

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le, 10/03/2014**

**Par M. JOUID Mokhtar**

---

***TOXIDERMIE MEDICAMENTEUSE : REVUE DE  
LITTERATURE***

---

**Membres du jury :**

**Président :** SIEPMANN, Juergen, Professeur des universités LILLE 2

**Assesseur:** KARROUT, Youness, Maitre de conférences LILLE 2

**Membre(s) extérieur(s) :** SMIDA, Mabrouka, Docteur en pharmacie, Tourcoing



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET  Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ  Professeur Monique CAPRON  Professeur Salem KACET  Madame Stéphanie DAMAREY  Monsieur Pierre RAVAUX  Monsieur Larbi AIT-HENNANI  Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER  Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie

Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
<hr/>			
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
<hr/>			

### **Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
<hr/>			
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
<hr/>			

## Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie

Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

---

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

---

### **Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

---

### **Professeurs Agrégés**

<b>Civ.</b>	<b>NOM</b>	<b>Prénom</b>	<b>Laboratoire</b>
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### **Professeurs Certifiés**

<b>Civ.</b>	<b>NOM</b>	<b>Prénom</b>	<b>Laboratoire</b>
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### **Professeurs Associé - mi-temps**

<b>Civ.</b>	<b>NOM</b>	<b>Prénom</b>	<b>Laboratoire</b>
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### **Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps**

<b>Civ.</b>	<b>NOM</b>	<b>Prénom</b>	<b>Laboratoire</b>
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique

M. ZANETTI

Sébastien

Biomathématiques

---

**AHU**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

---



Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2  
Droit et Santé

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **Remerciements**

A monsieur Juergen SIEPMANN,

Pour m'avoir accompagné tout au long de ma thèse, pour m'avoir conseillé dans la progression de mes travaux, pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté et pour avoir accepté de présider ce jury. Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A monsieur Youness KARROUT,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Trouvez ici l'expression de ma gratitude, ainsi que mes remerciements les plus sincères.

A madame Mabrouka SMIDA,

Pour avoir accepté de participer au jury. Veuillez accepter mon respect, ma reconnaissance et ma gratitude.

A tous mes enseignants tout au long de mes études. A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A ma famille,

Ce travail est aussi le vôtre, c'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisé. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini.

A ma femme,

Ta présence et ton soutien m'ont été indispensables. Ta disponibilité et ta générosité ne m'ont jamais fait défaut. Que l'amour et la complicité qui nous unissent restent à jamais uniques.

A mes amis

Pour leurs encouragements et leur soutien durant ces nombreuses années d'études.

# Sommaire

<b>I Introduction.....</b>	<b>19</b>
<b>II La peau et le système immunitaire cutané.....</b>	<b>19</b>
II.1 Les cellules cutanées .....	20
II.1.1 Les cellules résidentes cutanées .....	20
II.1.2 Les cellules recrutées au niveau de la peau lors de l'inflammation.....	24
II.2 Les molécules de l'inflammation cutanée .....	26
II.2.1 Les cytokines .....	26
II.2.2 L'acide arachidonique et ses métabolites .....	27
II.2.3 Les radicaux libres dérivés de l'oxygène (RLO).....	27
II.2.4 Le système du complément .....	28
<b>III Le métabolisme cutané des xénobiotiques.....</b>	<b>28</b>
III.1 Les enzymes de la phase I .....	29
III.1.1 Les monooxygénases à cytochromes P450 .....	29
III.1.2 Les flavines mono-oxygénases (FMO) .....	30
III.1.3 Les alcools et aldéhydes déshydrogénases (ADH et ALDH) .....	30
III.1.4 Les monoamines oxydases (MAO) .....	30
III.1.5 Les peroxydases.....	30
III.1.6 Autres systèmes enzymatiques de phase I.....	30
III.2 Les enzymes de la phase II .....	31
III.2.1 Les UDP-glucuronyltransférases (UGT) .....	31
III.2.2 Les sulfotransférases .....	31
III.2.3 Les N-acétyltransférases (NAT) .....	31
III.2.4 Les glutathion-S-transférases (GST) .....	31
III.3 Le métabolisme et réaction toxiques .....	32
<b>IV Les lésions élémentaires dermatologiques .....</b>	<b>32</b>
IV.1 Les lésions primitives .....	32
IV.1.1 Les macules .....	32
IV.1.2 Les squames .....	33
IV.1.3 Les kératoses .....	33
IV.1.4 Les lésions liquidiennes.....	34

IV.1.5 Les lésions infiltrées .....	34
IV.2 Les lésions secondaires .....	35
IV.2.1 Les croûtes .....	35
IV.2.2 Les cicatrices .....	35
IV.2.3 L'atrophie-La sclérose .....	35
IV.2.4 Les pertes de substances .....	36
<b>V Généralités sur les toxidermies médicamenteuses .....</b>	<b>36</b>
<b>VI L'épidémiologie .....</b>	<b>36</b>
VI. 1 L'épidémiologie descriptive .....	36
VI.1.1 La prévalence et l'incidence .....	36
VI.1.2 Les données générales sur la mortalité .....	37
VI.2 L'épidémiologie analytique .....	38
VI.2.1 Les facteurs liés au médicament .....	38
VI.2.2 Les facteurs liés au patient.....	38
<b>VII La classification .....</b>	<b>40</b>
VII.1 La classification selon le mécanisme.....	40
VII.2 La classification selon la prévisibilité .....	43
VII.3 La classification selon la gravité .....	43
VII.4 La classification selon l'évitabilité .....	43
VII.5 La classification selon la fréquence.....	43
VII.6 La classification de l'Académie Européenne d'Allergologie .....	44
<b>VIII La physiopathologie .....</b>	<b>45</b>
VIII.1 La théorie de l'haptène .....	45
VIII.2 L'hypothèse du métabolite réactif.....	46
VIII.3 Le P-I concept .....	46
VIII.4 La théorie de pré-haptène .....	46
VIII.5 L'hypothèse "signal de danger" .....	47
<b>IX Les manifestations cliniques .....</b>	<b>47</b>
IX.1 L'exanthème maculo-papuleux.....	47
a. La clinique.....	47
b. L'évolution.....	48
c. La Physiopathologie.....	49
d. L'histopathologie .....	49
e. Les diagnostics différentiels .....	49

f. Les médicaments imputables.....	50
IX.2 Les urticaires médicamenteuses .....	50
a. La clinique .....	50
b. La physiopathologie .....	52
c. L'histopathologie .....	53
d. Les diagnostics différentiels .....	53
e. Les médicaments imputables.....	53
IX.3 La maladie sérique.....	54
a. La clinique.....	54
b. La physiopathologie et les médicaments imputables .....	54
c. La Biologie.....	54
d. Les diagnostics différentiels .....	54
IX.4 La pseudomaladie sérique.....	54
a. La Clinique .....	54
b. L'évolution.....	54
c. La physiopathologie.....	55
d. Les médicaments imputables.....	55
IX.5 Les réactions de photosensibilité.....	55
IX.5.1 Les réactions phototoxiques .....	55
IX.5.2 Les réactions photoallergiques .....	57
IX.6 Les réactions cutanées d'hypersensibilité aux héparines.....	59
IX.6.1 Les réactions cutanées d'hypersensibilité cellulaire retardée aux sites d'injection des héparines.....	59
IX.6.2 La dermatose bulleuse hémorragique sous héparine.....	61
IX.6.3 Les nécroses cutanées induites par l'héparine .....	63
IX.7 Le syndrome main-pieds (SMP).....	63
IX.7.1 Le syndrome mains-pieds classique .....	63
IX.7.2 Le syndrome mains-pieds induit par les nouvelles molécules anti-angiogéniques .....	64
IX.8 Le syndrome de Babouin.....	66
IX.9 L'érythème pigmenté fixe (EPF) .....	67
IX.10 La pustulose exanthématique aiguë généralisée.....	68
IX.11 Le DRESS syndrome.....	71
IX.12 Le syndrome de Lyell et de Stevens Johnson.....	75
IX.13 Les vascularites médicamenteuses .....	78

IX.13.1 La forme commune .....	79
IX.13.2 Les vascularites médicamenteuses urticariennes .....	80
IX.13.3 Les vascularites à "Anti-neutrophil cytoplasmic antibody"(ANCA .....	81
IX.13.4 Les autres formes .....	81
IX.14 La dermatose à IgA linéaire (DIGAL).....	82
a. La clinique .....	83
b. L'évolution .....	83
c. La physiopathologie .....	84
d. L'histopathologie .....	84
e. Les diagnostics différentiels .....	84
f. Les médicaments imputables.....	84
IX.15 Le syndrome de Sweet médicamenteux .....	84
a. La clinique .....	84
b. Les critères de diagnostic .....	85
c. L'évolution .....	85
d. La physiopathologie .....	86
e. L'histopathologie .....	86
f. Les médicaments imputables.....	86
IX.15 Le lichen médicamenteux .....	86
a. La clinique .....	86
b. L'évolution .....	87
c. L'histopathologie .....	87
d. Les médicaments imputables.....	87
IX.16 Le lupus induit médicamenteux .....	88
a. La clinique .....	88
b. Les critères de diagnostic .....	88
c. L'évolution .....	88
d. La biologie .....	89
e. La physiopathologie.....	89
f. Les médicaments imputables.....	89
IX.17 Le pemphigus induit médicamenteux.....	90
a. La Clinique .....	90
b. L'évolution .....	91
c. La physiopathologie .....	91

d. L'histopathologie .....	91
e. Les médicaments imputables .....	91
IX.18 L'acné induite médicamenteuse .....	91
<b>X Le diagnostic des toxidermies médicamenteuses .....</b>	<b>92</b>
X.1 L'interrogatoire.....	92
X.2 L'examen dermatologique.....	92
X.3 Les critères d'imputabilité médicamenteuse .....	92
X.3.1 L'imputabilité extrinsèque : notoriété .....	93
X.3.2 L'imputabilité intrinsèque .....	93
X.4 Les tests cutanés (TC) .....	95
X.4.1 Les prick-tests.....	96
X.4.2 L'intradermoréaction .....	97
X.4.3 Les patch-tests.....	98
X.5 Les tests in vitro.....	100
X.6 Le test de provocation médicamenteux (TPM).....	101
X.6.1 Les objectifs du test de provocation médicamenteux .....	101
X.6.2 Les conditions de réalisation .....	102
<b>XI La prise en charge d'une toxidermie médicamenteuse .....</b>	<b>103</b>
XI.1 L'éviction médicamenteuse.....	103
XI.2 La place des traitements médicamenteux .....	104
XI.3 La stratégie thérapeutique des toxidermies médicamenteuses graves exemple du syndrome de Lyell et de Stevens Johnson .....	104
XI.3.1 L'éviction médicamenteuse.....	104
XI.3.2 Les mesures générales .....	105
XI.3.3 Les traitements systémiques.....	105
XI.3.4 La réhydratation .....	106
XI.3.5 Les apports nutritionnels.....	106
XI.3.6 Les traitements symptomatiques.....	106
XI.3.7 Les soins locaux .....	107
XI.3.8 Les traitements spécifiques.....	108
XI.3.9 La prévention des infections .....	110
XI.4 L'accoutumance médicamenteuse.....	110
XI.5 La déclaration aux instances de pharmacovigilance .....	112
XI.6 La prévention des récives.....	112

**XII Conclusion..... 113**  
**Références bibliographiques ..... 113**  
**Liste des abréviations ..... 127**  
**Table des illustrations..... 131**  
    Figures ..... 131  
    Tableaux ..... 131

## ***I Introduction***

Le risque en thérapeutique est, sans doute, le prix du progrès de cette branche de la médecine. L'administration d'une substance médicamenteuse est une étape essentielle dans la prise en charge d'un patient. Elle est administrée à des buts préventifs, curatifs ou diagnostiques. Cependant, son action peut aller au-delà de l'effet souhaité, et beaucoup de médicaments d'usage courant sont responsables d'accidents appelés effets indésirables médicamenteux (EIM) qui, par leur fréquence et leur sévérité potentielle, représentent un problème de santé publique majeur [1].

En France, ces EIM affectent 10 % des malades hospitalisés, soit environ un million de malades par an [2], 1/4 à 1/3 de ces effets sont graves [1].

La peau est la cible la plus importante des EIM [3], ainsi, les toxidermies médicamenteuses, qui sont des complications cutanéomuqueuses secondaires à l'administration par voie systémique des médicaments [4], sont parmi les EIM les plus fréquents. Ils représentent environ 20% des notifications des accidents médicamenteux [3].

Ces toxidermies constituent l'une des complications iatrogéniques les plus fréquentes en termes de morbidité et de mortalité [4] ; beaucoup de médicaments d'usage courant induisent des toxidermies chez 1 à 3 % des utilisateurs [1]. Les plus fréquentes sont l'exanthème maculopapuleux (EMP) et l'urticaire dont les évolutions sont presque toujours favorables. A l'opposé, les formes graves et susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital sont rares [4].

La sémiologie des toxidermies médicamenteuses est extrêmement variée, leur physiopathologie correspond vraisemblablement aussi à des mécanismes variés dont la plupart demeurent mal connus.

La majorité est composée de réactions imprévisibles et survenant avec les doses thérapeutiques usuelles.

Trop rares pour être détectées lors des essais précédant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau médicament, ces toxidermies doivent (obligation légale) être notifiées aux instances de pharmacovigilance pour permettre une évaluation correcte du rapport bénéfice/risque des médicaments [1].

Les toxidermies médicamenteuses sont le plus souvent bénignes (90 %), mais leur évolution vers des réactions mettant en jeu le pronostic vital est imprévisible [3].

## ***II La peau et le système immunitaire cutané***

La peau est la partie membraneuse du système tégumentaire recouvrant la majeure partie de la surface corporelle. Il s'agit de l'organe du corps humain à la fois le plus étendu et le plus lourd (entre 4 et 10 kg chez l'adulte et près de 2 m<sup>2</sup> de surface). Son épaisseur varie selon la zone anatomique considérée de 0.5 mm (paupières, mamelon, pavillon de l'oreille) à 2.5 mm en moyenne (membres, thorax, paume des mains) voire 4 à 5 mm au

niveau de la plante des pieds. La peau est un tissu de revêtement très souple, résistant et imperméable. Elle constitue non seulement la couche corporelle protectrice externe mais elle est également impliquée dans différents processus fondamentaux tels que : la thermorégulation, la défense immunitaire, le métabolisme et la perception sensorielle [5]. Elle est constituée de trois couches superposées qui sont de la surface vers la profondeur ; l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Chaque couche renferme de nombreux types cellulaires différents, pourvus de fonctions spécifiques et variées selon leur localisation. L'épiderme, couche superficielle comporte principalement les kératinocytes, le derme, couche inférieure correspondant à un tissu conjonctif de soutien, et l'hypoderme qui est un tissu adipeux. L'épiderme est séparé du derme par la jonction dermo-épidermique et du milieu extérieur par la couche cornée. Cette dernière représente une véritable barrière de protection par sa composition en cellules riches en protéines, appelées cornéocytes, et dont l'espace intercellulaire est riche en lipides [6], [7].

En réponse aux agressions, une réaction inflammatoire est alors mise en place par les cellules résidentes de l'épiderme et du derme. Cette réaction induit le recrutement de cellules immunitaires circulantes [7].

## ***II.1 Les cellules cutanées***

### ***II.1.1 Les cellules résidentes cutanées***

#### ***II.1.1.1 Les cellules cutanées épidermiques***

##### *II.1.1.1.1 Les kératinocytes*

Les kératinocytes représentent environ 95 % des cellules épidermiques. Ils sont considérés comme un partenaire important des cellules de Langerhans dans la réponse immunitaire. Ces kératinocytes sont capables de produire un certain nombre de facteurs solubles susceptibles d'intervenir dans la réponse immunitaire et d'en moduler les effets d'une façon positive ou négative et qui sont capables d'agir soit de façon autocrine sur les kératinocytes eux-mêmes, soit sur des cellules environnantes qu'elles soient de type dendritique ou lymphocytaire [8].

A l'état basal, c'est surtout de l'interleukine1 (IL1) qui est produite [9]. A l'état activé, sous l'effet d'agression chimique, physique ou endogène, du fait de divers médiateurs de l'inflammation, sont également produites d'autres interleukines (IL3, IL6, IL7, IL8 et IL10), des facteurs de croissance hématopoïétiques ("Macrophage Colony-Stimulating Factor" : M-CSF, "Granulocyte Colony-Stimulating Factor" : G-CSF, "Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor" : GM-CSF), des interférons ( IFN- $\alpha$  et  $\beta$ ), des cytokines ("Tumor Necrosis Factor alpha : TNF- $\alpha$ "), des facteurs de croissance ("Fibroblast Growth Factor" : FGF, "Platelet-Derived Growth Factor" : PDGF, "Insulin-like Growth Factor" : IGF, "Transforming Growth Factor" : TGF $\alpha$  et  $\beta$ ), des facteurs chimiotactiques (IL-8, "Interferon inducible Protein10" : IP-10, GRO), des facteurs immunosuppresseurs (IL-10). Tous ces facteurs constituent des éléments solubles susceptibles de moduler la réponse immunitaire locale.

De plus, les kératinocytes peuvent interagir avec certaines cytokines produites par les autres cellules de la réponse immunitaire locale et, en particulier, celles produites par les lymphocytes T (LT).

Ils expriment également des molécules d'adhésion qui jouent un rôle prépondérant dans le trafic lymphocytaire dans la peau [8] et peuvent moduler directement l'activation des LT par le biais de molécules d'adhésion et d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) [10].

Dans certaines circonstances, les kératinocytes peuvent phagocyter les antigènes et les présenter aux LT donc se comporter comme cellules présentatrices de l'antigène (CPA) [8].

#### *II.1.1.1.2 Les cellules de Langerhans*

Les cellules de Langerhans font partie de la famille des cellules hématopoïétiques dérivées de la moelle osseuse. Ce sont des cellules dendritiques immatures résidant dans l'épiderme de la peau et dans les muqueuses pluristratifiées de l'organisme [11]. Elles représentent environ 4 % des cellules épidermiques [12] et forment un véritable réseau de dendrites très extensif couvrant l'ensemble du volume épithélial. Elles expriment fortement le CMH-II et ont la fonction de CPA [13]. Les cellules de Langerhans sont caractérisées par l'expression d'une lectine de type C, la E-cadhérine, les molécules de classe II (et I) du CMH, le CD1a et la protéine S100 [11] [14], la Langérine et la présence de granules de Birbeck [15].

En réponse à un agent phlogogène, les cellules de Langerhans activées, capables de capter et de reconnaître l'antigène quittent la peau et migrent jusqu'aux ganglions drainants via la lymphe afférente. Pendant cette migration, orchestrée par des cytokines et des chimiokines, elles se différencient en cellules dendritiques matures capables de présenter l'antigène efficacement aux LT [16].

#### *II.1.1.1.3 Les mélanocytes*

Les mélanocytes sont des cellules épidermiques dérivées de la crête neurale capables de synthétiser des pigments, les mélanines, au sein d'organites spécialisés, les mélanosomes. Cette synthèse, suivie du transfert des mélanines aux kératinocytes, est responsable de phénomènes biologiques : la coloration de la peau. Norris et al. [17] ont rapporté la présence d'ICAM-1 : "Intercellular Adhesion Molecule-1" sur les mélanocytes humains en culture. Cette expression est augmentée par le TNF- $\alpha$ , l'IFN- $\gamma$  et l'IL-1. L'interaction entre les molécules ICAM-1 et "Lymphocyte Function-associated Antigen1" : LFA-1 est importante pour la régulation de la cytotoxicité relayée par les cellules "Lymphokine Activated Killer cells" : LAK, les lymphocytes cytotoxiques et la cytotoxicité de type : "Antibody Dependent Cytotoxicity" : ADCC. La stimulation de l'expression d'ICAM-1 par les cytokines est plus importante pour les mélanocytes que pour les kératinocytes. Ainsi, les mélanocytes peuvent être le premier site d'attachement des cellules immunitaires effectrices lors des processus inflammatoires. Le phénomène d'hypopigmentation post inflammatoire peut être lié à l'augmentation de l'expression d'ICAM-1 sur les mélanocytes épidermiques sous l'influence de cytokines issues de l'infiltrat inflammatoire dermique. L'induction de l'expression d'ICAM-1 dans les mélanocytes est assurés par l'IL-7, le TNF- $\beta$  et l'IL-6.

L'irradiation par les ultraviolets B (UVB) a un effet biphasique. Dans un premier temps, l'effet inducteur de l'expression d'ICAM-1 est inhibé, puis on constate une phase tardive d'induction temporaire avec un maximum à 72 heures qui peut être due au relargage de

cytokines par les mélanocytes irradiés.

D'autres constatations montrent que le mélanocyte est au cœur de la réaction immune épidermique. En effet, Swope et al [17]. ont montré que l'IL1- $\alpha$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  inhibent la prolifération mélanocytaire et la mélanogenèse. In vivo, un contrôle paracrine du mélanocyte peut donc être exercé par le biais de la sécrétion de cytokines par les kératinocytes et les cellules de Langerhans. De plus, les mélanocytes sont eux-mêmes capables de synthétiser de l'IL1- $\alpha$  et IL1- $\beta$  et peuvent ainsi exercer un contrôle autocrine sur la mélanogenèse et leur propre prolifération et moduler les réactions immunitaires et inflammatoires épidermiques.

### ***II.1.1.2 Les cellules cutanées dermiques***

#### *II.1.1.2.1 Les fibroblastes*

Les fibroblastes constituent une population cellulaire hétérogène et multifonctionnelle. Ils sont obligatoirement présentes dans tous les tissus conjonctifs puisqu'ils en produisent tous les constituants et contrôlent le renouvellement. Ils dérivent des cellules mésenchymateuses CD34+. Ultérieurement, ils sont capables de proliférer sur place et forment un réseau à travers le derme. Ces cellules jeunes et très actives sont capables de se transformer en fibrocytes moins actifs mais pouvant être réactivés à la demande. A l'intérieur du derme les fibroblastes sont mobiles. Ils sont capables de se multiplier activement.

Ils interviennent dans la défense de l'organisme en synthétisant diverses cytokines et des facteurs chimiotactiques capables de recruter les cellules du compartiment sanguin ; les fibroblastes peuvent être considérés comme des cellules sentinelles, modulant les phénomènes immunitaires locaux.

Ce sont des cellules mécanosensibles : elles répondent selon le type de force détecté (tension, compression...), son amplitude, sa durée, l'origine des cellules, par une augmentation de synthèse de la matrice extracellulaire ou au contraire de cytokines inflammatoires [18].

#### *II.1.1.2.2 Les mastocytes*

Les mastocytes sont des cellules granuleuses dérivées de précurseurs myéloïdes immatures exprimant le récepteur CD117 [19]. Ils occupent une position tissulaire particulière, près de la porte d'entrée de substances ou organismes étrangers. Ces cellules sont en effet retrouvées au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures, des conjonctives, du derme, de la muqueuse gastro-intestinale et autour des vaisseaux et sont impliqués dans l'activation de l'immunité innée et spécifique [20]. Ils expriment les récepteurs Fc $\epsilon$ RI de haute affinité pour les immunoglobulines E (IgE) et sont responsables des réponses allergiques immédiates dépendantes des IgE [21]. Ils sont activés par des stimuli comme des composés du complément, des cytokines et des neuropeptides [22]. A la suite de différentes stimulations mettant ou non en jeu le récepteur Fc $\epsilon$ RI, les mastocytes sécrètent 3 vagues successives de médiateurs : des médiateurs préformés ; histamine, enzymes protéolytiques, des médiateurs néoformés dérivés de l'acide arachidonique, des médiateurs synthétisés par les voies de la synthèse des protéines, cytokines ou lymphokines [23]. On distingue 2 sous populations de

mastocytes : les mastocytes des muqueuses qui sécrètent uniquement l'enzyme tryptase, et les mastocytes des tissus conjonctifs qui sécrètent de la tryptase, la chymase et la carboxy-peptidase [19]. Ils sont aussi capables de synthétiser de nombreuses cytokines et des médiateurs lipidiques [24].

