhibiteurs de mTOR. Les estrogènes peuvent également révéler des déficits héréditaires en C1 inhibiteur. Les symptômes peuvent survenir plusieurs années après la mise en route du traitement et persister six mois après l'arrêt de celui-ci. Ce sont des angioédèmes bradykiniques qui par rapport à ceux de mécanisme histaminique sont d'installation plus lente, en quelques heures, et non influencés par les corticoïdes généraux. Classiquement, ils sont blancs sans urticaire associée, même si un érythème circiné discret peut précéder. Leur régression est lente, jusqu'à quelques jours. Un contrôle du complément ainsi que du C1 inhibiteur quantitatif et qualitatif doit être effectué, même si sa normalité n'exclut pas le diagnostic [14,15].

Exanthème maculopapuleux [1,3,4,16,17]

Ce tableau clinique est le plus fréquemment rencontré (90 % des toxidermies d'hypersensibilité), mais pas forcément le plus facile à élucider du fait des diagnostics différentiels possibles et fréquents (viroses, syndrome de Kawasaki, réaction du greffon contre l'hôte [GVH], maladie de Still, etc.). Il n'existe pas en effet de critère sémiologique de certitude d'une étiologie allergique médicamenteuse pour de tels symptômes. Par ailleurs, il existe des intolérances transitoires lors de la concomitance de la prise d'un antibiotique ou d'un AINS avec une virose, par exemple l'ampicilline et le virus Ebstein Barr. Ces intolérances paraissent particulièrement fréquentes chez l'enfant lors des infections ORL.

Les topographies d'atteintes sont extrêmement variables, volontiers d'évolution descendante. Les premières lésions apparaissent guérissent les premières, une fois le médicament causal arrêté, alors que de nouvelles lésions peuvent encore apparaître en distalité. L'aspect sémiologique est très variable, fait de macules diversement associées à des papules. Les lésions peuvent aller d'une distribution éparses à de grandes plaques confluentes (Fig. 2, 3). Une note purpurique peut s'associer sur les membres inférieurs. Le prurit est inconstant, non calmé par les antihistaminiques ; en revanche, les dermocorticoïdes peuvent être utiles. La chronologie habituelle est la survenue de l'éruption dans les 7 à 10 jours en cas de première prise, et plus rapidement à la réintroduction (ou lors de sensibilisation préexistante par sensibilisation croisée). Elle disparaît en une dizaine de jours à l'arrêt de la molécule responsable. Une fébrile et une éosinophilie sanguine modérée peuvent être présentes. L'histologie lorsqu'elle est réalisée est peu spécifique, montrant un infiltrat inflammatoire dermique périvasculaire parfois associé à quelques nécroses kératinocytaires.

Les médicaments le plus souvent incriminés sont les antibiotiques, en particulier les bétalactamines, les anticomitiaux et les produits de contraste iodés, mais de très nombreuses autres molécules peuvent être en cause. Elles déclenchent les symptômes par un mécanisme d'hypersensibilité cellulaire médié par les lymphocytes T



Figure 2. Exanthème maculopapuleux (amoxicilline).



Figure 3. Exanthème maculopapuleux pseudo-urticarien.

(cf. infra). Le diagnostic est confirmé par des tests cutanés à lecture retardée (IDR, épidermotests) complétés en cas de négativité et en l'absence de contre-indication par une réintroduction à doses progressives. Comme pour le cas des urticaires, le test de réintroduction peut en cas de confirmation du diagnostic par les tests cutanés concerner une molécule de remplacement à risque de réaction croisée, mais pour laquelle les tests cutanés ont été négatifs.

Photosensibilité [18,19]

Il s'agit d'un chapitre qui rassemble des tableaux cliniques impliquant des mécanismes physiopathologiques différents mais ayant en commun l'aspect photodistribué des lésions cliniques et le rôle de la lumière dans la survenue des symptômes. On peut schématiquement opposer deux types de syndromes. Les phototoxicités médicamenteuses sont liées à une phototoxicité directe de la molécule médicamenteuse activée par la lumière. Elles se présentent comme un « coup de soleil » plus ou moins marqué survenant dans les heures suivant une exposition solaire conséquente. L'évolution est volontiers pigmentogène. Il s'agit d'un mécanisme toxique direct et il n'y a donc pas besoin d'une sensibilisation immunologique préalable. Si d'un point de vue théorique, tout patient exposé devrait être concerné, il existe cependant vraisemblablement un certain degré de susceptibilité individuelle. Les molécules en cause le plus souvent rapportées sont l'amiodarone, les cyclines (tétracyclines, doxycycline, minocycline), les fluoroquinolones (principalement acide nalidixique, loméfloxacine, sparfloxacine et pefloxacine). Un tableau clinique proche est le phénomène de *photorecall* décrit entre autres avec le méthotrexate, des anticancéreux et des antibiotiques (gemcitabine, étoposide, cyclophosphamide, suramine, paclitaxel, pipéracilline, tobramycine, ciprofloxacine, gentamicine, céfalozine, etc.). Il s'agit d'un rash phototoxique déclenché par une prise médicamenteuse sur un site cutané préalablement insolé.

Les photoallergies sont le pendant des exanthèmes maculopapuleux, mais la molécule pour être reconnue par le système immunitaire doit être préalablement activée par la lumière. À la différence de la phototoxicité, les lésions sont polymorphes et prurigineuses, parfois eczémateuses, et débordent volontiers des zones photoexposées (Fig. 4). De plus, l'exposition lumineuse déclenchante peut être de faible intensité. Deux molécules en cause sont à citer :

- le kétoprofène par sa fréquence, son mode de sensibilisation par la voie topique, l'intensité des lésions déclenchées, volontiers bulleuses à type de pseudo-érythème polymorphe et les sensibilisations croisées éventuellement associées (fénofibrate, oxybenzone, octocrylène) ;
- le piroxicam du fait de l'association des lésions photodistribuées à des manifestations de pseudo-dysidrose et de la sensibilisation croisée avec le thiomersal et plus précisément l'acide thiosalicylique.

Cependant, la distinction entre les deux tableaux n'est pas toujours aussi simple car un certain nombre de molécules peuvent induire les deux mécanismes, les phénothiazines notamment. Pour certains auteurs, un certain degré de phototoxicité serait même nécessaire pour favoriser la photoallergie. Il a également été rapporté des cas de toxidermies bulleuses photodistribuées avec le paclitaxel,



Figure 4. Photoallergie systémique (atteinte du visage et du dos des mains, respect relatif du fond des rides, respect des zones protégées par les vêtements).

le naproxène et le clobazam. Pour les photoallergies, le diagnostic est habituellement confirmé par les photoépidermotests.

Enfin, d'autres photodermatoses peuvent être d'origine iatrogène (pseudoporphyrine, lupus induits, etc.). Mais les nouveautés viennent surtout de molécules récentes. Le voriconazole peut induire des pseudo-porphyrines, des manifestations de type phototoxique, mais aussi et surtout des cancers cutanés. Les antiBRAF, principalement le vémurafenib, induisent également des photosensibilités [20,21]. Dans ces deux cas, plus que de vraies réactions phototoxiques, c'est une sensibilité cutanée accrue à la lumière qui est constatée.

« Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema » (SDRIFE) ou syndrome babouin

Pour cette toxidermie sans histologie spécifique ni perturbation biologique, c'est encore la distribution anatomique qui est originale [22]. En effet, elle est habituellement composée d'un érythème bien limité de la région périanale et des fesses, ou d'un érythème en V des régions inguinales et périgénitales ainsi qu'au moins d'un autre grand pli de façon symétrique (Fig. 5). Il n'y a pas d'atteinte systémique associée et l'état général est conservé. Le diagnostic différentiel pose peu de problèmes avec les intertrigos en particulier infectieux et le psoriasis. Classiquement, la physiopathologie incriminée était celle d'une sensibilisation initiale par un contact cutané, suivie d'une révélation lors d'une exposition systémique qui entraînerait alors cette distribution originale. Mais cela paraît ne pas être fondamental pour tous les auteurs. Les molécules le plus souvent incriminées sont le mercure et les aminopénicillines. D'autres bétalactamines peuvent être en cause, mais aussi l'aminophylline, l'allopurinol, le bortezomib, etc. Les épidermotests ou les IDR si le médicament est injectable sont assez régulièrement positifs et permettent donc d'identifier l'agent causal.



Figure 5. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (atteinte du pli axillaire avec respect relatif du fond du pli).

Érythème pigmenté fixe [23,24]

Bien que non exceptionnelle, l'errance diagnostique est fréquente face à cette ou ces quelques lésions localisées assez peu symptomatiques si ce n'est des sensations de brûlures et faisant suite à des prises médicamenteuses ponctuelles souvent oubliées par le patient. Classiquement, il s'agit de macules érythémateuses ou rouge violacée, arrondies, à limites nettes, parfois centrées par une bulle ou un point de nécrose. L'autre fait caractéristique est la récidive sur les mêmes sites dans les 24 à 96 heures en cas de nouvelle exposition à la molécule en cause, entraînant une pigmentation résiduelle de cette zone cutanée (Fig. 6). De très nombreux médicaments ont été incriminés : barbituriques, carbamazépine, sulfamides, cyclines, antalgiques (pyrazolés, aspirine,



Figure 6. Érythème pigmenté fixe (séquelle pigmentée postinflammatoire).

paracétamol), etc. Exceptionnellement, la cause n'est pas médicamenteuse mais alimentaire (asperge par exemple).

Le diagnostic est confirmé par l'histoire clinique, la positivité inconstante des épidermotests avec la molécule suspecte, réalisés en site lésionnel, voire parfois par des tests de réintroduction qui ne sont pas contre-indiqués en dehors des érythèmes pigmentés fixes multiples qui peuvent eux avoir une évolution NET-like avec une histologie proche de celle du SSJ et du Lyell.

Pustulose exanthématische aiguë généralisée [25–28]

Cette dermatose proche du psoriasis pustuleux avec qui elle partage le même terrain génétique (DITRA, voie de l'interleukine 36) apparaît souvent très rapidement dès les premières heures de prise, mais ce délai peut s'étendre jusqu'à trois semaines. La guérison se fait en environ deux semaines au prix d'une desquamation. Son aspect est stéréotypé, avec la survenue dans un contexte de fièvre et d'atteinte de l'état général d'une éruption érythémateuse débutant aux plis avant de s'étendre et sur laquelle sont présentes de nombreuses petites pustules superficielles non folliculaires dont la situation intraépidermique ou sous-cornée est confirmée par l'histologie. Une hyperleucocytose est habituellement présente à polynucléaires neutrophiles, voire éosinophiles, parfois accompagnée d'une atteinte hépatique ou rénale. De nombreuses molécules peuvent être en cause ; quelques-unes ont été plus fréquemment incriminées : la pristinamycine, l'amoxicilline, les quinolones, les sulfamides antibactériens, la terbinafine, le diltiazem, etc. L'arrêt du médicament causal permet d'obtenir habituellement la guérison, aidé d'une corticothérapie locale, voire parfois générale. Les tests allergologiques cutanés réalisés à distance de cette toxidermie peuvent



Figure 7. Éruption au cours d'un drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).

permettre de confirmer la responsabilité du médicament suspecté.

« Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms » ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [29–31]

Il s'agit d'une toxidermie sévère en particulier du fait des atteintes viscérales graves qui peuvent être présentes, mais aussi par son évolution prolongée pouvant être émaillée de rechutes [32]. Son délai de survenue est assez prolongé de trois semaines à trois mois à partir du début des prises d'un traitement continu. Il est parfois plus long, la toxidermie faisant alors suite à une augmentation de posologie. Classiquement, les symptômes débutent dans un contexte d'altération de l'état général par des prodromes à type de pharyngite, puis survient un exanthème fébrile qui sur le visage prend un aspect œdématié évocateur (Fig. 7). L'histologie trouve un infiltrat dermique lymphocytaire et à polynucléaires éosinophiles ; un épidermotropisme peut être présent ainsi que des nécroses kératinocytaires éparses. Des polyadénopathies sont volontiers présentes, de même qu'une hépatosplénomégalie, ce qui peut faire errer le diagnostic. Dans la plupart des cas, la biologie est perturbée. Les anomalies les plus fréquentes sont la présence d'une éosinophilie supérieure à 1,5 G/l et l'augmentation de la protéine C-réactive (CRP), mais aussi la présence à la numération-formule sanguine de lymphocytes activés hyperbasophiles. Il est impératif de rechercher la présence d'atteintes viscérales associées, qu'elles soient hépatiques, mais aussi rénales, cardiaques, pulmonaires ou thyroïdiennes, etc. (Tableau 1) [33]. Un syndrome d'activation macrophagique peut également survenir, qui doit nécessiter une prise en charge rapide. L'évolution des DRESS est prolongée sur plusieurs semaines, volontiers émaillée de rechutes. L'évolution et les atteintes clinicobiologiques sont liées à la réponse immunologique dirigée contre des réactivations virales (herpès virus 6 et 7, cytomégalovirus, virus Epstein-Barr). L'allopurinol, les anticonvulsivants (carbamazépine, lamotrigine, phénobarbital), la minocycline, la salazopyrine et la névirapine sont les médicaments volontiers incriminés dans cette toxidermie sévère pouvant conduire au décès dans 10 % des cas.

Tableau 1 Critères diagnostiques de *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) (d'après Karhausen [32]).

Score		-1	0	1	2	Total
Fièvre	Non	Oui				-1 à 0
Adénopathies		Non	Oui			0 à 1
Éosinophilie		Non	0,7 à 1,5	> à 1,5		0 à 2
% polynucléaires éosinophiles si leuco < 4			10 à 20 %	> 20 %		
Lymphocytes atypiques		Non	Oui			0 à 1
Atteinte cutanée	Surface atteinte			> 50 %		-2 à 2
	Évocatrice DRESS	Non		Oui		
	Biopsie suggestive	Non	Oui			
Atteinte systémique	Foie		Non	Oui		0 à 2
	Rein		Non	Oui		
	Poumon		Non	Oui		
	Muscle/cœur		Non	Oui		
	Pancréas		Non	Oui		
	Autre		Non	Oui		
Résolution > 15 jours		Non	Oui			-1 à 0
Évaluation autres causes : si aucun+ou au moins 3 négatifs	AAN Hémocultures Sérologies hépatites A, B, C Chlamydiae/mycoplasme			Oui		0 à 1
Score total						-4 à 9

AAN : anticorps antinucléaires. < 2 : diagnostic exclu ; 2–3 : probable ; 4–5 : possible ; > 5 : certain.

