

# Item 181 : Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses

---

**Collège National des Enseignants de Dermatologie**

**Date de création du document    2010-2011**

## Table des matières

<b>I</b>	<b>Toxidermies érythémateuses (exanthèmes maculo-papuleux).....</b>	<b>4</b>
I.1	Aspects cliniques.....	4
I.2	Diagnostic différentiel.....	5
<b>II</b>	<b>Autres toxidermies bénignes.....</b>	<b>5</b>
II.1	Urticaire (item 114).....	5
II.2	Photosensibilité.....	6
<b>III</b>	<b>Érythème pigmenté fixe.....</b>	<b>6</b>
III.1	Pathognomonique d'une toxidermie.....	6
III.2	Évolution.....	7
III.3	Localisation préférentielle.....	7
<b>IV</b>	<b>Toxidermies graves.....</b>	<b>7</b>
IV.1	AngioOEdème (OEdème de Quincke) et choc anaphylactique.....	7
IV.2	Toxidermies pustuleuses (pustulose exanthématique aiguë généralisée : PEAG).....	8
IV.3	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).....	9
IV.4	Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (nécrolyse épidermique toxique – NET).....	9
<b>V</b>	<b>Diagnostic de cause/imputabilité.....</b>	<b>12</b>
V.1	Imputabilité chronologique.....	12
V.2	Imputabilité extrinsèque : notoriété.....	14
	<b>Points essentiels .....</b>	<b>14</b>

## OBJECTIFS

- Identifier le caractère iatrogène d'une éruption cutanée.

Les toxidermies définissent les effets cutanés des médicaments administrés par voie interne, ils sont parmi les plus fréquents.

## ÉPIDEMIOLOGIE

L'iatrogénie médicamenteuse est un problème de santé publique.

Elle est fréquente : elle concerne environ 10 % des patients hospitalisés.

Potentiellement grave : 1/4 à 1/3 de ces effets sont graves.

Les toxidermies s'observent chez 1 à 3 % des utilisateurs de nombreux médicaments d'usage courant.

Les types de manifestations sont :

- des réactions idiosyncrasiques (imprévisibles et survenant avec les doses thérapeutiques usuelles) ;
- des effets pharmacologiques ou toxiques (ex : alopecies des antimétabolites...).

Plus de 90 % des toxidermies sont bénignes. Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont très rares (1 cas pour 10 000 à 1 000 000 patients traités). Trop rares pour être détectées lors des essais précédant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau médicament.

Ces toxidermies graves ou non connues doivent (obligation légale) être notifiées aux instances de pharmacovigilance.

Dans leur très grande majorité, les toxidermies se manifestent par des signes cutanés peu spécifiques.

Les toxidermies les plus fréquentes sont les éruptions érythémateuses (ou exanthèmes maculo-papuleux) (40 à 60 % des notifications de toxidermies).

# I TOXIDERMIES ÉRYTHÉMATEUSES (EXANTHÈMES MACULO-PAPULEUX)

---

## I.1 ASPECTS CLINIQUES

L'éruption survient 4 à 15 jours après le début du traitement (« érythème du 9<sup>e</sup> jour »). L'atteinte initiale touche le tronc ou la racine des membres, et une extension est possible pendant quelques jours.

En faveur du diagnostic : polymorphisme des lésions associant chez un même malade :

- macules isolées (morbilliformes) à certains endroits (Figure 1) ;
- nappes scarlatiniformes (Figure 2) ;
- papules ou plaques œdémateuses avec parfois une disposition arciforme ;
- purpura pétéchial sur les jambes ;
- prurit fréquent, parfois sévère ;
- fièvre modérée ou absente ;
- absence d'énanthème (mais des lésions érythémateuses, parfois squameuses ou fissurées, peuvent toucher le versant semi-muqueux des lèvres [chéilite] ou le scrotum).

**Figure 1. Toxidémie érythémateuse : éruption morbilliforme**



**Figure 2. Toxidémie érythémateuse : éruption scarlatiniforme**



L'éruption dure habituellement moins de 1 semaine ; elle évolue parfois vers une fine desquamation.

La biopsie cutanée d'une toxidémie érythémateuse ne donne qu'une image histologique peu spécifique, n'aidant pas au diagnostic.