#### *II.1.1.2.3 Les macrophages*

Les macrophages sont des cellules hématopoïétiques très hétérogènes [25]. Les macrophages résidant dans le derme dérivent des monocytes du sang, issus de précurseurs myéloïdes. Les monocytes matures qui quittent le secteur médullaire ne restent dans le sang que 2 à 3 jours. Recrutés au sein des tissus, ils y acquièrent les caractéristiques morphologiques, cytochimiques et fonctionnelles des macrophages [26] qui jouent un rôle clé dans la défense immune innée, dans l'initiation et la résolution de l'inflammation, dans le maintien de l'homéostasie tissulaire et dans la régulation de la réponse immune. Selon leur état d'activation, ils expriment en fonction du temps différentes fonctions souvent opposées qui se situent dans un continuum entre les macrophages dits classiquement activés (M1) qui représentent un extrême ; l'état pro-inflammatoire et les macrophages dits alternativement activés (M2) qui représentent l'état opposé anti-inflammatoire. Les macrophages polarisés M1 par les cytokines de type T helper1 : Th1 (IFN- $\gamma$ ), le GM-CSF et par des produits bactériens sont fortement inflammatoires. Les macrophages M2 sont classés en 3 sous-catégories ; M2a, M2b et M2c, qui expriment différents gènes marqueurs de la polarisation M2 et qui ont des fonctions spécialisées. Les macrophages M2a (alternativement activés/réparateurs) sont différenciés par l'IL-4 et IL-13 ou le M-CSF ; les M2b et M2c (régulateurs) sont différenciés par des complexes immuns en combinaison avec des agonistes des "Toll-Like Receptors" : TLR, (M2b) et par l'IL-10, le "Transforming Growth Factor beta" : TGF- $\beta$  ou les glucocorticoïdes (M2c). Les macrophages M2 expriment des fonctions antiparasitaires et antifongiques, et sont aussi impliqués dans la résolution de l'inflammation, la régulation de la réponse immune, la réparation et le remodelage tissulaire.

En fonction de leur état de différenciation, les macrophages expriment à leur surface 3 grandes familles de récepteurs : les TLR, les récepteurs scavenger et les récepteurs lectine de type-C, qui déclenchent la production de molécules effectrices (espèces réactives de l'oxygène et de l'azote...) et des médiateurs (cytokines, chimiokines, médiateurs lipidiques) qui favorisent l'inflammation ou l'arrêtent. Ces récepteurs contribuent également à initier l'expression de gènes et à orienter la polarisation des macrophages [25].

#### *II.1.1.2.4 Les cellules dendritiques dermiques*

Elles appartiennent à la lignée des cellules dendritiques qui constituent une population hétérogène. Toutes les cellules dendritiques ont pour origine les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Elles peuvent être subdivisées en 2 sous-populations en fonction de leur appartenance à la lignée myéloïde ou lymphoïde.

Les cellules dendritiques myéloïdes, sont les mieux caractérisées, tant chez l'homme que chez la souris. Les cellules dendritiques interstitielles des tissus périphériques (comme le derme) appartiennent à cette population [27]. Toutes les cellules dendritiques du derme

expriment spécifiquement le facteur XIIIa et expriment fortement les molécules de CMH-II.

Elles ont une fonction essentielle de sentinelles du système immunitaire. Ces cellules CPA professionnelles, jouent un rôle clé dans le déclenchement des réponses immunitaires [28]. Elles sont spécialisées dans la capture, le transport et la présentation des antigènes aux LT des ganglions lymphatiques drainants [29]. Ainsi, elles sont capables de stimuler des LT naïfs CD4 ou CD8. Elles peuvent aussi entraîner des réponses immunitaires secondaires et la prolifération des LT mémoires. Situés à l'interface avec le milieu extérieur, elles sont aptes à réagir aux perturbations de l'homéostasie [28].

#### *II.1.1.2.5 Les cellules endothéliales vasculaires*

Les fonctions des cellules endothéliales vasculaires concernent la régulation de la formation et du remodelage vasculaire, la fluidité et le flux sanguins, l'hémostase, la perméabilité sélective, la circulation leucocytaire et l'inflammation, ainsi que l'activation et la différenciation des LT. La plupart de ces fonctions interviennent dans le développement et la régulation des réactions inflammatoires et immunitaires cutanées. L'angiogenèse et l'augmentation de la perméabilité vasculaire interviennent in vivo dans des états inflammatoires cutanés variés. Les cellules endothéliales vasculaires artériolaires contrôlent le flux sanguin par l'intermédiaire de molécules sécrétées, comme la prostaglandine I<sub>2</sub> : PGI<sub>2</sub> et l'oxyde nitrique, dont la synthèse et l'activité sont augmentées au cours d'états inflammatoires cutanés, provoquant une augmentation du flux sanguin dermique. Le rôle le plus important de ces cellules dans les réactions inflammatoires est la régulation du recrutement et de l'activation leucocytaires. En présence de cytokines pro-inflammatoires ou après liaison du CD40 par le CD40L/CD154 exprimé sur les LT, les cellules endothéliales vasculaires acquièrent la capacité de se lier aux leucocytes et de les activer par le biais d'une expression augmentée de molécules d'adhésion leucocytaire et de chimiokines. Les phénomènes de roulement leucocytaire, d'adhésion et de transmigration qui en découlent conduisent à l'extravasation de granulocytes, de monocytes et de lymphocytes, et à leur passage dans le derme où ces cellules exercent leurs fonctions immunes. Ces cellules peuvent également jouer le rôle de CPA ; elles expriment in vivo de façon constitutive les molécules CMH-I et II, cette expression étant augmentée par l'IFN- $\gamma$  sécrété par les LT. Elles peuvent également exprimer des molécules co-stimulatrices et des molécules d'adhésion comme les ICAM-1 et -2, "Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule" : PECAM et "Vascular Cell Adhesion Molecule 1" : VCAM-1 nécessaires à l'activation des LT lors de la présentation antigénique. Activées à leur tour, elles produisent et sécrètent plusieurs cytokines, des chimiokines et des facteurs de croissance hématopoïétique qui participent à l'activation des leucocytes et des cellules dermiques [10].

### ***II.1.2 Les cellules recrutées au niveau de la peau lors de l'inflammation***

#### ***II.1.2.1 Les polynucléaires***

Les polynucléaires regroupent des cellules granuleuses qui sont les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles.

Les polynucléaires neutrophiles sont les leucocytes sanguins les plus nombreux chez l'homme [30]. Ils sont un des pivots de l'immunité innée et constituent un puissant système de défense de l'homme contre les agents pathogènes. Les neutrophiles sont les premières cellules à migrer du sang vers un foyer infectieux ou inflammatoire. Les neutrophiles matures sont des cellules compartimentées stockant dans leurs granulations des molécules synthétisées durant la granulopoïèse. Sous l'influence d'un stimulus adapté, une "décompartimentalisation" déclenche des fonctions effectrices rapides. Ces cellules sont également capables de synthèse de novo des médiateurs relayant les premières fonctions effectrices. Les activités microbicides et cytotoxiques des neutrophiles dépendent de différents mécanismes intriqués : libération d'enzymes protéolytiques [31] (élastase, myéloperoxidase, lactoferrine...) [30], de protéines à activité antimicrobienne, de production rapide des formes réactives de l'oxygène [31] et de l'azote et la synthèse d'un grand nombre de cytokines [30]. Alors que les fonctions des neutrophiles ont longtemps été restreintes à leur rôle de cellules phagocytaires "tueuses", il est maintenant bien reconnu qu'ils jouent un rôle beaucoup plus complexe, participant à l'engagement et à la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives, ainsi qu'à l'homéostasie tissulaire [31].

Les polynucléaires éosinophiles sont des cellules issues de la lignée myéloïde. Longtemps considérés comme des cellules "témoins" des affections parasitaires ou allergiques, ils ont acquis au cours des dernières années un statut d'"acteurs" de la réponse immunitaire et sont considérés comme des polynucléaires multifonctionnels. A l'instar des neutrophiles, lymphocytes et macrophages, les éosinophiles, grâce à leur large éventail de sécrétion de cytokines et d'expression de récepteurs impliqués dans l'immunité innée (TLR) et adaptative (CMH-II, CD80 et CD86), participent à l'amplification de la réponse inflammatoire et à la régulation de la réponse immunitaire. Ils peuvent libérer des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines. Ils sont avec les basophiles, les seuls leucocytes producteurs d'IL-25, cytokine récemment décrite pour initier et pérenniser une réponse de type Th2. Les éosinophiles interagissent avec les mastocytes provoquant une histaminolibération. Ils exercent en plus de leur fonction cytotoxique et pro-inflammatoire, une fonction immunorégulatrice, en partie modulée par les protéines cationiques [32].

Cellule d'origine médullaire, le basophile, présent en quantité faible dans le sang (0,5 à 1 % des leucocytes) est facilement identifiable [33]. A côté de ses caractéristiques classiques qui l'impliquent fortement dans la physiopathologie de la phase immédiate de la réponse inflammatoire allergique IgE dépendante, il semble aussi jouer un rôle déterminant dans la phase retardée de cette inflammation. Expriment FcεRI et produisant de nombreux médiateurs et protéines de l'inflammation, il se comporte à la fois comme une cellule effectrice et une cellule immunorégulatrice de l'inflammation. Ses capacités de production des IL-4 et IL-13 lui permettent en effet de prétendre à un premier rôle dans l'initiation et l'amplification de la réponse allergique [34].

### ***II.1.2.2 Les lymphocytes T***

Les LT sont les cellules effectrices des réactions immunitaires adaptatives, et surveillent en permanence la peau à la recherche d'antigènes présentés par les CPA. La peau humaine normale contient un nombre variable de LT dans l'épiderme et le derme, localisés essentiellement autour des vaisseaux sanguins. Ces LT expriment le phénotype "T Cell Receptor  $\alpha/\beta$ +" : TCR  $\alpha/\beta$ +, et sont majoritairement de phénotype CD4+.

Il existe des sous-populations distinctes de LT effectrices qui dérivent de précurseurs communs. La différenciation en cellules de type 1 et 2 concerne aussi bien les cellules CD4+ (TH1, TH2) que les cellules CD8+ (TC1, TC2). La grande majorité des LT impliquée dans les réactions immunitaires cutanées possède un phénotype mémoire/effecteur et exprime un répertoire précis de récepteurs de chimiokines et de domiciliation, acquis lors de la conversion des cellules naïves en LT-mémoire. Ils exercent leurs fonctions effectrices en sécrétant des médiateurs pro-inflammatoires essentiellement les cytokines et les chimiokines et/ou en exerçant une activité cytotoxique contre diverses cibles cellulaires, parmi lesquelles les kératinocytes sont les mieux connus.

La cytotoxicité médiée par les LT représente le mécanisme le plus efficace pour l'élimination des cellules infectées par des bactéries ou des virus, ou modifiées par des mutations ou des agressions chimiques. Deux voies majeures de cytotoxicité sont connues : l'exocytose de granules et la cytolysse associée à la membrane plasmique, c'est-à-dire la voie Fas-ligand : Fas-L (CD95L) /Fas (CD95). La voie d'exocytose des granules prédomine chez les LT CD8+, alors que la voie Fas/Fas-L semble plus fréquente dans la cytotoxicité médiée par les LT CD4+. Les granules cytotoxiques contiennent la perforine et les granzymes qui sont produites et stockées dans le cytoplasme par les LT rapidement après activation du TCR.

L'inhibition des fonctions des LT est assurée par divers mécanismes, qui comprennent la mort induite par l'activation cellulaire des LT effectrices et l'intervention de sous-populations de LT régulatrices : Treg, qui inhibent les CPA ou les LT [10].

## ***II.2 Les molécules de l'inflammation cutanée***

L'ensemble des cellules de la peau décrites précédemment, sont capables de sécréter de nombreuses molécules de l'inflammation en réponse à une stimulation endogène ou exogène. Avec cet arsenal, la peau fonctionne comme une barrière immunitaire entre l'environnement extérieur et les tissus internes.

### ***II.2.1 Les cytokines***

Les cytokines sont des glycoprotéines [35] redondantes et pléiotropes qui permettent d'établir des échanges intercellulaires à distance, de façon autocrine ou paracrine [36]. Les cytokines sont de véritables messagères au sein du système immunitaire et constituent le langage utilisé par les cellules, indispensable à la mise en place de la réponse immunitaire. De plus, certaines servent de liens entre le système immunitaire et d'autres cellules de l'organisme, participant ainsi aux mécanismes inflammatoires et au processus hématopoïétique [37], [38]. De nombreuses cytokines sont retrouvées au sein des foyers inflammatoires. Deux d'entre elles, l'IL-1 et le TNF, jouent un rôle majeur dans l'orchestration de l'inflammation. Sous leur action, de nombreuses cellules produisent des médiateurs lipidiques, des enzymes protéolytiques, des radicaux libres, autant de facteurs directement responsables des effets délétères observés. L'IL-1 et/ou le TNF possèdent des activités cytotoxiques vis-à-vis de l'endothélium vasculaire, le cartilage, l'os, et le muscle. Des cytokines, telles qu'IFN- $\gamma$ , l'IL-3 ou le GM-CSF amplifient la réponse inflammatoire en augmentant les productions d'IL-1 et de TNF par les macrophages. Ces derniers sont également à l'origine de la production d'autres cytokines, dites "chémokines", comme l'IL-8 et le "Macrophage Chemoattractant

Protein-1" : MCP-1 qui, de par leurs propriétés chimiotactiques, participent au recrutement des leucocytes au sein du foyer inflammatoire.

L'IL-6, très abondante lors des processus inflammatoires, induit la production par les hépatocytes des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Il en est de même de l'IL-1, du TNF, de l'IL-11, du "leukemia inhibitory factor" : LIF ou du TGF- $\beta$ . Ce dernier possède en outre certaines activités anti-inflammatoires et peut, tout comme l'IL-4, l'IL-10, et l'IL-13, inhiber les productions d'IL-1, d'IL-6, d'IL-8 et de TNF. Dans une moindre mesure, l'IFN- $\alpha$  possède également cette potentialité. Ces cytokines anti-inflammatoires sont également capables de réprimer certaines des activités pro-inflammatoires de l'IL-1 et du TNF, comme par exemple l'induction du facteur tissulaire, favorisant le processus de la coagulation. En outre, l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13 et le TGF- $\beta$  ont la capacité d'induire la production de l'antagoniste du récepteur pour l'IL-1 : IL-1ra qui s'oppose aux activités induites par l'IL-1.

Les inhibiteurs naturels du TNF sont essentiellement les formes solubles des récepteurs du TNF dont la libération est accrue au cours de l'inflammation. Ainsi, la notion du "réseau des cytokines" illustre parfaitement la participation de ces médiateurs au cours des mécanismes inflammatoires [39].

### ***II.2.2 L'acide arachidonique et ses métabolites***

L'acide arachidonique est apporté par l'alimentation et par la dégradation des phospholipides membranaires par la phospholipase A2. Il est ensuite métabolisé par 2 voies : soit la voie de la lipoxygénase, soit la voie de la cyclo-oxygénase. La voie de la lipoxygénase conduit principalement à la formation de leucotriènes (LT) cystéinylés et de lipoxines. Suite à l'action de la lipoxygénase sur l'acide arachidonique, la LTC4 synthétase métabolise les LTA4 en LT cystéinylés LTC4, LTD4 et LTE4. La voie de la cyclo-oxygénase conduit à la formation de PG et de thromboxane. Il existe 2 iso-enzymes de la cyclo-oxygénase, dénommées COX-1 et COX-2. La COX-1 est ubiquitaire et conduit à la synthèse de PGE2 et de thromboxane A2. La COX-2 est une enzyme inductible par des cytokines pro-inflammatoires dans un contexte inflammatoire, et elle conduit à la synthèse de PG notamment la PGD2 et PGF2 [40].

### ***II.2.3 Les radicaux libres dérivés de l'oxygène (RLO)***

Un radical libre est une espèce chimique (atome ou molécule) contenant un électron non apparié. Ce déséquilibre n'est que transitoire et est comblé par l'acceptation d'un autre électron ou par le transfert de cet électron libre sur une autre molécule [41]. Plusieurs variétés de RLO sont produites par le métabolisme cellulaire à l'état physiologique et qui peuvent être modulés qualitativement et quantitativement dans certaines conditions pathologiques. Les sources métaboliques de production sont nombreuses : chaîne respiratoire mitochondriale, cytochrome P-450 (CYP-450), activité de la NADPH oxydase, myéloperoxydase, monoxyde d'azote (NO) synthase, xanthine oxydase. La réactivité des RLO est très variable selon la nature du radical. L'O2<sup>-</sup> constitue la première forme radicalaire capable d'agresser les composantes cellulaires et matricielles. Parmi les fonctions pro-inflammatoires de l'O2<sup>-</sup> on note : l'agression des cellules endothéliales, l'augmentation de la perméabilité microvasculaire et le recrutement des polynucléaires neutrophiles sur les sites inflammatoires. Il est également un précurseur d'autres espèces

radicalaires plus réactives comme le radical HO formé par l'interaction de l'O<sub>2</sub><sup>-</sup> avec les ions métalliques libres (fer ou cuivre) dont la concentration libre en situation physiologique est particulièrement basse, car ils sont séquestrés par des protéines spécialisées comme la ferritine, de sorte que cette réaction n'ait pas lieu. En revanche, ils sont libérés en situation pro-inflammatoire. L'O<sub>2</sub><sup>-</sup> peut former de l'ONOO<sup>-</sup> par combinaison avec le NO modifiant en plus la biodisponibilité de ce dernier. Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> peut diffuser dans le cytoplasme et traverser les membranes.

Certains RLO sont utilisés par l'organisme comme médiateurs régulant des fonctions cellulaires comme la prolifération et la mort cellulaire programmée (apoptose), impliquant des modifications des voies de signalisation intracellulaires associées à une modulation de l'expression génique. Certains radicaux libres comme les peroxydes (ROO) ou le HO sont extrêmement agressifs ; ils sont capables de fragmenter les acides désoxyribonucléiques (ADN), les structures lipidiques ainsi que les composantes matricielles. Ils sont aussi impliqués dans les modifications oxydatives des protéines qui peuvent mener à leur fragmentation chimique, ou à leur susceptibilité accrue à l'attaque protéolytique [42].

#### ***II.2.4 Le système du complément***

Le système du complément comprend des protéines plasmatiques et membranaires. Certaines protéines participent à l'activation du complément par les voies classique, alterne, des lectines ou finale commune et la plupart d'entre elles acquièrent leurs activités biologiques séquentiellement en cascade. Des récepteurs cellulaires permettent de faire le lien entre certains composants ou leurs fragments d'activation avec les cellules. Et enfin des protéines membranaires et sériques sont impliquées dans les mécanismes de régulation de cette cascade [43].

Le système du complément participe à la phase effectrice de la réponse immune spécifique et aux mécanismes de défense naturelle de l'hôte [44].

#### ***III Le métabolisme cutané des xénobiotiques***

Les médicaments sont le plus souvent des substances hydrophobes qui, après administration, doivent être transformés en composés hydrophiles afin de faciliter leur élimination urinaire et biliaire [45], [46]. Des processus enzymatiques multi-étapes sont chargés de les transformer en molécules hydrosolubles, plus faciles à excréter. Ces systèmes enzymatiques, présents dans de nombreux organes, constituent les systèmes métaboliques de détoxification [47].

Le métabolisme des médicaments est classiquement divisé en 2 phases successives. Au cours de la phase I, les médicaments subissent des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Cette première étape du métabolisme, dite de fonctionnalisation, est largement dominée par les réactions d'oxydation catalysées par les CYP-450 dont la propriété caractéristique est de pouvoir métaboliser une grande variété de substrats endogènes et exogènes. Ces réactions aboutissent à la formation de composés réactifs, souvent toxiques, dont l'accumulation est dangereuse pour l'organisme. Dans la phase II du métabolisme, les médicaments subissent des processus de détoxification et des réactions de conjugaison pour aboutir à des métabolites inactifs. Ils consistent à adjoindre

au médicament un radical de poids moléculaire élevé afin d'augmenter la polarité de la molécule. La qualité et la vitesse d'élimination des médicaments sont donc dépendantes de l'équilibre entre les réactions de phase I et de phase II. Cet équilibre peut être rompu par des anomalies enzymatiques d'ordre génétique [45].

### ***III.1 Les enzymes de la phase I***

Les principaux systèmes enzymatiques de la phase I appartiennent à la famille des oxydoréductases qui sont chargés de réaliser des réactions d'oxydation et/ou de réduction sur différents substrats. On distingue généralement les mono-oxygénases qui utilisent l'oxygène comme source d'oxydation et les enzymes d'oxydoréduction utilisant des cofacteurs. Ces systèmes enzymatiques vont catalyser l'oxydation d'un atome de carbone ou d'azote à partir d'une molécule d'oxygène O<sub>2</sub> pour donner un produit d'oxydation contenant l'un des atomes d'oxygène et une molécule d'eau [47].

#### ***III.1.1 Les monooxygénases à cytochromes P450***

Les CYP-450 représentent le système enzymatique le plus étudié en raison non seulement de son importance dans le métabolisme et l'élimination des médicaments, mais aussi de sa capacité à activer des substances promutagènes et procarcinogènes. Ce sont des hémoprotéines qui diffèrent par leur poids moléculaire, leurs propriétés spectrales, leur spécificité de substrats et leur pouvoir catalytique. Cette diversité est surtout liée à la composition très variable en acides aminés de la partie protéique impliquée dans la reconnaissance des substrats, qui explique la diversité de reconnaissance des différentes formes des CYP-450 qui sont des enzymes membranaires, principalement localisées dans la membrane du réticulum endoplasmique. Le foie est le site principal d'expression des CYP-450. Les autres sites où l'expression est forte sont les organes en contact avec le milieu extérieur : les poumons, l'intestin, la peau et les reins [45]. On connaît à l'heure actuelle plus de 300 CYP-450 qui sont classés en familles et sous familles. Une même famille se définit par plus de 40 % d'homologie dans la séquence de l'enzyme et une sous-famille par plus de 55 % d'homologie de séquence. La nomenclature des cytochromes traduit le classement d'un système enzymatique dans une famille (chiffre), sous-famille (lettre) et numéro d'ordre (chiffre). Parmi les 17 familles de CYP-450 connues chez les mammifères 4 sont directement impliqués dans le métabolisme (CYP1-4) et différentes isoformes des CYP1-3 ont été identifiées dans la peau.

Le CYP1A1, responsable du métabolisme d'hydrocarbures aromatiques, a été mis en évidence par immunohistochimie dans la peau et par "Polymerase Chain Reaction" : PCR dans les kératinocytes humains en culture. D'autres systèmes n'ont été détectés que par l'expression des acides ribonucléiques messagers (ARNm). C'est le cas des CYP2B1 et CYP2B6 impliqués dans des réactions d'O-désalkylation. Certains isoformes semblent spécifiques de la peau comme le CYP2B12, particulièrement présent dans les glandes sébacées et qui est responsable de l'époxydation des lipides. Les CYP-450 sont capables de réaliser de nombreuses transformations conduisant à l'apparition de fonctions réactives sur le substrat de départ. On peut citer les hydroxylations, les époxydations, les désalkylations, les désaminations...[47].

### ***III.1.2 Les flavines mono-oxygénases (FMO)***

Les FMO sont des enzymes microsomiales, ayant comme groupe prosthétique la flavine adénine dinucléotide (FAD) et comme cofacteur le NADPH [48]. Les FMO sont principalement impliquées dans l'oxydation des composés azotés, soufrés ou phosphorés. C'est l'oxygène moléculaire qui est la source d'oxydation en association avec un cofacteur NADPH.

