

Exanthèmes médicamenteux et toxidermies sévères

Signes généraux et muqueux imposent l'arrêt immédiat du médicament

Les hypersensibilités retardées aux médicaments peuvent toucher tous les organes mais la peau est certainement celui le plus fréquemment atteint. Elles surviennent quelques heures, jours ou semaines après la prise de médicaments et se manifestent par un exanthème, plus ou moins œdémateux, la survenue de bulles et/ou de décollements cutanés. On parle souvent de « toxidermies » pour décrire ces atteintes cutanées. Le [tableau \(v. p. 982\)](#) donne les caractéristiques des principales toxidermies. Le bilan allergologique qui comprend des tests cutanés (patch-tests et intradermoréactions), des tests biologiques (tests de prolifération et/ou d'activation lymphocytaire) et des tests de réintroduction dans les formes bénignes, permet de différencier hypersensibilité retardée allergique et non allergique et de proposer aux patients des alternatives thérapeutiques.

Exanthèmes maculo-papuleux médicamenteux

L'exanthème maculo-papuleux, encore appelé rash ou toxidermie érythémateuse, représente la forme la plus fréquente et bénigne des réactions cutanées induites par les médicaments.¹ Cependant leur incidence exacte n'est pas connue.

L'exanthème survient de 7 à 21 jours après le début du traitement si le patient n'est pas sensibilisé. Mais ce délai est raccourci à 24 - 48 heures après le début du traitement si le patient est déjà sensibilisé au moment de la prise du traitement.

Cliniquement, l'éruption, plus ou moins généralisée, est constituée de macules, de maculo-papules, de papules non fugaces. Les atteintes viscérales sont rares (insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à l'hyperthermie). Le bilan biologique est souvent normal. Cependant, une lymphopénie et une éosinophilie le plus souvent modérée (< 1500/mm³) sont possibles. La présence de signes systémiques et d'atteinte muqueuse doit faire redouter une toxidermie plus sévère comme un DRESS syndrome (*drug reaction with eosinophilia and systemic*

symptoms) ou une nécrolyse épidermique toxique.

L'évolution est en général favorable en 1 à 4 semaines après arrêt et élimination du médicament, laissant la place à une desquamation sans séquelle.

Tous les médicaments peuvent induire un exanthème, en particulier les antibiotiques et plus spécialement les pénicillines.

Diagnostic différentiel

Dans tous les cas il est important d'éliminer un exanthème infectieux, en particulier viral (infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] chez l'adulte jeune ou mononucléose infectieuse),² en sachant que l'infection et la fièvre sont des cofacteurs souvent nécessaires au développement d'un exanthème médicamenteux. Cette association infection virale et exanthème aux pénicillines est classique au cours de la primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV ou *human herpes virus-4* [HHV4]).

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le DRESS syndrome, ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, est une des pathologies allergiques les plus sévères avec une mortalité estimée à 5 %. Son incidence est inconnue excepté pour certains médicaments comme les anti-épileptiques ou elle avoisine les 1/10 000 prescriptions. Une prédisposition génétique spécifique d'une molécule donnée et d'une origine ethnique donnée est actuellement rapportée pour certains médicaments : HLA-A*3101 pour la carbamazépine en Europe, HLA-B*5701 pour l'allopurinol dans la population asiatique.

Tableau clinique et biologique

L'éruption cutanée du DRESS est très variable, allant d'un exanthème maculo-papuleux transitoire et discret à une érythrodermie œdémateuse avec œdème facial très évocateur. Des éléments purpuriques et pustuleux sont parfois notés et une infiltration cutanée distale est fréquemment observée. L'éruption évolue très >>>

BENOÎT BENSÂÏD*
LAURENCE VALEURIE-ALLANORE**
BÉNÉDICTE LEBRUN-VIGNES***
JEAN-FRANÇOIS NICOLAS*

* Service allergologie et immunologie clinique, CHU de Lyon, centre de compétences « allergie aux médicaments », université Lyon 1, Inserm U1111-CIRI, Hôpitaux de Lyon, Lyon, France.

** Service de dermatologie, centre de référence des dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques, hôpital Henri-Mondor, université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Créteil, France.