*Il faut rechercher systématiquement les signes pouvant faire évoquer une maladie grave :*

- diffusion de l'érythème ;
- infiltration des lésions, en particulier de l'œdème du visage ;
- fièvre élevée ;
- polyadénopathies ;
- douleurs cutanées ou muqueuses intenses ;
- érosions muqueuses ;
- apparition d'un signe de Nikolsky ;
- purpura ou nécrose.

L'apparition de l'un ou l'autre de ces marqueurs de gravité impose l'arrêt du/des médicament(s) suspect(s) et une hospitalisation.

## **I.2 DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL**

Ce sont les éruptions des maladies infectieuses (virales ou toxiniques).

Les principaux arguments en faveur d'une éruption d'origine infectieuse sont :

- le contagé ;
- le syndrome infectieux ;
- l'énanthème ;
- le monomorphisme de l'exanthème.

Chez l'enfant, la plupart des éruptions ont une cause infectieuse (70-80 %), les toxidermies sont majoritaires chez l'adulte.

## **II AUTRES TOXIDERMIES BÉNIGNES**

---

### **II.1 URTICAIRE (ITEM 114)**

Dans l'*urticaire immédiate* on retrouve des papules mobiles et fugaces quelques minutes à quelques heures après l'administration d'un médicament. Cela signe le plus souvent une sensibilisation préalable et contre-indique formellement l'emploi ultérieur sans précaution du même médicament (risque d'anaphylaxie).

L'urticaire du 7<sup>e</sup> jour de traitement est souvent fixe. En cas d'arthralgies associées, il faut évoquer une maladie sérique (en réaction à l'injection de protéines étrangères : sérums ou vaccins), ou une « pseudo-maladie sérique » sans complexes immuns, ni baisse du C3, faisant le plus souvent suite à l'administration d'antibiotiques.

Le diagnostic d'urticaire ne prête pas à confusion. Il faut se garder d'attribuer trop facilement ce tableau à un médicament. Moins de 10 % des urticaires aiguës ont une cause médicamenteuse.

## II.2 PHOTOSENSIBILITÉ

Elle est facilement reconnue sur :

- l'anamnèse (survenue dans les heures qui suivent une exposition solaire) ;
- la localisation des lésions aux zones découvertes (Figure 3).

**Figure 3. Photosensibilité: limitation des lésions aux zones exposées au soleil**



Deux variantes existent :

- la *photoallergie* :
  - lésions d'eczéma débutant aux zones exposées mais pouvant s'étendre aux zones couvertes,
  - parfois déclenchées par des expositions solaires minimales ;
- la *phototoxicité* : dépendant à la fois des doses de médicament et des doses d'UVA, ses principaux tableaux cliniques sont :
  - un « super coup de soleil » malgré une exposition limitée,
  - des bulles tendues des mains ou des jambes (« pseudo-porphyrine »),
  - un décollement distal douloureux de la tablette des ongles (onycholyse).

Les autres causes possibles de photosensibilités sont nombreuses :

- photosensibilités « endogènes » : métaboliques (porphyries), lupus érythémateux, idiopathiques (« allergies solaires ») ;
- photosensibilités de contact (plantes, parfums, topiques médicamenteux...).

L'absence d'antécédent de réaction de photosensibilité est un argument de poids pour une cause « exogène », médicamenteuse ou de contact.

## III ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE

---

### III.1 PATHOGNOMONIQUE D'UNE TOXIDERMIE

C'est la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse ; elle est rare en France.

Elle débute dans les heures (< 48h) suivant la prise du médicament inducteur.

Il s'agit de quelques (1 à 10) plaques érythémateuses arrondies, de quelques centimètres de diamètre, souvent douloureuses et infiltrées (Figure 4). Elles peuvent se recouvrir d'une bulle.

**Figure 4. Érythème pigmenté fixe bulleux**



### III.2 ÉVOLUTION

Les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant des taches pigmentées, brunes ou ardoisées. En cas de réintroduction du médicament inducteur : récurrence au même site.

### III.3 LOCALISATION PRÉFÉRENTIELLE

Les organes génitaux ou les lèvres sont assez fréquemment touchés, mais l'atteinte muqueuse est rarement multifocale.

## IV TOXIDERMIES GRAVES

---

Bien que rares, les *toxidermies graves doivent être connues* car elles mettent en jeu le pronostic vital, imposent l'arrêt immédiat du/des médicament(s) suspect(s) et nécessitent l'hospitalisation en urgence.