Une certaine compétition peut exister entre les CYP-450 et les FMO vis-à-vis de certains substrats. Il faut aussi noter que la répartition entre ces 2 familles d'enzymes d'oxydoréduction est différente d'un tissu à l'autre. Dans le foie on observe 85 % de CYP-450 pour seulement 15 % de FMO, les proportions sont inversées dans la peau avec seulement 33 % de CYP-450 pour 66 % de FMO [47].

### ***III.1.3 Les alcools et aldéhydes déshydrogénases (ADH et ALDH)***

Ces systèmes d'oxydoréduction qui sont présents dans de nombreux organes (foie, poumon, intestin, peau...) catalysent l'oxydation de fonctions alcool en aldéhydes ou cétones puis en acides carboxyliques. La réaction d'oxydation utilise comme source d'oxydant une molécule de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Parmi les 5 classes des ADH connues chez l'homme, 3 ont été identifiées dans la peau. La présence des ALDH dans l'épiderme est suspectée [47].

### ***III.1.4 Les monoamines oxydases (MAO)***

Les MAO sont des enzymes intracellulaires liées à la membrane externe des mitochondries [48]. Elles existent sous 2 isoformes (MAO-A et MAO-B) et catalysent la désamination oxydative des amines primaires pour former des aldéhydes. Ces 2 classes d'enzymes ont été observées dans les fibroblastes en culture avec une variabilité inter donneurs très importante et une activité de type MAO-A a également été identifiée dans les kératinocytes et mélanocytes humains [47].

### ***III.1.5 Les peroxydases***

Deux peroxydases ont été particulièrement étudiées dans la peau humaine (la PGH synthase et la glutathion peroxydase). Les peroxydases sont capables d'activer les amines aromatiques riches en électron avec la formation d'électrophiles intermédiaires [47].

### ***III.1.6 Autres systèmes enzymatiques de phase I***

De nombreux autres systèmes interviennent dans le métabolisme de la phase I parmi lesquels les estérases et les azoréductases. Les estérases sont présentes dans la peau à des niveaux significatifs (10 % de l'activité hépatique) et interviennent dans l'hydrolyse des fonctions esters présentes sur les xénobiotiques pour libérer l'alcool et l'acide correspondant. Les azoréductases catalysent la réduction des fonctions azoaromatiques en amines aromatiques et jouent un rôle important dans le métabolisme des

colorants [47].

## **III.2 Les enzymes de la phase II**

Le métabolisme de phase II a pour objectif la conjugaison des métabolites de la phase I (molécules fonctionnalisées) avec des substrats très hydrophiles pour en faciliter l'excrétion. Les principaux systèmes enzymatiques réalisant ces transformations appartiennent à la famille des transférases qui catalysent la réaction entre une fonction nucléophile présente sur le métabolite de la phase I (alcool, acide, amine ou thiol) et un substrat hydrosoluble électrophile [47].

### **III.2.1 Les UDP-glucuronyltransférases (UGT)**

Les UGT catalysent la conjugaison des substrats nucléophiles (phénols...) avec l'acide glucuronique activé sous forme d'un dérivé d'uridine diphosphate. Dans la peau humaine, l'activité UGT a été observée dans le stratum corneum par immunofluorescence [47].

### **III.2.2 Les sulfotransférases**

La capacité de la peau à sulfater certains stéroïdes est connue depuis plusieurs décennies. Ce processus a également été démontré pour d'autres xénobiotiques. Ce système de phase II peut concourir à l'activation de certaines molécules. C'est par exemple le cas du minoxidil qui est transformé en minoxidil-sulfate principalement dans les follicules pileux [47].

### **III.2.3 Les N-acétyltransférases (NAT)**

La peau présente une activité NAT significative et différentes études ont démontré que c'est une voie importante de détoxification pour les amines aromatique. C'est par exemple le cas de l'acide p-aminobenzoïque, de la benzocaïne ou de l'aniline. La NAT existe principalement sous 2 isoformes NAT1 et NAT2 qui présentent un fort polymorphisme génétique. Ainsi on classe généralement les individus en acétyleurs "lents" et "rapides" en fonction de leurs capacités à acétyler des substances de référence. Un statut d'acétyleur "lent" peut prédisposer à des réactions toxiques vis-à-vis des xénobiotiques utilisant cette voie de détoxification. Différentes études indiquent que les patients présentant un syndrome de Steven-Johnson (SSJ) ont majoritairement une activité NAT faible [47].

### **III.2.4 Les glutathion-S-transférases (GST)**

Une activité GST a été mise en évidence dans la peau et les kératinocytes humains. Sur les 5 isoformes de GST (alpha, mu, pi, thêta et sigma) c'est la forme pi qui semble prédominer dans la peau humaine. Le glutathion est un très bon nucléophile qui sert à piéger les électrophiles formés au cours du métabolisme. La fixation du glutathion sur les électrophiles ne nécessite pas toujours l'action de la GST et peut intervenir directement. Les adduits avec le glutathion sont ensuite dégradés en dérivés d'acide mercapturique qui sont éliminés [47].

### **III.3 Le métabolisme et réaction toxiques**

Lors du métabolisme de la phase I, des systèmes d'oxydoréduction particulièrement puissants et capables d'oxyder des positions non activées sont mis en œuvre. La génération d'intermédiaires réactifs peut avoir 2 conséquences : la formation d'espèces réactives de l'oxygène conduisant à un stress oxydant et/ou la modification directe de macromolécules biologiques (protéines, ADN, ...). Certains intermédiaires très réactifs vont pouvoir alkyliser les protéines et conduire à une toxicité. La pathologie observée va dépendre de la localisation et de l'organe à l'origine de cette biotransformation. [47]. De très nombreuses molécules ne deviennent réactives vis-à-vis des protéines, et donc sensibilisantes ou toxiques, qu'après une ou plusieurs étapes de métabolisme [49].

## **IV Les lésions élémentaires dermatologiques**

Les lésions élémentaires dermatologiques sont classées en lésions primitives et lésions secondaires

### **IV.1 Les lésions primitives**

#### **IV.1.1 Les macules**

Les macules sont des lésions primitives seulement visibles. Ce sont des taches dyschromiques, sans relief, ni infiltration. Elles peuvent être colorées (macules rouges et macules pigmentées) ou décolorées (hypochromiques et achromiques) [50].

##### **IV.1.1.1 Les macules rouges**

Elles sont divisées en 3 catégories selon les caractéristiques de la vitropression :

- L'érythème : s'efface à la vitropression ;
- Les macules vasculaires : s'effacent en partie à la vitropression ;
- Le purpura : ne s'efface pas à la vitropression [50].

###### *IV.1.1.1.1 L'érythème*

C'est une macule rouge qui disparaît complètement à la vitropression. Elle correspond à une congestion des vaisseaux du derme superficiel, dont la pression chasse le sang. On parle d'érythème actif pour désigner un érythème rouge vif, congestif dû à une vasodilatation artériolo-capillaire et d'érythème passif en cas de vasodilatation passive sans inflammation due à une stase sanguine ; la peau est alors froide au toucher prend une nuance violacée.

Selon que l'érythème est la seule lésion élémentaire ou bien qu'il s'associe à d'autres lésions élémentaires on parle d'érythème "maladie" ou d'érythème "symptôme" [50].

#### *IV.1.1.1.2 Les macules vasculaires*

Elles correspondent à une dilatation vasculaire anormale par sa taille et sa permanence, et/ou à un excès du nombre des capillaires dermiques. Elles disparaissent à la vitropression [50].

#### *IV.1.1.1.3 Le purpura*

C'est une tache rouge sombre qui ne s'efface pas à la vitropression et qui évolue en quelques jours selon les teintes de la biligénèse (passe du rouge au bleu puis au jaune). Elle siège préférentiellement aux régions déclives (extrémités inférieures, lombes) où l'hyperpression veineuse est maximale. Il correspond à une extravasation de globules rouges dans le derme, due soit à une inflammation de la paroi vasculaire avec parfois nécrose fibrinoïde (vascularite), soit à une anomalie du sang, en particulier des plaquettes (thrombopénie, thrombopathies). Le purpura par inflammation vasculaire est classiquement infiltré à la palpation, ce qui le différencie cliniquement des purpuras d'autres mécanismes [50].

#### **IV.1.1.2 Les macules pigmentaires**

Elles sont dues à une accumulation de pigment dans l'épiderme ou dans le derme. Il s'agit le plus souvent de mélanine. La pigmentation est alors d'une teinte qui peut aller du marron clair au noir, avec parfois un aspect gris-bleuté. Elle est accentuée par la lumière de Wood. Il peut s'agir plus rarement de l'accumulation dans la peau de pigment non mélanique, le plus souvent métallique. Dans ce cas, la pigmentation est variable, souvent ardoisée, non accentuée à la lumière de Wood [50].

#### **IV.1.1.3 Les macules décolorées**

Elles sont dues à une diminution (macule hypochromique) ou à une absence (macule achromique) de mélanocytes de l'épiderme et/ou de sécrétion de mélanine par ceux-ci. Elles se présentent sous forme de taches claires de tailles et de formes variables [50].

#### **IV.1.2 Les squames**

Ce sont des lésions visibles, spontanément ou après grattage doux à la curette, et palpables. Elles sont le plus souvent primitives et fréquemment associées à d'autres lésions élémentaires primitives, en premier lieu un érythème réalisant alors des lésions érythémato-squameuses. Les squames sont constituées de pellicules ou de lamelles cornées qui se détachent plus ou moins facilement de la peau [50].

#### **IV.1.3 Les kératoses**

La kératose (ou hyperkératose) est un épaissement corné plus large qu'épais. C'est une lésion primitive visible et palpable. Elle réalise des lésions sèches, bien circonscrites

ou au contraire diffuses, de taille variable, très adhérentes. La palpation donne une impression de dureté et de rugosité très particulières [50].

#### ***IV.1.4 Les lésions liquidiennes***

##### ***IV.1.4.1 Les vésicules***

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles sont dues à des altérations épidermiques localisées résultant soit d'une spongiose, soit d'une nécrose kératinocytaire. Elles réalisent des lésions en relief, translucides, de petite taille (1-2 mm de diamètre), contenant une sérosité claire, situées en peau saine ou érythémateuse. Elles peuvent être hémisphériques, coniques, ou présenter une dépression centrale. Des signes fonctionnels locaux sont souvent présents : prurit, douleur à type de brûlure. La vésicule est une lésion fragile et transitoire, qui évolue en quelques heures à quelques jours vers la rupture, la coalescence ou la pustulisation [50].

##### ***IV.1.4.2 Les bulles***

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles réalisent des lésions en relief, de grande taille (quelques mm à plusieurs cm) contenant un liquide qui peut être clair, jaunâtre, ou hémorragique, qui s'écoule après rupture. Elles peuvent siéger en peau saine ou érythémateuse et se localiser sur la peau ou sur les muqueuses externes. Les signes fonctionnels locaux sont variables : prurit, douleurs à type de brûlure ou de cuisson. Comme les vésicules, ce sont des lésions fragiles et transitoires qui évoluent vers la rupture ou la pustulisation. Elles se forment par clivage intra-épidermique ou dermo-épidermique [50].

##### ***IV.1.4.3 Les pustules***

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles sont dues à un afflux de polynucléaires neutrophiles dans l'épiderme ou les follicules pilo-sébacés. Elles réalisent des lésions en relief ou plus rarement planes, de taille variable (souvent inférieures à 1 cm), de couleur blanche ou jaunâtre, contenant une sérosité louche ou du pus franc. Elles peuvent survenir par transformation secondaire pustuleuse de vésicules ou de bulles. Les signes fonctionnels sont variables. Elles sont fragiles et transitoires, donnant secondairement des érosions et des croûtes [50].

#### ***IV.1.5 Les lésions infiltrées***

##### ***IV.1.5.1 Les papules***

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. La lésion est une élévure saillante dont le relief superficiel est bien perçu à la palpation, non indurée, solide (ne contenant aucun liquide), bien circonscrite et de petite taille (diamètre inférieur à 1 cm). Elle peut être ronde, ovale, polygonale et/ou ombiliquée. Si elle est plus grande, c'est une plaque. La plaque peut résulter de la confluence de petites papules ou se constituer d'emblée [50].

### ***IV.1.5.2 Les nodules***

Ce sont des lésions primitives visibles et surtout palpables. Elles sont dues à une atteinte inflammatoire ou tumorale primitive du derme réticulaire et/ou de l'hypoderme. Elles réalisent des élevures plus ou moins saillantes, arrondies ou ovalaires, de grandes tailles (supérieure à 1 cm), solides, fermes et infiltrées à la palpation. Leur couleur est généralement peu prononcée, parfois rouge vif, voire purpurique. Les signes fonctionnels locaux associés sont très variables selon l'étiologie. La durée d'évolution clinique des nodules est très variable : aiguë (6 à 8 semaines), subaiguë (3 à 6 mois), ou chronique (supérieure à 6 mois) [50].

### ***IV.1.5.3 Les végétations***

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles sont dues à une prolifération anormale, exophytique de l'épiderme, souvent associée à un infiltrat cellulaire du derme, notamment des papilles dermiques. Elles réalisent des lésions très superficielles, faisant une surélévation de plusieurs millimètres au moins par rapport au plan de la peau. Leur teinte est très variable, rouge ou de la couleur de la peau normale. Leur surface est très irrégulière, mamelonnée, donnant parfois un aspect en chou-fleur. La localisation des végétations est ubiquitaire, mais elles sont plus fréquentes sur les muqueuses ou autour des orifices naturels [50].

## ***IV.2 Les lésions secondaires***

### ***IV.2.1 Les croûtes***

Ce sont des lésions visibles, secondaires à la coagulation d'un exsudat séreux, hémorragique ou purulent, qui correspondent à un stade évolutif de lésions élémentaires primitives différentes : bulles, vésicules, pustules aboutissent à la formation d'une croûte [50].

### ***IV.2.2 Les cicatrices***

La cicatrice correspond à l'aboutissement d'un processus de réparation impliquant surtout le derme après une perte de substance ou une inflammation cutanée. Elle associe souvent atrophie et sclérose. Les cicatrices pathologiques en relief sont des lésions secondaires visibles et palpables, caractérisées par une tumeur dure secondaire à une prolifération de fibroblastes associée à un excès de fibres collagènes [50].

### ***IV.2.3 L'atrophie-La sclérose***

#### ***IV.2.3.1 L'atrophie***

C'est une lésion visible et palpable. Elle est liée à l'amincissement de la peau par diminution ou disparition de tout ou une partie de ses constituants. Elle peut être épidermique, dermique, hypodermique, ou toucher plusieurs compartiments cutanés. Elle

réalise une lésion en cupule déprimée plus ou moins profonde, lisse et nacrée. La surface se ride à la pression tangentielle. Elle peut au contraire apparaître en relief par hernie des éléments sous-jacents. L'appréciation se fait à la palpation qui repère la dépression. Les éléments sous-jacents (capillaires, veines, relief osseux) deviennent anormalement visibles [50].

### ***IV.2.3.2 La sclérose***

La sclérose est une lésion visible et surtout palpable, caractérisée par un épaissement et une perte de l'élasticité cutanée. La peau est dure et a perdu sa souplesse, se mobilisant mal sur les plans profonds [50].

### ***IV.2.4 Les pertes de substances***

Les pertes de substances cutanées sont des lésions visibles et palpables. Selon leur profondeur, on distingue :

- L'érosion : perte de substances superficielle à fond plat, bien limitée, guérissant sans séquelle cicatricielle. Elle intéresse l'épiderme et le sommet des papilles dermiques, le fond est humide et suintant ou recouvert d'une croûte secondaire, de petits points rouges (0,1 à 0,2 mm) correspondent aux papilles dermiques.

- L'ulcération : perte de substances plus profonde, atteignant le derme, voire l'hypoderme, à bords plus ou moins réguliers, guérissant en laissant une cicatrice séquellaire. Sa surface peut être rouge, jaunâtre, croûteuse ou noire [50].

## ***V Généralités sur les toxidermies médicamenteuses***

Les toxidermies médicamenteuses sont des effets indésirables cutanéomuqueux secondaires à l'administration par voie entérale, intraveineuse (IV), sous-cutanée ou intramusculaire des médicaments [4].

## ***VI L'épidémiologie***

### ***VI. 1 L'épidémiologie descriptive***

Les données épidémiologiques portant sur les toxidermies médicamenteuses sont peu nombreuses et généralement limitées aux antibiotiques [51].

#### ***VI.1.1 La prévalence et l'incidence***

Une analyse de 5923 patients vus par un groupe de pédiatres privés de Virginie du Nord au États-Unis, a mis en évidence une éruption cutanée chez 7,3 % des enfants qui ont reçu un antibiotique oral pour une infection communautaire.

Une étude transversale de la population de Porto, Portugal, a retrouvé une prévalence d'hypersensibilité allergique médicamenteuse rapportée par les patients de 7,8 % (181

sur 2309), dont 4,5 % était aux pénicillines et autres  $\beta$ -lactames (BL), 1,9 % à l'acide acétylsalicylique (AAS) et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et 1,5 % à d'autres médicaments. La majorité des réactions rapportées était de type immédiat (43 %), survenant le premier jour du traitement (78,5 %) et touchait la peau (63,5 %) [51].

Des études de cohorte portant sur près de 6000 prescriptions d'antibiotiques à des enfants, ont aussi rapporté des taux de réactions d'hypersensibilité allergique en réponse à l'administration de médicaments, en particulier d'antibiotiques : 0,7 % à 10 % pour les BL, 7,3 % d'éruptions cutanées (12,3 % pour le Céfaclor, 8,5 % pour les sulfamides et 7,4 % pour les pénicillines) [52].

Demoly et al. [52] ont rapporté que dans une série de 2150 patients pour lesquels est suspectée une hypersensibilité allergique médicamenteuse et qui sont venus en consultation depuis 5 ans, il y avait 6 % de chocs anaphylactiques, 10,4 % d'oedèmes laryngés et 0,2 % de toxidermies médicamenteuses graves.

La revue de Bigby et al. [52] retraçant un travail du "Boston collaborative drug surveillance program", fournit la majorité des données sur l'incidence des réactions d'hypersensibilité allergique médicamenteuses régulièrement reprises. Les auteurs ont recensé le nombre de cas de réactions cutanées allergiques chez 15438 patients hospitalisés sur une période de 7 ans : 358 réactions, concernant donc 2,3 % des administrations, ont été colligées et confirmées par un dermatologue. Les incidences ont été ensuite calculées en fonction de chacun des 51 médicaments à l'origine de la réaction : 5,1 % pour l'amoxicilline, 3,4 % pour le cotrimoxazole, 3,3 % pour l'ampicilline, 2,2 % pour les produits sanguins, 2,1 % pour les céphalosporines, 2 % pour l'érythromycine, 1,8 % pour la pénicilline G, 0,4 % pour la gentamycine.

L'étude prospective de Thong menée à Singapour durant 2 ans et utilisant un réseau électronique de notifications des EIM, supervisé par des allergologues expérimentés, a rapporté 210 réactions d'hypersensibilité allergique médicamenteuse parmi les 90 910 patients hospitalisés. Les atteintes cutanées étaient la présentation clinique la plus fréquente (95,7 %) ; une atteinte systémique était présente dans 30 % des cas et 11 patients (5,2 %) ont présenté une réaction sévère de type syndrome de Lyell et SSJ. Les antibiotiques et les antiépileptiques représentaient 75 % des médicaments suspectés [51].

Pirmohamed [51] a réalisé une étude prospective dans 2 hôpitaux du "National Service de Merseyside" à l'Ukraine, incluant 18 820 patients âgés de plus de 16 ans et admis sur une période de 6 mois. Il a mis en évidence 1225 (6,5 %) admissions liées à un EIM. Les AINS correspondaient à l'une des classes les plus fréquemment mises en cause induisant des réactions cutanées, des hémorragies et des crises d'asthme.

Une étude cas témoins réalisée à Singapour par Kidon [51] et utilisant des données médicales informatiques, a mis en évidence 222 (2,6 %) EIM parmi 8437 enfants hospitalisés. Au moins 70 % étaient dus à un antibiotique (principalement les BL, 45 %) et aux AINS (18,5 %). Enfin, 98 % des réactions étaient des atteintes cutanées [51].

### ***VI.1.2 Les données générales sur la mortalité***

Des réactions dermatologiques sérieuses comme le SSJ et le syndrome de Lyell peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Thong [51] a rapporté que ces réactions graves sont survenues chez 5,2 % des 210 patients ayant présenté un épisode d'hypersensibilité allergique médicamenteuse au cours de son étude. Les taux de mortalité étaient de 5 % dans le SSJ et de 30 % dans le syndrome de Lyell.

Le "Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms" : DRESS syndrome représente également un exemple de toxidermie médicamenteuse potentiellement grave ; le taux de mortalité est de 10 % [52].

## ***VI.2 L'épidémiologie analytique***

### ***VI.2.1 Les facteurs liés au médicament***

Les données d'épidémiologie analytique sont dans l'ensemble peu nombreuses [52].

- Les facteurs liés à la nature du médicament : peu de médicaments sont impliqués dans les réactions d'hypersensibilité allergique. En effet, pour être immunogène, une substance doit avoir un poids moléculaire suffisant (plus de 1000 Da) [51], ce qui est le cas des sérums hétérologues et de certaines enzymes (chymopapaïne...) ou hormones (insuline...). La plupart des autres médicaments ont un poids moléculaire insuffisant et devront donc, pour induire une réponse immune spécifique, se comporter comme des haptènes et se coupler à une protéine porteuse (le plus souvent autologue, comme l'albumine plasmatique) [52]. Seuls certains haptènes ayant des groupements -NH<sub>3</sub> ou -CH<sub>3</sub> sont dits réactifs car ils peuvent se fixer facilement par liaisons covalentes aux protéines circulantes ou cellulaires et devenir antigéniques, ils sont intrinsèquement réactifs (concept des haptènes) ; d'autres nécessitent une transformation préalable pour pouvoir manifester un pouvoir immunogéniques (concept des prohaptènes). La cytotoxicité médicamenteuse propre peut avoir un rôle important dans le déclenchement des réponses immunes (concept du signal de danger). D'autres médicaments, non réactifs, peuvent toutefois être immunogènes en créant une liaison non covalente avec le TCR des LT et les molécules du CMH [51].

- La posologie du médicament et ses modalités d'administration : dans les cas d'hypersensibilité allergique aux pénicillines ou à l'insuline, il est rapporté que les administrations intermittentes et répétées sont plus sensibilisantes qu'un traitement ininterrompu. Le patient sensibilisé réagit alors à des doses minimales. La voie parentérale est la plus immunogène [52].

- Les interactions médicamenteuses : l'association de 2 ou plusieurs médicaments peut augmenter le risque des toxidermies. L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, pyriméthamine-sulfadiazine, pyriméthamine-clindamycine et Triméthoprime-dapsone augmente le risque d'accidents cutanés chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [53].

### ***VI.2.2 Les facteurs liés au patient***

- Le sexe : une prédominance des toxidermies médicamenteuses chez le sexe féminin est reconnue (sex-ratio 1/2) [54].

- L'âge : les sujets âgés sont plus touchés par les toxidermies médicamenteuses que les

autres tranches d'âge [54]. Il est souvent décrit que les enfants sont moins affectés que les adultes [52].

-L'origine ethnique : certains groupes ethniques semblent plus à risque de toxidermies médicamenteuses. Le DRESS syndrome est plus fréquent dans la population afroaméricaine [55].

- Le terrain atopique : le rôle de l'atopie n'est pas encore bien défini, mais il ne semble pas être un facteur de risque majeur. L'influence de l'atopie peut, cependant, dépendre du médicament en cause. Elle a été considérée comme un facteur de risque dans les toxidermies aux AINS [51].

- La polymédication et les pathologies concomitantes : les sujets polymédicamentés ou leucémiques [54] et ceux VIH positifs souffrent plus que d'autres des réactions cutanées aux médicaments. Les patients VIH positifs développent 10 à 100 fois plus souvent de toxidermies à certains médicaments comme le cotrimoxazole [51]. Le syndrome de Lyell et le SSJ sont 1000 fois plus fréquent que chez les sujets VIH négatifs [52].