*** Centre de pharmacovigilance du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, coordination de pharmacovigilance d'Île-de France, AP-HP, Paris, France.

benoit.ben-said@chu-lyon.fr

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPALES TOXIDERMIES							
	Synonymes	Incidence	Atteinte cutanée	Atteinte systémique	Biologie	Principaux médicaments	Pronostic
Exanthème	Toxidermie érythémateuse Rash	Fréquente mais non connue avec certitude	Macules et papules érythémateuses	Rare et modérée (rein, foie)	Lymphopénie et/ou éosinophilie modérées	Antibiotiques	Bon
DRESS	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse	1/10 000 (anti-épileptiques)	Papules infiltrées Érythrodermie Purpura Pustules Œdème facial	Rein Foie Cœur Poumons SAM	Lymphopénie Lymphocytes activés Monocytose	Allopurinol Antiépileptiques Sulfamides Pénicillines	Mortalité 10 % Séquelles
Nécrolyse épidermique toxique	Syndrome de Lyell	1 à 3/106 habitants	Érythème diffus Pseudo-cocarde Décollement Signe de Nikolsky Atteinte muqueuse sur plusieurs sites	Poumons (SDRA) Digestifs (décollement) Foie Rein Neutropénie	Lymphopénie neutropénie	Allopurinol Antiépileptiques Sulfamides	Mortalité 30 % Séquelles

Tableau. DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

lentement, souvent au-delà de 15 jours ou 1 mois au prix d'une desquamation fine. La fièvre est constante. Une polyadénopathie parfois volumineuse est retrouvée dans 50 % des cas, touchant au moins deux sites.

L'atteinte des organes profonds (70 % des cas), surtout le foie (cytolyse, cholestase) et le rein (néphropathie interstitielle) fait la gravité de la maladie. Cependant, tous les organes peuvent être atteints avec une mention particulière pour les atteintes pulmonaires, pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et cardiaques (myocardite) souvent responsables d'une évolution fatale.³

Sur le plan biologique, l'éosinophilie sanguine supérieure à 1 500/mm³ (parfois majeure > 20 000), la présence de lymphocytes activés et une monocytose sont caractéristiques de la maladie. Des réactivations d'*Herpes virus* latents (HHV4/EBV, HHV5/cytomégalovirus, HHV6, HHV7) sont fréquemment retrouvées et seraient pour certains un cofacteur primordial pour le développement du DRESS⁴.

Le DRESS survient classiquement dans un délai de 2 à 6 semaines après l'introduction d'une nouvelle molécule, délai qui est raccourci en cas de sensibilisation antérieure. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont l'allopurinol, les antiépileptiques, les sulfamides antibactériens et les antibiotiques de type pénicillines.

Diagnostic différentiel

La présentation clinique évoque avant tout une infection aiguë. L'absence de médicaments imputables et l'association aux virus *Herpes* doit faire évoquer l'hypothèse virale.

Un sepsis sévère doit être éliminé par des prélèvements bactériologiques adaptés.

Enfin, en cas de persistance, un lymphome T cutané doit être éliminé par une recherche de clonalité sanguine ou un prélèvement ganglionnaire.

Nécrolyse épidermique toxique

La nécrolyse épidermique est la toxidermie la plus grave avec une mortalité de 23 % à l'échelle européenne. Son incidence est rare : 1 à 3 cas par million d'habitants. Les

FOCUS

Physiopathologie

Exanthèmes, DRESS et nécrolyses épidermiques toxiques impliquent des lymphocytes T spécifiques d'antigènes. Quand des médicaments sont en cause, les lymphocytes T reconnaissent le complexe médicament/peptide/molécule HLA.⁷ Différents types de lymphocytes T CD4 et CD8 producteurs de cytokines de type 1 (Th1), de type 2 (Th2), de type 17 (Th17) et de lymphocytes cytotoxiques sont retrouvés dans le sang et la peau des patients,

en fonction de la présentation clinique et de la sévérité. Les formes les plus sévères (DRESS et nécrolyse épidermique) sont dues à des lymphocytes T CD8+ capables de libérer dans la peau (nécrolyse) et les organes profonds (DRESS) des molécules cytotoxiques comme le granzyme B ou la granulysine, comme le montrent les travaux expérimentaux chez l'animal où l'injection de granulysine intradermique induit en 5 heures une nécrolyse épidermique.⁸

