

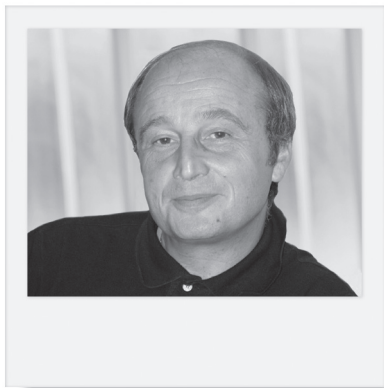
Toxidermies de l'enfant : actualités

RÉSUMÉ : Les toxidermies graves doivent être dépistées rapidement et ne pas être considérées comme de banales viroses, car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Le diagnostic est fragile et repose essentiellement sur des critères de présomption ou d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque.

Les médicaments les plus incriminés sont : les aminopénicillines, les céphalosporines, les antimétabolites (carbamazépine, barbituriques, lamotrigine) et le paracétamol. Le risque rare mais imprévisible d'évolution vers une toxidermie grave est marqué par certains signes d'alarme : la sévérité des signes fonctionnels et notamment l'intensité de la fièvre, l'altération de l'état général, le prurit ou la sensation de brûlures cutanées, l'œdème du visage, et surtout la survenue de lésions ou de décollement cutané, avec signe de Nikolski positif.

La nécrolyse épidermique toxique et le DRESS syndrome sont les accidents médicamenteux les plus graves et imposent une hospitalisation. L'arrêt des médicaments suspects doit être le plus précoce possible.

Tout accident médicamenteux doit être rapporté au laboratoire concerné et/ou aux instances officielles de pharmacovigilance. Il faut fournir aux parents la liste des médicaments potentiellement responsables de l'accident observé. Le carnet de santé a un intérêt essentiel pour le suivi cohérent de ces enfants.



→ M. RYBOJAD

Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les effets secondaires cutanés des médicaments sont les plus fréquents des accidents médicamenteux notifiés aux centres de pharmacovigilance (20 %). Leur polymorphisme est extrême. Les manifestations les plus habituelles sont les éruptions maculopapuleuses (exanthèmes toxidermiques) et l'urticaire. Elles sont difficiles à distinguer d'une infection virale, considérée comme plus fréquente chez l'enfant. Les accidents graves (dermatoses bulleuses, érythrodermies) sont rares et représentent moins de 10 % de ces accidents. Leur incidence est difficile à évaluer chez l'enfant, aucune étude épidémiologique n'étant disponible en Europe.

Les toxidermies graves sont rares et de ce fait souvent diagnostiquées avec retard. Réduire ce retard au diagnostic afin d'obtenir une prise en charge optimale est un objectif prioritaire. En effet,

le pronostic vital et fonctionnel peut être mis en jeu. Pédiatres, urgentistes et dermatologues ont ici une place privilégiée.

Certaines particularités sont propres à l'enfant :

- facteurs de comorbidité moins fréquents ;
- hiérarchie des médicaments inducteurs différente ;
- voies de biotransformation des médicaments particulières, dans un organisme humain en maturation. Cœur et reins sont en effet en règle sains, améliorant le pronostic des toxidermies graves ;
- sex ratio différent de celui de l'adulte M/F = 2/1 (variable selon les séries). La fréquence des accidents augmente avec l'âge.

Pour de nombreux effets indésirables, il a été observé un lien avec certains phénotypes du complexe majeur d'histocompatibilité. Plusieurs observations

REVUES GÉNÉRALES

Dermato-pédiatrie

de toxidermie familiales confirment la ségrégation du risque avec les haplotypes du complexe majeur d'histocompatibilité. Ces constatations témoignent de facteurs génétiques prédisposants.

Une des explications de cette prédisposition réside dans le polymorphisme génétique des systèmes enzymatiques assurant le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques (ex. : époxyde hydrolyase et anticonvulsivants).

Le rôle de l'infection virale est au premier plan chez l'enfant (infection EBV, CMV, HHV6).

La fréquence des accidents cutanés chez le sujet infecté par le VIH éclaire d'un jour nouveau la physiopathologie des toxidermies. Avant l'épidémie VIH, il était classique de considérer la majorité des toxidermies comme des manifestations d'hypersensibilité retardée, à médiation cellulaire, au médicament lui-même, ou plus vraisemblablement, à l'un de ses métabolites. L'augmentation de fréquence des toxidermies chez des malades infectés par le VIH, présentant un déficit plus ou moins profond de l'immunité cellulaire et une anergie cutanée, remet en question cette théorie.