- Les antécédents de toxidermies : les antécédents de toxidermies semblent prédisposer à la survenue de réactions cutanées ultérieures à la même molécule (en cas de réintroduction) mais aussi à des molécules de la même famille ou appartenant à des familles différentes (allergies croisées) [53].

- La prédisposition génétique [56][57][58]

& Les allèles (DQ7, DR11) semblent être impliqués dans les réactions d'hypersensibilité retardée à la pyrazolone.

& L'étude de polymorphisme du gène du récepteur de haute affinité des IgE (FcεRIβ) chez des patients chinois atteints d'hypersensibilité allergique aux pénicillines montre une association entre le taux d'IgE spécifiques aux pénicillines et le polymorphisme SNP+6960A>G situé dans l'exon 7 du gène et qui entraîne une substitution de l'acide aminé en position 237 (E237G).

& Les variants E237G du gène codant FcεRIβ et Q576R du gène codant IL-4Rα sont impliqués dans la modulation de la concentration sérique des IgE spécifiques dans les réactions d'hypersensibilité immédiate aux pénicillines chez des patients chinois.

& Certains polymorphismes des gènes codant l'IL4 et l'IL13 sont impliqués dans les réactions d'hypersensibilité immédiate aux pénicillines chez des patients chinois.

& Le polymorphismes des gènes codant l'IFN (répétition CA du premier intron) est associé à la survenue de manifestations cliniques de type urticaire chez des patients chinois.

& Les polymorphismes des gènes codant respectivement l'IL10 (-819C>T et -592 C>A) et l'IL4RA (Ile75Val variant) sont associés à la survenue d'une hypersensibilité allergique immédiate aux BL chez des patientes atopiques.

& Les polymorphismes des gènes codant l'IL13 (variants R130Q et -1055C>T) et l'IL4RA (variants I50V, S478P, et Q551R) sont impliqués dans la survenue des réactions d'hypersensibilité allergique immédiates aux BL chez des patients italiens et ont

un impact sur la production des IgE.

& Le polymorphisme du promoteur du gène codant le TNF- $\alpha$  (-308G>A) est associé à la survenue des réactions d'hypersensibilité allergique immédiates aux BL chez des patients italiens.

& Le polymorphisme du promoteur du gène codant le TNF- $\alpha$  est associé à la survenue d'une hypersensibilité allergique à la carbamazépine.

& Certains allèles du CMH (HLA A2, DRw52, DR4) ont un impact dans la survenue des réactions d'hypersensibilité retardée aux aminopénicillines chez des patients italiens.

& L'allèle "Human Leukocyte Antigen" HLA de classe B\*5701 et HLA DR7DQ3 sont associés à la survenue de DRESS syndrome chez les patients traités par l'abacavir.

& Chez des patients australiens VIH positifs, l'allèle HLA B\*5701 et un haplotype variant de Hsp70-Hom sont associés à la survenue des manifestations d'hypersensibilité retardée au traitement par l'abacavir. Chez ces même patients, l'allèle HLA-DR B1\*0101 et un taux de CD4+ circulants supérieur à 25 % augmente le risque de DRESS syndrome à la névirapine par un facteur supérieur à 17.

& L'allèle HLA B\*1502 est impliqué dans la survenue du SSJ induit par la carbamazépine chez des patients chinois.

& L'allèle HLA A\*3101 est impliqué dans les réactions d'hypersensibilité retardée à la Carbamazépine quel que soit le tableau clinique observé chez des patients européens et japonais.

& L'allèle HLA B\*5801 est associé aux SSJ et/ou DRESS syndrome induits par l'Allopurinol, tant chez les patients chinois que chez les patients d'origine caucasienne.

& Chez les patients sous névirapine, des associations entre DRESS syndrome et différents allèles sont évoqués : HLA B\*3505 dans la population thaïlandaise, HLA Cw8 et HLA B\*1402 dans la population sarde, HLA Cw8 dans la population japonaise.

## ***VII La classification***

Les médicaments sont des xénobiotiques qui interagissent avec différents systèmes d'activation cellulaire pour exercer leurs effets thérapeutiques mais, ils peuvent également engendrer de multiples EIM dont les mécanismes sont variés [59]. Plusieurs types de classifications sont utilisés : selon le mécanisme, la prévisibilité, l'évitabilité et la fréquence [60].

### ***VII.1 La classification selon le mécanisme***

La classification ABC tenant compte du mécanisme impliqué dans la survenue de l'EIM a été proposée par Rawlins et Thompson [60] en 1977. Elle envisage 3 types d'EIM :

- Les effets de type "A" par référence au terme anglais "Augmented". Ils sont fréquents, prédictibles, dose dépendants et répondent à un mécanisme d'ordre pharmacologique. Ces effets sont les plus fréquemment observés et détectés au cours des essais cliniques.

Ils peuvent résulter de perturbations pharmacocinétiques aboutissant à un effet toxique du médicament en rapport, soit avec l'exagération de l'effet thérapeutique par modification de la concentration du médicament au niveau de son site d'action, ou bien par son accumulation au niveau de certains organes cibles. Les effets de type "A" peuvent également être en rapport avec l'activité pharmacodynamique du médicament. La réaction observée est soit liée à l'effet principal du médicament ou bien en rapport avec son effet latéral. Les modifications pharmaceutiques du médicament font également partie des réactions de type "A".

- Les effets de type "B" par référence au terme "Bizarre" sont imprévisibles, rares et habituellement non liés à l'effet pharmacologique du médicament. Ils sont liés à l'individu et peuvent être d'ordre immunoallergique ou non immunoallergique [60]. Ces réactions sont parfois difficile à différencier et font intervenir des mécanismes différents.

Les réactions de mécanisme immunoallergique nécessitent une sensibilisation immunologique spécifique préalable conduisant au développement d'une réponse immunitaire adaptative, immédiate ou retardée qui fait intervenir les effecteurs de l'immunité innée et spécifique avec production d'anticorps (IgE, IgG, IgM) et/ou de LT (CD4+ ou CD8+) anti-médicament. Selon Gell et Combs [59], 4 types de réactions immunologiques peuvent être observées (**tableau 1**) : type I ; réaction d'hypersensibilité immédiate dues aux IgE, type II ; cytotoxicité dépendante des anticorps de classes IgM et IgG, type III ; réaction d'hypersensibilité semi- retardée par formation de complexes immuns à IgM et/ou IgG et type IV ; réaction d'hypersensibilité retardée dues aux LT CD4+ et/ou CD8+. Sur la base de la diversité clinique, immunohistochimique et fonctionnelle de certaines réactions d'hypersensibilité allergique médicamenteuses, les réactions de type IV ont ultérieurement été subdivisées par Posadas et Pichler [59] en 4 sous-types (IVa–IVd). En effet, les LT diffèrent dans le type de cytokines produites, ce qui résulte en des réactions immunitaires de défense différentes. On distingue :

- IV(a) : les cellules effectrices, recrutées et activées par les cytokines produites par les LTh1, sont des macrophages et/ou des cellules apparentées, telles les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans ;
- IV(b) : les LT sont majoritairement des LTh2 qui, en produisant de l'IL-5, induisent un afflux important d'éosinophiles dans les lésions ;
- IV(c) : grâce à leur production d'IFN- $\gamma$ , les LTh1 recrutent et activent des LT CD8+ qui, en produisant de la perforine et du TNF- $\alpha$ , détruisent les cellules cibles ;
- IV(d) : les LTh1 libèrent de l'IL-8, chimiotactique et activatrice des polynucléaires neutrophiles [61].

La réadministration du médicament entraîne une récurrence souvent plus grave et plus rapide. La prévision de ces réactions est impossible lors des essais cliniques. Ils ont une faible fréquence d'apparition et ne sont pas dose dépendantes. Elles peuvent menacer le pronostic vital du patient [60].

Classification de Gell et Coombs Etendue	Type de réponse Immunitaire	Caractéristiques physiopathologiques	Signes cliniques	Délai habituel d'apparition des symptômes (après le début du traitement)
Type I	IgE	Activation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique Œdème de Quincke Urticaire Bronchospasme	De quelques minutes à 1 heure après la dernière prise médicamenteuse
Type II	IgG et FcR2	Cytotoxicité dépendant du FcR2	Cytopénie	5 à 15 jours
Type III	IgG ou IgM et complément ou FcR	Dépôts d'immuns complexes	Maladie sérique Urticaires Vascularites Lupus induit	7-8 jours pour la maladie sérique 7-21 jours pour les vascularites
Type Iva	Th1 (IFN $\gamma$ )	Activation des monocytes	Eczémas	5-21 jours
Type IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthèmes maculopapuleux et bulleux	2-6 semaines pour le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)
Type IVc	Lymphocyte T cytotoxique (perforine, granzyme B, FasL)	Lyse des kératinocytes médiée par les lymphocytes T CD4- ou CD8-	Exanthèmes maculopapuleux, bulleux et pustuleux	Moins de 2 jours pour l'érythème pigmenté fixe 7-21 jours pour les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell
Type IVd	Lymphocyte T (IL-8/CXCL8)	Recrutement et activation des neutrophiles	Pustulose exanthématique aiguë généralisée	Moins de 2 jours

### Tableau 1 : Classification des réactions de mécanisme immunologique [62].

Les réactions de mécanisme non immunoallergique sont nettement plus fréquentes mais moins graves. Elles n'impliquent pas de réponse immunitaire spécifique et ne font pas intervenir les anticorps spécifiques ni les lymphocytes. Elles résultent de l'activation du système immunitaire inné (mastocytes/basophiles, complément). Ces réactions peuvent donc apparaître dès la première administration du médicament et ne requièrent pas de sensibilisation préalable [59].

Parmi les réactions de mécanisme non immunoallergiques on trouve :

§ Les réactions anaphylactoïdes : simulant une réaction allergique, elles sont dues à une libération directe d'histamine secondaire à la dégranulation des basophiles, non liée à une réaction antigène-anticorps donc en absence de sensibilisation préalable. Elles sont peu fréquentes et non dose dépendantes.

Les médicaments les plus impliqués dans ce type de réactions sont : l'AAS et les AINS, les produits de contraste iodés, la codéine, les curares.

§ Les réactions idiosyncrasiques dont le mécanisme n'est pas clair. En médecine, l'idiosyncrasie désigne une prédisposition personnelle particulière, généralement innée à réagir à des agents extérieurs physiques ou chimiques. En pharmacovigilance, on l'évoque devant une réaction qualitativement anormale (génétiquement déterminée), non liée à une action pharmacologique. Elle peut simuler une réaction d'hypersensibilité, mais n'implique pas un mécanisme immunologique. Sa prévision est impossible lors des essais

cliniques. Ce type de réaction est rare et non dose-dépendant.

- Les effets de type "C", par référence au terme anglais "Continuous", surviennent après la prise chronique d'un médicament. Ils témoignent de l'augmentation statistique de la fréquence d'une maladie spontanée coïncidant avec la consommation au long cours d'un médicament. De ce fait, la relation de cause à effet est souvent difficile à établir car la chronologie d'apparition par rapport à la prise du médicament est non suggestive (retardée). Le mécanisme est souvent indéterminé. Ce type de réaction est qualifié atypique avec la possibilité de nombreux facteurs de confusion dans l'analyse de la relation de cause à effet entre la prise du médicament et l'apparition de l'EIM. Ces réactions sont rares et non dose-dépendantes [60].

### ***VII.2 La classification selon la prévisibilité***

- Les EIM attendus ou prévisibles concernent les réactions de type "A" et les interactions médicamenteuses.

- Les EIM inattendus ou imprévisibles incluent les réactions de type "B" et les réactions liées à un polymorphisme génétique avant son investigation [60].

### ***VII.3 La classification selon la gravité***

- L'EIM grave qualifie un effet à l'origine d'un décès, d'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'évènement, d'une nécessité d'hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation, de séquelle ou d'incapacité notable et durable, d'une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale.

- L'EIM sévère concerne un effet nécessitant en plus de l'arrêt du médicament des soins complémentaires.

- L'EIM modéré, banal est un effet indésirable qui n'est ni grave ni sévère [60].

### ***VII.4 La classification selon l'évitabilité***

La notion d'évitabilité a été récemment introduite en pharmacovigilance. Elle tente de dénombrer et de décrire les EIM pouvant être prévenus afin de diminuer le risque médicamenteux. Plusieurs méthodes de mesure de l'évitabilité des EIM sont disponibles, cependant aucune d'entre elles n'a jusqu'à présent été validée. A cet effet, une échelle de mesure validée a été établie proposant 4 items représentatifs et pertinents d'évitabilité avec une notation en 4 catégories : évitable, potentiellement évitable, inévaluable, inévitable [60].

### ***VII.5 La classification selon la fréquence***

Un EIM est défini comme fréquent si son taux de fréquence au sein de la population est supérieur à 5 %, occasionnel s'il se situe entre 0.1 et 5 % et rare s'il est inférieur à 0.1 % [60].

## **VII.6 La classification de l'Académie Européenne d'Allergologie**

L'Académie Européenne d'Allergologie propose de parler d'hypersensibilité médicamenteuse pour toute réaction ressemblant cliniquement à de l'allergie et dont le mécanisme n'a pas encore été analysé, d'hypersensibilité allergique lorsqu'un mécanisme allergique a été démontré et d'hypersensibilité non allergique dans le cas contraire (**figure1**) [63][64]. Certains mot sont à proscrire : extrinsèque et intrinsèque, exogène et endogène, cryptogénique, anaphylactoïde, pseudoallergie, intolérance, idiosyncrasie.

L'hypersensibilité allergique est toujours associée à un mécanisme immunologique où peuvent être mis en évidence des anticorps et/ou des LT activés dirigés contre le médicament. On distingue :

- Des réactions immunologiques IgE dépendantes (type I de Gell et Coombs) responsables de réactions immunologiques allergiques immédiates ou anaphylactiques vraies.
- Des réactions immunologiques non IgE dépendantes : responsables de réactions immunologiques allergiques retardées par activation des LT (type IV a-b-c-d de Gell et Coombs) ou par activation du complément (type II et III de Gell et Coombs).

Parfois plusieurs mécanismes allergiques interviennent (I et IV par exemple).

On parle d'hypersensibilité non allergique lorsque la réaction est liée au médicament mais ne procède pas d'un mécanisme immunologique spécifique. Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués qui sont plutôt d'ordre pharmacologique :

- Histaminolibération non spécifique (opiacés, produits de contraste iodés, vancomycine)
- Activation des leucotriènes (AAS, AINS...);
- Accumulation de bradykinine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC);
- Activation du complément (produits de contraste iodés, protamine) [65].

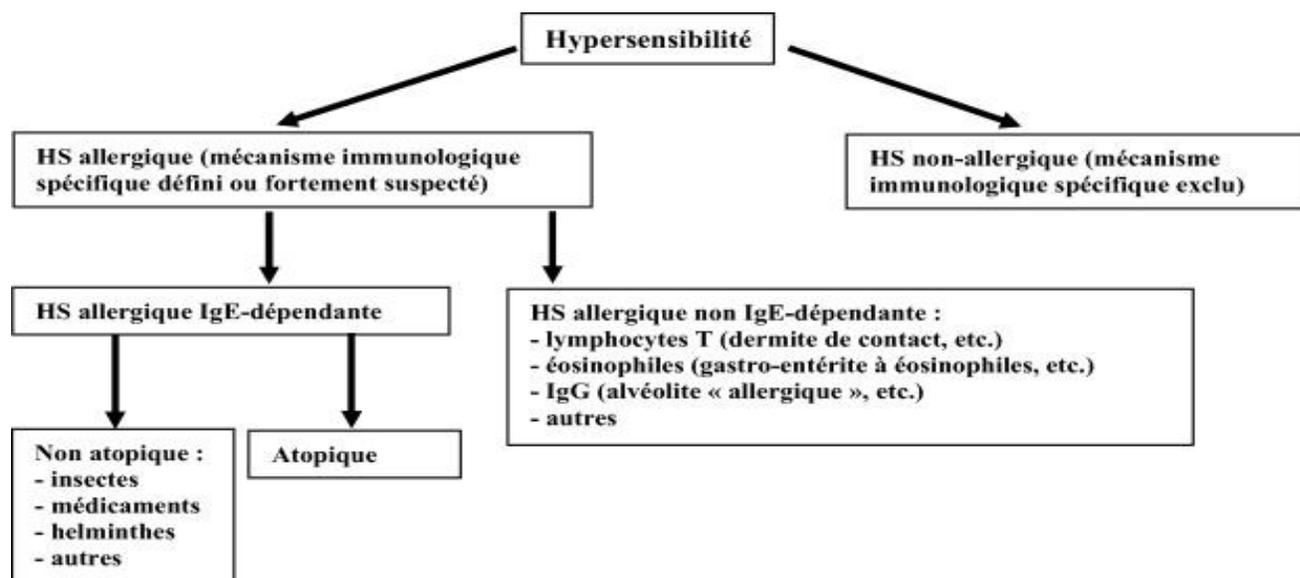


Figure 1 : La nouvelle classification des réactions d'hypersensibilité [61].

## VIII La physiopathologie

Les substances chimiques non protéiques, et en particulier les médicaments, ont le plus souvent un poids moléculaire inférieur à 1 000 Da. Leur fixation covalente sur des protéines ou sur de plus grosses molécules est nécessaire pour induire une réponse immunitaire de type B ou T. Cette fixation aboutit à une rupture de tolérance vis-à-vis de l'haptène médicamenteux. L'induction d'une réponse immunitaire spécifique du médicament nécessite la présentation d'un complexe médicament/peptide/CMH-I et/ou II aux LT précurseurs par des CPA. La molécule médicamenteuse présente dans le complexe est différente en fonction de la nature du médicament selon que celui-ci est un haptène, un pro-haptène ou un pré-haptène [66-67].

### VIII.1 La théorie de l'haptène

Certains composés chimiques sont réactifs dans les conditions physiologiques sans intervention enzymatique, ils se comportent donc comme des haptènes. Selon la théorie classique de l'haptène, la plupart des médicaments sont des molécules chimiques de petite taille qui ont besoin de se fixer sur des molécules plus grosses comme les protéines solubles, les protéines fixées sur des cellules (récepteurs membranaires ou molécules d'adhésion) et les molécules du CMH pour être reconnues par le système immunitaire.

Après transformation intracellulaire, la structure haptène-protéine présentée à la surface de la cellule, peut alors être reconnue par le système immunitaire, en particulier par les Ig et par les LT.

Ainsi, les BL peuvent se fixer par le noyau  $\beta$ -lactame sur des acides aminés de protéines et en particulier sur les lysines. Il s'établit une liaison covalente entre la protéine et le médicament rendant le complexe immunogène [66-69].

## **VIII.2 L'hypothèse du métabolite réactif**

La plupart des médicaments sont chimiquement inertes dans leur forme native et ne sont pas capables d'engager des liaisons covalentes avec des protéines. Ces molécules appelées pro-haptènes doivent d'abord être métabolisées en molécules actives puis se fixent sur des protéines pour être reconnues par le système immunitaire. Certains des composés intermédiaires de la métabolisation des xénobiotiques sont très réactifs comme les nitroso-epoxide-arènes.

L'exploration des enzymes responsables de la détoxification des médicaments a montré que les anomalies possibles de la détoxification représentent une source possible d'augmentation de production de molécules réactives qui peuvent majorer le risque d'hypersensibilité allergique médicamenteuse. L'exemple le plus connu est celui des sulfamides antibactériens. L'acétylation lente des sulfamides peut aboutir à l'augmentation relative du mécanisme oxydatif via les CYP-450 entraînant une plus importante production de nitroso-métabolites et d'hydroxylamine. Le déficit en glutathion et/ou un dysfonctionnement acquis ou génétique de la glutathion transférase peuvent altérer la détoxification de ces métabolites réactifs.

La combinaison de différentes anomalies enzymatiques est nécessaire pour la survenue des réactions d'hypersensibilité médicamenteuses sévères ce qui explique leur rareté [66-69].

## **VIII.3 Le P-I concept**

Le P-I concept (pharmacological interaction with immune receptor) est un modèle d'activation des LT par les médicaments, basé sur une interaction directe du TCR avec le médicament responsable d'un pontage entre le TCR et le complexe CMH/peptide. L'affinité du TCR pour son ligand est ainsi augmentée. Ce modèle est établi sur un faisceau d'arguments ; il a été constaté que plus de 90 % des clones T spécifiques des médicaments, issus des lymphocytes du sang de patients qui ont présenté une réaction cutanée aux sulfamides, réagissent uniquement au sulfaméthoxazole (SMX) et pas aux métabolites oxydés. Ainsi, les métabolites réactifs ne sont pas les principaux antigènes dans ces réactions. De plus, il a été montré que certains médicaments "non réactifs" ; SMX, lidocaïne et carbamazépine, sont capables de se fixer de façon non covalente aux molécules du CMH sur les CPA, induisant ainsi une réaction lymphocytaire T et que les cellules cytotoxiques effectrices sont spécifiques du SMX natif. Ces données récentes suggèrent que les formes natives des médicaments, après fixation directe non covalente aux molécules du CMH, sont les principaux antigènes chez l'homme [66-69].

## **VIII.4 La théorie de pré-haptène**

Les molécules médicamenteuses peuvent subir des modifications chimiques suite à diverses causes comme les facteurs environnementaux (la chaleur, la lumière, l'oxydation). Ainsi des processus d'auto-oxydation ont été décrits pour certaines molécules entraînant la génération de métabolites réactifs sans l'intervention d'enzymes du métabolisme. Il est parfois difficile de faire la différence entre pro et pré-haptène du fait d'une implication possible des 2 mécanismes dans la génération de la molécule

réactive [66-69].

### **VIII.5 L'hypothèse "signal de danger"**

Selon cette hypothèse, de nombreux médiateurs de l'inflammation, responsables ou résultant de dommages cellulaires, sont capables d'augmenter la réponse immunitaire. Ils sont représentés par le CD40-Ligand, l'IFN- $\alpha$ , le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et les protéines "heat-shock" qui peuvent activer les cellules dendritiques et augmenter l'expression de leurs molécules de costimulation, permettant ainsi une réponse complète aux antigènes. En revanche, en l'absence d'inflammation, la présentation des antigènes sans costimulation peut aboutir à la tolérance.

Le "signal de danger" endogène est produit par le stress cellulaire et par les cellules lysées par un processus de nécrose. Certains métabolites réactifs des médicaments peuvent être responsables de nécrose cellulaire. Ainsi, les patients qui en produisent excessivement ou qui présentent une diminution de leur détoxification, peuvent développer des réactions plus importantes que les sujets "normaux".

La théorie du "signal de danger" peut aider à comprendre le rôle de certaines infections virales dans la survenue de certaines toxidermies médicamenteuses qui sont plus fréquentes au cours des épisodes infectieux aigus.

La discussion du rôle des virus dans la survenue de certaines éruptions cutanées à l'occasion de prise médicamenteuse est ancienne. L'éruption cutanée survenant après prise d'amoxicilline au cours d'une mononucléose infectieuse est une donnée classique dont le mécanisme reste toujours incomplètement élucidé. De même, la plus grande fréquence de toxidermies médicamenteuses au cours de l'infection au VIH a fait discuter un rôle favorisant des virus dans leur survenue. Récemment, le rôle des infections virales, principalement du groupe herpès virus a pu être confirmé dans le développement d'une toxidermie grave, le DRESS syndrome [66-69].

## **IX Les manifestations cliniques**

### **IX.1 L'exanthème maculo-papuleux**

Ce sont les formes les plus fréquentes des toxidermies médicamenteuses et constituent 40-60 % des notifications aux centres de pharmacovigilance [70].