### IV.1 ANGIOEDÈME (OEDÈME DE QUINCKE) ET CHOC ANAPHYLACTIQUE

Les deux mécanismes possibles sont :

- une réaction IgE-dépendante, spécifique et comportant un risque élevé de récurrence au même médicament ou à des produits de formule chimique très proche (ex : pénicillines et  $\beta$ -lactamines) ;
- une activation pharmacologique des médiateurs de l'inflammation : réaction anaphylactoïde, qui risque de récidiver avec l'ensemble des produits de même effet pharmacologique, même s'ils ont des formules chimiques différentes (ex : réactions aux produits de contraste iodés hyperosmolaires, angioedème aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou aux AINS).

Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes imposent un traitement en urgence (cf . item 114: Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : urticaire).

## **IV.2 TOXIDERMIES PUSTULEUSES (PUSTULOSE EXANTHÉMATIQUE AIGUË GÉNÉRALISÉE : PEAG)**

Il s'agit d'une éruption brutale et très fébrile, souvent prise à tort pour une infection grave.

Elle débute en général 1 à 4 jours après l'administration du médicament inducteur (souvent un antibiotique), par de la fièvre et un érythème en nappe, scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselles, aines...). En quelques heures, l'érythème se recouvre de nombreuses pustules amicrobiennes superficielles de petite taille (< 2mm) à contenu lactescent (Figure 5). Par endroits, la confluence des pustules peut entraîner un détachement partiel de la partie superficielle (sous-cornée) de l'épiderme.

**Figure 5. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)**



Une altération de l'état général, ainsi qu'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles parfois considérable sont souvent associées.

### **Biopsie cutanée**

La biopsie cutanée montre l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la partie superficielle de l'épiderme, réalisant des pustules sous-cornées.

### **Évolution**

La régression spontanée est rapide, les pustules disparaissent en quelques jours avec une desquamation diffuse.

### **Diagnostic différentiel**

Une variante éruptive rare de psoriasis pustuleux se distingue de la PEAG par :

- un début moins brutal ;
- une évolution plus prolongée ;
- des aspects un peu différents à la biopsie cutanée ;
- des antécédents de psoriasis.



### IV.3 SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE OU SYNDROME DRESS (DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS)

#### Clinique

Le syndrome DRESS est caractérisé par :

- la gravité et l'étendue de l'éruption, parfois érythrodermique (Figure 6) ;
- l'infiltration de l'éruption, avec en particulier œdème du visage ;
- un prurit sévère ;
- des adénopathies diffuses ;
- une fièvre élevée ;
- des atteintes viscérales parfois graves, (hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie interstitielle, myocardite...) ;
- une hyperéosinophilie (souvent  $>1\ 500/\text{mm}^3$ , mais elle peut parfois être retardée) et souvent une lymphocytose avec syndrome mononucléosique.

Figure 6. Syndrome d'hypersensibilité (DRESS) à type d'érythrodermie



Ce tableau, rare, survient plus tardivement que les toxidermies banales (2 à 6 semaines après début d'un traitement) et a une régression lente, l'éruption cutanée pouvant durer plusieurs semaines. Les sujets à peau noire semblent avoir un risque accru. Une hospitalisation s'impose.

Diagnostic différentiel

Les autres causes d'érythrodermies, psoriasis, dermatites de contact, lymphomes T épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary), sont écartées par l'anamnèse, l'histologie cutanée et la NFS.

### IV.4 SYNDROMES DE STEVENS-JOHNSON ET DE LYELL (NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE □ NET)

Ce sont les formes les plus graves de toxidermies.

#### Clinique

Le SSJ et le syndrome de Lyell-NET sont une seule et même maladie qui n'est distinguée que par la surface d'épiderme nécrosé, facteur majeur de gravité.

La réaction débute, de manière peu spécifique, une dizaine de jours après le début du traitement inducteur par des manifestations cutané-muqueuses (fièvre, brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse).

### Évolution

Elle a une évolution rapide vers la phase d'état : en quelques heures à quelques jours, le tableau devient caractéristique :

- érosions muqueuses multifocales et bulles cutanées ;
- des lambeaux d'épiderme se détachent à la moindre pression (signe de Nikolsky positif) ;
- au cours du SSJ : bulles et vésicules disséminées restent distinctes et de petite taille, les zones de décollement par confluence sont limitées (Figure 7) ;
- dans le syndrome de Lyell-NET : de vastes lambeaux d'épiderme sont décollés mettant à nu le derme suintant rouge vif, ou « décollables » restant en place avec un aspect de linge fripé (Figure 8).