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS



Figure. ASPECT CLINIQUE DES TOXIDERMIES

1. Nécrolyse épidermique toxique : décollement cutané, signe de Nikolsky
2. DRESS : érythème et œdème facial
3. Érythème pigmenté fixe bulleux
4. Érythème polymorphe
5. Pustulose exanthématique aiguë généralisée
6. Dermatoses à immunoglobuline A linéaire
7. Toxidermie érythémateuse, exanthème

facteurs de risque associés à la survenue de ce type de toxidermie sont l'immunodépression (infection par le VIH), les cancers et l'auto-immunité (lupus). Une prédisposition génétique spécifique de médicament pour un patient selon ses origines est démontrée pour certaines molécules telles que la carbamazépine associée à l'haplotype HLA-B*1502 chez les patients d'origine taïwanaise et l'allopurinol avec HLA-B*5801 dans cette même population. Cependant, ces résultats ne sont que partiellement applicables à la population européenne.

La réaction immunitaire est due à des lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui induisent la mort des kératinocytes et plus généralement des cellules épithéliales de la peau et des muqueuses : la nécrose de l'épithélium labial, nasal, oculaire, génital est fréquente mais elle peut aussi toucher les épithéliums des voies aériennes supérieures, de l'arbre trachéo-bronchique et du tube digestif.

Une cause médicamenteuse est trouvée de façon probable ou certaine dans 70 % des cas. Allopurinol, antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, lamotrigine) et sulfamides antibactériens sont les molécules principalement responsables. Cependant, d'autres médicaments comme les oxicams ou des chimiothérapies ont été rapportés à l'origine de nécrolyse épidermique. Dans les 30 % des cas restants : 20 % ont

un médicament possiblement responsable et dans 10 % des cas il n'y a aucun médicament. Le rôle de facteurs environnementaux est alors discuté. Au sein de ces 10 %, quelques cas sont secondaires à une infection à *Mycoplasma pneumoniae* notamment chez les enfants.

Tableau clinique

Le patient a une perte d'épithélium plus ou moins étendue pouvant faire ressembler à l'aspect clinique d'un brûlé. Le pourcentage de surface épidermique décollée définit de façon arbitraire les trois entités de la nécrolyse épidermique toxique : syndrome de Lyell (> 30 % de la surface cutanée est décollée), syndrome de chevauchement (10 à 30 %) et syndrome de Stevens-Johnson (< 10 % de surface décollée). Un score prédictif de mortalité (appelé SCORTEN) a été élaboré permettant d'anticiper la sévérité de l'éruption dès l'admission ; il permet d'orienter spécifiquement et précocement le patient.⁵

L'éruption cutanée se caractérise par des pseudococardes à prédominance axiale, d'extension progressivement centrifuge ou par un érythème diffus d'emblée compliqué secondairement de décollement cutané, dit « en linge mouillé » caractérisé par le signe de Nikolsky (décollement cutané au frottement léger de l'épiderme) en peau saine périlésionnelle. >>>

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

B. Bensaid et J.-F. Nicolas déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.
L. Valeyrie-Allanore et B. Lebrun-Vignes n'ont pas transmis de déclaration d'intérêts.

Il s'y associe systématiquement une altération de l'état général avec fièvre (supérieure à 40 °C), douleurs cutanées, picotements oculaires, buccaux ou génitaux. L'atteinte muqueuse est caractéristique de la maladie et peut précéder l'atteinte cutanée. La nécrolyse épidermique peut atteindre tous les épithéliums de recouvrement. Ainsi, une atteinte pulmonaire sous la forme d'un SDRA survient dans 25 % des cas. Une atteinte digestive reste rare et se manifeste sous la forme d'une diarrhée, d'un iléus ou de reliquats d'épithélium dans les fèces, elle est de pronostic péjoratif.

Du point de vue biologique, une lymphopénie profonde est la règle. Une neutropénie, constituant un facteur péjoratif, est à rechercher. L'insuffisance rénale d'origine fonctionnelle est fréquemment observée.

Diagnostic différentiel

Ils sont représentés par le syndrome d'épidermolyse staphylococcique (*staphylococcal scaled skin syndrome*) et les dermatoses bulleuses auto-immunes de type pemphigus, dermatose à immunoglobuline A linéaire. D'autres toxidermies sévères (érythème pigmenté fixe bulleux généralisé, DRESS syndrome, ou pustulose exanthématique aiguë généralisée) peuvent mimer une nécrolyse épidermique toxique par œdème cutané diffus ou coalescence des pustules. Cependant l'atteinte d'au moins deux sites muqueux, d'un signe de Nikolsky et de signes généraux sévères dans un contexte de nouvelle prise médicamenteuse orientent vers la nécrolyse épidermique.