Les points éventuellement liés entre eux et favorisant les réactions médicamenteuses sont : l'infection virale (EBV, CMV, HHV6, VIH) et ses conséquences sur le système immunitaire (stimulation des lymphocytes B avec augmentation des réponses anticorps, de l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8 cytotoxiques et de la production de certaines cytokines), le déficit immunitaire et/ou une anomalie de détoxification des métabolites réactifs du médicament (déficit en glutathion des sujets VIH).

En revanche, l'atopie ne semblerait pas jouer de rôle favorisant. Des études contrôlées sont cependant nécessaires pour l'affirmer.

Le diagnostic étiologique d'une éruption cutanée aux médicaments est une démarche complexe marquée par les difficultés d'interprétation de la fièvre et des prodromes, la grande variété d'éruptions et l'association fréquente de médicaments incriminables. Les tests biologiques *in vitro* sont inutiles. Les tests de réintroduction sont dangereux. Le diagnostic repose essentiellement sur des critères de présomption ou d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque. Les critères d'imputabilité intrinsèque sont des arguments de nature chronologique : délai évocateur entre le début du traitement et le début de l'accident cutané, parallélisme entre l'évolution de la toxidermie et l'arrêt du médicament. Les critères d'imputabilité extrinsèque sont des arguments de notoriété et n'ont qu'une valeur statistique (médicaments à risque élevé de toxidermie, type de réaction observé en fonction du médicament).

Exanthème toxidermique

C'est la manifestation la plus fréquente des réactions cutanées médicamenteuses (deux tiers des cas). Les infections concomitantes sont très fréquentes et il est difficile de rapporter l'éruption à un médicament. Les critères d'imputabilité et les sérologies ne règlent pas tous les problèmes diagnostiques. En règle générale, l'éruption survient entre la 1^{re} et la 3^e semaine après l'exposition (érythème du 8^e jour). L'exanthème peut être roséoliforme, morbiliforme ou scarlatiniforme, souvent polymorphe. L'évolution est le plus souvent favorable en moins d'une semaine (*fig. 1 et 2*).

Le risque rare, mais imprévisible, d'évolution vers une toxidermie grave est marqué par certains signes d'alarme :

- la sévérité des signes fonctionnels et notamment l'intensité de la fièvre, et l'altération de l'état général,
- le prurit ou la sensation de brûlures cutanées,



FIG. 1.



FIG. 2.

- l'extension rapide de l'éruption,
- le caractère rapidement alarmant des lésions,
- l'œdème du visage,
- et surtout la survenue de lésions muqueuses en plusieurs sites (brûlures mictionnelles, érythème conjonctival, gingivite, dysphagie), ou de décollement cutané avec signe de Nikolski positif.

Les arguments en faveur de l'exanthème toxidermique sont :

- les données de l'anamnèse,
- l'aspect polymorphe de l'éruption,
- la présence de lésions d'urticaire,
- le prurit associé quasi constant,
- la discrétion de la fièvre,
- l'absence d'érythème,
- l'éosinophilie sanguine,
- la disparition du tableau clinique entre 2 et 10 jours,
- les données histologiques et iconographiques (photographies), cependant non discriminatives.

Les médicaments le plus souvent incriminés sont : les aminopénicillines, les



FIG. 3.



FIG. 4.

céphalosporines, les anticomitiaux (carbamazépine, barbituriques, lamotrigine), les AINS. Les sulfamides antibactériens sont en diminution constante, du fait de leurs indications plus ciblées. S'il s'agit d'un antiépileptique, la substitution s'impose en général par une benzodiazépine. Si un médicament est connu pour interagir avec le produit responsable et ralentir son élimination, il doit être aussi arrêté. L'acide valproïque, dont l'interaction avec la lamotrigine en augmente les risques (effet pharmacologique), en est un bon exemple. La poursuite du traitement anticomitial doit prendre en compte le risque des réactions croisées entre anticomitiaux aromatiques.