La fièvre est constante, l'état général gravement altéré.

**Figure 7. Syndrome de Stevens-Johnson**



**Figure 8. Syndrome de Lyell : ici la quasi-totalité de l'épiderme est nécrosée, décollable avec aspect en linge mouillé**



### **Atteinte viscérale possible**

Une polypnée avec hypoxémie peut témoigner d'une nécrose de l'épithélium bronchique, de pronostic très défavorable.

### **Examens biologiques**

Les examens biologiques montrent une leucopénie, et parfois des troubles hydroélectrolytiques résultant des déperditions cutanées.

### **Biopsie cutanée**

La biopsie cutanée montre un épiderme nécrosé sur toute son épaisseur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire). L'IFD est négative.

### **Pronostic vital et fonctionnel**

Le risque de mortalité est élevé (20 à 25 %). La réépidermisation est rapide (10 à 30 jours) avec des séquelles assez fréquentes : troubles de la pigmentation et cicatrices muqueuses en particulier oculaires.

### **Diagnostic différentiel**

*Le syndrome de Stevens-Johnson doit être distingué de l'érythème polymorphe majeur. L'érythème polymorphe est une maladie peu fréquente prédominant chez l'enfant et l'adulte jeune.*

Sa définition est clinique :

- lésions éruptives en « cocardes » ou « cibles » (trois zones concentriques avec un centre inconstamment bulleux) ;
- distribution acrale (coudes, genoux, mains, pieds, visage) ;
- fréquence des lésions érosives muqueuses (définissant l'érythème polymorphe majeur) ;
- fréquence des récurrences.

L'érythème polymorphe survient le plus souvent (50-60 % des cas) après un herpès récurrent, labial plus que génital. De nombreuses autres maladies infectieuses (en particulier, pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae*) sont plus rarement la cause d'érythèmes polymorphes.

*La nécrolyse épidermique toxique doit être distinguée :*

- de l'épidermolyse staphylococcique (nourrisson, pas d'érosions muqueuses, décollements sous-cornés à l'histologie) ;
- d'une dermatose bulleuse auto-immune (pas de nécrose de l'épiderme, dépôts d'anticorps en IFD) ;
- de brûlures (absence de lésions muqueuses, nécrose cutanée de profondeur variable).

## V DIAGNOSTIC DE CAUSE/IMPUTABILITÉ

---

La recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'arguments, mais aucun n'a une valeur absolue.

Il existe de nombreux pièges dans l'interrogatoire médicamenteux :

- omission de ce qui n'est pas considéré comme médicament (analgésiques ou somnifères pris occasionnellement, édulcorants de synthèse, produits de « médecines » parallèles...);
- attribution par excès d'un événement à la prise de médicament(s) en coïncidence.

Le degré d'imputabilité de chaque médicament pris par le patient est mesuré par un score qui intègre des données chronologiques et des données sémiologiques.

### V.1 IMPUTABILITÉ CHRONOLOGIQUE

#### Délais évocateurs

Les délais évocateurs diffèrent selon le type de réaction (Tableau 1).

#### Évolution

Les algorithmes d'imputabilité considèrent qu'une amélioration après arrêt du médicament ou une aggravation après sa poursuite sont des arguments en faveur de la relation de causalité.

#### Réintroduction

Une récurrence après réintroduction accidentelle ou, moins rarement, un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure ont la même valeur, rendant l'imputabilité très vraisemblable.

#### Imputabilité sémiologique

La clinique est-elle caractéristique d'un accident médicamenteux ?

- c'est le cas de l'érythème pigmenté fixe ;
- cela peut être considéré comme acceptable pour le SSJ, le syndrome de Lyell-NET et la PEAG ;
- mais tous ces aspects ne sont pas caractéristiques d'un médicament donné.

#### Facteurs favorisants

L'atopie n'est pas un facteur de risque de toxidermie.

L'infection par le VIH augmente le risque de toxidermies aussi bien bénignes que graves. Les raisons de ce risque accru ne sont pas connues.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est associé à une réactivation de virus du groupe herpès (HHV6, EBV et CMV).