#### **a. La clinique**

L'éruption survient 4 à 14 jours (9<sup>ème</sup> jour en moyenne) après le début du traitement inducteur [71]. L'atteinte cutanée débute souvent sur le tronc ou la racine des membres [72] avant de s'étendre progressivement et de façon symétrique vers les extrémités des membres supérieurs et inférieurs (**figure2**) [73]. Les lésions sont très variées et polymorphes associant chez un même malade des macules morbilliformes isolées à certains endroits, des nappes scarlatiniformes, des papules ou plaques érythémateuses, œdémateuses avec parfois une disposition arciforme, un purpura pétéchial sur les jambes avec absence d'énanthème. Des lésions érythémateuses, parfois squameuses ou fissurées, peuvent toucher le versant semi-muqueux des lèvres (chéillite) ou le

scrotum. Le prurit est fréquent, parfois sévère. Une fièvre discrète peut accompagner le tableau [70].

Certains signes de gravité sont à rechercher systématiquement :

- & L'infiltration des lésions, en particulier œdème du visage ;
- & Le purpura ou nécrose ;
- & La gravité des signes fonctionnels : douleurs cutanées ou muqueuses intenses ;
- & La présence de lésions muqueuses à type d'érosions ;
- & La polyadénopathie ;
- & Le décollement cutané (signe de Nikolsky positif) [72];
- & L'étendue des lésions cutanées (supérieure à 60 % de la surface corporelle) ;
- & La fièvre élevée (supérieure à 38.5°C) ;
- & L'atteinte systémique (hépatosplénomégalie...) ;
- & L'hyperéosinophile supérieur à 500 éléments/mm<sup>3</sup> [74].

L'apparition de l'un ou l'autre de ces marqueurs de gravité impose l'arrêt du/ou des médicament(s) suspect(s) et une hospitalisation s'impose [72].



**Figure 2 : Exanthème maculopapuleux dû à l'amoxicilline [75].**

### ***b. L'évolution***

L'EMP est rapidement résolutif et l'évolution est le plus souvent favorable. L'éruption dure habituellement moins de 1 semaine, laissant parfois place à une fine desquamation [72] et une recrudescence du prurit. En cas de réintroduction du médicament, sa récurrence est fréquente [76].

### ***c. La physiopathologie***

Le mécanisme des EMP correspond à une manifestation d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire due à l'activation dans la peau de LT spécifiques d'haptènes médicamenteux. Les premières données sur la physiopathologie des réactions d'EMP ont été obtenues par des analyses en immunohistochimie des lésions cutanées. Ces études centrées sur la caractérisation phénotypique des LT infiltrants le site de la lésion montrent une présence majoritaire de LT CD4+ localisés au niveau de la zone dermoépidermique et périvasculaire. L'infiltrat observé est composé de cellules fortement activées exprimant pour la majorité le CD25 (récepteur de l'IL-2), le HLA-DR, ainsi que des molécules d'adhésion type LFA-1 et L-sélectine. Plus de 20 % des LT infiltrant les lésions expriment le granzyme B et la perforine impliqués dans les phénomènes de cytotoxicité. L'infiltration des lésions est associée à une apoptose kératinocytaire. Ces données sont en faveur d'une implication majeure de la voie granzyme/perforine dans le développement de l'EMP. L'implication d'autres voies de cytotoxicité telles que Fas/Fas-Ligand ou "TNF-alpha-Related Apoptosis-Inducing Ligand" (TRAIL) est possible. D'autres cellules sont aussi retrouvées dans le site de la lésion avec notamment des sous-populations de cellules dendritiques, des macrophages, des éosinophiles dont le rôle précis est encore inconnu. Les cellules "natural killer" (NK) CD56+ sont présentes de manière extrêmement discrète dans les lésions au cours de l'EMP.

Des données provenant de l'analyse des lésions en phase aiguë ou de LT du sang circulant suggèrent que l'activation des LT cytotoxiques, d'autres leucocytes infiltrant et des cellules résidentes orchestre l'ensemble de la réaction inflammatoire cutanée en induisant la sécrétion des différentes cytokines et chimiokines ; un profil hétérogène de cytokines sécrétées est retrouvé incluant des cytokines de type 1 (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), type 2 (IL-5) ainsi que des chimiokines (CCL11/éotaxine, CCL5/RANTES, CCL27/CTACK). Ces données placent l'IFN- $\gamma$  et IL-5 comme les 2 cytokines clés au cours de l'EMP.

Une étude récente met en évidence le rôle des LT CD8+IFN- $\gamma$ + dans l'initiation des lésions chez des patients ayant développé un EMP aux antibiotiques. Les données actuelles restent incomplètes pour définir la contribution des LT CD4+ et CD8+ dans l'EMP aux médicaments [67].

### ***d. L'histopathologie***

L'histologie cutanée est en général peu contributive car elle montre des anomalies souvent discrètes et peu spécifiques tels qu'un infiltrat lymphohistiocytaire à éosinophiles périvasculaire associé, à des degrés variables, à une vacuolisation de la membrane basale, une nécrose kératinocytaire et une exocytose lymphocytaire [4].

### ***e. Les diagnostics différentiels***

- Les exanthèmes viraux ;
- Les exanthèmes toxiques [4].

## ***f. Les médicaments imputables***

Aminopénicillines, Sulfamides antibactériens, Céphalosporines, Antituberculeux, Barbituriques, Carbamazépine, AINS, Allopurinol, Captopril et autres IEC, Cytokines, Sels d'or, Tiopronine, D-pénicillamine, Phénothiazines, Produits de contraste iodés, Benzodiazépines, Nitrofurantoïne, Bléomycine et autres médicaments antinéoplasiques, Facteurs de croissance, Orimétène, Lévamisol [77].

## ***IX.2 Les urticaires médicamenteuses***

La fréquence des urticaires médicamenteuses est estimée entre 20 et 30 % [72]. Elle est souvent aiguë à type soit d'urticaire superficielle ou d'urticaire profonde ; angio-œdème (AO) [78].

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 [72].

### ***a. La clinique***

#### **- L'urticaire superficielle**

Dans l'urticaire immédiate, les délais d'apparition sont caractéristiques entre l'introduction du médicament et l'apparition de l'urticaire. Ils sont en général très courts, de quelques minutes à quelques heures. Cela signe le plus souvent une sensibilisation préalable et contre-indique formellement l'emploi ultérieur sans précaution du même médicament (risque d'anaphylaxie) [79]. L'urticaire du septième jour de traitement est souvent fixe [70]. L'aspect clinique d'une urticaire aiguë d'origine médicamenteuse est habituellement non discriminant [79]. Comme toute urticaire, il s'agit de papules ou plaques érythémateuses ou rosées, ortiées, oedémateuses à bords net plus ou moins confluentes en plaques, à contours géographiques, mobiles et fugaces, prurigineuses, de taille, de nombre et de topographie très variables (**figure 3**) [72], [78], [80].

Les éléments urticariens apparaissent et disparaissent rapidement sans laisser de traces, la poussée dure de quelques heures à quelques jours [81].



**Figure 3 : L'urticaire aiguë [78].**

#### **- L'angioœdème**

L'AO se caractérise par un œdème aigu sous-cutané qui correspond à la forme profonde (hypodermique) de l'urticaire et intéresse surtout les régions dotées d'un tissu sous-cutané lâche ou les muqueuses [82]. Cliniquement, l'AO se traduit par une tuméfaction ferme, mal limitée, non colorée (ou discrètement érythémateuse ou blanchâtre), non prurigineuse mais provoquant une sensation de tension douloureuse. Si toutes les régions cutanées peuvent être affectées par l'œdème, les zones de prédilection demeurent la face, les organes génitaux externes et les mains là où la peau est lâche et extensible (**figure 4**). L'atteinte des muqueuses buccopharyngées ou laryngées fait toute la gravité potentielle de cette affection. L'atteinte digestive peut être à l'origine de problèmes diagnostiques. Généralement, les tuméfactions régressent plus ou moins rapidement en 24-48 heures selon les thérapeutiques mises en route [83].



**Figure 4 : L'angioœdème [78].**

### ***b. La physiopathologie***

Les mécanismes de survenue sont variés. L'urticaire peut être la manifestation clinique d'une réaction d'hypersensibilité de type I selon la classification de Gell et Coombs médiée par les IgE spécifiques d'haptènes médicamenteux produits après une phase de sensibilisation des mastocytes avec fixation d'IgE spécifiques sur les récepteurs FcεR1 [84]. La réexposition à l'allergène provoque une dégranulation massive des mastocytes activés en histamine, tryptase ainsi que la synthèse d'une grande variété de cytokines, d'eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique et de chimiokines [85].

Le deuxième mécanisme immunologique de l'urticaire est l'hypersensibilité de type III avec formation de complexes immuns circulants [78].

Le mécanisme de l'hypersensibilité non allergique aux AINS consiste en un blocage de la production des prostaglandines, et notamment de la PGE<sub>2</sub>, suite à une inhibition de la COX-1. La PGE<sub>2</sub> exerce des effets inhibiteurs sur la 5-lipo-oxygénase (5LO), une enzyme responsable de la production des leucotriènes LT histaminolibérateurs, vasodilatateurs, constricteurs du muscle lisse et pro-inflammatoires. L'inhibition de la COX-1 dérive ainsi le métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie des LO et entraîne indirectement une majoration de la production des LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> et LTD<sub>4</sub>, par les basophiles, les mastocytes et les éosinophiles, et une histaminolibération non spécifique [86], [87], [88].

Les urticaires au Bupropion peuvent 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 [89].

Les IEC peuvent induire des urticaires profondes à type d'AO. Il s'agit encore a priori d'un mécanisme pharmacologique. Les IEC limitent la dégradation de la bradykinine aboutissant ainsi à son accumulation et donc à la vasodilatation du fait des propriétés vasoactives de la molécule [90], [91].

### ***c. L'histopathologie***

Le caractère fugace et la guérison sans séquelles des lésions font qu'elles ont très peu de substratum histologique, tout au plus un petit œdème dermique superficiel avec une petite dilatation des capillaires dermiques et une discrète réaction inflammatoire lymphohistiocytaire autour des petits vaisseaux dermiques, avec quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Les mastocytes sont souvent un peu plus nombreux dans les urticaires, surtout si elles se prolongent [81].

### ***d. Les diagnostics différentiels***

#### **- L'urticaire superficielle**

- Les lésions urticariformes d'origine systémique: connectivites, cancers, hémopathies, dermatoses bulleuses auto-immunes, protoporphyries érythropoïétiques, syndromes hyperéosinophiliques... ;
- Les lésions urticariformes au cours de certaines toxidermies médicamenteuses ;
- Les lésions urticariformes au cours des processus infectieux viraux (hépatite virale, mononucléose infectieuse, primo-infection par le VIH... ) ;
- Les lésions urticariformes au cours de différentes affections génétiques telles que le syndrome de Muckle et Wells [92] ;
- Les piqûres d'insectes ;
- L'érythème polymorphe [81].

#### **- L'angioœdème**

- Les œdèmes permanents (lymphœdème, dermatopolymyosite, maladie de Miescher/de Melkersson-Rosenthal) ;
- Les œdèmes généralisés (rétention hydrosodée, œdèmes cycliques idiopathiques, syndrome d'hyperperméabilité capillaire, hypothyroïdie) ;
- Les œdèmes inflammatoires (arthrite, cellulite, urticaire) [93] ;
- L'angioœdème retardé à la pression ;
- Les angioœdèmes physiques et cholinergiques ;
- Le syndrome de Gleich et al. ;
- Angioœdème et vascularite urticarienne hypocomplémentémique de McDuffie et al. [94].

### ***e. Les médicaments imputables***

Anesthésiques généraux, AAS, IEC (Angioœdème ++), Paracétamol, Pénicillines, Produits de contraste iodés, Sérums, Vaccins, Antinéoplasiques, Antituberculeux,

Carbamazépine, Céphalosporines, Indométacine, Opiacés, Produits enzymatiques, Produits sanguins, Sulfamides...[77].

### ***IX.3 La maladie sérique***

#### ***a. La clinique***

Classiquement, les patients présentent, vers le septième jour du traitement, des signes cliniques associant une éruption cutanée à type de vascularite, parfois purpurique, de la fièvre, des adénopathies, des arthralgies, des douleurs abdominales et des signes neurologiques. L'atteinte rénale est fréquente, avec une glomérulonéphrite liée à des dépôts d'IgG et de C3 le long de la membrane basale glomérulaire [95].

#### ***b. La physiopathologie et les médicaments imputables***

La maladie sérique résulte de la formation d'anticorps (IgG) spécifiques, suite à l'administration de médicaments ou de substances biologiques, en particulier, les Ig administrées par voie IV. Il s'agit d'une complication classique des traitements par les sérums antilymphocytaires administrés pour le contrôle des rejets de greffe [95].

#### ***c. La Biologie***

Sur le plan biologique, vers le douzième jour, il est possible de mettre en évidence une hypocomplémentémie, avec chute des taux de C3 et de C4 et l'apparition de complexes immuns circulants (4 fois la normale, en moyenne) [95].

#### ***d. Les diagnostics différentiels***

- La pseudomaladie sérique [95]

### ***IX.4 La pseudomaladie sérique***

#### ***a. La Clinique***

La symptomatologie clinique est généralement plus fruste que dans la maladie sérique, avec surtout des manifestations cutanées, le plus souvent à type d'urticaire et articulaires (arthrites et arthralgies) apparaissant après plusieurs jours de traitement, dans un contexte subfébrile. Elle ne comporte pas d'adénopathie ni d'atteinte rénale, aucune élévation du taux des complexes immuns circulants et aucune hypocomplémentémie [95].

#### ***b. L'évolution***

La pseudomaladie sérique guérit sans laisser de séquelles en 1 à 2 semaines après l'arrêt du médicament en cause [95].

### ***c. La physiopathologie***

Les mécanismes responsables de la pseudomaladie sérique sont encore incomplètement connus. En ce qui concerne les BL, il a été évoquée une altération du métabolisme hépatique du médicament, responsable de la formation de métabolites immunoréactifs [95].

### ***d. Les médicaments imputables***

Pénicillines, Céphalosporines (surtout le Céfaclor en pédiatrie), Cyclines, Bupropion, Quinolones (ciprofloxacine notamment)... [95].

## ***IX.5 Les réactions de photosensibilité***

Classiquement on distingue les réactions phototoxiques et les réactions photoallergiques (**tableau2**).

### ***IX.5.1 Les réactions phototoxiques***

La phototoxicité est une réaction photochimique, non immunologique, qui aboutit à la formation de photoproduits toxiques pour les cellules environnantes [96]. La phototoxicité survient chez tous les individus à condition que la peau subisse une exposition solaire (dose suffisante et longueur d'onde efficace) et qu'elle contienne une substance chimique douée d'un pouvoir phototoxique (chromophore) à des concentrations relativement élevées [97].

#### ***a. La clinique***

La phototoxicité se présente sous la forme d'un coup de soleil plus ou moins intense survenant pour une exposition solaire modérée habituellement non déclenchante [98]. La réaction apparaît quelques minutes à quelques heures après l'exposition. Elle s'accompagne de douleurs, de sensations de brûlures, mais pas de prurit [99]. Elle se manifeste par un érythème intense qui est limité aux zones exposées [96] et s'accompagne de douleurs, de sensations de brûlures, mais pas de prurit [99]. Les lésions vont d'un simple érythème à des décollements bulleux du deuxième degré superficiel [96]. Quelques aspects cliniques plus particuliers ont été décrits avec certains médicaments :

- Photo-onycholyse, qui réalise un décollement plus ou moins complet du bord distal de l'ongle et qui se rencontre après prise de cyclines ;
- Aspect de pseudoporphyrie avec de grands décollements bulleux superficiels et peu d'érythème, vu avec les quinolones ou le naproxène ;
- Induction d'une pigmentation cutanée bleutée sur les zones photoexposées par l'amiodarone (**figure 5**) [100].



**Figure 5 : Réaction phototoxique chez une femme traité par amiodarone [101].**

### ***b. L'évolution***

Après interruption du médicament responsable, l'évolution se fait vers une pigmentation plus ou moins durable et pouvant être suivie pendant plusieurs semaines d'une photosensibilité résiduelle [100].

### ***c. La physiopathologie***

La peau peut contenir des chromophores anormaux soit par accumulation de métabolites photoactivables du fait d'un déficit enzymatique génétique, soit par un apport exogène de photosensibilisants tels qu'un médicament; cette présence anormale majore le potentiel de réactivité photochimique de la peau [102].

La phototoxicité relève de la génération, après activation du chromophore par la lumière, d'espèces réactives de l'oxygène, le plus souvent de l'anion superoxyde, plus rarement de l'oxygène singulet, à l'origine des dommages cutanés. Elle peut aussi être liée à la formation de liaisons stables entre les états excités du photosensibilisant et un constituant

cellulaire ou bien à la création de photoproduits stables toxiques pour la peau [99].

#### ***d. Les diagnostics différentiels***

- La dermatite printanière juvénile ;
- Les lucites polymorphes ;
- La protoporphyrie érythropoïétique ;
- Le prurigo actinique ;
- L'hydroa vacciniforme ;
- L'urticaire solaire ;
- Le lupus érythémateux systémique ;
- La porphyrie cutanée tardive ;
- La dermatite actinique chronique [103].

#### ***e. Les médicaments imputables***

Amiodarone, AINS, Hématoporphyrines, Phénothiazines, Psoralènes, Quinolones, Tétracyclines, Thiazidiques, Antimitotiques, Imipramine, Isoniazide, Griséofulvine, Chlordiazépoxide, Sulfamides non thiazidiques...[77].

### ***IX.5.2 Les réactions photoallergiques***

#### ***a. La Clinique***

Les photoallergies à un médicament utilisé par voie générale s'expriment par une dermatite eczématiforme survenant après une exposition solaire minime dans les conditions de vie courante [98]. Au début, les lésions sont localisées aux zones photoexposées, puis peuvent s'étendre aux zones protégées si l'éviction du photoallergène n'a pas été réalisée [96]. Les plis sont respectés [98]. Elles surviennent 1 à 2 jours après l'exposition solaire [96], chez les sujets préalablement sensibilisés, après un temps de latence plus ou moins long et, de ce fait, la photoallergie est plus rare que la phototoxicité. Son déclenchement est indépendant des doses de photosensibilisant et de lumière.

L'aspect typique est celui d'un eczéma aigu classique au plan clinique et histologique mais qui a la particularité de la photodistribution. D'autres aspects sont plus rarement rencontrés :

- Des éruptions pseudo-urticariennes, des éruptions à type de granulome annulaire, avec par exemple le diclofenac ;
- Des éruptions lichénoïdes avec les AINS, les quinidines, les fibrates ;
- Des éruptions lupus-like avec les sulfamides chez l'adulte, surtout vues chez l'enfant

avec les phénothiazines et les cyclines.

Les accidents de photoallergie avec le piroxicam sont favorisés par une sensibilisation simple préalable au thiomersal [100].

### ***b. L'évolution***

L'évolution est souvent prolongée avec persistance des lésions longtemps après l'accident aigu malgré la suppression des expositions [100]. On parle de photosensibilisation persistante dont l'évolution sera finalement favorable. En revanche, si elle persiste au-delà d'un an, une évolution vers le tableau de dermatite actinique chronique doit être redoutée [104]. Si le traitement ne peut être interrompu, une photoprotection et une éviction solaire sont indispensables [96].

### ***c. La physiopathologie***

La réaction photoallergique ou réaction photoimmunologique est le plus souvent une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire qui nécessite une sensibilisation préalable et ne survient que chez certains sujets prédisposés. Elle est indépendante de la dose à laquelle le produit responsable est administré, et des concentrations faibles sont suffisantes. Des phénomènes de photosensibilisation croisée entre substances immunologiquement apparentées sont possibles.

Les rayons UV, le plus souvent les UVA mais parfois, dans de plus rares cas, les UVB convertissent le médicament en un composé immunologiquement actif ou haptène selon des réactions photochimiques complexes. Les hypothèses actuelles retiennent 2 mécanismes de formation du photoantigène. Dans le premier mécanisme, l'absorption des radiations UV (le plus souvent UVA) par le médicament conduit à la formation de photoproduits stables. L'un de ces photoproduits sert alors d'haptène et peut se lier avec une protéine tissulaire [97] ou à l'albumine pour former un composé immunologiquement actif ce qui le rend antigénique [99], [104]. Dans le deuxième mécanisme, la molécule après absorption lumineuse passe dans un état excité instable. Lorsqu'elle retourne à son état fondamental, de l'énergie est libérée facilitant sa conjugaison avec une protéine porteuse. Un antigène complet est ainsi formé, capable d'induire la réaction immunologique. Après formation du photoantigène complet, selon l'un ou l'autre de ces mécanismes, la pathogénie est identique [97] et tout se déroule comme dans une réaction d'hypersensibilité retardée "banale" [99], [104]. Dans de très rares cas, la réaction photoallergique peut être liée à une réaction immunologique de type I [97].

### ***d. Les diagnostics différentiels***

Les diagnostics différentiels sont les mêmes que la réaction phototoxique.

### ***e. Les médicaments imputables***

AINS, Imipramine et autres antidépresseurs, Phénothiazines, Sulfamides, Thiazidiques,

Captopril, Fénofibrate, Flutamide, Psoralènes, Quinidine, Tiopronine...[77].

	<b>Phototoxicité</b>	<b>Photoallergie</b>
<b>Fréquence</b>	Collective	Individuelle
<b>Survenue</b>	Possible dès la 1ère exposition	Après une phase de sensibilisation
<b>Aspect</b>	<< coup de soleil>> ou pigmentation résiduelle	Eczéma, éruption lichénoïde, Urticaire
<b>Topographie</b>	exclusivement sur les zones photoexposées	Atteinte pouvant déboucher partiellement sur les zones non exposées
<b>Histologie</b>	Œdème du derme, présence de cellules dyskératosiques épidermiques	eczéma: Infiltrat Lymphoplasmocytaire dermique à prédominance prévasculaire
<b>Phototests</b>	Réaction irritative (brûlure)	Réaction allergique (eczéma)
<b>Concentration nécessaire</b>	Forte	Faible
<b>Evolution</b>	Courte, pigmentation résiduelle	Plus longue, parfois rémanence

**Tableau 2 : Comparaison phototoxicité/photoallergie [105], [106].**

## **IX.6 Les réactions cutanées d'hypersensibilité aux héparines**

### **IX.6.1 Les réactions cutanées d'hypersensibilité cellulaire retardée aux sites d'injection des héparines**

Les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée après injection sous-cutanée d'héparine font partie des EIM bien documentés et fréquents de ce traitement. Ce sont des réactions croisées entre les héparines de haut et de bas poids moléculaire [107].

### *a. La clinique*

Le premier symptôme est un prurit localisé aux points d'injections apparaissant 7 à 10 jours après le début du traitement par héparine. Un érythème puis un eczéma localisé se développent ensuite, toujours aux sites d'injection, d'évolution desquamative (**figure 6**). La survenue de ces symptômes peut être bien plus rapide, en 24-48 heures, en cas de sensibilisation préalable. L'intérêt d'identifier ces réactions aux héparines est d'arrêter précocement l'anticoagulant responsable car sa poursuite entraîne une généralisation des lésions dans 5 à 10 % des cas [108].



**Figure 6 : Réaction d'hypersensibilité retardée aux héparines [108].**

## ***b. La physiopathologie***

L'immunohistochimie sur des lésions constituées révèle un infiltrat lymphocytaire T riche en LT CD4+, avec quelques CD8+, typique des réactions d'hypersensibilité allergique de type IV [108].

## ***c. L'histopathologie***

L'histologie montre la présence d'un infiltrat périvasculaire riche en lymphocytes et en éosinophiles associé à une spongiose épidermique, suggérant un eczéma allergique de contact [108].

## ***d. Les diagnostics différentiels***

- Les signes cutanés des thrombopénies induites par l'héparine ;
- Les réactions d'hypersensibilité immédiate ;
- Les hématomes au point d'injection [108].