Le risque élevé de réactions croisées entre anticomitiaux aromatiques est estimé à 40-75 %. **Ce risque impose de n'utiliser l'un de ces produits qu'en l'absence d'alternative (fig. 3, 4).**

Toxidermies bulleuses

1. Érythème pigmenté fixe

C'est la seule éruption qui soit toujours d'origine médicamenteuse. Elle est marquée par l'apparition brutale d'une ou de plusieurs lésions érythémateuses et œdémateuses; arrondies ou ovales, puis secondairement bulleuses. La sensation de cuisson remplace le prurit. Les localisations préférentielles sont péri-orificielles, notamment au visage (lèvres), au niveau des régions génitales et périnéales. L'évolution se fait vers une macule hyperpigmentée cicatricielle, voire une bulle de taille variable. La reprise du médicament est suivie dans un délai de 30 minutes à 48 heures de la récurrence au même endroit avec aggravation de la pigmentation. Il apparaît parfois de nouveaux éléments à distance, voire une éruption bulleuse d'extension variable, parfois généralisée (fig. 5, 6).

Les médicaments le plus souvent incriminables sont le sulfaméthoxazole, le triméthoprime, la ciprofloxacine, les AINS, les barbituriques, les cyclines. Il s'agit parfois d'une automédication (paracétamol, phénacétine, pyrazolés) qui rend le diagnostic difficile. Nous insisterons sur l'importance des tests



FIG. 5.



FIG. 6.

épicutanés réalisés sur les sites pigmentés séquellaires.

2. Érythème polymorphe

Il réalise un syndrome éruptif aigu, parfois récidivant, caractérisé par des lésions cutanées maculo-papuleuses, parfois bulleuses, avec ou sans atteinte muqueuse.

Trois tableaux de gravité et d'étiologie différente peuvent se voir :

>>> **L'érythème polymorphe mineur** avec cocardes classiques et prédominance acrale et **l'érythème polymorphe majeur** avec lésions muqueuses associées qui ont des étiologies le plus souvent infectieuses (*Herpes*, mycoplasmes) et rarement médicamenteuses. La récurrence s'observe dans un tiers des cas.

>>> À l'inverse, **le syndrome de Stevens-Johnson** est une maladie qui appartient au spectre du syndrome de Lyell. Son étiologie est le plus souvent médica-

REVUES GÉNÉRALES

Dermato-pédiatrie



FIG. 7.



FIG. 8.

menteuse. Il ne récidive qu'exceptionnellement (*fig. 7 et 8*).

>>> **La lésion élémentaire** est une cocarde atypique, élément arrondi constitué de plusieurs zones concentriques (papule, purpura, vésiculo-bulle) souvent associé à des lésions d'urticaire ou des macules purpuriques. La topographie est plus ou moins symétrique, avec atteinte du tronc et la racine des membres, les paumes et les plantes. Les lésions muqueuses réalisent des lésions vésiculo-bulleuses laissant place à des érosions douloureuses. Les atteintes buccales, génitales et oculaires avec atteinte conjonctivo-palpébrales, voire cornéennes, sont à l'origine de troubles de l'alimentation et de risque de cécité.

3. Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell

Ce sont de véritables urgences dermatologiques. Ils associent à des degrés divers un décollement cutané plus ou moins extensif et des érosions muqueuses.

L'incidence pédiatrique en France est identique à celle de l'adulte : 14 % avant 16 ans. La mortalité est moindre.

Dans le syndrome de Stevens-Johnson, le décollement cutané est < 10 %. Les lésions en cible sont atypiques, sans relief, avec macules et taches érythémateuses purpuriques plus ou moins étendues. De nouvelles lésions apparaissent pendant 1 à 4 semaines. La guérison se fait en moins de 6 semaines. La morbidité et la mortalité sont notables dans les formes évoluant vers le syndrome de Lyell. Il existe un syndrome pseudo-grippal précédant l'éruption. La fièvre est présente dans 90 % des cas. Les atteintes pulmonaire, rénale, hépatique peuvent menacer le pronostic vital.

La nécrolyse épidermique de Lyell (*fig. 9*) est la forme majeure des toxidermies bulleuses. Elle réalise un tableau gravissime dont la prise en charge ne se conçoit que dans un centre de réanimation dermatologique. Celle-ci sera comparable à celle des "grands brûlés". Le tableau clinique est celui d'un érythème scarlatiniforme en larges nappes avec apparition de vastes lambeaux épidermiques. Le signe de Nikolski est positif, les érosions muqueuses sévères.

L'évolution est marquée par une épidermisation lente. Elle commence vers le 10^e jour et menace d'infection, de déperdition hydroélectrolytique et protidique. Le pronostic est grave, mais meilleur que chez l'adulte (mortalité de 7,5 %). Les séquelles cutanées sont dominées



FIG. 9.

par l'alopecie, l'atrophie, les synéchies et les sténoses orificielles.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec la nécrolyse épidermique staphylococcique (histologie, données bactériologiques).