Le traitement repose sur l'arrêt rapide du médicament causal et un dermocorticoïde est appliqué sur les lésions cutanées. En fonction de l'atteinte viscérale une corticothérapie générale est mise en place (0,5 à 1 mg/kg/j). L'évolution se fait sur plusieurs semaines. La surveillance des organes atteints doit être régulière. En cas d'exacerbation, on peut avoir recours aux gammaglobulines.

Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique [34,35]

Ces deux toxidermies s'accompagnant d'épidermolyses cutanéomuqueuses ont été rapprochées et différenciées de l'erythème polymorphe d'étiologie virale [2].

Elles sont rares (un à trois cas par million d'habitants et par an), mais sévères (20 % de décès en phase aiguë, 35 % à 1 an) ; à cela s'ajoutent des séquelles invalidantes quasi constantes. Il existe des variations géographiques d'incidence du fait d'habitudes de prescription, mais aussi de terrain génétique (typage HLA, phénotype enzymatique) et de fréquence de comorbidités (cancer, radiothérapie, infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], etc.). Le pronostic dépend de la rapidité d'arrêt du médicament responsable et de la sévérité de l'atteinte initiale [36].

Les symptômes débutent 4 à 28 jours après l'introduction d'un nouveau médicament, de façon banale et peu inquiétante par de la fièvre, des brûlures oculaires ou/et une douleur à la déglutition. Puis, après quelques heures ou jours, surviennent des lésions cutanées à type de pseudo-cocardes préférentiellement sur la zone préthoracique, le visage, les paumes et les plantes et dans presque la totalité

des cas (> 90 %) une atteinte muqueuse (yeux, cavité buccale, organes génitaux, parfois respiratoire ou digestive). Les lésions très superficielles, non infiltrées, sont faites d'erythème, d'érosions et de bulles. Elles sont rapidement confluentes, entraînant de larges décollements cutanés. La nécrose cutanée superficielle est confirmée par le frottement de la peau en zone périlésionnelle qui entraîne un décollement cutané (signe de Nikolski). En fonction de la surface de décollement on distingue :

- jusqu'à 10 % : SSJ ;
- de 11 à 30 % : forme de transition entre le SSJ et la NET ;
- plus de 30 % : NET.

Il s'agit donc d'une urgence dermatologique nécessitant, outre un diagnostic rapide, une prise en charge dans un centre de référence dès que le décollement dépasse 10 %. Les atteintes associées hépatiques ou rénales ne sont pas rares. Aucune spécificité biologique n'est présente et le diagnostic est avant tout clinique, aidé du SCORTEN pour évaluer la sévérité et le pronostic [37].

La biopsie cutanée pour une histopathologie et une immunofluorescence directe est indispensable pour confirmer le diagnostic et pour éliminer les quelques diagnostics différentiels : maladies bulleuses, lupus. Elle montre une nécrose de l'épiderme sur toute sa hauteur. Dans le cadre du bilan étiologique, il faut également réaliser des sérologies vis-à-vis de mycoplasme, de Chlamydia, du VIH et une recherche de marqueurs immunologiques d'un éventuel lupus.

Les diagnostics différentiels sont peu nombreux, mais pour certains il est important du fait de possibilités

thérapeutiques étiologiques. Ce sont les brûlures thermiques et chimiques, le pemphigus paranéoplasique, la dermatose bulleuse à IgA linéaire, l'épidermolyse staphylococcique (jeune enfant, absence d'atteinte muqueuse) et l'erythème pigmenté fixe bulleux généralisé. Les molécules incriminées sont très diverses, mais parmi elles moins d'une dizaine seulement sont responsables de la moitié des cas : l'allopurinol, les sulfamides anti-infectieux, la névirapine, la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital, la phénytoïne, les AINS dérivés de l'oxicam [38].

La prise en charge est multidisciplinaire, du fait de la diversité des atteintes, des complications qui peuvent survenir et du pronostic vital engagé à la phase aiguë. Elle a fait l'objet de recommandations détaillées par la Haute Autorité de santé, tant pour la prise en charge initiale que pour le suivi ultérieur.

Le traitement est essentiellement symptomatique car, à part l'arrêt rapide du médicament causal, il n'y a pas de traitement étiologique qui ait fait preuve de son efficacité avec certitude. Les thérapeutiques proposées sont la corticothérapie générale, les Ig intraveineuses, la ciclosporine et les plasmaphérèses.

Lorsque la guérison survient, c'est au prix de séquelles cutanées (xérose, troubles pigmentaires) et muqueuses (oculaires principalement, buccales, etc.).

Seules les molécules jugées responsables et les molécules chimiquement similaires doivent être contre-indiquées pour le patient, mais aussi pour les personnes apparentées au premier degré. En effet, certains marquages HLA pourraient constituer un facteur de risque de survenue. Cela a été mis en évidence pour l'allopurinol et le groupe HLA-B*58 :01.

Vascularite médicamenteuse [39]

Souvent évoquée, elle est finalement rare. Elle se présente sous la forme d'un purpura vasculaire pouvant réaliser un trisyndrôme de Gougerot lorsqu'il s'associe à des macules érythémateuses et des nodules dermiques. Parfois peuvent s'associer des symptômes articulaires, rénaux, etc. La vascularite est confirmée par l'histologie qui trouve habituellement une vascularite leucocytoclasique, mais quelques cas de vascularites granulomateuses ont été liés à des prises médicamenteuses. Ce sont la chronologie des symptômes et surtout l'absence de récidive après l'arrêt du médicament causal qui confirment le diagnostic car les tests diagnostiques tant *in vivo* qu'*in vitro* ne sont pas pertinents et les tests de réintroduction contre-indiqués. Les médicaments imputés n'ont rien d'original : AINS, thiazidiques, allopurinol, bétalactamines, propylthiouracile, quinolones, sulphonamides, etc.

Dermatose à immunoglobuline A linéaire médicamenteuse [40-42]

Cette toxidermie prurigineuse rare réalise des bulles tendues disposées en rosette sur une peau érythémateuse ou urticarienne prédominant dans les régions péri-buccales et génitales pouvant simuler une NET. L'histologie montre le siège sous-épidermique des lésions et l'immunofluorescence directe met en évidence des dépôts linéaires d'IgA plus ou moins associés à du C3 en péri-lésionnel. Ces anticorps sont des IgA1 anti-collagène VII et BP 180.

Ce rare tableau clinique habituellement sans atteinte viscérale associée survient dans un délai de 1 à 21 jours après l'instauration d'un traitement le plus souvent par AINS, antibiotique, vancomycine ou IEC. La guérison après l'arrêt de la molécule en cause prend environ cinq semaines.

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse multiple [43-45]

Décrit par Sullivan en 1989, cette entité reste mal définie par manque de série bien identifiée. Elle correspondrait à des patients sensibilisés à différentes molécules indépendamment de mécanismes de sensibilisations croisées ou de poussées évolutives.

Divers [46]

Quelques tableaux cliniques sont en limite de la définition de toxidermie.