La mononucléose infectieuse associée à la pénicilline entraîne presque toujours une éruption érythémateuse. Après guérison de la mononucléose, le risque d'éruption aux aminopénicillines redevient le même que dans la population générale ; il ne s'agit donc pas d'une toxidermie mais d'une éruption due à la conjonction simultanée de 2 facteurs infectieux et médicamenteux.

### Élimination des autres causes

Exceptionnellement, des investigations exhaustives sont justifiées, quand on suspecte un médicament absolument indispensable au patient.

Dans les autres cas, on se limite à rechercher les seules causes qui nécessiteraient un traitement spécifique.

### Tests

Aucun test *in vitro* n'est utile au diagnostic.

Des tests *in vivo* ont été proposés pour confirmer un diagnostic de toxidermie.

Les situations, où la valeur de ces tests a été validée, sont rares (*prick-tests* pour les réactions immédiates à la pénicilline ou aux curarisants, *patch-test* pour certaines toxidermies érythémateuses ou PEAG).

**Tableau 1 - Principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital et principaux médicaments inducteurs (à titre informatif).**

Aspect clinique	Part des causes médicamenteuses	Délai caractéristique	Risque vital	Médicaments inducteurs
Éruption érythémateuse (maculo-papuleuse)	Enfant : 10–20 % Adulte : 50–70 %	4–15 jours	0	β-lactamines, sulfamides, antituberculeux, anticomitiaux
Urticaire	<10 %	<2 h	0	Pénicillines, produits de contraste iodé, IEC, AINS
Photosensibilité	Majoritaire (?)	Tous délais pour médicament quelques heures à jours après exposition solaire	<1 %	Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine
Anaphylaxie	30 %	Minutes, heures	5 %	Curarisants, pénicilline
Éruptions pustuleuses (PEAG)	70–90 %	<4 jours	2–5 %	Aminopénicillines, pristnamycine, diltiazem
« Syndrome d'hypersensibilité »	70–90 %	2–6 semaines	5–10 %	Anticomitiaux, sulfamides, IEC, minocycline, allopurinol
Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell-NET	70–90 %	7–21 jours	20–25 %	Sulfamides AB, anticomitiaux, AINS oxicams, allopurinol, névirapine

## V.2 IMPUTABILITÉ EXTRINSÈQUE : NOTORIÉTÉ

La connaissance des médicaments qui sont les inducteurs les plus fréquents d'un type donné de toxidermie est un argument diagnostique chez un patient prenant plusieurs médicaments, à imputabilité intrinsèque égale. Il ne s'agit bien entendu que d'un argument de probabilité. La liste des médicaments le plus souvent en cause pour chaque variété de toxidermie est indiquée dans le Tableau 1.

Au terme de cette démarche, on détermine le ou les médicament(s) suspect(s). En cas de réaction grave, l'utilisation ultérieure de ce(s) médicament(s) est contre-indiquée par écrit sur un document remis au malade ou sur le carnet de santé.

### POINTS ESSENTIELS

---

- **Fréquence des toxidermies.**
- **L'infection par le VIH est un facteur de risque majeur de toxidermies.**
- **Le diagnostic de toxidermie est un diagnostic de présomption, fondé sur un faisceau d'arguments, la certitude est exceptionnelle.**
- **L'aspect histologique est rarement spécifique.**
- **Ne pas confondre éruption polymorphe (association chez un même patient de lésions de sémiologie différente) avec érythème polymorphe (chaque lésion a une morphologie complexe « polymorphe » mais toutes les lésions sont semblables).**
- **En cas de toxidermie érythémateuse : lésions très étendues, fièvre, adénopathies, œdème du visage doivent faire redouter une forme grave (« syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ») et faire pratiquer NFS et bilan hépatique.**
- **Érosions muqueuses, lésions cutanées vésiculeuses ou bulleuses font suspecter une nécrolyse épidermique toxique et imposent l'hospitalisation.**
- **L'administration du (des) médicament(s) suspect(s) doit être arrêtée d'urgence en cas de toxidermie grave.**
- **L'administration du (des) médicament(s) suspect(s) ne peut être poursuivie sous surveillance qu'en cas de toxidermie érythémateuse bénigne, et si le bénéfice attendu du traitement le justifie.**
- **Une réintroduction à visée diagnostique n'est pas justifiée.**
- **En cas de réaction sévère et d'urticaire, l'utilisation du (des) médicament(s) suspect(s) doit être contre-indiquée par écrit.**
- **Toute réaction grave ou inattendue doit être notifiée.**