

# Prise en charge globale des toxidermies

A. BARBAUD

**L**es toxidermies sont les complications cutanéomuqueuses secondaires à l'administration par voie entérale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire de médicaments. Seules seront abordées les toxidermies relevant de mécanismes d'hypersensibilité.

## Conduite à tenir lors de la survenue d'une toxidermie

Elle doit suivre les grandes étapes suivantes [1, 2] (tableau I).

1) Le conseil n'est pas donné par téléphone, tout patient ayant une toxidermie doit être examiné. Il est nécessaire de décrire la toxidermie et si possible d'en faire une photographie. Les lésions élémentaires sont décrites, le type de toxidermie précisé et l'extension des lésions précisée avec une quantification de la surface cutanée atteinte. L'atteinte muqueuse est recherchée.

2) Il faut immédiatement faire un examen clinique à la recherche des signes de gravité de cet accident iatrogène. Devant une urticaire, un antihistaminique est administré. En cas d'angioedème (oedème de Quincke), d'asthme ou de chute tensionnelle associés, une hospitalisation est indispensable avec si nécessaire mise en route du traitement de choc anaphylactique.

Devant une éruption érythémateuse, maculeuse, les signes de gravité à rechercher sont une extension à plus de 60 p. 100 de la surface cutanée, une fièvre au-delà de 38,5 °C, des adénopathies [3]. Si un seul de ces signes est présent, une surveillance clinique est préconisée ; si plusieurs signes sont associés, une hospitalisation est souhaitable. Djien *et al.* [3] ont montré que la durée d'hospitalisation est augmentée de façon significative s'il existe une éosinophilie supérieure à 500 éléments/mm<sup>3</sup> ou si la surface cutanée atteinte est de plus de 60 p. 100. Une hospitalisation sera envisagée si l'examen clinique met en évidence une hépatosplénomégalie, un oedème ferme du visage, fixe, prédominant aux paupières, des érosions muqueuses ou génitales, des bulles et/ou des décollements cutanés spontanés, un signe de Nikolsky ou un purpura.

En l'absence de signe de gravité, le bilan à demander devant un exanthème maculo-papuleux n'est pas codifié, on peut recommander de réaliser une numération formule san-

guine, un dosage des transaminases, des phosphatases alcalines et une bandelette urinaire.

3) Il est indispensable lors de la toxidermie de réaliser un schéma chronologique (fig. 1) de toutes les prises médicamenteuses. Sur ce schéma, tous les médicaments pris dans les semaines qui précèdent l'éruption sont strictement reportés avec leur date de début et d'arrêt de prescription en recherchant systématiquement les prises oubliées d'antalgiques, traitements anti-grippaux, hypnotiques...

4) Il faut interrompre tous les médicaments qui peuvent être responsables dans le déclenchement de la toxidermie

Tableau I. – Que faire en cas suspicion de toxidermie ?

- Examiner le patient
- Décrire la toxidermie, en déterminer le type sémiologique, l'extension et si possible la photographier
- Rechercher des signes de gravité
- Faire un schéma chronologique de toutes les prises médicamenteuses
- Interrompre tous les médicaments imputables, les remplacer par d'autres d'une classe chimique différente si le traitement est indispensable
- Remettre au patient une lettre précisant toutes les classes médicamenteuses interdites jusqu'à un éventuel bilan ultérieur
- Dire au patient de ne pas jeter les médicaments suspects mais de les conserver jusqu'au bilan ultérieur
- Programmer si possible et nécessaire un bilan dermato-allergologique dans un centre spécialisé dans les tests cutanés médicamenteux, dans les 6 mois qui suivent
- Déclarer tout accident iatrogène grave ou inattendu au centre régional de pharmacovigilance

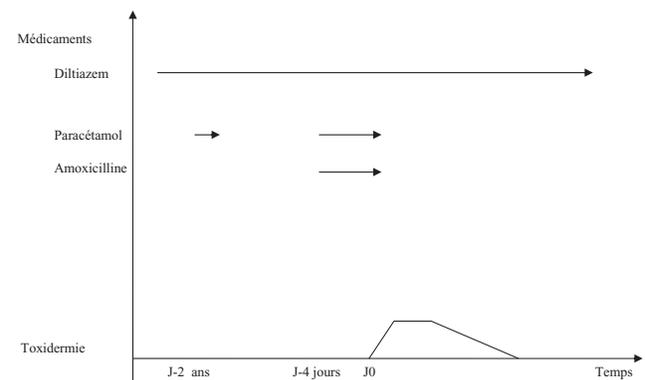


Fig. 1. Tableau chronologique d'une toxidermie. Les dates de début et de fin de prises médicamenteuses sont notées parallèlement à l'évolution de l'accident iatrogène.

Service de Dermatologie, Hôpital Fournier, 36, quai de la Bataille, 54000 Nancy.

Tirés à part : A. BARBAUD, à l'adresse ci-dessus.  
E-mail : a.barbaud@chu-nancy.fr

(tableau II). Le retard d'interruption du médicament responsable entraîne une gravité accrue de la toxidermie [4].

Il ne faut pas essayer de deviner quel médicament parmi plusieurs a déclenché l'éruption mais faire la liste de toutes les thérapeutiques prises, y compris les médicaments usuels ou supposés être sans effet secondaire.

Il ne faut pas éliminer la responsabilité d'un médicament parce qu'il avait été supporté antérieurement. La sensibilisation survient lors d'une prise, mais la révélation de la sensibilisation, ici la toxidermie, se produit lors d'une prise ultérieure.

5) Une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance doit être faite en cas de toxidermie grave ou d'un effet secondaire méconnu (non signalé dans la monographie Vidal®).

6) Il faut donner immédiatement des consignes écrites au patient vis-à-vis des classes médicamenteuses suspectes qui sont contre-indiquées jusqu'à la poursuite du bilan. En général, il est conseillé de supprimer toutes les classes auxquelles appartiennent les médicaments suspectés comme pouvant être inducteurs de l'accident iatrogène constaté.