Le mécanisme des lésions dans ces nécrolyses épidermiques graves résulterait d'un processus d'hypersensibilité à médiation cellulaire, sans vascularite. On observe une prédominance de lymphocytes T CD8 +, la présence de perforine, un peptide que les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK libèrent comme arme cytotoxique majeure, enfin une fragmentation de l'ADN des kératinocytes indiquant un processus d'apoptose.

Les principaux médicaments responsables sont les sulfamides antibactériens, les anticomitiaux, les aminopénicillines, les pyrazolés, les oxicams et autres AINS.

La cause essentielle des issues défavorables est l'infection favorisée et aggravée par les thérapeutiques dites spécifiques. La corticothérapie générale est proscrite. Les IgIV donnent des résultats très contradictoires.

Les urticaires médicamenteuses

La sémiologie clinique des urticaires médicamenteuses n'a pas de spécificité. Elle réalise une éruption de papules œdémateuses fugaces, de 1 à 10 cm de diamètre, entourées d'un halo blanc de vasoconstriction périphérique, de teinte variant du rose clair au rouge foncé, pouvant devenir purpuriques ou ecchymotiques (*fig. 10*). Le prurit est intense. Chaque élément persiste une à plusieurs heures. La récurrence des lésions dure quelques jours à quelques semaines (généralement 3 à 6 semaines).



FIG. 10.

>>> **La pseudo-maladie sérique (*serum sickness-like reaction*)** réalise une réaction immuno-allergique systémique avec expression cutanée urticarienne. Entre le 5^e et le 8^e jour après l'exposition à l'allergène apparaît une urticaire figurée, avec parfois angioœdème et syndrome de fuite capillaire. Le contexte systémique est fréquent: fièvre, polyarthralgies, parfois néphropathie. Sur le plan biologique, on observe une hyperéosinophilie sanguine et parfois une consommation du complément. Les formes mineures sont sous-estimées. A l'histologie, il existe une vascularite leucocytoclasique.

Les médicaments le plus souvent incriminés sont les antibiotiques (aminopénicillines, céphalosporines, sulfamides...), les AINS. L'arrêt du médicament s'impose. La corticothérapie systémique est parfois discutée.

>>> **L'œdème de Quincke** réalise une tuméfaction mal limitée, ferme, blanchâtre de taille et de siège variable. Le risque de trouble de la déglutition et/ou de détresse respiratoire est ici au premier plan. L'urticaire apparaît en quelques heures ou minutes après l'absorption du médicament et expose au risque de choc anaphylactique. La prise en charge urgente est bien codifiée. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les pénicillines, l'aspirine, les antipyrétiques, les produits de contraste iodés, les anesthésiques généraux, les sérums et vaccins, les IEC.

L'allergie médicamenteuse est souvent difficile à documenter.

Les *prick-tests* et les RAST-IgE ne sont fiables que pour la pénicilline.

Le traitement repose sur l'éviction de l'agent causal et l'administration par voie générale d'un antihistaminique anti-H1. En cas de troubles de déglutition ou de détresse respiratoire, le traitement urgent repose sur l'adrénaline sous-cutanée, les corticoïdes intraveineux et le transfert urgent en milieu spécialisé.

■ **Toxidermies pustuleuses**

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est une forme non exceptionnelle de réaction médicamenteuse (**fig. 11**).

Deux à 10 jours après l'absorption du médicament apparaît un érythème scarlatiniforme en placards mal limités sur lesquels apparaissent des pustules de 2 à 4 mm, superficielles, évoluant vers une desquamation superficielle. Les pustules prédominent dans les plis et reposent sur un érythème purpurique. L'extension est variable avec tableau d'érythrodermie fébrile, accompagnée d'altération de l'état général et parfois syndrome de fuite capillaire. L'évolution se fait vers la guérison en 4 à 10 j. En cas de réintroduction accidentelle, un nouvel épisode peut être observé.

Les médicaments incriminés sont les bêta-lactamines, la josamycine, la car-



FIG. 10.

bamazépine, les anticomitiaux. La coinfection virale doit être recherchée: Coxsackies A19, échovirus 11 et 30, EBV.