## ***IX.6.2 La dermatose bulleuse hémorragique sous héparine***

La dermatose bulleuse hémorragique sous héparine est une entité décrite récemment [107], pour la première fois par Perrinaud et al [109]. en 2006. Cet effet secondaire a été rapporté aussi bien avec les héparines de bas poids moléculaire qu'avec l'héparine non fractionnée. Actuellement, 9 cas ont été rapportés dans la littérature [109].

## ***a. La clinique***

Il s'agit de bulles hémorragiques multiples d'un diamètre de quelques millimètres [109], sur peau saine, la plupart infracentimétriques, survenant dans tous les cas à distance des sites d'injection (**figure 7**), dans un délai de 5 à 21 jours après le début du traitement par héparine [107].



**Figure 7 : Bulles hémorragiques au point d'injection de l'héparine (cuisse) et à distance de ce point (avant-bras) [110].**

### ***b. L'évolution***

La guérison est obtenue en quelques semaines, spontanément après l'arrêt de l'héparine, comme. Chez 3 des 9 cas la guérison a par ailleurs été spontanée en quelques semaines malgré la poursuite des injections [109].

### ***c. La physiopathologie***

La physiopathologie de cette toxidermie demeure inconnue [109]. L'hypothèse d'une toxicité directe de l'héparine est possible, comme pour d'autres médicaments

responsables de toxidermies bulleuses, mais rien ne permet encore de la confirmer [107].

#### ***d. L'histopathologie***

L'examen histologique montre une bulle intra-épidermique isolée [109] contenant des hématies, sans signe de vasculite ni de thrombose capillaire [107].

### ***IX.6.3 Les nécroses cutanées induites par l'héparine***

#### ***a. La clinique***

Les signes cutanés surviennent 2 jours à 2 semaines après l'injection. Les nécroses sont localisées en général aux sites d'injection, mais parfois aussi à distance et surtout lors des traitements par voie IV. Les lésions débutent par un érythème localisé, infiltré et douloureux ou par des plaques eczématiformes pouvant se compliquer de nécroses et ou de bulles hémorragiques. La nécrose est ensuite franche, bien limitée pouvant toucher l'hypoderme. Des lésions peuvent apparaître en dehors des points d'injection, concernant préférentiellement les membres inférieurs et supérieurs, le dos des mains ainsi que la face. Ces nécroses cutanées peuvent survenir avec les héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire quelle que soit leur voie d'administration [111].

#### ***b. L'évolution***

L'évolution est souvent favorable après arrêt de l'héparinothérapie [111].

#### ***c. La physiopathologie***

La physiopathologie de ces nécroses est encore imparfaitement comprise. L'hypothèse d'une vascularite par réaction d'hypersensibilité de type III avec vasoconstriction et oblitération vasculaire induite par des complexes immuns est évoquée. Dans certains cas de nécrose cutanée isolée, et sans thrombopénie, le rôle d'anticorps héparine-dépendants dirigés contre le facteur plaquettaire a été évoqué [111].

#### ***d. L'histopathologie***

L'histologie montre des thrombus au niveau des vaisseaux dermiques ainsi qu'une vascularite leucoplasique [111].

### ***IX.7 Le syndrome main-pieds (SMP)***

#### ***IX.7.1 Le syndrome mains-pieds classique***

##### ***a.1 La clinique***

Le SMP classique désigne un érythème de survenue rapide, douloureux, touchant de manière symétrique les paumes et les plantes, associé à des dysesthésies. Il peut évoluer

vers une réaction œdémateuse, bulleuse, érosive et, à l'extrême, vers des ulcérations [112].

### ***b. Les médicaments responsables***

Les cytostatique : le 5-fluoro-uracile, la capécitabine, les taxanes avec le docétaxel et le paclitaxel, la vinorelbine, l'irinotécan et la doxorubicine [112].

### ***c. La physiopathologie***

La physiopathologie reste encore mal connue, mais il semble que ces molécules sont toxiques pour les kératinocytes, qui sont d'autant plus sensibles que leur renouvellement cellulaire est rapide. D'autres hypothèses sont avancées pour rendre compte de la topographie des lésions :

- L'extravasation des molécules des microcapillaires sous l'effet des traumatismes des mains et des pieds ;
- La toxicité directe sur les glandes eccrines palmo-plantaires en lien avec une concentration locale élevée du médicament ou avec l'importance de la vascularisation et la rapidité du renouvellement cellulaire aux extrémités [112].

## ***IX.7.2 Le syndrome mains-pieds induit par les nouvelles molécules anti-angiogéniques***

Le SMP ou érythrodysesthésie palmo-plantaire est la toxicité la plus caractéristique des inhibiteurs des tyrosines kinases [113] et semble dose dépendant [114].

### ***a. La clinique***

Il peut apparaître dans les 2 à 4 premières semaines de traitement, généralement un peu plus tardivement chez les patients sous sunitinib en raison du rythme d'administration de la molécule [113].

Les lésions sont souvent précédées de signes prodromiques à type de brûlures, de douleurs [114] et de dysesthésies [115]. Elles se présentent par des lésions érythémateuses devenant hyperkératosiques et jaunâtres (**figure8**) [113] avec des lésions bien limitées à type de "cornes" [116] et par des œdèmes au niveau des zones de pression et de frottement palmaires et plantaires [113]. On constate un halo érythémateux périlésionnel [117] plus inflammatoire [115]. Dans la majorité des cas, les lésions sont symétriques, localisées, de grade 1 ou 2 [113]. Ces lésions hyperkératosiques sont le plus souvent préexistantes et semblent s'aggraver avec l'apparition de fissures, d'une desquamation ou devenir inflammatoires allant parfois jusqu'au décollement bulleux [118] de grade 3 [113]. Aux grades 2 et 3, les lésions s'accompagnent de douleurs intenses, à type de paresthésies ou de dysesthésies. Le retentissement est majeur, allant parfois jusqu'à l'impotence avec difficultés à la préhension des objets [118] et à la marche au grade 3 [113]. Il n'y a pas de corrélation entre la présentation clinique et les douleurs qui peuvent être extrêmement invalidantes

et conduire à des modifications de posologie, voire à l'arrêt du traitement anti-angiogénique [116].



**Figure 8 : Syndrome main-pied sous sorafenib [117].**

### ***b. L'évolution***

Le SMP régresse très rapidement après l'arrêt du traitement ou parfois spontanément [114] et la réintroduction du même traitement n'entraîne pas systématiquement une récurrence des lésions [115].

### ***c. La physiopathologie***

La physiopathologie est la même que le SMP classique.

### ***d. L'histopathologie***

L'examen histologique retrouve des aspects peu spécifiques. Les modifications épidermiques suggèrent des modifications de différenciation kératinocytaire [118] avec dégénération vacuolaire des kératinocytes et présence de corps éosinophiles intracytoplasmiques et des bulles intra épidermiques [114]. La couche granuleuse est épaissie, voire absente sur certains prélèvements ; des zones de parakératose sont parfois notées. De nombreuses figures mitotiques sont observées dans les couches basales ou suprabasales où elles sont usuellement absentes en peau non lésée. Des kératinocytes dyskératosiques évocateurs de cellules apoptotiques sont parfois observés [115].

## ***e. Les médicaments imputables***

Les molécules anti-angiogéniques : sorafenib, sunitinib [115], vemurafenib [117].

## ***IX.8 Le syndrome de Babouin***

### ***a. La clinique***

Le syndrome de Babouin renommé "Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema" (SDRIFE) est une forme rare et bénigne de toxidermie médicamenteuse caractéristique par sa topographie au niveau des plis.

Ce syndrome a été décrit en 1984 comme une éruption cutanée qui par son aspect clinique rappelait la région fessière, rouge, du babouin [119]. Le tableau est marqué par l'apparition de placards érythémato-papuleux et symétriques des fesses, de la face interne des cuisses et des plis de flexion survenant après l'administration systémique d'un médicament chez des personnes préalablement sensibilisés [120]. Le délai d'apparition après la prise médicamenteuse varie en général de quelques heures à 2 jours [119].

### ***b. Les critères de diagnostic***

Les critères diagnostiques sont :

- L'exposition à un médicament administré par voie systémique (première dose ou doses répétées) ;
- L'érythème bien limité de la région fessière/périanale et/ou érythème en V de la région inguinale ou périgénitale, et d'au moins un autre pli ;
- L'atteinte symétrique ;
- L'absence de signes généraux [119], [120].

### ***c. L'évolution***

L'évolution est spontanément favorable en 1 à 2 semaines suite à l'arrêt du médicament imputable [119].

### ***d. Les diagnostics différentiels***

- Le DRESS syndrome [119].

## ***e. Les médicaments imputables***

BL en particulier l'amoxicilline, Allopurinol, Valaciclovir, Hydroxyurée, Cétuximab, Héparines de bas poids moléculaire, Immunoglobulines, Mitomycine, Produits de

contraste iodés...[121].

## ***IX.9 L'érythème pigmenté fixe (EPF)***

L'EPF décrit pour la première fois par Brocq (1894) est une toxidermie rare. La forme bulleuse l'est encore plus [121].

### ***a. La clinique***

L'EPF est remarquable par son caractère circonscrit, son évolution pigmentogène et sa fixité lors des récurrences [122]. Il est considéré comme une réaction d'origine exclusivement médicamenteuse [123]. Les lésions apparaissent dans les heures qui suivent l'ingestion de l'agent responsable sans dépasser 48 heures en cas de sensibilisation préalable. L'EPF a un aspect clinique caractéristique. Il s'agit d'une ou de plusieurs macules érythémateuses, devenant violacées ou brunes. Elles sont arrondies ou ovalaires, bien limitées, atteignant quelques centimètres de diamètre et sont souvent symétriques [122], pouvant siéger en n'importe quel point du tégument et des muqueuses mais affectent préférentiellement les extrémités des membres, les muqueuses buccales et ano-génitales (figure9) [121]. Les lésions subissent une évolution cyclique. Lors des poussées aiguës, une composante érythémateuse franche et des bulles précèdent ou s'associent à l'hyperpigmentation. Les lésions sont souvent le siège d'un prurit ou de sensations de brûlure [122].

De manière caractéristique, les poussées récidivent au même endroit [124]. A chaque récurrence, de nouvelles lésions peuvent apparaître.

La topographie des lésions peut orienter vers le type de médicament responsable ; une atteinte génitale isolée est souvent due aux cyclines, une atteinte du tronc et des membres sans atteinte muqueuse est due aux antalgiques, et une atteinte généralisée est due aux anticonvulsivants (phénytoïne). Les sulfamides anti-infectieux sont souvent responsables d'une atteinte des lèvres [122].



## Figure 9 : Erythème pigmenté fixe [125].

### ***b. L'évolution***

A l'arrêt du médicament inducteur, les lésions guérissent en quelques jours laissant une pigmentation résiduelle sur le site préalablement atteint [122].

### ***c. La physiopathologie***

La maladie implique le recrutement dans la peau, notamment l'épiderme, de LT effecteurs CD4+ et CD8+. Les LT CD8+ sont cytotoxiques, exerçant leur action par la voie perforine/granzyme et/ou Fas/Fas-L. Les LT CD4+, qui sont en réalité pour partie des cellules régulatrices, limitent l'extension des lésions en contrôlant les LT CD8+ cytotoxiques. Ce contrôle est aussi lié à l'expansion des LT exprimant l'IL-10. Les LT CD8+ peuvent résider dans l'épiderme jusqu'à 4 ans après l'exposition au médicament et semblent capables de réagir très vite à la réexposition médicamenteuse, en produisant très rapidement des cytokines pro-inflammatoires et cytotoxiques, notamment l'IFN- $\alpha$ . Les kératinocytes du territoire cutané cible sont capables d'exprimer rapidement la molécule d'adhésion ICAM-1, qui facilite l'action des effecteurs cytotoxiques résidant à proximité [126].

### ***d. L'histopathologie***

Il existe des signes d'apoptose kératinocytaire avec une dermatite de l'interface caractérisée par une vacuolisation de la couche basale, un clivage sous-épidermique et un œdème dermique. L'infiltrat à cellules mononucléées adopte une distribution lichénoïde et périvasculaire. La pigmentation séquellaire est due à une incontinence pigmentaire reconnue par la présence de mélanophages (dendrocytophages) [122].

### ***e. Les diagnostics différentiels***

- La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ;
- Le syndrome de Lyell [126].

### ***f. Les médicaments imputables***

Barbituriques, Carbamazépine, Paracétamol, Phénacétine, Phénazone et autres dérivés pyrazolés, Sulfamides, Disulone, Tétracyclines, AAS, Chlordiazépoxyde, Codéine, Cyclizine, Diphénhydramine, Disulfirame, Erythromycine...[77].

## ***IX.10 La pustulose exanthématique aiguë généralisée***

Le terme de PEAG a été introduit dans la littérature par Beylot et al. [127] en 1980, afin d'isoler au sein du vaste cadre des pustuloses généralisées une entité particulière sur le

plan anatomoclinique et évolutif. C'est une pathologie rare [127] ; la PEAG a une incidence annuelle estimée entre 1 à 5 par million d'habitants [128]. Dans plus de 90 % des cas, la PEAG est d'origine médicamenteuse et entre dans le cadre des toxidermies [129].

### **a. La clinique**

Le délai de survenue est souvent rapide après la prise médicamenteuse, allant de quelques heures à 48 heures, mais peut également être retardé de 15 à 21 jours [127]. Elle se présente sous la forme d'un érythème rouge vif, parfois scarlatiniforme, œdémateux, de survenue brutale, entreprenant le tronc et plus particulièrement les plis axillaires et inguinaux. Cette éruption s'accompagne d'une hyperthermie majeure et d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Dans les jours qui suivent, voire en quelques heures, l'érythème est recouvert d'un semis de pustulettes stériles non folliculaires (**figure10**). Par leur coalescence, celles-ci peuvent donner naissance à un décollement superficiel évoquant le signe de Nikolsky. L'atteinte buccale ou génitale est possible, mais peu fréquente. Les atteintes viscérales graves sont rares, même si des altérations hépatiques, biologiques et des adénopathies périphériques sont souvent retrouvées. Une septicémie à point de départ cutané ou une insuffisance rénale liée à la déshydratation par perte de la barrière cutanée sont cependant toujours à craindre, en particulier chez les sujets âgés [128].



**Figure 10 : La pustulose exanthématique aiguë généralisée [72].**

### **b. Les critères de diagnostic**

Les critères diagnostiques de la PEAG ont été définis par Roujeau et al. [130] en 1991. On distingue les critères :

- Cliniques : nombreuses pustules millimétriques non folliculaires sur un œdème érythémateux, possiblement associées à des lésions purpuriques et en cocardes, hyperthermie supérieure à 38 °C ;

- Evolutifs : début brutal et résolution rapide en moins de 15 jours ;
- Anatomopathologiques : pustules sous cornées ou intraépidermiques possiblement associées à des nécroses kératinocytaires, infiltrat polymorphe périvasculaire riche en polynucléaires éosinophiles ou vascularite leucocytoclasique ;
- Biologiques : granulocytes neutrophiles circulants supérieurs à 7000/mm<sup>3</sup> [130].

### ***c. L'évolution***

La guérison de la PEAG est en général rapide, en 1 à 2 semaines, se terminant par une desquamation superficielle ne laissant pas des séquelles. Les atteintes internes, en particulier hépatiques, sont également réversibles. Le pronostic global est bon, même si la fièvre élevée ou une surinfection des lésions cutanées peut parfois amener à des situations critiques chez des patients âgés ou en mauvaise condition générale. Dans ces cas, la mortalité est d'environ 1 % [128].

### ***d. La physiopathologie***

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. En immunophénotypage, les LT infiltrantes dermiques expriment surtout de l'IL 8 et de façon plus modérée de l'IL5. Les LT circulantes stimulées in vitro par le médicament responsable produisent de l'IL8 de façon significativement supérieure aux taux d'IL8 produits par les cellules circulantes au cours d'autres toxidermies médicamenteuses. L'IL8 est une cytokine qui a un très puissant pouvoir chémoattractant vis-à-vis des polynucléaires neutrophiles. Sa production par les LT CD4+ spécifiques du médicament et par les kératinocytes est probablement en cause dans l'afflux secondaire des polynucléaires neutrophiles dans la peau des patients atteints de PEAG [75].

### ***e. L'histopathologie***

L'examen dermatopathologique identifie des pustules intraépidermiques ou sous-cornées infiltrées de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles accompagnées d'un œdème dermique, d'une vasculite, d'un infiltrat éosinophilique périvasculaire ou de foyers de nécrose kératinocytaire [128].

### ***f. Les diagnostics différentiels***

- La pustulose amicrobienne des plis [127] ;
- Le psoriasis pustuleux [72].

### ***g. Les médicaments imputables***

Aminopénicillines, Macrolides, Carbamazépine, Diltiazem et autres inhibiteurs calciques, Acarbose, Antirétroviraux, Disulfirame, Hydroxychloroquine, Hydrochlorothiazide,

Loméprol, Méthylprednisolone, Méladinine, Nadoxolol, Paracétamol, Phénitoïnes, Produit de contraste iodés, Sertraline, Teicoplanine, Terbinafine...[77].

### **IX.11 Le DRESS syndrome**

Le DRESS syndrome est une toxidermie médicamenteuse rare, mais potentiellement mortelle [131]. Sa fréquence est imprécise, estimée entre 1/1000 à 1/10 000 expositions chez l'adulte [132].

#### **a. La clinique**

L'éruption cutanée survient généralement 1 à 8 semaines après l'initiation du traitement. Elle débute au niveau du tronc, devient secondairement généralisée, prenant un aspect œdémateux, maculopapuleux (**figure11**), puis à type de bulles, de vésicules ou de pustules. Cette éruption prurigineuse survient dans un contexte d'hyperthermie majeure (39 à 41 °C) et d'altération de l'état général. Il s'y associe une hépatosplénomégalie et des adénopathies. Une hépatite cytolytique est fréquente. Diverses complications viscérales peuvent survenir ; hépatite fulminante, pneumopathie interstitielle à éosinophiles, néphropathie interstitielle, péricardite, myocardite, pancréatite, contribuant à la survenue d'une défaillance multiviscérale pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La mortalité reste d'ailleurs élevée, puisqu'elle est estimée à environ 10 % [133].



**Figure 11 : DRESS après prise d'antiépileptique à type d'exanthème morbilliforme [134].**

#### **b. La biologie**

Sur le plan biologique on retrouve le plus fréquemment une hyperleucocytose d'intensité variable, avec polynucléose et hyperlymphocytose comportant des lymphocytes

hyperbasophiles. L'hyperéosinophilie est présente dans 90 % des cas pour la plupart des auteurs, souvent importante, pouvant aller jusqu'à 20 000/mm<sup>3</sup> [135].

### ***c. L'évolution***

L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement incriminé dans 90 % des cas, néanmoins l'hyperéosinophilie et les atteintes viscérales peuvent persister plusieurs mois chez certains patients, imposant un suivi prolongé [136].

### ***d. La physiopathologie***

La physiopathologie du DRESS syndrome s'est précisée au cours de ces dernières années par la mise en évidence de réactivations de virus du groupe herpès ; "Human Herpes Virus-6" (HHV-6), "Human Herpes Virus-7" (HHV-7), Cytomégalovirus (CMV) et "Epstein-Barr Virus" (EBV) [137]. Les réactivations virales sont induites par la prise prolongée des médicaments connus pour avoir des propriétés immunomodulatrices sur un terrain prédisposé génétiquement. Cette immunomodulation est illustrée par la présence fréquente d'une hypogammaglobulinémie au début du DRESS régressant à l'arrêt du médicament. Une action directe de certains de ces médicaments sur la réplication virale HHV-6 et EBV a été documentée in vitro. Cela a été aussi mis en évidence pour l'amoxicilline. Le DRESS syndrome témoigne d'une réaction immunologique systémique dirigée contre ces réactivations virales. La réponse antivirale qui en résulte explique les manifestations cliniques et biologiques et en particulier les manifestations systémiques qui en font sa gravité. Les arguments majeurs en faveur de la responsabilité des réactivations virales dans la survenue de ce syndrome sont les suivants :

- La similitude clinique entre le tableau clinicobiologique du DRESS syndrome et les primo-infections ou réactivations sévères des virus herpès (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV) ;
- La mise en évidence d'une virémie témoignant des réactivations du virus HHV-6 puis d'autres herpès virus (HHV-7, EBV, CMV) avec PCR quantitative à la phase initiale du DRESS syndrome et contemporaines des poussées évolutives [134] ;
- La mise en évidence des virus au niveau des atteintes viscérales (liquide céphalorachidien en cas de méningoencéphalite, tissu hépatique en cas d'hépatite fulminante) ;
- La réponse immunologique lymphocytaire T cytotoxique dirigée contre les antigènes viraux [138] ;
- L'aggravation du DRESS syndrome à sa phase initiale, 24 à 48 heures après prise d'amoxicilline, souvent prescrite par erreur pour une pharyngite fébrile avec adénopathies cervicales avant que le tableau ne se complète et que le diagnostic soit expliqué par la prise d'un autre médicament pris depuis plusieurs semaines. Cela est classiquement observé lors du classique rash à l'amoxicilline au cours des infections à EBV [134].

### ***e. L'histopathologie***

L'image histologique montre des modifications épidermiques avec des pustules spongiformes, exocytose, nécrose kératinocytaire, spongiose et vacuolisation de l'assise basale. Dans le derme, un infiltrat lymphocytaire est constant, disposé principalement en périvasculaire mais peut également être, interstitiel ou mixte. Il s'y associe des éosinophiles, mais également des neutrophiles et plus rarement des lymphocytes activés. Des atteintes vasculaires sont notés de type vasculite lymphocytaire ou leucocytoclasique [139].

#### ***f. Les critères diagnostiques***

Plusieurs critères diagnostiques définissant le DRESS syndrome ont été proposés dans la littérature, mais les plus largement répandus sont ceux issus des données du registre européen des effets indésirables cutanés sévères (RegiSCAR) ayant établi un score diagnostique distinguant les DRESS avérés, probables, possibles et absents (**Tableau 3**) [140].

Score	-1	0	1	2	Min	Max
Fièvre ≥ 38,5 °C	Non/Inc	Oui			-1	0
Hypertrophie ganglionnaire		Non/Inc	Oui		0	1
Éosinophilie		Non/Inc			0	2
Éosinophiles			0,7–1,5 × 10 <sup>9</sup> /L	≥ 1,5 × 10 <sup>9</sup> /L		
Éosinophiles (si leucocytes < 4×10 <sup>9</sup> /L)			10–19,9 %	≥ 20 %		
Lymphocytes atypiques		Non/Inc	Oui		0	1
Atteinte cutanée					-2	2
Extension de l'éruption (surface corporelle en %)		Non/Inc	> 50 %			
Éruption évocatrice de DRESS	Non	Inc	Oui			
Biopsie évocatrice de DRESS	Non	Oui/Inc				
Atteinte d'organe					0	2
Foie		Non/Inc	Oui			
Rein		Non/Inc	Oui			
Poumon		Non/Inc	Oui			
Muscle/cœur		Non/Inc	Oui			
Pancréas		Non/Inc	Oui			
Autre organe		Non/Inc	Oui			
Résolution ≥ 15 jours	Non/Inc	Oui			-1	0
Bilan étiologique						
FAN						
Hémocultures						
Sérologies : VHA, VHB, VHC, chlamydia, mycoplasme						
Si aucune positive et ≥ 3 sérologies négatives			Oui			
Score total					-4	9

Inc : inconnue, non classable ; FAN : facteurs antinucléaires ; VHA : virus de l'hépatite A ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C. Interprétation : score total < 2 : pas de DRESS ; score total 2-3 : DRESS possible ; score total 4-5 : DRESS probable ; score total > 5 : DRESS avéré.

### Tableau 3 : Les critères diagnostiques du DRESS syndrome selon "RegiSCAR" [140].

#### g. Les diagnostics différentiels

- Une infection virale ou bactérienne ;
- Une connectivite ;
- La maladie de Still ;
- Les hémopathies [141] ;
- L'EMP ;
- La PEAG ;
- L'eczéma ;
- Le psoriasis ;

- Les Lymphomes ;
- Le syndrome hyperéosinophilique ;
- L'érythrodermie [134].