FOCUS

Les dermatoses bulleuses toxiques

Les toxidermies sévères constituent un spectre de 7 maladies reconnues par la Haute Autorité de santé (HAS) dans le plan maladies rares sous l'acronyme DBT (dermatoses bulleuses toxiques) :

- nécrolyse épidermique toxique, regroupant les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ;
- DRESS syndrome ;
- pustulose exanthématique aiguë généralisée ;
- érythème pigmenté fixe généralisé ;
- érythème polymorphe majeur ;
- dermatose à IgA linéaire ;
- autres toxidermies érythémateuses sévères ne répondant pas aux critères diagnostiques d'entité spécifique des 6 autres maladies. Les toxidermies sévères

sont des maladies rares (incidence estimée à 1 à 3 cas par million d'habitants/an pour la nécrolyse épidermique toxique, 1 pour 10 000 pour le DRESS aux anticonvulsivants mais inconnue pour la pustulose exanthématique aiguë généralisée) mais graves (23 % mortalité pour la nécrolyse, 2 à 10 % pour les DRESS et pustuloses).⁹⁻¹²

Dans le but d'améliorer la prise en charge des toxidermies sévères, une organisation en réseau de soins a été préconisée par la HAS. Ainsi un centre de référence national des dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques a été labellisé à l'hôpital Henri-Mondor (Créteil) en 2005 et 7 centres de compétences régionaux ont été créés en 2009. 

Prise en charge des toxidermies

L'arrêt précoce du ou des médicaments dont on suspecte la responsabilité (médicaments dits imputables) est indispensable et est corrélée à la survie du patient dans les formes sévères. Dans les exanthèmes simples, le médicament peut être poursuivi s'il est indispensable à condition de pouvoir surveiller régulièrement le patient sur le plan clinique et biologique (éosinophilie, fonction rénale et hépatique). Le médicament est arrêté si des signes extracutanés apparaissent.

L'examen histologique d'une biopsie cutanée montre : dans les exanthèmes et les DRESS, une nécrose kératinocytaire, un infiltrat lymphocytaire périvasculaire +/- éosinophilie avec des lymphocytes activés ; dans les nécrolyses épidermiques, une nécrose complète de l'épiderme.

Le traitement des exanthèmes et des DRESS peu sévères repose sur une corticothérapie locale forte de niveau III/IV. Dans les formes sévères des DRESS (atteinte cardiaque, rénale, pulmonaire, syndrome d'activation macrophagique) une corticothérapie générale d'une dose minimale de 1 mg/kg doit être proposée avec une décroissance progressive du fait du risque de rebond.⁶ La place des antiviraux et des immunoglobulines intraveineuses en association aux corticoïdes (leur utilisation seule est proscrite) est à discuter.

Le traitement des nécrolyses épidermiques est symptomatique : réhydratation adaptée à la surface de décollement, comme dans les brûlures sévères ; avis ophtalmologique pour déterminer si l'atteinte nécessite la pose d'anneaux cornéens pour améliorer le pronostic fonctionnel ; le traitement cutané repose sur les émoullissants et les pansements hydrocellulaires ; une prise en charge optimale de la douleur (morphine) est nécessaire.

Le suivi des patients est indispensable pour dépister et traiter les séquelles qui surviennent dans 15 % des DRESS (notamment rénales, hépatiques, cardiaques ou auto-immunes)⁵ et presque 100 % des nécrolyses épidermiques (notamment cutanées, ophtalmologiques [opacités et cicatrices cornéennes, risque de cécité], gynécologiques [cicatrices, dyspareunies], psychiatriques [syndrome de choc post-traumatique] et stomatologiques [pertes de dents], pneumologiques).

Imputabilité médicamenteuse

Une analyse fine des prises médicamenteuses dans les semaines et jours précédant la toxidermie (3 mois pour le DRESS, 2 mois pour la nécrolyse épidermique, 1 mois pour l'exanthème maculo-papuleux) est nécessaire et réalisée en collaboration avec les centres de pharmacovigilance. La démarche d'imputabilité d'un médicament dans une pathologie s'appuie sur des critères intrinsèques (chronologiques et sémiologiques) et extrinsèques (bibliographiques).