Ainsi, il existe des pemphigus et des lupus médicamenteux, qui peuvent survenir après quelques semaines ou mois de prise. Pour le premier, l'histologie et l'immunofluorescence sont sans originalité avec la présence d'autoanticorps antidesmoglycine dans 70 % des cas. Pour le lupus, les anticorps anti-acide désoxyribonucléique (ADN) sont absents et en revanche des anticorps antihistone sont régulièrement mis en évidence. Pour ces deux pathologies, les médicaments comprenant des radicaux thiols sont plus volontiers incriminés (pénicillamine, certains IEC). Mais il faut citer également pour le pemphigus la névirapine, les oxicams, le phénobarbital, le propranolol et les bêta-lactamines, et pour le lupus, la minocycline, les AINS, la terbinafine, la griséofulvine, l'isoniazide, des inhibiteurs calciques, la quinidine, les anti-*tumor necrosis factor* (TNF) alpha, les IPP et les interférons. Ces deux pathologies régressent en quelques semaines ou mois après l'arrêt de médicament en cause.

Mécanismes physiopathologiques en cause [47-49]

On oppose classiquement les effets secondaires pharmacologiques, prévisibles, aux effets secondaires non prévisibles auxquels appartiennent les toxidermies d'hypersensibilité. Divers mécanismes physiopathologiques peuvent intervenir pour permettre l'activation des médiateurs cellulaires et humoraux de l'immunité acquise. Ils se répartissent de façon schématique selon quatre grands types d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs :

- type I : réactions immédiates humorales IgE médiaée (urticaire, angioédème) ;
- type II : réactions cytotoxiques directes (thrombopénie par exemple) ;
- type III : réactions à complexes immuns (vasculites) ;
- type IV : réactions retardées à médiation cellulaire (exanthèmes maculopapuleux, erythème pigmenté fixe, SSJ, NET).

Le lymphocyte T spécifique apparaît être au centre de la réaction toxidermique de type IV, mais d'autres médiateurs peuvent être présents. On peut ainsi, au sein du type IV,

selon les propositions de Werner Pichler, identifier plusieurs sous-types d'hypersensibilité utilisant différentes voies possibles d'activation en aval :

- IVa : activation des macrophages par le biais de l'interféron gamma et du TNF alpha ;
- IVb : activation des éosinophiles via les interleukines 5, 4 et 13 ;
- IVc : impliquant le granzyme B ;
- IVd : lié aux polynucléaires neutrophiles.

Les médicaments sont de petites molécules réactives qui ne sont pour la plupart pas des allergènes mais des haptènes nécessitant une liaison à une protéine du soi pour constituer un allergène complet. D'autres étapes peuvent être nécessaires, la molécule administrée n'est alors qu'un prohaptène nécessitant l'intervention d'un cofacteur pour devenir réactif, par exemple une exposition ultraviolette. Parfois, c'est un métabolite qui est l'haptène réagissant avec une protéine cellulaire, extracellulaire ou même l'ADN, et certaines particularités métaboliques d'organes pourraient expliquer des atteintes limitées à eux (hépatites, néphrites). Par ailleurs, suivant la molécule cible (protéine extracellulaire, protéine membranaire, peptides du complexe du majeur d'histocompatibilité), la symptomatologie induite pourrait être différente. Certains paramètres paraissent favoriser la survenue de toxidermies, l'infection par le VIH par exemple. Ainsi, les antibiotiques et les anticomitiaux sont plus souvent en cause. L'application cutanée paraît plus sujette à sensibilisation allergique que l'absorption orale et les photoallergies au kétoprofène en sont un excellent exemple. Les femmes sont plus fréquemment concernées que les hommes. Les premiers jours et semaines de prise sont les plus à risque de réaction et on admet qu'après six semaines il n'y a plus de risque, sauf en cas de phénomène intercurrent telle une augmentation de posologie. Enfin, un typage HLA particulier peut constituer un facteur de risque pour certaines toxidermies et pour certaines molécules dans des populations définies.

L'originalité principale de Pichler est de proposer le concept p-i (*pharmacologic interactions of drugs with immune receptor*). Dans ce cas, la molécule médicamenteuse se lie de façon non covalente par des liaisons de type Van der Waals avec les molécules du complexe d'histocompatibilité et stimule directement les lymphocytes T CD8+.

Mais d'autres événements peuvent participer aux toxidermies, en particulier les agents vitaux du groupe herpès. Ainsi dans le DRESS sur une série de 40 patients, il a été mis en évidence par PCR des réactivations des virus du groupe herpès (herpès virus 6 et 7, cytomégalovirus, virus Epstein-Barr) dans 76 % des cas [50].

Cela n'exclut pas la présence d'une réelle hypersensibilité médicamenteuse comme le confirme la positivité des tests allergologiques cutanés dans plus de la moitié des cas de DRESS et des PEAG, et dans environ un quart des SSJ ou Lyell (SJS/NET) [51]. La sensibilité des tests allergologiques cutanés dépend également des médicaments imputés, mauvaise pour l'allopurinol et la salazopyrine, meilleure pour les bétalactamines, la pristinamycine par exemple. Il n'est pas également exceptionnel que les sensibilisations mises en évidence au cours des DRESS soient multiples [52].

Un autre fait important à signaler est la notion de terrain génétique prédisposant aux toxidermies sévères et aux DRESS [53]. Les résultats des études ont surtout été pertinents pour l'abacavir et l'HLA B*5701, mais aussi dans les associations suivantes au sein des populations asiatiques :

- SJS/TEN et carbamazépine : B*15 02 - Chinois Han ou Thaïs et B*15 11-Japonais ;
- SJS/TEN et lamotrigine : B*15 02 - Chinois Han ;
- SJS/TEN et allopurinol : B*58 01 - Chinois Han, Japonais et Européens.

La découverte du rôle de la granulysine libérée par les cellules T cytotoxiques et les cellules *natural killer* au cours des SJS et des NET permet de mieux comprendre leur physiopathologie et d'entrevoir des possibilités thérapeutiques. En effet, cette protéine cytotoxique active la voie des caspases, provoquant la mort kératinocytaire par apoptose. Son dosage s'il devient disponible pourrait constituer un marqueur à la fois diagnostique et pronostique. Mais il reste à savoir si un anticorps la bloquant serait enfin une thérapeutique efficace dans ces pathologies graves [54].

À côté de ces différents mécanismes immunologiques, on rapproche fréquemment de ces toxidermies d'hypersensibilité des toxidermies de mécanismes pharmacologiques ou toxiques. Elles sont dues à un effet direct du médicament dose- ou temps-dépendant, et peuvent concerner les différentes lignées cellulaires cutanées. Les effets paradoxaux des biothérapies en particulier des anti-TNF alpha peuvent également être mis dans ce groupe.

Conduite à tenir en cas de suspicion de toxidermie en cours [3]

La conduite à tenir immédiate face à une suspicion de toxidermie est cruciale dans la prise en charge car les erreurs et oubli sont difficilement rattrapables. Cette étape peut être réalisée par tout médecin et le recours au dermatologue réalisé chaque fois que nécessaire en cas de doute diagnostique.