### ***h. Les médicaments imputables***

Antiépileptiques aromatiques (phénobarbital, phénitoïne, carbamazépine...), Sulfamides, Disulone, Allopurinol, Minocycline, Aténolol, Captopril, Chlorpropamide, Dapsone, Diltiazem, Phénindione, Isoniazide, Mexiletine, Oméprazole, Phénylbutazone, Ranitidine, Sels d'or, Spironolactone...[77].

## ***IX.12 Le syndrome de Lyell et de Stevens Johnson***

Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) et le SSJ sont des réactions cutanées d'hypersensibilité rares, potentiellement mortelles, habituellement d'origine médicamenteuse [142]. Ils sont considérés actuellement comme 2 spectres d'une même affection, avec un continuum sur le gradient de sévérité. Cliniquement c'est l'étendue du décollement de la surface corporelle qui permet de les différencier [143]. Quand le décollement est inférieur ou égal à 10 % : il s'agit du SSJ, quand il est supérieur ou égal à 30 % : c'est la NET, entre 10 et 30 % : le terme de syndrome de chevauchement SSJ-NET est proposé.

L'incidence du syndrome de Lyell est estimée à 0,4 à 1,2 cas par millions de personnes par an et celle du SSJ de 1 à 6 cas par millions de personnes par an [144].

### ***a. La clinique***

Le SSJ-NET survient habituellement 1 à 3 semaines après le début du traitement avec des délais plus courts en cas de réintroduction [144]. Il se manifeste par un prodrome non spécifique de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux 1 à 3 jours avant l'apparition des lésions cutanéomuqueuses. Une éruption maculeuse ou morbilliforme apparaît tout d'abord sur le crâne, le cou et le thorax puis s'étend ensuite aux extrémités. On observe également des macules mal définies avec un centre purpurique plus sombre (lésions en cocarde atypiques). Les lésions sont souvent douloureuses au palper [142] et peuvent être accompagnées d'un signe positif de Nikolsky avec aspect en linge mouillé plaqué sur la peau [145]. Les lésions s'étendent rapidement et continuent de progresser. Elles sont souvent confluentes. De grandes bulles flasques se forment, se rompent et deviennent nécrotiques. Des lambeaux d'épiderme se décollent facilement à la moindre pression. L'épiderme est mise à nu sur le visage et aux points de pression, laissant des érosions rouges et suintantes (**figure 12**). L'atteinte des muqueuses peut survenir avant ou simultanément à l'éruption. La muqueuse buccale est le plus souvent affectée, suivie par la conjonctive et la muqueuse ano-génitale. Les épithéliums bronchiques et intestinaux peuvent également être touchés. La formation de tissu cicatriciel sur les lésions muqueuses, en particulier l'œil peuvent entraîner la cécité.

Le SSJ-NET évolue en 4 à 5 jours et une proportion variable du revêtement cutané est

atteinte. Le patient entre ensuite dans une phase de plateau qui peut durer jusqu'à 2 semaines. C'est durant cette phase que le risque de complications systémiques est le plus élevé. L'extension viscérale est plus fréquente dans la NET. Elle affecte souvent les voies respiratoires et gastro-intestinales. La déshydratation et le déséquilibre électrolytique peuvent entraîner un état de choc et un arrêt cardiaque. Dans les cas mortels, les sujets souffrent souvent de myocardite et d'infarctus. L'insuffisance rénale est rare, excepté lorsque le SSJ-NET est compliqué par la septicémie [142].



**Figure 12 : Nécrolyse épidermique toxique [146].**

### ***b. L'évolution***

La régression commence lorsque l'érythème pâlit, la douleur cutanée diminue et l'épiderme décollé prend un aspect parcheminé. Dans la majorité des cas, la réépidermisation des zones cutanées mises à nu se fait complètement dans un délai de 2 à 3 semaines.

Des séquelles cutanées, unguéales et muqueuses peuvent persister à long terme, sous la forme de macules dyschromiques hyper ou hypopigmentées, de naevus éruptifs, de cicatrices hypertrophiques, d'onychodystrophies, et de synéchies vaginales douloureuses [142].

La mortalité est de 5 % dans le SSJ et de 30 % dans le syndrome de Lyell et le syndrome de chevauchement SJS-NET [144].

### ***c. La physiopathologie***

Le soupçon d'un mécanisme immunologique

La fréquence des origines médicamenteuses de la pathologie a fait évoquer une toxicité directe des médicaments en cause. Cette hypothèse a facilement été écartée, en raison de l'absence de relation nette avec la dose et surtout avec la chronologie de la réaction qui débute en moyenne une dizaine de jours après le début de la prise d'un nouveau

médicament. Les exceptionnels cas de récurrence sont survenus dans les 2 à 3 jours suivant une nouvelle exposition au médicament inducteur. Cette réaction accélérée, malgré une dose cumulée beaucoup plus faible, est incompatible avec une toxicité directe. En revanche, elle est très évocatrice d'un phénomène de mémoire immunologique, et donc d'une réponse lymphocytaire spécifique.

Dans les années 90, plusieurs équipes ont appliqué des techniques d'immunomarquage de la membrane des lymphocytes sur des biopsies cutanées de NET : les résultats ont montré que le derme et l'épiderme renferment un infiltrat lymphocytaire important composé de LT, en majorité CD4+ dans le derme, et surtout CD8+ dans l'épiderme. Ces observations suggéraient que la destruction de l'épiderme pouvait être provoquée par des lymphocytes cytotoxiques [147].

#### La mort cellulaire par apoptose

En 1996, il était établi que la mort des cellules épidermiques dans le SSJ et la NET était due à une apoptose diffuse, les hypothèses quant aux mécanismes de cette apoptose ont rapidement divergé.

Au début l'apoptose a été attribué au TNF- $\alpha$  retrouvé en concentration élevée au site des lésions par immunomarquage dans l'épiderme, dans le liquide des bulles et dans le sang des malades.

Puis, l'hypothèse privilégiée était celle d'une apoptose contagieuse conduisant au "suicide collectif" des kératinocytes par la voie Fas (CD95), récepteur membranaire de mort programmée, et son ligand, Fas-L.

Les cellules épidermiques expriment normalement Fas et elles sont capables d'exprimer également Fas-L après stimulation par l'IFN- $\gamma$  et/ou diverses situations de "stress".

L'équipe de Lars French [147] à Genève, Suisse a montré que des fragments d'épiderme nécrosé de malades atteints de NET induisaient in vitro l'apoptose de la lignée LT Jurkat, très sensible à l'apoptose médiée par Fas. Cette apoptose était inhibée par un anticorps bloquant Fas. La même étude trouvait des concentrations anormalement élevées de Fas-L soluble dans le sérum de malades atteints de NET ; elle montrait également que les kératinocytes en culture expriment normalement Fas et entrent en apoptose sous l'effet de Fas-L recombinant [147].

#### Cytotoxicité spécifique

Le liquide des bulles, s'accumulant sous l'épiderme nécrotique est un outil précieux de recherche, car riche en cellules inflammatoires dont il est légitime de penser qu'elles contribuent aux lésions. Ces cellules sont, en proportion variable, des monocytes/macrophages et des LT très majoritairement cytotoxiques. Cette cytotoxicité est restreinte par les molécules HLA de classe I et médiée par le système perforine/granzyme. Sans aucune stimulation préalable, ces LT CD8+ tuent, en présence du médicament, aussi bien les kératinocytes que les lymphocytes autologues. A la différence des cellules cibles lymphocytaires, les kératinocytes ne sont sensibles qu'à la lyse après activation par l'IFN- $\gamma$ , qui permet d'augmenter significativement l'expression des molécules HLA de classe I.

Les LT CD8+ produits dans un modèle de culture mixte allogénique induisent

précocement (2-4 heures) l'apoptose des cellules cibles via le système perforine/granzyme, mais également une apoptose plus tardive par un mécanisme dépendant de Fas [147].

#### ***d. L'histopathologie***

Dans les stades bulleux de la NET, l'image histopathologique est caractérisée par une nécrose totale de l'épiderme avec décollement au niveau de la membrane basale. La sévérité de la destruction épithéliale contraste avec la discrétion de l'infiltrat inflammatoire dermique lymphomonocytaire. Dans la phase plus précoce, des foyers isolés de kératinocytes nécrotiques associés à une exocytose lymphocytaire limitée et à une vacuolisation des couches basales de l'épiderme, sont souvent retrouvés [128].

#### ***e. Les diagnostics différentiels***

- L'épidermolyse staphylococcique ;
- L'érythème polymorphe majeur ;
- Les dermatoses bulleuses autoimmunes ;
- Les brûlures ;
- La PEAG ;
- Le DRESS syndrome [144].

#### ***f. Les médicaments imputables***

Sulfamides antibactériens, Anticomitiaux (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque...), Allopurinol, Chlormézanone, AINS (pyrazolés, oxicams... ), Antibiotiques (chloramphénicol, nitrofurantoïne, pénicillines, tétracyclines, quinolones, céphalosporines, vancomycine...), Antinéoplasiques, Dapsone, Pentazocine, Phénothiazines, Propranolol, Quinine, Quinidine, Sels d'or, Sulindac, Thiacétazone et autres antituberculeux , Thiazidiques...[77].

### ***IX.13 Les vascularites médicamenteuses***

Les vascularites médicamenteuses sont des vascularites d'hypersensibilité qui se caractérisent par une atteinte des vaisseaux de petit calibre ; artérioles, capillaires et surtout veinules post-capillaires avec infiltrat de neutrophiles et leucocytoclasie. Toutes les lésions sont de même âge. Elles affectent préférentiellement la peau. La plupart des vascularites médicamenteuses peuvent donc être classées comme des angéites leucocytoclasiques cutanées. Parfois, des vaisseaux de gros calibre sont atteints. On ne peut pas donc les ranger simplement dans les pathologies strictement cutanées. L'atteinte cutanée y prédomine largement mais les localisations viscérales restent possibles, surtout dans les formes graves [148].

Des critères de classification des vascularites d'hypersensibilité ont été proposés par l'"American College of Rheumatology" (ACR) en 1990 :

- Début de la maladie après 16 ans ;
- Prise de médicament au début de la maladie ;
- Purpura palpable ;
- Éruption maculo-papuleuse ;
- Biopsie incluant artérioles et veinules montrant les polynucléaires neutrophiles en localisation péri ou extra-vasculaire ;

Au moins 3 critères doivent être présents [149].

Trois formes ou sous-types de vascularites médicamenteuses sont individualisés, mais qui n'épuisent pas le thème (**tableau 4**).

### ***IX.13.1 La forme commune***

#### ***a. La clinique***

C'est la forme la plus fréquente, elle est essentiellement cutanée, disparate et peu spécifique. Elle survient en moyenne 3 semaines après le début du traitement médicamenteux causal avec des extrêmes de 2 jours à 10 ans. Elle est révélée 6 fois sur 10 par un purpura palpable déclive, typique et /ou par une éruption maculo-papuleuse, 3 fois sur 10 par des arthralgies ou plus rarement par des arthrites. Les autres cas commencent par des signes généraux, exceptionnellement une atteinte viscérale.

La peau est toujours atteinte mais aucun aspect n'est spécifique. Le purpura est palpable car à l'extravasation hémorragique s'ajoute une inflammation locale et une thrombose. Il est bilatéral et prédomine en déclive mais s'étend plus haut que les genoux 4 fois sur 10. L'éruption maculopapuleuse est encore moins spécifique. L'aspect bigarré de leur association est évocateur. Nodules, bulles ou ulcères sont possibles [148].

#### ***b. L'évolution***

En cas de repos et à l'arrêt du médicament causal, la vascularite est guérie en 3 à 4 semaines [148].

#### ***c. L'histopathologie***

L'histologie montre un infiltrat à polynucléaires au début, avec des débris de noyau dits "poussière nucléaire", d'où le nom de leucocytoclasie. Ils se déposent dans la paroi des petits vaisseaux et des veinules ainsi qu'en péri-vasculaire. Plus tard, les cellules mononucléées prédominent. Il y a également de la nécrose fibrinoïde. Toutes les lésions sont de même âge [148].

#### ***d. Les médicaments imputables***

AAS, AINS (diclofénac, ibuprofène, indométhacine, flurbiprofène, naproxène, ténoxycam, fenbufen, phenylbutazone, piroxicam...), Prednisone, Paracétamol, Colchicine, Allopurinol, Sels d'or, D-penicillamine, Sulfasalazine, Azathioprine, Méthotrexate, Cyclophosphamide, Etanercept, Ciclosporine, Amitriptyline, IFN- $\alpha$ , Cimetidine, Melphalan, Triptoréline, Pénicillines, Aminophènes, Sulfamides, Thiazidiques, Pyrazolone, Hydantoïne, Propylthiouracile, Retinoïdes, Quinolones, Anti-TNF...[148].

#### ***e. Les diagnostics différentiels***

- Les vascularites des petits vaisseaux secondaires ou associées à d'autres maladies : infections bactériennes (streptocoque et staphylocoque), virales (hépatite A, B, C), fongiques, parasitaires, maladies auto-immunes (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Behcet), cryoglobulinémie, hypergammaglobulinémie, néoplasie, agents chimiques, allergènes alimentaires... ;

- La polyartérite noueuse ;

- Le purpura rhumatoïde ;

- Le syndrome de Churg et Strauss ;

- La granulomatose de Wegener ;

- La polyangéite microscopique [148].

### ***IX.13.2 Les vascularites médicamenteuses urticariennes***

#### ***a. La clinique***

Les formes urticariennes sont proches de la maladie sérique. Elles sont révélées et caractérisées par l'urticaire vasculaire qui s'associe au purpura et au maculopapules de la forme commune. Les signes articulaires sont fréquents et les atteintes viscérales, non rares. Le mécanisme est celui de la maladie sérique. La peau est toujours atteinte. L'urticaire vasculaire apparaît typiquement 5 à 15 jours après l'administration IV d'une protéine étrangère ou d'un antibiotique et donne peu de prurit et davantage de douleurs, de brûlures. Elle prédomine au tronc. Elle est peu labile et dure plus de 12 ou même de 24 heures. Ses éléments sont plus grands mais ne coalescent pas. [148].

#### ***b. La biologie***

L'hypocomplémentémie, les auto-anticorps, les complexes immuns, l'accélération de la vitesse de sédimentation sont fréquents. L'hyperéosinophilie a une valeur d'orientation vers une origine médicamenteuse [148].

#### ***c. L'évolution***

La guérison survient habituellement en 3 semaines après interruption du médicament causal. L'urticaire s'efface en laissant une trace légèrement pigmentée [148].

#### ***d. L'histopathologie***

L'histologie montre un infiltrat polynucléé de l'anse artériolo-veinulaire du derme superficiel, aspect qui n'est jamais observé dans l'urticaire vraie où il n'y a qu'un œdème du derme superficiel. Toutefois l'urticaire vasculaire s'accompagne d'un AO profond qui, tardivement, après régression de l'infiltrat, devient difficile à distinguer de l'aspect urticarien banal [148].

#### ***e. Les médicaments imputables***

Protéines étrangères par voie IV, Sérum antilymphocytaire, Streptokinase, Vaccins...[148].

#### ***IX.13.3 Les vascularites à "Anti-neutrophil cytoplasmic antibody"(ANCA***

De description récente, sont encore discutées mais souvent sévères. L'atteinte cutanée est rare. Les médicaments imputables le plus souvent en cause sont : Hydralazine, Propylthiouracile, Minocycline, Allopurinol, D-Penicillamine, Sulfasalazine...[148].

#### ***IX.13.4 Les autres formes***

Les formes granulomateuses, produisent des nodules cutanés. Elles surviennent surtout chez des patients atteints de pathologies elles-mêmes nodulaires comme la polyarthrite rhumatoïde. Plus récemment, une vascularite cutanée diffusant en quelques jours à partir du point d'injection de l'étanercept a été décrite [148].

<b>Forme (sous-type)</b>	<b>Commune cutanée isolée</b>	<b>Urticarienne (maladie sérique)</b>	<b>Avec ANCA (rein, poumon)</b>
Causes :	Tous	Peu ou pas les médicaments	Hydralazine
	Pénicilline, Aminophènes	Sauf protéines étrangères voies IV	(pas en France)
	Sulfamides	- Sérum antilymphocytaire	Propylthiouracile
		- Streptokinase	Minocycline
	Thiazidique	- Vaccin	Allopurinol
	AINS	- Colonne de protéine A	D Penicillamine
	Pyrazolone		(douteux)
	Hydantoïne		Sulfasalazin
	Propylthiouracile		(1 cas)
	Retinoïdes		
	Quinolones		
	Anti-TNF		
	GCSF		
	GMCSF		
	IFN $\alpha$		
Délai	$\leq 2$ mois	5-15 j	$\geq 1$ an
Atteinte révélatrice	Peau	Peau	Articulation
Signes cutanés			
Purpura palpable	+++	Oui	Rare
Maculo papule	++	0	Non
Urticaire	Non	Urticaire vasculaire	Non
Signes articulaires	++	Constants	Fréquents
	bénins	Diffus	Arthromyalgies
Signes rénaux	Rares	Constants,	Fréquents
	(bénins)	Biologiques	Infracliniques
		transitoires	Rechercher toujours
Signes pulmonaires	Non	Non	Oui, hémoptysie
Signes ORL	Non	Non	Oui
Complément abaissé	Rare	Oui	?
Autoanticorps	Non	Parfois	Anti MPO
		F. rhumatoïdes	(Hauts titres +++)
		Antinucléaires	Aussi FR,
			ANA
Complexes immuns	Non	Oui	?
VS élevée	Souvent normale	Oui	?
Histologie	Leucocytoclasie	Vascularite du derme	Glomérulonéphrite à croissants
Dépôts Ig et C	G + M + C <sub>3</sub>	?	
Pronostic	Excellent	Variable	Mauvais
Guérison ou réponse au traitement clinique	3 à 4 semaines	3 semaines	(donc corticoïdes immunosuppresseurs) 4 à 6 semaines
Biologique	?	3 semaines	Plus long

**Tableau 4 : Les 3 formes de vascularites médicamenteuses [148].**

### **IX.14 La dermatose à IgA linéaire (DIGAL)**

La DIGAL est une maladie auto-immune rare dont le diagnostic repose sur la mise en évidence, en immunofluorescence directe, d'un dépôt linéaire d'IgA dans la zone de la membrane basale [150]. Elle peut être primitive ou induite par des médicaments [151], [152]. Le principal médicament inducteur est la vancomycine [153].

### **a. La clinique**

Sa présentation habituelle correspond à des vésiculobulles tendues touchant surtout le tronc et les extrémités, disposées en rosette sur peau saine ou érythémateuse, souvent prurigineuses (figure 13) [150]. Une atteinte muqueuse est possible avec risque de synéchies oculaires [154].

Les DIGAL d'origine médicamenteuse sont significativement moins nombreuses. Les patients atteints sont souvent plus âgés et l'on observe une moindre fréquence de l'atteinte conjonctivale ou muqueuse. Le délai d'apparition des lésions varie de quelques heures (si réintroduction) à 15 jours, voire plusieurs semaines après l'arrêt du traitement en cas d'insuffisance rénale [150].



**Figure 13 : Dermatoses à IgA linéaire induites par la vancomycine [155].**

### **b. L'évolution**

Les DIGAL d'origine médicamenteuse régressent la plupart du temps spontanément, 1 à 3 semaines après l'interruption du médicament responsable, avec disparition des dépôts immuns dans la peau [150]. La pérennisation après l'arrêt du traitement est possible [154]. En cas de réintroduction du médicament, une récurrence peut survenir avec un temps de latence plus court et une disparition des signes cutanés plus longue à obtenir [150].

### ***c. La physiopathologie***

La physiopathologie de cette affection reste à l'heure actuelle encore incomplètement connue. Les lésions sont liées à une réaction à complexes immuns à Ig A contre la membrane basale [150]. La physiopathologie fait intervenir plusieurs voies inflammatoires comme l'activation de la voie alterne du complément, une activation lymphocytaire CD4 + HLA-DR + et CD30 +, la synthèse par les kératinocytes de cytokines comme l'IL8 et le GM-CSF et le recrutement de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. C'est la fixation des IgA sur ces polynucléaires, via un récepteur Fc, et non leur fixation directe sur leur antigène, qui induit in situ le relargage d'enzymes protéolytiques comme la collagénase et l'élastase, provoquant ainsi le décollement dermoépidermique [155].

### ***d. L'histopathologie***

L'examen histologique d'une biopsie de lésion cutanée objective un décollement de la jonction dermoépidermique associée à un infiltrat inflammatoire dermique fait le plus souvent de polynucléaires neutrophile ou éosinophiles. Une vacuolisation des cellules basales et des microabcès papillaires à polynucléaires neutrophiles sont parfois présents [150].

### ***e. Les diagnostics différentiels***

- La dermatite herpétiforme ;
- Le lupus érythémateux bulleux ;
- Les autres dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction (groupe des pemphigoïdes ou épidermolyses bulleuses acquises) ;
- Le syndrome de Sweet (SS) bulleux ;
- Les pustuloses à polynucléaires neutrophiles [155].

### ***f. Les médicaments imputables***

Phénytoïne, Furosémide, AINS (diclofénac, naproxène, piroxicam...), Atorvastatine, Pénicillines, Céphalosporines, Triméthoprime-Sulfaméthoxazole, Lithium, Amiodarone, Produits de contraste iodés, IFN- $\alpha$ 2a [155], Vancomycine, Captopril...[156].

## ***IX.15 Le syndrome de Sweet médicamenteux***

### ***a. La clinique***

Le SS médicamenteux se distingue du SS "classique" par son aspect plus volontier bulleux, l'atteinte plus fréquente des membres inférieurs, une fièvre constante, la précession plus rare d'un épisode infectieux, l'association plus fréquente à une anémie et à un chiffre anormal de plaquettes et l'absence de récurrence en l'absence de

réintroduction du médicament [157].



**Figure 14 : Lésions érythémateuses papuleuses infiltrées confluant en grandes plaques sur les bras au cours du syndrome de Sweet [158].**

### ***b. Les critères de diagnostic***

Selon les critères diagnostiques de SS révisés par Von den Driesch [157] en 1994 et les critères diagnostiques de SS médicamenteux proposés par Walker et Cohen [157] en 1996, le diagnostic de SS médicamenteux est retenu en cas de survenue brutale d'une éruption caractéristique érythémateuse et douloureuse, d'un infiltrat neutrophilique dense du derme sans vasculite leucocytoclasique, d'une fièvre supérieure à 38 °C, une chronologie compatible entre l'ingestion du médicament et la symptomatologie clinique et la disparition des symptômes après l'arrêt du médicament ou une corticothérapie générale [157].

### ***c. L'évolution***

Le syndrome de Sweet peut régresser spontanément en 6 à 8 semaines [158]. L'arrêt définitif du médicament responsable permet la régression la symptomatologie et l'éviction des récurrences [159].

#### ***d. La physiopathologie***

Le SS est une dermatose réactionnelle, secondaire à une activation du système immunitaire, survenant sur un terrain vraisemblablement génétiquement prédisposé. La connaissance pathogénique du SS reste encore imprécise et différents mécanismes ont été évoqués : réaction immunitaire de type III, synthèse accrue d'IL1, augmentation du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, rôle des facteurs de croissance hématopoïétiques, rôle iatrogène de certaines molécules. Selon Von Den Driesch [157], la cellule clef de cette pathologie est le dendrocyte dermique qui synthétise diverses cytokines, dont la libération entraîne dans un deuxième temps l'afflux de polynucléaires neutrophiles.

#### ***e. L'histopathologie***

L'image histologique est typique, montrant un important œdème du derme associé à un infiltrat dermique à prédominance neutrophilique sans signe de vascularite [158].