7) Il faut rappeler au patient de conserver le(s) médicament(s) responsable(s) car ils pourront être utiles si des investigations complémentaires sont réalisées ultérieurement. Ils permettront par ailleurs de savoir précisément quelle forme commercialisée, quel générique avait été pris lors de la toxidermie.

8) Il faut, si possible, programmer dans les 6 mois qui suivent un bilan dermato-allergologique pour aboutir à des conseils précis vis-à-vis des molécules contre-indiquées de façon définitive et de celles qui pourront être prises en remplacement. La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive de ces tests cutanés sont en cours d'évaluation.

## Les principales toxidermies immuno-allergiques

### L'URTICAIRE ET L'ANGIOÈDEME (ŒDÈME DE QUINCKE)

Ils sont parfois dus à une hypersensibilité immédiate médiée par des immunoglobulines E (IgE) spécifiques anti-médi-

caments. En l'absence d'investigations complémentaires, la réintroduction des médicaments suspects est formellement contre-indiquée puisqu'ils peuvent induire une libération d'histamine plus importante et déclencher une urticaire plus grave, voire un choc anaphylactique. La recherche d'immunoglobulines E (IgE) circulantes spécifiques est possible pour un nombre très limité de médicaments comme certaines bêta-lactamines, les insulines (leur présence n'est pas synonyme d'hypersensibilité) et les curares. Les tests, réalisés sous surveillance hospitalière dans des centres spécialisés, comprennent des prick-tests et des intradermoréactions (IDR) qui peuvent donner des réactions positives immédiates.

**Toutes les urticaires médicamenteuses ne sont pas allergiques.** La plupart des urticaires médicamenteuses ne sont pas liées à la présence d'IgE spécifiques mais à un mécanisme pharmacologique non allergique. Dans ces cas, les tests immuno-allergiques sont inutiles.

Les intolérances aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), surviennent chez des sujets urticariens chroniques ou non. Quel que soit l'anti-inflammatoire non sélectif d'anti-cyclooxygénase 2 (non anti-Cox 2) pris, le patient développe une urticaire, un angioedème (urticaire profonde) et ou un asthme [5]. Cette intolérance aux AINS peut s'accompagner d'une polyposse naso-sinusienne dans le cadre de la triade de Fernand-Widal. Chez ces patients, le blocage de la Cox 1 par les AINS favorise la voie de transformation de l'acide arachidonique par la voie métabolique de la 5-lipoxygénase, ce qui aboutit à une synthèse importante de leucotriènes, ces médiateurs entraînant asthme et/ou urticaire. L'intolérance aux AINS récidivera quelle que soit la classe d'AINS utilisée, y compris l'aspirine. Les anti-Cox 2 spécifiques (celecoxib) sont bien tolérés mais la tolérance des AINS anti-Cox 2 non strictement spécifiques comme le méloxicam doit être contrôlée en milieu hospitalier car elle est inconstante [5, 6]. Chez ces patients les tests sont inutiles, il faut déconseiller tous les AINS non strictement sélectifs de Cox 2.

Les urticaires profondes récidivantes dues aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) surviennent chez 0,1 à 0,5 p. 100 des patients traités [7, 8]. Ce sont des angioedèmes récidivants, parfois avec un asthme ou une détresse respira-

Tableau II. – Chronologies évocatrices dans les toxidermies.

Sémiologie	Délai d'apparition après début de prise du médicament	Délai de disparition après arrêt du médicament
Urticaire, œdème de Quincke	Quelques minutes à 24 heures	Quelques heures à quelques jours
Vasculite	1 à 10 j	2 à 3 semaines
Exanthème maculopapuleux	24 heures à 10 j	4 à 10 j
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	24 heures à 10 j	4 à 15 j
Érythème polymorphe atypique	48 heures à 15 j	3 à 4 semaines
Syndrome de Stevens Johnson		
Syndrome de Lyell		
Érythème pigmenté fixe	24 heures à 4 j	1 semaine mais pigmentation persistante
SDRIFE	Quelques heures ou jours	
DRESS	Quelques jours à 6 semaines	Plusieurs semaines
Photo-allergie	Quelques heures après l'exposition solaire	1 semaine
Allergie de contact	Quelques heures à 48 heures	1 à 3 semaines

toire mettant en jeu le pronostic vital. Leur délai de survenue est variable, de 24 heures à 7 ans après la mise en route du traitement. Ils pourraient favoriser l'expression d'une allergie alimentaire associée. Ils seraient plus fréquents chez les sujets noirs. Leur récurrence peut survenir en cas de substitution par un « sartan » (antagoniste de l'angiotensine 2) [9]. Les IEC bloquent l'enzyme de conversion et l'aminopeptidase P ce qui entraîne chez certains patients qui auraient un déficit enzymatique de catabolisme, une accumulation de bradykinines responsables des manifestations [8].

Les urticaires au bupropion (Zyban®) pourraient être dues à une stimulation du système nerveux central avec effet sympathomimétique indirect par augmentation d'histaminémie ou à un effet central sur le métabolisme de la sérotonine [10]. Certains œdèmes palpébraux ne sont pas dus à une histaminolibération, comme ceux dus au tadalafil [11].

Par ailleurs, de nombreuses urticaires sont dues à une intolérance à un médicament sans hypersensibilité spécifique d'allergène [12]. Il s'agit d'urticaires qui peuvent se développer chez des patients urticariens chroniques ou non, après prises de médicaments (bêta-lactamines, AINS, opiacés...), dont les tests cutanés médicamenteux et/ou la recherche d'IgE spécifiques sont négatifs.

Dans le flush aux corticoïdes, un érythème du visage, du cou parfois du décolleté apparaît dans les heures qui suivent la prise de corticoïdes, quelle que soit la classe chimique administrée. Les tests cutanés sont négatifs.