- examiner le patient ;
- faire une description sémiologique écrite des symptômes ainsi que de leur chronologie. Toutes les éruptions aiguës ne sont pas des urticaires ;
- faire des photographies à archiver dans le dossier ;
- rechercher des signes de gravité :
 - pour les urticaires : la rapidité de survenue, l'association à d'autres symptômes de la lignée allergique et l'intensité des symptômes,
 - pour les exanthèmes maculopapuleux : une extension de plus de 60 % de la surface cutanée, un œdème du visage, une fièvre supérieure à 38,5 °C, une atteinte muqueuse, un décollement cutané ;
- préciser tous les médicaments consommés et leurs chronologies de prise par rapport aux symptômes. Il ne faut surtout pas négliger les prises ponctuelles souvent oubliées (antalgiques, hypnotiques, antigrippaux, collyres, produits de contraste, etc.) (Tableau 2) [3,55] ;
- arrêter les médicaments imputables. En l'absence de signe de gravité et si le patient peut être vu quotidiennement par un médecin ayant l'expérience des toxidermies

Tableau 2 Chronologies des toxidermies [3,55].

	Vitesse d'apparition	Vitesse de guérison
Allergie IgE	Quelques minutes à heures	Inférieure à 24 heures
DRESS	Quelques jours à 6 semaines	Plusieurs semaines, voire mois
Érythème pigmenté fixe	6–24 heures mais possible jusqu'à 4 jours	3 à 5 jours, pigmentation plus persistante
Exanthème maculopapuleux	Dans les 24 heures à 10 jours	4 à 10 jours
NET et SSJ	48 heures à 15 jours	3 à 4 semaines
PEAG	Typiquement dans les 6–12 heures, jusqu'à une dizaine de jours	Moins de 15 jours
Photoallergie	Dans les 24–48 heures après l'exposition lumineuse	1 semaine
SDRIFE	Quelques heures ou jours	1 semaine
Vasculite	1 à 10 jours	2 à 3 semaines

Ig : immunoglobulines ; DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; NET : nécrolyse épidermique toxique ; SSJ : syndrome de Stevens-Johnson ; PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée ; SDRIFE: *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*.

l'arrêt n'est pas indispensable pour les thérapeutiques indispensables [56,57]. Mais en cas de toxidermie sévère, le retard à l'interruption du médicament responsable aggrave le pronostic [29].

La biologie ne doit pas être négligée, même si elle ne permet pas d'affirmer le diagnostic de toxidermie. Sans être systématique, elle a plusieurs intérêts ; apporter des éléments diagnostiques, éliminer des diagnostics différentiels en particulier infectieux, et rechercher des signes de gravité ou de complication. Sans être standardisée, elle vise donc les principaux paramètres biologiques courants (numération-formule sanguine à la recherche d'une éosinophilie, CRP, ionogramme sanguin, bilan hépatique, urée, créatininémie, glycémie, bicarbonates, etc.), sérologies bactériennes et virales en fonction des signes d'appel.

Lors de manifestations anaphylactoïdes, le dosage de la tryptasémie dans les 4 heures et le lendemain est également un examen trop souvent oublié car il peut permettre d'authentifier une activation mastocytaire. Au cours des DRESS, les PCR quantitatives vis-à-vis des herpès virus sont un élément important pour mettre en évidence des réactivations virales.

Une histologie peut également être utile en cas de diagnostic incertain, même si elle est rarement pathognomonique.

Dans certains cas, un traitement médicamenteux est adapté : adrénaline en cas d'anaphylaxie ; antihistaminique H₁ pour une urticaire, en rappelant que les antihistaminiques ne sont pas des antiprurigineux et qu'ils ne sont efficaces qu'en cas d'histaminolibération. Pour les toxidermies relevant d'un mécanisme d'hypersensibilité de type IV classique de Gell et Coombs, un dermocorticoïde peut être adapté.

Il faut autant que possible programmer un bilan allergologique médicamenteux dans un centre rôdé à ces explorations. Elle est réalisée à distance de la toxidermie (six semaines) et si possible dans les six mois. Le patient apporte alors les médicaments suspects qui ne doivent donc pas être jetés d'ici là.

Les molécules suspectées et celles chimiquement proches sont contre-indiquées au patient. Un courrier en ce sens ainsi qu'éventuellement les alternatives possibles sont remis au patient et au médecin traitant.

Il est enfin important de déclarer tout accident iatrogène grave ou inattendu en pharmacovigilance.

Exploration allergologique des toxidermies [11,58–62]

On ne peut ni ne doit se contenter de marquer de façon définitive sur un dossier médical « allergique à ... » uniquement sur une hypothèse. Toute suspicion ou certitude de toxidermie impliquant une molécule entraînant une perte de chance pour le patient ou le privant d'un groupe de molécules médicalement utiles nécessitent une exploration allergologique qui confirme ou infirme le diagnostic suspecté et permet de conseiller des alternatives thérapeutiques. Cette exploration reprend les différents éléments de l'anamnèse, les résultats biologiques, l'évolution depuis la phase initiale, et repose sur des tests allergologiques cutanés (épidermotests, prick-tests, IDR) choisis en fonction du mécanisme physiopathologique évoqué, des molécules à disposition et de la gravité des symptômes initiaux. Elle est réalisée après un intervalle libre de six mois s'il s'agit d'une toxidermie grave. En fonction des résultats et en l'absence de contre-indication, ces tests sont complétés de tests de réintroductions réalistes à doses progressives avec la molécule suspectée et/ou une molécule de remplacement.

La biologie, malgré quelques progrès récents, reste le parent pauvre de cette exploration [63,64]. Les IgE spécifiques ont des valeurs prédictives positives et négatives trop médiocres. Cependant, en hypersensibilité immédiate, ponctuellement et dans des indications bien posées, un test cellulaire d'activation des basophiles peut apporter des informations utiles à la prise en charge. Pour les manifestations d'hypersensibilité retardée liées aux lymphocytes, le test de transformation des lymphocytes n'a toujours pas sa

place en routine [65], de même pour l'Elispot IFN gamma qui reste encore du domaine de la recherche. En effet, leur sensibilité et leur spécificité ne sont pas suffisantes pour remplacer les tests cutanés et les réintroductions réalistes. Cependant, ponctuellement dans les situations complexes ou contradictoires, ils peuvent apporter des informations utiles au raisonnement et à la prise de décision.

Le but de cette exploration est de délivrer au patient et à ses médecins une liste des molécules contre-indiquées et les alternatives possibles.

Diagnostics différentiels

Pour les exanthèmes maculopapuleux, ce sont essentiellement les exanthèmes infectieux bactériens, viraux, voire parasitaires :

- rickettsiose, mycoplasme, leptospirose, tréponématose, chlamydiose, infection à entérobactéries, bartonellose, etc. ;
- herpès virus, parvovirus 19, rougeole, rubéole, adénovirus, échovirus, coxsackie et autres entérovirus, VIH, hépatites, arbovirus, etc. ;
- toxoplasmose, helminthiases.

Parmi ces étiologies, mycoplasme, *Chlamydia* et VIH peuvent être source de tableaux cliniques allant de l'exanthème maculopapuleux aux NET/SSJ.

Il en est de même pour la GVH, le pemphigus et le lupus. Enfin, le syndrome de Kawasaki peut également simuler une toxidermie.

À côté de ces diagnostics différentiels très fréquents, plus rarement des tableaux cliniques de toxidermie peuvent avoir une cause non médicamenteuse plus originale. Malgré leur rareté, il faut savoir les rechercher dès l'interrogatoire. Ainsi, des sources alimentaires ont été incriminées dans des observations d'érythème pigmenté fixe (la quinine, la réglisse, l'asperge, des poissons, la noix de cajou, etc.) [24]. Les épidermotests en site lésionnel sont également adaptés pour en faire le diagnostic.