À l'issue de cette démarche, des conseils sont donnés

au patient et à son médecin concernant les médicaments à ne plus prendre (médicaments imputables et ceux de la même famille à vie) et les médicaments qui peuvent être repris. Une carte d'allergique est délivrée au patient. Dans certains cas d'exanthème non sévère où le médicament imputable est absolument nécessaire, celui-ci peut être redonné au patient en utilisant un protocole d'induction de tolérance (v. p. 986). Ⓞ

RÉSUMÉ EXANTHÈMES MÉDICAMENTEUX ET TOXIDERMIES SÉVÈRES

Les toxidermies sont des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments. Leur présentation clinique et leur sévérité sont très diverses, allant des exanthèmes médicamenteux fréquents et bénins aux toxidermies rares mais sévères, touchant les organes profonds dans le cas du DRESS syndrome, ou aboutissant à un décollement cutané dans la nécrolyse épidermique toxique. Les diagnostics différentiels principaux sont les infections, en particulier virales, qui peuvent donner des tableaux cliniques identiques à ceux induits par les médicaments.

SUMMARY DRUG INDUCED EXANTHEMA AND SEVERE CUTANEOUS DRUG REACTIONS

Cutaneous adverse drug reactions (CADR) are delayed hypersensitivities. Their clinical presentation and severity are very diverse ranging from the frequent and benign exanthemas to the rare but severe CADR involving deep organs in the case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) or leading to skin bulla and epidermal detachment in toxic epidermal necrolysis. The main differential diagnoses are infections, especially viral ones, which could give clinical symptoms identical to those occurring in CADR.

FOCUS Bilan allergologique des toxidermies

Le bilan allergologique des toxidermies n'est réalisé que dans quelques centres spécialisés. Il est pratiqué 3 mois (à au moins 6 mois pour les DRESS et les nécrolyses épidermiques) après la résolution complète de la toxidermie. Les tests cutanés et des tests immunobiologiques permettent de faire le diagnostic de toxidermie, c'est-à-dire de confirmer la responsabilité du médicament dans l'accident, et son origine, c'est-à-dire de caractériser le médicament responsable de l'accident.

Les tests cutanés (épicutanés [patchs tests] et/ou intradermoréactions) sont réalisés avec les molécules les plus imputables. Ils sont lus 48 et 72 heures après leur pose sur la peau saine du patient et sont positifs s'ils induisent une réaction eczématiforme localisée. La positivité des tests cuta-

nés est un argument fort pour la responsabilité du médicament dans l'accident. À l'inverse, leur négativité n'exclut pas une toxidermie. La valeur diagnostique des tests cutanés dépend de la nature de la toxidermie et du type de médicament. Elle est bonne dans les exanthèmes et les DRESS (60-100 % de positivité),¹ plus faible dans la nécrolyse épidermique toxique (25 % de positivité seulement). Elle est excellente pour les bêta-lactamines et très mauvaise pour l'allopurinol.

Les tests immunobiologiques (tests Elispot et tests de prolifération lymphocytaire) sont encore du domaine de la recherche mais semblent aussi sensibles et spécifiques que les tests cutanés.¹ Ils permettent de mettre en évidence la présence de lymphocytes T spécifiques de médicaments dans le sang des patients allergiques. Ⓞ

RÉFÉRENCES

- Friedmann PS, Pickard C, Ardern-Jones M, Bircher AJ. Drug-induced exanthemata: a source of clinical and intellectual confusion. *Eur J Dermatol* 2010;20:255-9.
- Biesbroeck L, Sidbury R. Viral exanthems: an update. *Dermatol Ther* 2013;26:433-8.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. 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.
- Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010;25:2:46-62.
- Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venerol* 2010;137:703-8.
- Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272-6.
- Haute Autorité de santé. Nécrolyse épidermique toxique: syndrome de Stevens Johnson et de Lyell. Protocole national de soins HAS, juin 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/synthese_medecin_traitant_sur_la_necrolyse_epidermique_toxique.pdf
- Roujeau JC, Bricard G, Nicolas JF. Drug-induced epidermal necrolysis: important new piece to end the puzzle. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1277-8.
- Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343-50.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. 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.
- Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010;25:2:46-62.
- Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272-6.
- Haute Autorité de santé. Nécrolyse épidermique toxique: syndrome de Stevens Johnson et de Lyell. Protocole national de soins HAS, juin 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/synthese_medecin_traitant_sur_la_necrolyse_epidermique_toxique.pdf
- Rozières A, Hennino A, Rodet K, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009;64:534-42.