#### VASCULITES LEUCOCYTOCLASIQUES, VASCULITES D'HYPERSENSIBILITÉ

Le purpura vasculaire prédominant aux membres inférieurs, souvent infiltré, peut s'associer à des bulles hémorragiques et/ou à des lésions pseudo-urticariennes [13]. Il existe souvent des polyarthralgies, des atteintes rénales, digestives ou d'autres organes. Sur l'histologie, il existe un infiltrat péri-vasculaire riche en polynucléaires neutrophiles au noyau pycnotique, une hyalinisation des cellules endothéliales et en immunofluorescence directe des dépôts vasculaires d'Ig et/ou de complément. Biologiquement, des complexes immuns circulants et une consommation du complément peuvent être observés. La ré-administration du médicament responsable est formellement contre-indiquée. Les médicaments en cause sont très variés. Il n'existe aucun test *in vivo* ou *in vitro* capable de reproduire ces mécanismes.

#### ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE (EPF)

Il est composé de lésions papuleuses en plaques ovales bien limitées, érythémateuses ou rouges violacées parfois bulleuses en leur centre (fig. 2). Elles sont souvent symétriques sur le tronc ou les membres. À l'arrêt du médicament inducteur, elles guérissent en laissant une pigmentation (inconstante) sur le site préalablement atteint. Lorsque le médicament est réintroduit les lésions ovales érythémateuses réapparaissent en 1 à 4 jours sur les sites pigmentés préalablement atteints. Parfois de nouvelles localisations se surajoutent aux localisations initiales. Lorsque les lésions sont



Fig. 2. Érythème pigmenté fixe dû à une cycline.

nombreuses et bulleuses, il ne faut pas confondre l'EPF avec un syndrome de Stevens-Johnson [14]. Dans l'EPF, il n'y a pas de lésions maculo-papuleuses entre les médaillons ovales bien limités. Les tests épicutanés peuvent être intéressants pour explorer les EPF s'ils sont réalisés sur les sites pigmentés séquellaires [15].

#### LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ CELLULAIRE RETARDÉE AUX SITES D'INJECTION DES HÉPARINES

Elles n'ont pas de rapport avec les nécroses aux sites d'injection des héparines, ces dernières étant dues à une vasculite avec intolérance à toutes les héparines.

Les réactions d'hypersensibilité retardées aux héparines surviennent dans les heures ou les jours suivant l'administration de l'anticoagulant injectable. Ce sont des placards eczématiformes, prurigineux aux sites d'injection, parfois accompagnés d'un exanthème maculo-papuleux à distance. Les réactions croisées entre héparines de haut et bas poids moléculaires sont fréquentes. Les tests cutanés (tests épicutanés et IDR avec lectures tardives à 24 heures ou plus, injections sous-cutanées) permettent de déterminer les héparines ou héparinoïdes qui pourront être utilisés ultérieurement par le patient [16]. Depuis sa récente commercialisation, le fondaparinux (pentasaccharide) héparine d'ultra-bas poids moléculaire a été bien toléré dans 11/12 cas rapportés d'hypersensibilité aux héparines [17]. Le remplacement d'une héparine par un dérivé d'hirudine n'est pas la proposition à faire en première intention car les dérivés d'hirudine sont coûteux, ont des conditions d'autorisation de mise sur le marché strictes, sont de manipulation délicate lors d'une intervention chirurgicale et leur action ne peut pas être inhibée par le sulfate de protamine. En pratique, devant une hyper-

sensibilité retardée aux héparines, les tests cutanés doivent être réalisés pour trouver une héparine ou un héparinoïde de remplacement. En cas de sensibilisation à toute la classe des héparines, un héparinoïde voire le fondaparinux, peuvent être utilisés en appliquant un corticoïde puissant sur le site d'injection et en faisant le plus rapidement possible un relais par une anti-vitamine K. Ce n'est qu'en cas de non-contrôle de l'éruption par cette technique qu'il faudra envisager un recours aux dérivés d'hirudine.

#### LES PHOTO-ALLERGIES

Ce sont des dermatoses eczématiformes, parfois bulleuses, localisées sur les territoires photo-exposés : visage, cou, décolleté, dos des mains et avant-bras. Le diagnostic peut être aidé par la réalisation de photopatch-tests aux médicaments avec une irradiation par des ultraviolets A dosés à 5 Joules/cm<sup>2</sup>.

#### L'EXANTHÈME MACULO-PAPULEUX (EMP)

C'est la toxidermie la plus fréquente (*fig. 3*). L'EMP survient 24 heures à 10 jours après le début du traitement responsable [1, 18-24]. Il est composé de macules et/ou de papules érythémateuses, peu ou non prurigineuses. Il peut être accentué dans les grands plis (exanthème flexural). Il disparaît en une dizaine de jours après l'arrêt du médicament en cause. Chez l'enfant, l'EMP médicamenteux pose un problème de diagnostic différentiel avec une éruption virale ou une intolérance transitoire à un médicament au décours d'une infection virale [18]. Ce dernier mécanisme, mal connu, est pourtant probablement en cause dans la plupart des éruptions observées chez l'enfant après la prise d'antibiotiques ou d'AINS au cours d'une infection ORL. Il s'agit d'une éruption qui aurait

un mécanisme voisin de celui que l'on observe dans le « rash » de la mononucléose infectieuse avec l'ampicilline.

L'EMP induit par les médicaments est dû à une hypersensibilité cellulaire retardée à un médicament avec une réponse cellulaire T polyclonale [19, 20]. Les tests épicutanés et intradermiques (IDR) peuvent aider au diagnostic étiologique chez les patients ayant présenté un EMP [21-24]. Parmi 61 patients ayant un EMP avec une imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable d'un médicament dans la survenue de cet accident, 33 (54 p. 100) des patients avaient un test épicutané positif avec le médicament responsable tandis que seuls 2/32 (6 p. 100) des patients ayant une urticaire avaient des tests positifs [21, 22].