Devant une PEAG survenant en zone méditerranéenne ou dans les autres régions d'habitat des araignées du genre *Loxoceles*, il faut évoquer la responsabilité de cette dernière [66]. La morsure est initialement indolore et il faut rechercher les deux impacts de la chélicère en forme de pince des arachnides ou à la place une escarre nécrotique. SDRIFE et PEAG peuvent également être la conséquence d'expositions au mercure et pour le SDRIFE à des haptènes de contact lors de leur exposition systémique.

Le trichloréthylène, un solvant dégraissant d'usage maintenant très restreint, a lui été incriminé dans des cas de SSJ et des DRESS, principalement dans les pays asiatiques [67].

À la limite entre vraie toxidermie médicamenteuse et diagnostic différentiel, il faut citer également les compléments alimentaires et la phytothérapie, souvent négligés lors de l'interrogatoire médical à la fois par le médecin et le patient. Les tableaux cliniques peuvent être sévères. Ainsi ont été rapportés des PEAG à des extraits de *Ginkgo biloba* ou à des tisanes, des éruptions bulleuses de type SSJ avec l'huile de nigelle (cumin noir) et des nécroses épidermiques avec le millepertuis [68].

Accoutumances médicamenteuses [69,70]

Pour certains patients, le médicament incriminé dans la toxidermie peut être essentiel et sa contre-indication en l'absence de molécule de remplacement équivalente compromet le pronostic vital. Dans ces cas peut se discuter la réutilisation de la molécule suspecte selon un protocole d'accoutumance médicamenteuse. Elle est assez régulièrement effectuée en cas d'hypersensibilité immédiate allergique ou non. En revanche pour les manifestations retardées les choses sont moins claires, ne serait-ce que parce qu'il y a plus d'incertitudes diagnostiques.

Il ne s'agit pas d'une désensibilisation définitive mais de l'induction, au moyen de l'administration de doses croissantes du médicament en cause, d'un état de tolérance temporaire qui se maintient tant que le médicament est consommé quotidiennement et disparaît ensuite à son arrêt.

Son indication et sa réalisation doivent être posées par une équipe expérimentée à cette pratique. Elle reste réservée aux manifestations peu sévères.

Quelques cas particuliers

Sulfamides [71]

Sous ce vocable sont regroupées des molécules comportant le groupe $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ qui appartiennent à des familles pharmaceutiques différentes : diurétiques, antibiotiques, antidiabétiques, AINS (coxibs), antiprotéases, etc.

Les molécules de ce groupe peuvent induire les différentes toxidermies des plus bénignes ou plus sévères avec certains cas particuliers, tel le cotrimoxazole chez les patients infectés par le VIH chez lesquels les rashes paraissent particulièrement fréquents. Dans ces cas, une adaptation des doses ou une accoutumance peuvent permettre de poursuivre cette thérapeutique. Les antiprotéases sont également fortement inductrices de toxidermies parfois sévères.

Le terme d'« allergie aux sulfamides » est cependant inapproprié, car les risques de réactions croisées ne concernent pas l'ensemble des molécules de cette famille chimique. Les sulfamides antibiotiques (sulfaméthoxazole, sulfadoxine, sulfapyridine) sont des dérivés sulfanilamides du fait que leur radical sulfamide est directement fixé sur un cycle benzénique comportant lui-même en situation para une amine non substituée (-NH₂). Il existe des réactions croisées à l'intérieur du groupe des sulfanilamides, mais pas avec l'ensemble des sulfamides. La sulfasalazine est concernée du fait qu'elle est transformée durant son métabolisme en acide 5-aminosalicylique et en sulfapyridine qui est une sulfanilamide.

Antinéoplasiques [72]

Les traitements antinéoplasiques modernes comprennent un certain nombre de biothérapies, mais aussi des xénobiotiques nécessitant une prise en charge particulière, entre autres du fait de la pathologie sous-jacente. Outre la prise en charge habituelle selon la toxidermie en cause, il existe une cotation spécifique utilisée par les cancérologues en grades de sévérité pour l'ensemble des effets secondaires de

Tableau 3 Classification des effets secondaires des traitements oncologiques [72].

Grade 1	Léger	Asymptomatique ou symptômes légers Diagnostic à l'examen clinique uniquement	Ne nécessitant pas de traitement
Grade 2	Modéré	Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Nécessitant un traitement minimal, local ou non invasif
Grade 3	Sévère ou médicalement significatif, mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital	Invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital		Nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5			Décès

ces traitements dont le principal intérêt, indépendamment du mécanisme en cause, est de décider de la conduite à tenir immédiate pour les non-dermatologues. Même si certains items peuvent prêter à discussion, elle mérite d'être connue du fait de sa fréquente utilisation en oncologie (**Tableau 3**).

Ce sont souvent des molécules indispensables au patient. En dehors des éruptions avec décollement cutané, jusqu'au grade 3 une adaptation de dose peut permettre sous réserve d'une surveillance stricte de reprendre le traitement. C'est également pour ces molécules et dans ces indications que les plus grandes séries d'accoutumance ont été réalisées avec d'excellents résultats.

Quelques tableaux cliniques paraissent plus spécifiques, mais relèvent plutôt de mécanismes pharmacologiques ou toxiques.

Érythème acral, ou syndrome mains-pieds, ou érythrodysesthésie palmoplantaire [73]

Dans les jours suivant une chimiothérapie, après une phase douloureuse acrale apparaît un érythème symétrique bien limité des paumes et des plantes. Les extrémités sont par ailleurs œdématisées et douloureuses. Dans les cas intenses, les lésions débordent de ces sites ou peuvent être responsables de bulles. Les médicaments en cause sont les anthracyclines, la cytarabine, le 5-fluorouracile, le méthotrexate, les taxanes et les antiangiogénés.

Anaphylaxie au cétilimab [74]

Elle peut survenir dès la première administration du fait d'une sensibilisation préexistante au déterminant glucosidique alpa-gal. Historiquement, elle a été décrite de façon préférentielle dans les zones géographiques de la maladie de Lyme aux États-Unis. Ce point commun est en fait lié aux morsures de tiques qui permettent d'acquérir cette sensibilisation à cet allergène des viandes de mammifères non primates qui est exprimé également sur cette biothérapie.

Hydradénite eccrine neutrophilique [75]

Il s'agit d'une éruption faite de papules et de plaques, voire de nodules profonds, dans un contexte de fièvre

touchant l'extrémité céphalique, le cou et le tronc, voire plus étendue. Les lésions sont douloureuses et dues à une infiltration neutrophilique des glandes sudorales eccrines responsable de nécrose. Les lésions sont volontiers érythematoviolacées, pustuleuses, voire nécrotiques. Ce tableau clinique se voit au décours de leucémies aiguës traitées par la cytarabine ou la daunorubicine. Il est spontanément régressif en quelques semaines.

Hyperpigmentations [76,77]

Ce n'est pas un mécanisme d'hypersensibilité immunologique mais une pigmentation postinflammatoire. L'hyperpigmentation flagellée de la bléomycine peut simuler une toxidermie d'hypersensibilité car dans un premier temps les lésions linéaires à type de coups de pinceaux sont inflammatoires, voire urticariennes, principalement sur le tronc et les racines des membres [78]. Puis ou parfois d'emblée elles laissent la place à cette hyperpigmentation typique qui régresse totalement ou partiellement après l'arrêt du médicament causal. Elles peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement. Actuellement, le principal diagnostic différentiel est la survenue de lésions flagellées liées à la consommation des champignons shiitake insuffisamment cuits.