■ **Réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS: "Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom")**

C'est une forme sévère de toxidermie très exceptionnelle chez l'enfant. Le délai d'apparition après la prise médicamenteuse est de 20 à 40 jours. Le début est brutal. L'éruption maculopapuleuse est étendue, pouvant réaliser un tableau d'érythrodermie associée à un œdème inflammatoire du visage et une atteinte muqueuse à type de dysphagie. Il existe une polyadénopathie et une organomégalie. Sur le plan biologique, on observe une hyperlymphocytose avec présence au frottis de lymphocytes atypiques, associée à une hyperéosinophilie. Une cytolyse hépatique plus ou moins sévère est observée. L'évolution est prolongée (3-6 semaines), parfois fatale par myocardite, pneumopathie d'hypersensibilité, néphropathie intestitielle.

Les corticoïdes ont un intérêt dans les atteintes pulmonaires, hépatiques et rénales. Les IgIV sont d'intérêt controversé. Le tableau est plus fréquent chez les sujets noirs; le pronostic y est plus péjoratif.

Chez l'enfant, ce tableau fait discuter, au début une virose, plus tard un syndrome de Kawasaki (*Kawasaki-like disease*), une hémopathie, voire une histiocytose. Les médicaments responsables sont les anticomitiaux (hydantoïnes, carbamazépine, barbituriques, névirapine), les sulfamides, et récemment la minocycline (adolescents traités pour de l'acné).

Le rôle du virus HHV6 comme cofacteur nécessaire à l'émergence d'un DRESS est largement débattu.

REVUES GÉNÉRALES

Dermato-pédiatrie

POINTS FORTS

- ↳ Les aminopénicillines et les anticomitiaux sont les premiers médicaments en cause chez l'enfant.
- ↳ Le diagnostic d'infection virale doit être documenté. Ultérieurement, ces antibiotiques peuvent être réintroduits avec un risque de réaction qui rejoint celui de la population générale.
- ↳ La plupart des toxidermies surviennent assez précocement après la mise en route d'un traitement initié pour la première fois.
- ↳ Une éruption peut parfois apparaître après l'arrêt du médicament (demi-vie longue).
- ↳ L'interruption des médicaments suspects reste une règle de bon sens qui doit être pondérée en fonction de leur importance thérapeutique.
- ↳ La corticothérapie générale sera prescrite, la "main forcée" dans les formes graves de DRESS, avec atteinte viscérale.
- ↳ Des schémas de désensibilisation sont validés pour les allergies à la pénicilline.

Autres réactions cutanées aux médicaments observées chez l'enfant

Photodermatoses, toxidermies lichénoïdes, lupus induits, vascularites peuvent s'observer chez l'enfant. Les médicaments responsables sont semblables à ceux incriminés chez l'adulte.

Conduite à tenir devant une toxidermie

1. Arrêt des médicaments suspects

Il faut interrompre tous les médicaments non indispensables, leur poursuite comportant un risque d'extension des lésions ou une évolution vers une toxidermie grave.

2. Détection d'une infection virale

Elle rend caduque la contre-indication ultérieure du médicament responsable.

3. Hospitalisation

Indispensable dans les formes graves : érythrodermies, syndrome de nécrolyse épidermique.

4. Tests *in vitro* et *in vivo*, réadministration

Le diagnostic étiologique d'une toxidermie repose sur un faisceau de présomptions, pour l'essentiel chronologiques. C'est donc un diagnostic fragile. Les tests *in vitro* et *in vivo* sont trop peu sensibles, peu spécifiques et parfois dangereux pour pouvoir être utilisés en pratique.

Seule la détection d'anticorps de classe IgE (RAST), le test de dégranulation des basophiles peuvent aider au diagnostic d'hypersensibilité de type I (pénicillines). La réintroduction des médicaments suspects, notamment à titre de test diagnostique, est dangereuse et non licite.

5. Désensibilisation

Plusieurs protocoles de désensibilisation ont été utilisés avec succès en matière d'allergie à la pénicilline ou aux sulfamides antibactériens.

6. Déclaration obligatoire

Tout accident médicamenteux doit être rapporté au laboratoire concerné et/ou aux instances officielles de pharmacovigilance. Il faut fournir aux parents la liste des médicaments potentiellement responsables de l'accident observé. Leur contre-indication ultérieure sera relative, en fonction de la sévérité de la réaction observée et des alternatives thérapeutiques.

Pour en savoir plus

1. SEGAL AR. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics*, 2007; 120: 1083-1091.
2. AUTRET-LECA E. DRESS syndrome, a drug reaction which remains bad known from paediatricians. *Arch Pediatr*, 2007; 14: 1439-1441.
3. LEVI N, BASTUJI-GARIN S, MOCKENHAUPT M *et al.* Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics*, 2009; 123: 297-304.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.