#### LA PUSTULOSE EXANTHÉMATIQUE AIGUË GÉNÉRALISÉE (PEAG)

La PEAG a été individualisée par Beylot *et al.* [25] en 1980. Elle apparaît dans les 10 jours qui suivent la mise en route du traitement responsable [25-29]. Chez un patient ayant dans un tiers des cas des antécédents psoriasiques, parfois au décours d'un épisode infectieux viral, il s'agit de la survenue brutale de très nombreuses pustules de moins de 5 mm de diamètre, non folliculaires, stériles développées sur des plaques érythémateuses étendues, œdémateuses prédominant sur le visage et/ou les plis (*fig. 4*). Une fièvre et une hyperleucocytose y sont associées. Sur la biopsie cutanée il y a des pustules intraépidermiques et/ou sous cornées avec parfois une nécrose focale des kératinocytes, un œdème du derme papillaire et de façon inconstante une vasculite et/ou un infiltrat périvasculaire comportant des éosinophiles. La PEAG régresse en moins de 15 jours après l'arrêt du médicament responsable. Les médicaments en cause sont nombreux mais il s'agit surtout d'antibiotiques [26]. Wolkenstein *et al.* [29] ont montré



Fig. 3. Exanthème maculo-papuleux dû à la carbamazépine.



Fig. 4. Pustulose aiguë généralisée à la pristina mycine.

l'intérêt des tests épicutanés médicamenteux dans cette toxidermie qui étaient positifs chez 7/14 de leurs patients atteints de PEAG.

LE SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE  
OU *DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS*  
(DRESS)

C'est un ensemble d'arguments cliniques et biologiques qui permet d'évoquer cette toxidermie grave [30]. L'EMP ou l'érythrodermie infiltrée présents dans 87 p. 100 des cas surviennent brutalement 2 à 6 semaines après le début du traitement responsable (anti-convulsivants comme la carbamazépine (fig. 5), la phénytoïne, le phénobarbital, AINS dont les pyrazolés, sulfamides, triméthoprime-sulfaméthoxazole, minocycline...). Il s'y associe un énanthème inconstant mais surtout un œdème ferme, persistant du visage, une polyadéno-pathie et une hépatosplénomégalie. Le patient a une altération de l'état général et une fièvre élevée. Une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose, une mononucléose (dans 40 p. 100 des cas) et surtout une éosinophilie dans 90 p. 100 des cas (600 à > 4 000 cellules par mm<sup>3</sup>) sont retrouvées, très souvent associées à une cytolysé hépatique. Une insuffisance rénale aiguë, une myocardite, une péricardite, une pneumopathie interstitielle, une neuropathie ou une myosite peuvent aussi être observées. L'atteinte hépatique et/ou polyviscérale met en jeu le pronostic vital. La mortalité est d'environ 10 p. 100. Histologiquement, il existe un infiltrat lymphocytaire périvasculaire atteignant parfois le derme superficiel avec un épidermotropisme. Le DRESS est dû à une réponse oligoclonale de lymphocytes T activés, sécrétant de l'IL5 [31]. Certains DRESS sont graves et prolongés. Les rechutes cutané-viscérales observées plusieurs semaines après l'arrêt du médicament inducteur seraient liées à une infection par Human Herpes Virus 6 (HHV 6) [32-34] ou Epstein-Barr virus [34]. La carbamazépine pourrait entraîner des perturbations immunologiques propices à la réactivation d'HHV 6 [35]. Cette réactivation virale favoriserait l'expression d'une hypersensibilité cellulaire T oligoclonale au médicament en cause dans le DRESS. La prescription de corticoïdes est proposée en cas



Fig. 5. DRESS à la carbamazépine.

d'atteinte viscérale mais leurs effets secondaires sont méconnus. Sont-ils bénéfiques ou au contraire exposent-ils à un retard de guérison voire à l'émergence d'une réactivation virale ? Dans quelques observations, il existait des tests épicutanés positifs dans l'exploration étiologique de DRESS [36].

LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON (SSJ) ET LE SYNDROME DE LYEEL

Ce sont des toxidermies graves entraînant une nécrose des kératinocytes par apoptose [4, 37-43]. Elles surviennent plus fréquemment chez les sujets immunodéprimés, particulièrement chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, quelques jours à 20 jours après le début du traitement inducteur. Des éléments maculo-papuleux généralisés parfois associés à des lésions en pseudo-coccardes (fig. 6), prédominant sur le tronc et la racine des membres, vont rapidement être le siège de bulles ou de décollements épidermiques avec un signe de Nikolsky [37, 38]. L'atteinte conjonctivale et muqueuse associée est très fréquente. Le patient présente une altération de l'état général, une fièvre, parfois des arthralgies et/ou très rapidement une défaillance polyviscérale. Malgré les mesures de réanimation qui ont amélioré le pronostic, le décès peut survenir encore dans 30 p. 100 des cas, le plus souvent par surinfection. La guérison est lente en environ 4 semaines. Elle peut laisser des séquelles muqueuses et oculaires. Le diagnostic différentiel est l'érythème polymorphe [40-42]. Ce nom doit être strictement réservé à la dermatose acrale composée de lésions en cocardes ou en cibles, il n'oriente pas vers une étiologie médicamenteuse. Il est fait de cocardes typiques d'évolution concentrique. De moins de 3 centimètres de diamètre, de contours bien limités, elles sont composées d'au moins trois zones concentriques, donc de deux anneaux autour d'un disque central, un de ces anneaux étant un œdème palpable plus pâle que le centre de la lésion. Ces cocardes typiques, symétriques, prédominent à la face dorsale des mains et sur les faces d'extension des extrémités.

Le SSJ est composé de pseudo-coccardes avec une bordure externe mal limitée et/ou seulement deux zones concentriques. La zone centrale grisâtre, nécrotique ou bulleuse peut



Fig. 6. Syndrome de Stevens Johnson dû à un anti-mycosique.

être entourée d'un halo pâle lui-même parfois entouré par un halo pâle ou purpurique non œdémateux. Ces cocardes atypiques prédominent sur le tronc mais peuvent être généralisées. Elles sont souvent associées à d'autres lésions élémentaires comme des macules érythémateuses ou purpuriques.