L'hyperpigmentation supraveineuse serpigineuse a été décrite avec le 5-fluorouracile (5-FU), la vinorelbine, le docétaxel, la bléomycine, la fotémustine, la doxorubicine, l'actinomycine, le cisplatine et le cyclophosphamide lors de leurs administrations veineuses périphériques. Elle survient au site d'injection sous forme de lésions inflammatoires et pigmentées en regard du réseau veineux superficiel.

Des hyperpigmentations diffuses sont par ailleurs possibles avec le 5-FU, les anthracyclines, la capécitabine, le méthotrexate, l'hydroxyurée, le cyclophosphamide, le busulfan, le thiotépa, la procarbazine, la bléomycine et la dactinomycine.

Éruptions acnéiformes [77,78]

Le cétilimab, le géfitinib et l'erlotinib peuvent induire cet effet secondaire fait de lésions folliculaires papuleuses ou

Tableau 4 Classification des effets secondaires des biothérapies [80].

Type	Mécanisme	Exemple
Alpha (α)	Effet cytokinique	Syndrome grippal des IFNSyndromes pseudo-acnéiques des anti-EGFR
Bêta (β)	Hypersensibilité immédiate IgE Hypersensibilités retardées médiées par les IgG et les lymphocytes T	
Gamma (γ)	Déséquilibre immunitaire cytokinique : immunodéficience- auto-inflammation ou immunité- atopie	
Delta (δ)	Réactions croisées	
Epsilon (ε)	Effets indésirables non immunologiques	Syndrome neurologie sous IFN Insuffisance cardiaque sous anti-TNF

IFN : interféron ; EGFR: *epidermal growth factor receptor*; Ig : immunoglobulines ; TNF: *tumor necrosis factor*.

pustuleuses, sans comédons, plus ou moins confluentes, survenant sur les zones séborrhéiques (visage, cuir chevelu, torse). Cette éruption est corrélée à l'efficacité thérapeutique et est dose-dépendante. Elle survient habituellement au cours des trois premières semaines de traitement et rétrocède après la fin du traitement, voire avant. Le traitement est symptomatique à la fois topique (émollient, dermocorticoïdes) et systémique (cyclines).

Biothérapies [79]

Avec le début du troisième millénaire est apparue dans la pharmacopée la révolution des biothérapies et avec elles un certain nombre d'effets secondaires, en particulier cutanés, différents de ceux induits par les médicaments xénobiotiques. Cinq groupes d'effets iatrogènes (alpha à epsilon) ont été identifiés par Pichler (Tableau 4) [80]. Les manifestations d'hypersensibilité immunologique qui comprennent les toxidermies sont regroupées dans le groupe bêta. Ce ne sont pas les manifestations les plus fréquentes, hormis pour certaines molécules. Une adaptation de doses ou la réalisation d'un protocole d'accoutumance peuvent permettre là encore l'utilisation du médicament en cause.

Réactions aux sites d'injection

Il s'agit du développement aux sites d'injection de placards inflammatoires douloureux ou prurigineux qui apparaissent après quelques heures et persistent plusieurs jours. Habituellement, ce phénomène s'amenuise au fil du temps et le traitement est symptomatique. Il convient cependant de vérifier que les conditions d'administration sont bien respectées : localisation, profondeur, vitesse, solvant, température, etc.

Parfois, ce sont des réactions locales sur les anciens sites d'injection qui peuvent apparaître avec l'utilisation des anti-TNF.

Réactions systémiques aiguës

Ce peut être des manifestations anaphylactiques comme avec le cétilimab (cf. supra) par sensibilisation IgE ; mais

à côté de cela il existe également des manifestations systémiques paraissant moins spécifiques pouvant survenir dès la première administration, avec sensation de mal-être, fièvre et myalgies. Lorsque les symptômes sont légers, le traitement peut être poursuivi en ralentissant la vitesse d'administration et sous couvert d'une prémédication par antihistaminique H₁ et corticoïde.

Réactions systémiques retardées

La plus fréquente est la maladie sérique, avec la survenue dans les deux semaines suivant une administration de symptômes pouvant comprendre une atteinte cutanée pseudo-urticarienne, celà dans un contexte plus ou moins marqué et plus ou moins complet de fièvre, d'arthralgies, de myalgies, d'adénopathies, de splénomégalie et d'atteinte respiratoire.

Mais il existe également d'authentiques tableaux de toxidermie rapportés en particulier avec le rituximab et les anti-TNF, que ce soient des exanthèmes maculopapuleux, voire quelques cas exceptionnels de SSJ ou de Lyell.

Conclusion

La qualité de la prise en charge immédiate est fondamentale. Elle conditionne en grande partie la qualité du diagnostic final et elle doit permettre en cas de toxidermie sévère de prendre rapidement les bonnes décisions qui conditionnent le pronostic.

Le diagnostic d'allergie est un diagnostic positif qui repose sur des éléments d'anamnèse, d'examen et d'exploration allergologique qui doit être systématique. Elle doit déterminer à la fois quelles molécules sont interdites et quelles en sont les alternatives possibles, car une molécule inutilement contre-indiquée constitue une perte de chance pour le patient. Enfin, les inductions de tolérance permettent de plus en plus pour les médicaments indispensables, en particulier en oncologie, de réutiliser des molécules suspectées de toxidermies.