Devant des cocardes typiques acrales (fig. 7), l'étiologie médicamenteuse n'est pas à rechercher, devant des cocardes atypiques prédominant sur le tronc, associées ou non à des macules le diagnostic de SSJ doit être évoqué [40-44]. Dans le SSJ, le décollement épidermique atteint moins de 10 p. 100 de la surface cutanée, dans le syndrome de Lyell il touche plus de 30 p. 100 de cette surface, des formes intermédiaires existant dans ce spectre des toxidermies graves avec nécrose épidermique [37]. La physiopathologie du SSJ et du syndrome de Lyell est mal connue, associant des mécanismes immunologiques à une toxicité directe du médicament favorisée par des anomalies du métabolisme médicamenteux d'origine génétique ou viral. Ceci aboutit au développement d'une destruction kératinocytaire particulière : la mort kératinocytaire programmée par apoptose [45-47]. Un effet prédisposant des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux aigu disséminé ou de certains haplotypes HLA ont aussi été évoqués [4].

Dès que le diagnostic est évoqué le patient doit être hospitalisé en urgence et transféré dans une unité de soins intensifs ou dans un centre spécialisé dans la prise en charge des grands brûlés. Une correction des pertes hydriques et protéiques doit être faite par voie intraveineuse. Le bénéfice d'une corticothérapie générale en phase précoce n'a pas été démontré, par contre leur effet délétère a été prouvé s'ils sont introduits tardivement [4]. La thalidomide, le cyclophosphamide, la ciclosporine A ou les plasmaphères n'ont pas fait preuve



Fig. 7. Érythème polymorphe (non médicamenteux).

d'efficacité sur de grandes séries de patients [4]. Les résultats obtenus avec les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont très variables d'une étude à l'autre. Elles peuvent même entraîner une aggravation du pronostic vital. Une des raisons de ces résultats discordants est que l'action des IgIV pourrait être liée à leur activité fas-fas ligand [48], or cette activité est très variable, voire peut être nulle, d'un lot d'IgIV à l'autre.

#### SYNDROME BABOUIN ET SYMMETRICAL DRUG-RELATED INTERTRIGINOUS AND FLEXURAL EXANTHEMA (SDRIFE)

Hausermann *et al.* [49] ont récemment proposé de regrouper le syndrome Babouin et d'autres dermatoses atteignant la région pelvienne et les grands plis de flexion sous l'acronyme de SDRIFE (fig. 8). Les manifestations du SDRIFE doivent être connues car elles ne font pas toujours évoquer l'hypothèse d'une toxidermie. Les critères sont les suivants : 1) éruption secondaire à l'exposition systémique à un médicament (excluant des allergies de contact), 2) composée d'un érythème bien limité de la région péri-anale et des fesses et/ou un érythème en V des régions inguinales et péri-génitales, 3) atteinte d'au moins un autre des plis, 4) éruption symétrique et 5) absence de signes et symptômes systémiques.

Ces toxidermies ne seraient pas une réactivation systémique d'une allergie de contact, contrairement à ce que l'on a longtemps suggéré pour le syndrome Babouin. L'histologie est peu spécifique avec un infiltrat périvasculaire mononucléé et parfois des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Il peut s'y associer une vacuolisation des kératinocytes des assises basales. Selon les auteurs qui proposent d'individualiser le SDRIFE, cette toxidermie, plus fréquente chez l'homme, surviendrait quelques heures à quelques jours après la prise du médicament responsable. Les médicaments



Fig. 8. Syndrome Babouin (SDRIFE).

responsables sont variés mais les bêta-lactamines et particulièrement l'amoxicilline sont responsables de la moitié des cas recensés [49]. Sa physiopathologie est mal connue, il s'agirait d'une hypersensibilité retardée pour laquelle les tests épicutanés pourraient être intéressants.

### Place du bilan dermato-allergologique dans l'exploration des toxidermies

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

**Les tests cutanés relèvent encore du domaine de la recherche clinique et doivent être réalisés dans des services de dermato-allergologie spécialisés dans ces bilans [21, 23, 36].**

Le bilan est réalisé si possible, 6 semaines à 6 mois après la disparition de la toxidermie, après arrêt d'une corticothérapie générale ou locale et des antihistaminiques. Ils peuvent être faits avec le médicament testé sous sa forme commercialisée et/ou le principe actif du médicament et ses excipients.

On débute, dans les hypersensibilités retardées, par des tests épicutanés qui sont lus à 20 minutes, 48 heures, 96 heures et si négatifs à 1 semaine (fig. 9). Dans les urticaires, ces tests sont peu utiles. S'ils sont réalisés, ce doit être en diluant les molécules, en surveillant bien le patient dans les 20 premières minutes car des réactions urticariennes étendues et des chocs anaphylactiques ont été décrits au décours de tests épicutanés faits chez des sujets qui avaient eu des

chocs anaphylactiques aux bêta-lactamines, aminosides ou diclofénac [36].

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

La sensibilité de ces tests est en cours d'évaluation. À partir d'une population large de sujets ayant eu une suspicion de toxidermie, des patients ont été sélectionnés car ils avaient tous une imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable d'un seul médicament (plus de 70 médicaments étaient en cause) dans leur survenue. Parmi ces 119 patients très sélectionnés ayant eu des tests épicutanés et si négatifs des prick-tests et des IDR, 72 p. 100 avaient un test positif [21-23]. Un test cutané médicamenteux négatif n'exclut donc pas la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'une toxidermie. La sensibilité de ces tests dépend de la sémiologie de la toxidermie observée. Les tests épicutanés, les IDR lues de façon retardée et même les prick-tests lus de façon retardée sont



Fig. 9. Tests épicutanés positifs dans un exanthème maculo-papuleux dû à tétrazépan.



Fig. 10. IDR positives à 24 heures dans un exanthème maculopapuleux dû à la tétracéplanine.

intéressants dans l'exploration des toxidermies suivantes : EMP, érythrodermie, eczéma localisé aux sites d'injection, PEAG, SDRIFE, DRESS (avec de faibles concentrations du médicament), EPF, photo-allergie (en réalisant des photo-patch-tests), eczéma au site d'injection des héparines.

Les prick-tests et les IDR en lecture immédiate sont utilisés pour l'exploration des urticaires, angioedèmes et chocs anaphylactiques. Ces tests peuvent aussi être positifs de façon retardée dans certains EMP [21]. La sensibilité des tests cutanés dépend également du médicament en cause. La spécificité de ces tests est en cours de détermination. En effet, ces tests médicamenteux cutanés peuvent être faussement positifs [50], surtout quand les IDR sont réalisées avec de trop fortes concentrations de médicament. Mais des tests faussement positifs peuvent être vus avec des tests épicutanés réalisés avec des médicaments contenant du lauryl sulfate de sodium dans leur formulation, avec la colchicine [51], le célécoxib testé pur [50] ou la desloratadine à 10 p. 100 dans la vaseline [52].

Lorsqu'un test réalisé avec un des médicaments suspectés est positif, le médicament et les molécules de la même classe pouvant donner des allergies croisées sont contre-indiqués chez le patient. Les autres médicaments pris lors de l'éruption sont alors réintroduits sous surveillance. La méthodologie pour effectuer ces tests de ré-administration de médicaments est variable d'un centre à l'autre.

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

Pour les réactions aux sites d'injection des héparines, lors des suspicions d'intolérance aux anesthésiques locaux et dans certains érythèmes pigmentés fixes, la réintroduction du médicament peut être proposée à doses progressivement croissantes, sous surveillance.

Dans tous les autres cas, 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 vasculites. Lorsqu'une urticaire par intolérance médicamenteuse est suspectée, le TPO est réalisé avec une stricte surveillance hospitalière sans avoir fait de tests cutanés préalablement. 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, si les tests sont négatifs, une réadministration du médicament progressive sous surveillance peut être faite.

Lorsque le médicament a une imputabilité vraisemblable, que les tests sont négatifs, en l'absence de signes viscéraux associés à la toxidermie initiale, deux attitudes peuvent être discutées avec le patient : soit réaliser un TPO [53], soit contre-indiquer définitivement le médicament mais en associant cet interdit à l'administration sous surveillance d'une molécule de remplacement.

Il faut mettre à part le problème des EMP et urticaires survenant au décours d'un traitement par bêta-lactamines chez l'enfant. Ponvert *et al.* [54] ont montré chez 325 enfants ayant

présenté une éruption après prise de bêta-lactamines, avec des explorations par prick-tests, IDR suivies en cas de négativité des TPO, que seulement 12 p. 100 des enfants étaient réellement allergiques aux bêta-lactamines. Il est préférable de faire cette réintroduction sous surveillance hospitalière.

Dans les toxidermies sans signe de gravité, il peut être utile de faire des introductions de **médicaments de remplacement**. Il s'agit de molécules appartenant à la même classe que celle qui a déclenché l'accident, mais ayant une structure chimique différente, pour éviter au maximum des réactions allergiques croisées. Des tests cutanés sont réalisés avec cette molécule de remplacement puis, si ces tests sont négatifs, une introduction à doses progressivement croissantes, sous surveillance hospitalière de la molécule est faite dans un centre spécialisé dans la prise en charge des accidents immuno-allergiques médicamenteux. Il sera ainsi possible de contre-indiquer un certain nombre de molécules d'une classe suspecte mais de trouver une solution de remplacement au sein de la même classe thérapeutique. Romano *et al.* [55] ont récemment montré que chez 101 patients ayant une allergie immédiate aux bêta-lactamines, avec prick-tests et IDR négatifs avec une céphalosporine donnée et ayant accepté le TPO avec cette céphalosporine, que l'administration *per os* de la céphalosporine testée était bien supportée. Il faut noter dans cette étude que certains patients ont refusé ce TPO.

La valeur prédictive négative des tests cutanés médicamenteux n'est pas déterminée. Chez 416 patients ayant une suspicion d'hypersensibilité aux bêta-lactamines, avec des prick-tests et IDR négatifs, 35/416 (8,4 p. 100) des TPO en simple aveugle étaient positifs [56]. Parmi 106 réintroductions de médicaments dans des toxidermies avec imputabilité et sémiologie connues et tests cutanés négatifs, 14 (13,2 p. 100) étaient positives [57].

### Quelques notions sur les allergies croisées

Les tests cutanés ont permis durant ces dernières années d'améliorer nos connaissances sur les hypersensibilités croisées. En l'absence de connaissance détaillée sur les structures chimiques des molécules, il est conseillé de contre-indiquer la classe à laquelle appartient le médicament. Pour les bêta-lactamines il faut contre-indiquer le groupe (*tableau III*). Les bêta-lactamines peuvent induire une hypersensibilité au noyau des pénicillines, ou à celui des céphalosporines ou à des déterminants des chaînes latérales. Certains patients semblent avoir une co-sensibilisation à un noyau et à des déterminants des chaînes latérales [58-61]. Des chaînes latérales de structures chimiques très proches sont retrouvées dans des pénicillines et des céphalosporines. C'est le cas de la benzylpénicilline avec le céfamandole, la céfalotine et la céfaloridine, de l'amoxicilline avec le céfadroxil ou de l'ampicilline avec la céfalexine. Il est donc impossible de savoir pour un patient donné quelles sensibilisations croisées existent. Pour redonner une bêta-lactamine il est indispensable de réaliser des tests cutanés qui orienteront les administrations *per os* sous surveillance hospitalière. Les synergistines (pristinamycine,

Tableau III. – Définitions pour comprendre la classification des médicaments.