Points essentiels

- Face à des critères de sévérité, les médicaments suspects sont arrêtés et le patient hospitalisé.
- La description sémiologique des lésions, la liste exhaustive des médicaments consommés et leurs chronologies doivent être établis.
- Toute toxidermie doit être explorée à distance de sa guérison.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL, Crickx B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol 2002;129:2S163–9.
- [2] Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2, and 3: study of sixty cases. J Am Acad Dermatol 1985;13:623–35.
- [3] Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. Ann Dermatol Venereol 2007;134:391–401.
- [4] Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420–37.
- [5] Valleyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. Drug Safe 2007;30:1011–30.
- [6] Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:309–16.
- [7] Thon BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol 2011;71:684–700.
- [8] Lieberman PL. Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. Am J Med 2014;127(Suppl. 1):S6–11.
- [9] Laroche D, Debaene B. Moyens diagnostiques des réactions immédiates. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:280–93.
- [10] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J. (ENDA). Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003;58:961–72.
- [11] Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy 2011;66:818–29.
- [12] Asero R, Baybek S, Blanca M. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. Int Arch Allergy Immunol 2013;160:126–33.
- [13] Asero R. Multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced cutaneous disease: what differentiates patients with and without underlying chronic spontaneous urticaria? Int Arch Allergy Immunol 2014;163:114–8.
- [14] Bork K, Davis-Lorton M. Overview of hereditary "angioedema" caused by C1-inhibitor deficiency: assessment and clinical management. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2013;45:7–16.
- [15] Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B. (CREAK). Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema. Rev Med Interne 2013;34:209–13.
- [16] Avenel-Audran M. Toxidermies : aspects cliniques et scores. Progrès en dermato-allergologie. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2013. p. 157–72.
- [17] Barbaud A. Tests cutanés dans les toxidermies graves. Progrès en dermato-allergologie. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2013. p. 191–8.
- [18] Kutlubay Z, Sevim A, Engin B, Tüzün Y. Photodermatoses, including phototoxic and photoallergic reactions (internal and external). Clin Dermatol 2014;32:73–9.
- [19] Bourrain JL. Phototoxicité, photoallergie : diagnostic et prise en charge. Progrès en dermato-allergologie. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2008. p. 135–50.
- [20] Epaulard O, Leccia MT, Blanche S. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. Med Mal Infect 2011;41:639–45.
- [21] Anforth R, Fernandez-Peña P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. Lancet Oncol 2013;14:e11–8.
- [22] Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? Contact Dermatitis 2004;51:297–310.
- [23] Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amarger S. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. Eur J Dermatol 2010;20:461–4.
- [24] Raison-Peyron N. "Cutaneous adverse drug reactions" are not always drug-induced. Eur J Dermatol 2013;23:439–42.
- [25] Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. Eur J Dermatol 2010;20:425–33.
- [26] Fernando SL. Acute generalised exanthematous pustulosis. Australas J Dermatol 2012;53:87–92.
- [27] Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. J Cutan Pathol 2001;28:113–9.
- [28] Sidoroff A, Dunant A, Viboud C. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). Br J Dermatol 2007;157:989–96.
- [29] Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. Dermatol Online J 2002;8:5.
- [30] Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part II. Management and therapeutics. J Am Acad Dermatol 2013;68:709 [e1-e9].
- [31] Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol 2013;68:693 [e1-e14].
- [32] Kardaun SH, Sekula P, Valleyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol 2013;169:1071–80.
- [33] Kardaun SH, Sidoroff A, Valleyrie-Allanore L. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? Br J Dermatol 2007;156:609–11.
- [34] Tohyama M, Hashimoto K. News aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. J Dermatol 2011;38:222–8.
- [35] Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. Clin Pharmacol Ther 2010;88:60–8.
- [36] Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2013;133:1197–204.

- [37] Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149–53.
- [38] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600–7.
- [39] Verma R, Vasudevan B, Pragasam V. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Med J Armed Forces India* 2013;69:375–83.
- [40] Ingen-Housz-Oro S. Linear IgA bullous dermatosis: a review. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:214–22.
- [41] Kakar R, Paugh H, Jaworsky C. Linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis: a case report and review of the literature. *Dermatology* 2013;227:209–13.
- [42] Onodera H, Mihm Jr MC, Yoshida A, Akasaka T. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol* 2005;32:759–64.
- [43] Sullivan T, Remedios C, Ong M. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:270.
- [44] Chiriac AM, Demoly P. Multiple drug hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:323–9.
- [45] Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T. Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J Dermatol* 2011;38:216–21.
- [46] Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L, Toxidermies. *Rev Med Interne* 2015;36:256–70.
- [47] Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S74–81.
- [48] Fernandez TD, Mayorga C, Guéant JL, Blanca M, Cornejo-Garcia JA. Contributions of pharmacogenetics and transcriptomics to the understanding of the hypersensitivity drug reactions. *Allergy* 2014;69:150–8.
- [49] Schnyder B, Porebski G, Pichler WJ. Allergy workup of severe cutaneous adverse drug reactions: a light at the end of the tunnel? *Br J Dermatol* 2013;168:463–4.
- [50] Picard D, Janela AB, Descamps V. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiform antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010;2:46ra62.
- [51] Barbaud A, Collet E, Milpied B. Toxidermies group of the French Society of Dermatology. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555–62.
- [52] Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine* 2014;81:15–21.
- [53] Cheng CY, Su SC, Chen CH, Chen WL, Deng ST, Chung WH. HLA associations and clinical implications in T-cell mediated drug hypersensitivity reactions: an updated review. *J Immunol Res* 2014 [Epub 2014 May 8].
- [54] Chung WH, Hung SI, Yang JY. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343–50.
- [55] Bircher A. La chronologie dans les toxidermies - L'art pour l'art ou utilité clinique ? Progrès en dermatto-allergologie - Lyon 2013. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2013. p. 199–206.
- [56] Cacoub P, Bourliere M, Lübbe J, Dupin N, Buggisch P. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2012;56:455–63.
- [57] Campbell K, Cohn JR, Fischman DL, Walinsky P, Mallya R, Jaffrani W. Management of clopidogrel hypersensitivity without drug interruption. *Am J Cardiol* 2011;107:812–6.
- [58] Schnyder B, Pichler WJ. Nonimmediate drug allergy: diagnostic benefit of skin testing and practical approach. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1170–1.
- [59] Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442–53.
- [60] Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008;14:2792–802.
- [61] Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153–60.
- [62] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72.
- [63] Mayorga C, Sanz ML, Gamboa P. In vitro methods for diagnosing nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:213–25.
- [64] Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:299–303.
- [65] Porebski G, Pecaric-Petkovic T, Groux-Keller M, Bosak M, Kawabata TT, Pichler WJ. In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome - alternatives for lymphocyte transformation test. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1027–37.
- [66] Makris M, Spanoudaki N, Giannoula F, Chliva C, Antoniadou A, Kalogeromitros D. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) triggered by a spider bite. *Allergol Int* 2009;58:301–3.
- [67] Watanabe H. Hypersensitivity syndrome due to trichloroethylene exposure: a severe generalized skin reaction resembling drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 2011;38:229–35.
- [68] Gelot P, Bara-Passot C, Gimenez-Arnau E, Beneton N, Maillard H, Celier P. Bullous drug eruption with *Nigella sativa* oil. *Ann Dermatol Venereol* 2012;139:287–91.
- [69] Cernadas JR, Brockow K, Romano A. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357–66.
- [70] Castells M, Sancho-Serra MC, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61:1575–84.
- [71] Schnyder B, Pichler WJ. Allergy to sulfonamides. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131 [256-7.e5].
- [72] Baldo BA, Pagani M. Adverse events to nontargeted and targeted chemotherapeutic agents. Drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014;34:565–96.
- [73] Farr KP, Safwat A. Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with chemotherapy and its treatment. *Case Rep Oncol* 2011;4:229–35.
- [74] Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1.3 galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109–17.
- [75] Grillo E, Vano-Galvan S, Gonzalez C, Pedro J. Letter: neutrophilic eccrine hidradenitis with atypical findings. *Dermatol Online J* 2011;17:14.
- [76] Sibaud V, Fricain JC, Baran R, Robert C. Pigmentary disorders induced by anticancer agents. Part I: chemotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140:183–96.
- [77] Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP. Cutaneous side effects associated with epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitor. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:16–24.
- [78] Reguiai Z, Bachet JB, Bachmeyer C. Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) receptor: a French interdisciplinary therapeutic algorithm. *Support Care Cancer* 2012;20:1395–404.
- [79] Vultaggio A, Castells MC. Hypersensitivity reactions to biologic agents. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014;34:615–32.
- [80] Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61:912–20.

Pour en savoir plus

Sibaud V, Robert C. Pigmentary disorders induced by anticancer agents. Part II: targeted therapies. Ann Dermatol Venereol 2013;140:266–73.

Al-Khenaini S, Al-Berouti B. Flagellate pigmentation: a unique adverse effect of bleomycin therapy. Eur J Dermatol 2011; 21:146.