Un médicament appartient :	Exemple 1	Exemple 2
À une <b>famille</b> thérapeutique	Antibiotique	Anti-inflammatoire
↓		
Comprenant des <b>groupes</b> chimiques	Bêta-lactamines	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
↓		
Comprenant des <b>classes</b> (parentés chimiques, allergies croisées fréquentes)	Pénicillines A	Arylpropioniques dérivés de l'acide carboxylique
↓		
Comprenant des <b>molécules</b> avec leur nom chimique : dénomination commune internationale (d.c.i)	Amoxicilline	Kétoprofène
↓		
Vendu sous différents <b>noms commerciaux</b> , (dont les génériques) et sous différentes formes galéniques (comprimés, injectables, topiques cutanés, gels, collyres...)	Existe sous plus de 20 noms différents, seule ou en association : Clamoxyl®, Hiconcil®, Augmentin®	Existe en comprimé, injectable en gel : Profenid®, Ketum® gel

quinupristine-dalfoprastine) donnent de très fréquentes allergies croisées [62]. Devant une sensibilisation à la pristina-mycine il est prudent de contre-indiquer toute la classe des synergistines, appelées aussi streptogramines. En l'absence d'investigations complémentaires, une sensibilisation à l'aciclovir conduit à contre-indiquer les anti-viraux comportant un noyau 2-aminopurine comme le valaciclovir, le famciclovir et le ganciclovir [63]. Sur un petit nombre de patients il semble que le tétrazépam n'induit pas de réactions croisées avec les autres benzodiazépines (Weber Muller F. Communication personnelle. European Congress of Allergy and Clinical Immunology. Paris, 2003). À partir de quatre cas et des données de la littérature, il semble qu'il n'y ait pas de réactions croisées entre inhibiteurs calciques de type « non hydroxyridines » et les « dihydroxyridines » à savoir le diltiazem et le vérapamil [64]. Avec ces quelques exemples, on peut voir qu'il est impossible pour un patient donné, de proposer l'administration d'une molécule ayant une structure chimique proche de celle d'un médicament responsable d'une toxidermie, sans tests cutanés préalables.

### Les conseils aux patients ayant eu une toxidermie (tableau IV)

Une lettre détaillée doit être adressée à tous les soignants susceptibles de suivre le patient. Un double de ce courrier est remis au patient. Une carte d'allergie médicamenteuse peut également être rédigée. Sur ce document final, doivent figurer la nature de l'accident observé, le ou les noms des molécules suspectes contre-indiquées chez ce patient. S'ils ont été réalisés, les résultats des tests médicamenteux doivent y figurer. Les molécules qui peuvent donner des allergies croisées [59] au sein de la même classe thérapeutique doivent être listées avec leurs dénominations communes internationales (d.c.i.) et jamais sous leurs noms commerciaux. En effet, la remise d'une liste d'éviction comportant les noms commerciaux des médicaments interdits sera dès le lendemain rendue caduque par la sortie d'un nouveau gé-

Tableau IV. – Conseils aux patients ayant présenté une toxidermie.

L'automédication est interdite
Avoir le double du courrier médical récapitulatif sur lequel figure : le type de toxidermie, les investigations faites, la liste des classes de médicaments interdits
Faire noter cette information sur le carnet de santé
Porter toujours avec soi une carte d'allergie médicamenteuse à placer entre ses papiers d'identité et sa carte d'assuré social (carte vitale)
Avoir la liste des classes de médicaments interdits, les noms des médicaments étant notés en dénomination commune internationale
Avoir une liste positive de médicaments autorisés qui pourront remplacer les classes interdites
Penser à signaler son hypersensibilité médicamenteuse à tout nouveau médecin consulté et dentiste

nérique. Il faut éduquer le patient à ne jamais faire d'automédication, toujours montrer son courrier ou sa carte d'allergie et lui expliquer la dangerosité de la reprise d'un médicament suspect. Il faut avoir à l'esprit qu'un même médicament : avec un nom chimique ou une d.c.i. identique, sous différents noms commerciaux, quelle que soit la forme utilisée (comprimé, sirop, topique cutané, collyre, aérosol...) pourra déclencher une réaction chez des patients sensibilisés à ce médicament.

Par contre, pour éviter toute prise intempestive d'un médicament dangereux pour le patient, il est fondamental de lui fournir **une liste positive**. La liste positive comporte des molécules qui pourront être prises en remplacement de celles qui ont été interdites. Par exemple pour une hypersensibilité à l'ibuprofène on pourra être amené à contre-indiquer les AINS arylcarboxyliques mais à autoriser, en cas de besoin d'anti-inflammatoire, les AINS d'autres classes (oxicams, acide acétylsalicylique, l'acide niflumique...) ou les corticoïdes ; en cas de besoin d'antalgique : les AINS d'autres classes, le paracétamol ou les opiacés ; en cas de besoin d'antipyrétique : le paracétamol.

## Références

1. Barbaud A. Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompétent. Encyclopédie médicochirurgicale, 2004, 98-478-A-10:1-7.
2. Barbaud A. Démarche diagnostique devant une toxidermie. *Concours Médical* 2003;125:1259-66.
3. Djien V, Bocquet H, Dupuy A, Revuz J, Roujeau JC. Symptomatologie et marqueurs de sévérité des toxidermies érythémateuses. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:247-50.
4. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8:5.
5. Silverman E, In KH, Yandava C, Drazen M. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase pathway in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:164s-170s.
6. Viola M, Quarantino D, Gaeta F, Caringi M, Valluzzi R, Caruso C, et al. Celecoxib tolerability in patients with hypersensitivity (mainly cutaneous reactions) to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:145-50.
7. Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2000;34:526-8.
8. Sondhi D, Lippmann M, Murali G. Airway compromise due to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: clinical experience at a large community teaching hospital. *Chest* 2004;126:400-4.
9. Van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Fenestra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998;158:2063-5.
10. Fays S, Trechot P, Schmutz JL, Cuny JF, Truchetet F, Barbaud A. Bupropion and generalized acute urticaria: eight cases. *Br J Dermatol* 2003;148:171-2.
11. Chandeclerc ML, Martin S, Petitpain N, Barbaud A, Schmutz JL. Tadalafil and palpebral edema. *South Med J* 2004;97:1142-3.
12. Cousin F, Catelain A, Philips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF. L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:321-4.
13. Balint G, Gergely P. Clinical immunotoxicity of antirheumatic drugs. *Inflamm Res* 1996;45:s91-95.
14. Teraki Y, Shiohara T. Fixed drug eruption as a localized and mild-form of toxic epidermal necrolysis. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:1535.
15. Alanko K. Topical provocation of fixed drug eruption: a study of 30 patients. *Contact Dermatitis* 1994;31:25-7.
16. Figarella I, Barbaud A, Lecompte T, De Maistre E, Reichert-Penetrat S, Schmutz JL. Réaction cutanée d'hypersensibilité retardée avec polysensibilisation aux héparines et héparinoïdes. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:25-30.
17. Hohenstein E, Tsakiris D, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to the ultra-low-molecular-weight heparin fondaparinux. *Contact Dermatitis* 2004;51:149-50.
18. Schissel DJ, Singer D, David-Bajar K. Azithromycin eruption in infectious mononucleosis: a proposed mechanism of interaction. *Cutis* 2000;65:163-6.
19. Martin S, Barbaud A, Schmutz JL, Gobert B, Faure G, Béné MC. Polyclonalité de la réponse lymphocytaire T dans les tests d'activation lymphocytaire médicamenteux. *Ann Dermatol Venerol* 2000;127:268-72.
20. Mauri-Helweg D, Zanni M, Frei E, Bettens F, Brander C, Mauri D, et al. Cross-reactivity of T cell clones to beta-lactam antibiotics. *J Immunol* 1996;157:1071-9.
21. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
22. Barbaud A, Bene MC, Faure G, Schmutz JL. Tests cutanés dans l'exploration des toxidermies supposées de mécanisme immuno-allergique. *Bull Acad Natle Med* 2000;184:47-63.
23. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
24. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.
25. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (quatre cas). *Ann Dermatol Venerol* 1980;107:37-48.
26. Sidoroff A, Halevy S, Bavincq JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-9.
27. Roujeau JC, Bioulac Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-8.
28. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JPH, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001;107:1433-41.
29. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234-6.
30. Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Mousset-Hovaere M, de Vençay P, Le Brun V, Liozon E, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse en pratique interniste : pièges diagnostique et thérapeutique. Huit observations. *Rev Med Interne* 2000;21:1052-9.
31. Cordel N, Lenormand B, Courville P, Lauret P, Joly P. Détection du réarrangement clonal du gène gamma du récepteur des cellules T par PCR-DGGE pour le diagnostic des érythrodermies. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:220-3.
32. Descamps V, Valance A, Eldinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301-4.
33. Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:255-60.
34. Janela B, Descamps V, Picard D, Rogez S, D'Incan M, Bernard P, et al. Rôle des réactivations virales sur la réponse lymphocytaire T au cours du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:9537.
35. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004;140:183-8.
36. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209:209-16.
37. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994;102:s28-s30.
38. 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.
39. Bergoend H, Loffler A, Amar R, Maleville J. Réactions cutanées apparues durant une prophylaxie de masse de la méningite cérébrospinale avec un sulfamide d'action retardée. À propos de 997 cas. *Ann Dermatol Venerol* 1968;95:481-90.
40. Barbaud A. Physiopathologie de l'érythème polymorphe. *Ann Dermatol Venerol* 1998;125:799-805.
41. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.

42. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC, SCAR study Group. Severe cutaneous adverse reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138: 1019-24.
43. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995; 131:539-43.
44. Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1995;131:1268-72.
45. Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1997;133:845-9.
46. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, Roujeau JC. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;134:710-4.
47. Hertl M, Bohlen H, Jugert F, Boecker C, Knaup R, Merk HF. Predominance of epidermal CD8+ T lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by beta-lactam antibiotics. *J Invest Dermatol* 1993;101:794-9.
48. Ito K, Hara H, Okada T, Shimojima H, Suzuki H. Toxic epidermal necrolysis treated with low-dose intravenous immunoglobulin: immunohistochemical study of Fas and Fas-Ligand expression. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:679-80.
49. 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.
50. Barbaud A, Tréchet P, Reichert-Penetrat S, Commun N, Schmutz JL. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:265-8.
51. Kleinhans M, Linzbach L, Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation. *Contact Dermatitis* 2002;47:100-2.
52. Barbaud A, Bursztejn A, Vernassiere C, Schmutz JL, Tréchet P. Toxidermie à l'Aérius® : les patch tests avec la desloratadine induisent des faux positifs. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:571.
53. Demoly P. Anaphylactic reactions-value of skin and provocation tests. *Toxicology* 2005;209:221-3.
54. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104:e45.
55. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141: 16-22.
56. Messaad D, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
57. Waton J, Tréchet P, Cuny JF, Schmutz JL, Barbaud A. Valeur prédictive négative des tests cutanés dans l'exploration des toxidermies. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:579.
58. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens-structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* 1999;29: 744-9.
59. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Gaeta F, Caruso C, Gueant JL. Cross-reactivity among drugs: clinical problems. *Toxicology* 2005;209:169-79.
60. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, Rodriguez R, Mayorga C, Torres MJ, Blanca M. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:323-30.
61. Blanca M, Cornejo-Garcia JA, Torres MJ, Mayorga C. Specificities of B cell reactions to drugs. The penicillin model. *Toxicology* 2005;209:181-4.
62. Barbaud A, Tréchet P, Weber-Muller F, Ulrich G, Commun N, Schmutz JL. Drug skin tests in cutaneous adverse drug reactions to pristinamycin: 29 cases with a study of cross-reactions between synergists. *Contact Dermatitis* 2004;50:22-6.
63. Vernassiere C, Barbaud A, Tréchet PH, Weber-Muller F, Schmutz JL. Systemic acyclovir reaction subsequent to acyclovir contact allergy: which systemic antiviral drug should then be used? *Contact Dermatitis* 2003;49:155-7.
64. Cholez C, Tréchet P, Schmutz JL, Faure G, Bene MC, Barbaud A. Maculopapular rash induced by diltiazem: allergological investigations in four patients and cross reactions between calcium channel blockers. *Allergy* 2003;58:1207-9.