#### ***f. Les médicaments imputables***

Minocycline, Triméthoprim-Sulfaméthoxazole, Contraceptifs oraux, Rétinoïdes, Lithium, Furosémide, Hydralazine, Célécoxib, Clofazimine, Norfloxacin [158], Cotrimoxazole, Tétracyclines, Diazépam, Diclofénac, Carbamazépine, Terbinafine, Ciprofloxacine, Norfloxacin, Chloroquine, Anti-TNF [159], Bortézomib...[160].

### ***IX.15 Le lichen médicamenteux***

#### ***a. La clinique***

Le délai entre l'introduction du médicament et l'éruption varie de 1 semaine à quelques mois (2 mois à 3 ans pour la D-pénicillamine, 1 an pour les  $\beta$ -bloquants, 3 à 6 mois pour les IEC). Cliniquement, on peut individualiser quelques particularités du lichen médicamenteux : coexistence de lésions psoriasiformes ou eczématiformes, absence des stries de Wickham, lésions photodistribuées symétriquement sur les avant-bras et les extrémités avec une évolution plus fréquente vers l'hyperpigmentation (**figure 15**), l'atteinte muqueuse moins fréquente [160].



**Figure 15 : Toxidermie lichénoïde aux sels d'or [160].**

### ***b. L'évolution***

La régression des lésions survient dans un délai variable après l'arrêt du médicament (1 mois pour certains  $\beta$ -bloquants, plus de 1 an pour les sels d'or). Une évolution par poussées a été décrite en cas de poursuite du médicament responsable [160].

### ***c. L'histopathologie***

A l'histologie, la présence d'éosinophiles dans le derme oriente vers le diagnostic [160].

### ***d. Les médicaments imputables***

$\beta$ -bloquants (labétalol, practolol, propranolol...), IEC (captopril, énalapril...), Inhibiteurs calciques (cinnarizine, flunarizine, nifédipine...), Diurétiques (chlorothiazide, hydrochlorothiazide, furosémide, spironolactone...), Méthylidopa, Antituberculeux (éthambutol, isoniazide, acide para-amino-salicylique, streptomycine...), Dapsone, Déméclocycline, Griséofulvine, Kétoconazole, Lévamisole, Tétracycline, AAS, AINS (flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, naproxène...), Antimalariques (chloroquine, pyriméthamine, quinacrine, quinidine, quinine...), Psychotropes/neuroleptiques (lévomépromazine, lorazépam, méthopromazine...), Carbamazépine, Hypoglycémiant (chlorpropamide, metformine, tolazamide, tolbutamide...), Antimitotiques (hydroxyurée, 5fluoro-uracile...), Sels d'or, Allopurinol, Léflunomide, D-pénicillamine, Mercaptopropionylglycine, Probenécide, Produits de contraste iodés...[160].

## ***IX.16 Le lupus induit médicamenteux***

En 1945, ce diagnostic a été suggéré par Hoffman mais il n'a été réellement décrit qu'en 1952, un an après la mise sur le marché de l'hydralazine, un anti-hypertenseur prescrit dans l'hypertension artérielle maligne. Ces lupus induits ne représentent que 5 à 10 % de l'ensemble des lupus [161].

### ***a. La clinique***

Le lupus induit médicamenteux est une maladie systémique, apparaissant 1 mois à plusieurs années après le début du traitement [162]. Il comporte des situations variées englobant des tableaux de lupus érythémateux disséminé, forme la plus fréquente, de lupus cutané subaigu et de lupus cutané chronique. Il existe des différences phénotypiques entre le lupus idiopathique et le lupus induit, et tout particulièrement :

- L'âge des patients est nettement plus élevé dans le lupus induit ;
- Le sex-ratio est proche de 1 au cours du lupus induit ;
- Les sujets caucasiens ont un risque relatif accru (multiplié par 6) par rapport aux sujets de race noire ;
- Les lupus induits ont une expression clinique moins sévère. Ils se traduisent par des arthralgies, des myalgies pouvant constituer les seuls signes d'appel clinique de la maladie, une fièvre et un épanchement pleural ou péricardique. Les autres symptômes de lupus sont généralement absents. L'atteinte cutanée est moins fréquente. Certaines manifestations sont plus volontiers observées au cours de lupus induit, comme un purpura, un érythème nodosum, des papules érythémateuses, alors que d'autres lésions cutanées à type de rash malaire, lésions discoïdes, photosensibilité sont souvent absentes. Les atteintes viscérales graves, rénales et/ou neurologiques sont habituellement absentes [163].

### ***b. Les critères de diagnostic***

Pour admettre le diagnostic de lupus induit, des critères ont été définis :

- 1) L'absence de signes cliniques et biologiques de lupus avant la prise du médicament suspect ;
- 2) La disparition des signes cliniques et des anomalies biologiques d'auto-immunité en quelques jours à semaines et guérison un an après l'arrêt du médicament suspect ;
- 3) Et/ou la rechute lors de la réadministration du médicament [163].

### ***c. L'évolution***

Les symptômes cliniques disparaissent de quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du médicament. Les anomalies biologiques peuvent persister plusieurs mois. Si le médicament est réintroduit avant la normalisation biologique, les symptômes peuvent

réapparaître en quelques jours [162].

#### ***d. La biologie***

Les anomalies biologiques mises en évidence au cours du lupus induit sont proches de celles de la forme idiopathique. Cependant, une anémie sévère, une leucopénie et une thrombopénie sont plus rarement décelées, le taux de complément sérique est en règle générale normal.

Les anticorps antinucléaires sont dépistés dans 90 à 95 % des cas. Les anticorps antihistones sont présents chez 75 à 95 % des patients et sont considérés comme le meilleur marqueur biologique du lupus induit. Les anticorps antihistones reconnaissent certaines variétés d'histones, qui diffèrent en fonction du traitement inducteur. Les anticorps anti-ADN natif double brin et les anticorps anti-Sm ne sont qu'exceptionnellement décelés. D'autres manifestations immunologiques ont été signalées, notamment la présence d'un anticoagulant circulant et d'auto-anticorps antiphospholipides, anti-insuline sous antithyroïdiens de synthèse, antilymphocyte sous antiépileptiques [163].

#### ***e. La physiopathologie***

Le mécanisme le plus probable du lupus induit est la transformation du médicament en un métabolite réactif par le biais des polynucléaires neutrophiles activés qui produisent des ions superoxydes. Ces derniers se transforment en hydrogène peroxyde. Les neutrophiles libèrent par dégranulation la myéloperoxydase qui prend une molécule d'oxygène à l'hydrogène peroxyde pour le transférer sur le métabolite du médicament. L'oxydation produit un métabolite réactif capable de se coupler aux protéines par une liaison covalente. La procaïnamide et le SMX sont transformés par oxydation en dérivé hydroxylaminé, qui à son tour donne naissance à des produits nitroso, l'hydralazine et l'isoniazide sont transformés en métabolites contenant un radical diazine ou de diazonium et la pénicillamine donne un dérivé contenant du sulfinyl chloride. L'acétylation du médicament le protège de l'oxydation, les sujets acétyleurs lents sont plus exposés. Le mécanisme immunopathologique conduisant au lupus induit reste mal connu. Il peut s'agir d'un mécanisme périphérique avec modification d'autoantigènes par couplage covalent d'un métabolite oxydé du médicament et rupture de tolérance au soi ou d'un mécanisme central, le métabolite dérégulant le système immunitaire [162].

#### ***f. Les médicaments imputables***

Les médicaments associés au lupus induit peuvent être divisés en 4 groupes différents selon les preuves disponibles pour établir une relation causale.

- Médicaments induisant définitivement un lupus : chlorpromazine, D-pénicillamine, hydralazine, IFN- $\alpha$ , isoniazide, méthyl dopa, minocycline, procaïnamide, quinidine, sulfonamides...[163].

- Médicaments induisant probablement un lupus : fluoro-uracile, allopurinol, cimétidine, acide valproïque, carbamazépine, éthosuximide, phénytoïne, primidone, triméthadione, zonisamide, méthimazole, propylthiouracil, thiamazole, acébutolol, aténolol, labétalol,

métoprolol, oxprénolol, practolol, pindolol, propanolol, sotalol, timolol, hydrochlorothiazide, IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , mésalazine, olsalazine, sulfasalazine, atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, simvastatine, terbinafine...[163].

Médicaments suggérés comme inducteurs de lupus : acide para-aminosalicylique, captopril, ciprofloxacine, clobazam, clonidine, contraceptifs oraux, déféiprone, diltiazem, gemfibrozil, griséofulvine, hydroxyurée, léflunomide, lithium, nitrofurantoïne, oméprazole, pénicilline, phénylbutazone, propafénone, réserpine, rifabutine, rifamycine, sels d'or, streptomycine, tétracycline, ticlopidine, triméthadione...[163].

- Médicaments récemment suggérés comme inducteurs de lupus : bupropion, clobazam, clozapine, étanercept, infliximab, IL2, lisinopril, tocaïnide...[163].

### ***IX.17 Le pemphigus induit médicamenteux***

Les premiers cas de pemphigus iatrogènes ont été rapportés chez des patients traités par la D-pénicillamine pour la maladie de Wilson ou la polyarthrite rhumatoïde. L'induction de pemphigus par la D-pénicillamine est maintenant bien documentée. Ces observations ont été étendues à des médicaments de structure voisine (pyritinol, captopril, thiopronine, pénicilline, ampicilline) ou non (rifampicine, phénylbutazone, héroïne, bêtabloquants, piroxicam) [164].

#### ***a. La Clinique***

L'aspect clinique est le plus souvent celui d'un pemphigus superficiel (érythémateux ou foliacé) et moins fréquemment celui d'un pemphigus vulgaire ou herpétiforme. L'atteinte des muqueuses est rare. En raison de ce polymorphisme clinique, une étiologie médicamenteuse doit être évoquée devant tout cas de pemphigus [164].



**Figure 16 : Pemphigus induit par la D-pénicillamine [165].**

## ***b. L'évolution***

Le pemphigus induit disparaît spontanément en quelques mois dans la majorité des cas après l'arrêt du médicament et une corticothérapie générale à doses modérées. En revanche, les formes idiopathiques révélées par un médicament peuvent persister, et nécessitent les traitements immunosuppresseurs conventionnels [164].

## ***c. La physiopathologie***

Les médicaments en cause ont vraisemblablement des propriétés biochimiques intrinsèques directement responsables d'une acantholyse, ou encore l'aptitude d'altérer les caractéristiques antigéniques en les rendant plus immunogènes. Environ 80 % de ces médicaments possèdent un groupe thiol, des ponts disulfure ou un cycle contenant un soufre.

Certains pemphigus médicamenteux semblent être des formes idiopathiques survenant chez des malades génétiquement susceptibles. En effet, l'allèle DRβ1\*0402, marqueur connu de susceptibilité pour le pemphigus vulgaire idiopathique, a été retrouvé dans 6 cas de pemphigus induits [164].

## ***d. L'histopathologie***

Les caractéristiques histologiques du pemphigus induit médicamenteux comprennent spongiose, éosinophile et nécrose de l'épithélium [166].

## ***e. Les médicaments imputables***

D-Penicillamine, Benzylpénicilline, Thiopronine, Céphalosporines, Pyritinol, Enalapril, Cilazapril, Captopril, Ramipril, Bénazépril, Fosinopril, AAS, AINS, Rifampicine, Lévodopa, Phénobarbital, Pentachlorophénol, Infliximab, Propranolol, Nifédipine, Glibenclamide, Metformine, Latanoprost, Halopéridol, Vaccin anti-hépatite B, Disothiazide, Brotizolam, Famotidine, Paracétamol...[165].

## ***IX.18 L'acné induite médicamenteuse***

Elle est à suspecter devant une acné survenue en dehors de l'âge habituel de l'adolescence, d'apparition récente et rapide, sans polymorphisme lésionnel (pas de comédon), de topographie inhabituelle, avec une notion de prise médicamenteuse récente et une résistance au traitement classique bien conduit. Chez l'enfant, il peut s'agir de médicaments administrés à la mère pendant la grossesse.

La liste des médicaments pouvant entraîner une acné est longue : Hormones (corticoïdes, Adrenocorticotropique Hormone (ACTH), progestatifs, androgènes, stéroïdes anabolisants...), Vitamine B12, phénobarbital, Antituberculeux (isoniazide, rifampicine...), Immunosuppresseurs (ciclosporine, azathioprine...), Psychotropes (certains antidépresseurs tricycliques, diazépam, phénothiazine, sels de lithium...), Tétracyclines, Isotrétinoïne, Sels d'or...[167].

## ***X Le diagnostic des toxidermies médicamenteuses***

### ***X.1 L'interrogatoire***

L'interrogatoire est l'un des éléments clé de l'enquête étiologique d'une toxidermie. Il permet au médecin d'établir la probabilité d'une toxidermie médicamenteuse et d'envisager un bilan dermato-allergologique dans un centre spécialisé afin de confirmer le diagnostic. Il doit être minutieux et doit s'attacher à préciser :

- L'histoire récente et les modalités évolutives de l'éruption : le mode de début (brutal ou progressif), la topographie (localisé ou étendu), l'aspect initial, le mode d'extension (centrifuge, curviligne, en plaques...), le mode évolutif (aigu, chronique, par poussées) ;
- Les signes fonctionnels associés : prurit (localisé ou généralisé), douleur, brûlures... [168] ;
- L'historique médicamenteux complet du patient : les médicaments utilisés sur prescription médicale et l'automédication du patient, la chronologie des prises par rapport à l'apparition de l'éruption, effet de l'arrêt du médicament [62] ;
- Les antécédents personnels et familiaux médicaux : antécédents dermatologiques, atopie [169], cancer...[168] ;
- Les facteurs environnementaux : habitat, profession, loisirs, habitudes vestimentaires, alimentaires, exposition solaire...[168].

### ***X.2 L'examen dermatologique***

Le but de l'examen dermatologique est de définir les lésions élémentaires caractéristiques de l'éruption qui correspondent aux lésions les plus précoces, idéalement non modifiées par les différents traitements locaux, le grattage ou la surinfection locale. En cas de lésions polymorphes, il peut exister plusieurs lésions élémentaires associées. L'analyse clinique de l'éruption doit permettre également une distinction entre les lésions élémentaires primaires et les lésions élémentaires secondaires. Ces dernières représentent l'évolution naturelle ou compliquée des lésions élémentaires primaires et sont souvent plus nombreuses et sans spécificité. L'examen dermatologique doit aboutir à une description complète de la toxidermie médicamenteuse, détermination de son type sémiologique et de l'extension des lésions et si possible la photographier [168].

### ***X.3 Les critères d'imputabilité médicamenteuse***

L'évaluation, en situation réelle d'utilisation, des risques liés aux médicaments et de leur rapport bénéfice/risque constitue une priorité dans le domaine du bon usage du médicament. Seule la notification spontanée par les professionnels de santé peut faire émerger des "signaux" de risque et des alertes. Les centres régionaux de pharmacovigilance sont chargés de recueillir et d'enregistrer ces déclarations d'EIM et d'évaluer, selon la méthode officielle française d'imputabilité, la relation causale entre la prise du ou des médicaments et la survenue de l'évènement indésirable. Cette méthode combine 4 critères chronologiques, 3 critères sémiologiques et est

accompagnée d'un score bibliographique. L'imputabilité de chaque médicament est calculée séparément sans tenir compte du degré d'imputabilité des médicaments associés [2].

### ***X.3.1 L'imputabilité extrinsèque : notoriété***

Le calcul de l'imputabilité extrinsèque est relativement facile. Elle ne concerne que les connaissances bibliographiques de l'effet éventuel d'un médicament et permet d'apprécier le degré de nouveauté de l'EIM au moment de son observation. Elle est cotée en 4 groupes :

- \* B3 : effet notoire, bien décrit ;
- \* B2 : effet notoire de ce médicament, publié 1 ou 2 fois ;
- \* B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou B2 ;
- \* B0 : effet paraissant tout à fait nouveau sans aucune publication [2], [170].

### ***X.3.2 L'imputabilité intrinsèque***

Le calcul de l'imputabilité intrinsèque est un peu plus difficile. Il repose sur la réponse à 3 questions pour la détermination de l'imputabilité chronologique et à 4 questions pour déterminer l'imputabilité sémiologique [2].

#### ***X.3.2.1 L'imputabilité chronologique***

Elle concerne l'administration, l'arrêt et la réadministration du médicament. Les résultats de la combinaison de ces 3 critères "chronologiques" constituent une imputabilité chronologique ou score chronologique. Les 3 questions chronologiques sont :

1. Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'événement indésirable est-il très suggestif, compatible ou incompatible ?
2. L'évolution de l'effet inattendu après arrêt du médicament est-elle suggestive, non concluante ou non suggestive ?
3. La réadministration du médicament est-elle positive, négative, non faite ou non évaluable ?

Les réponses à ces 3 questions permettent de calculer un score chronologique côté de 0 à 3 avec 4 résultats possibles :

- \* C3 : chronologie vraisemblable ; \* C2 : chronologie plausible ;
- \* C1 : chronologie douteuse ; \* C0 : chronologie incompatible [2], [170].

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.

La reproduction de la toxidermie après réintroduction volontaire n'est pas réalisée, pour des raisons éthiques. Cependant, une récurrence après réintroduction accidentelle, ou plus souvent, un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure à la même valeur, rendant l'imputabilité très vraisemblable [2], [170].

Le calcul du score chronologique se fait en utilisant le tableau

Délai entre la prise de médicament et la survenue de la toxidermie	TRES SUGGESTIF			COMPATIBLE			INCOMPATIBILITE
	+	0	-	+	0	-	
Réintroduction*							
Evolution après arrêt du médicament :							
**SUGGESTIVE	C 3	C 3	C 1	C 3	C 2	C 1	C 0
**NON CONCLUANTE	C 3	C 2	C 1	C 3	C 1	C 1	C 0
**NON SUGGESTIVE	C 1	C 1	C 1	C 1	C 1	C 1	C 0

**Tableau 5 : Calcul du score chronologique [170].**

### X.3.2.2 L'imputabilité sémiologique

Elle concerne la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisants éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques. En pratique, il y a très peu de cas où il existe un examen complémentaire fiable.

Les 4 questions sémiologiques sont :

1. La sémiologie proprement dite est-elle évocatrice du rôle du médicament
2. Existe-t-il un facteur très favorisant et bien validé ?
3. Existe-t-il une autre explication non médicamenteuse ?
4. Un examen complémentaire spécifique et fiable est-il positif, négatif ou non disponible ?

La réponse à ces 4 questions permet de calculer un score sémiologique côté de S1 à S3 avec 3 résultats possibles :

\* S3 : sémiologie vraisemblable ;

\* S2 : sémiologie plausible ;

\* S1 : sémiologie douteuse [2], [170].

Le calcul du score sémiologique se fait en utilisant le tableau 6.

Sémiologie évocatrice	oui			non		
Examen complémentaire spécifique : positif (+), négatif (-) ; non disponible (0)	+	0	-	+	0	-
Pas d'autres causes identifiées	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Autres causes identifiées ou non cherchées	S3	S2	S1	S3	S1	S1

**Tableau 6 : Calcul du score sémiologique [170].**

Enfin, le calcul de l'imputabilité intrinsèque s'obtient par la combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) grâce au tableau 7. Cinq scores sont alors possibles allant de I0 à I4 :

\* I4: très vraisemblable (C3S3);

\* I3: vraisemblable (C3S2, C3S1, C2S3); \* I2: plausible (C2S2, C1S3) ;

\* I1: douteuse (C1S1, C1S2, C2S1); \* I0: paraissant exclu (C0S1, C0S2, C0S3) [2].

	S 1	S 2	S 3
C 0	I 0	I 0	I 0
C 1	I 1	I 1	I 2
C 2	I 2	I 2	I 3
C 3	I 3	I 3	I 4

**Tableau 7 : Calcul de l'imputabilité intrinsèque par combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) [170].**

#### ***X.4 Les tests cutanés (TC)***

Les TC sont réalisés entre 6 semaines et 6 mois après la fin de l'éruption [171]. Ils peuvent être effectués sur le bras, l'avant-bras ou le dos, avec une distance minimale de 2-3 cm entre 2 tests. La face antérieure de l'avant-bras est la plus couramment utilisée. La zone cutanée doit être désinfectée (avec de l'alcool par exemple) avant de commencer les tests [172].

Le respect des contre-indications des TC garantit la fiabilité de l'enquête allergologique. Il permet d'éviter un grand nombre de faux négatifs et faux positifs. Le bilan allergologique ne doit pas être pratiqué dans les cas suivants :

§ Lorsque la dermatose initiale n'est pas identifiée, n'a pas été constatée par un médecin

et que l'on ne dispose d'aucun renseignement sur la chronologie des prises médicamenteuses ;

§ Lorsque les différentes séquences de lecture des tests, y compris les lectures tardives, ne peuvent être respectées ;

§ Chez des malades non informés du risque de réactions systémiques lors de la réalisation des TC ;

§ Chez les malades refusant d'être hospitalisés alors que l'exploration de la toxidermie semble présenter un risque vital [171] ;

§ Chez les femmes enceintes, sauf si la situation l'exige ;

§ Chez certains patients à risque de réactions pendant les TC (les sujets ayant eu une réaction clinique sévère, ou une pathologie concomitante : maladie cardiovasculaire, respiratoire...) ;

§ Chez les patients traités par certaines classes médicamenteuses qui peuvent interférer avec les tests allergologiques ( $\beta$ -bloquant, antihistaminiques H1, corticoïdes...). Ainsi, elles doivent être arrêtées avant de pratiquer les TC. Le délai est variable selon le médicament considéré ;

§ Si le patient présente une infection le jour du test [172] ;

§ En cas de dermographisme chez les patients qui vont effectuer des prick-tests et /ou IDR (intradermoréaction) ;

§ Si la peau est lésée, sauf dans le cas où l'on souhaite tester le patient sur l'ancien site de la toxidermie afin d'augmenter la sensibilité des tests (EPF).

§ Si le médicament à tester en IDR n'existe pas sous forme injectable, stérile et agréée à usage humain [171].

#### ***X.4.1 Les prick-tests***

Les prick tests sont réalisés pour explorer des mécanismes d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE. Par une petite puncture cutanée le médicament va être emmené dans le derme superficiel [173] au contact des mastocytes [172].

Les solutions préparées à partir d'un médicament existant sous forme de comprimé ou de gélule doivent être stériles. Le médicament est solubilisé dans de l'eau pour préparation injectable (EPPI) ou du chlorure de sodium à 0,9 % pour une concentration finale comprise entre 1 et 5 % (1 et 5 g/100 mL). La conservation de la solution est de 24 heures à température ambiante et de 7 jours entre +4 °C et +8 °C.

Quand une forme injectable du médicament qui a causé la toxidermie est disponible, celle-ci est choisie de préférence et est utilisée pour les pricks après dilution si besoin dans de l'EPPI [173].

Si le prick-test est positif, le bilan est arrêté. S'il est négatif, le bilan se poursuit avec l'IDR [172].

Les prick-tests sont réalisés sur les faces antérieures des avant-bras ou sur le dos. Ils consistent en une effraction épidermique réalisée à l'aide d'une pointe plastique ou métallique à travers une goutte de la solution à tester déposée sur la peau. La "pique" doit être faite sans pression excessive pour ne pas induire de saignement. La quantité de médicament introduite est par cette technique bien inférieure à celle des IDR [174]. Les prick-tests doivent, pour limiter le risque de faux-positifs, être espacés de 4 cm en évitant les zones proches des plis des coudes.

La lecture se fait après 15 minutes et consiste à mesurer en millimètres le diamètre de la papule éventuellement présente. La mesure en millimètres permet d'être le plus objectif possible et d'être pérenne dans le temps. Les notions de "positivité" et de "négativité" sont retenues par comparaison à des témoins réalisés en même temps. Le témoin négatif (soluté de glycérosalin) évalue l'absence de dermatographe responsable de faux-positifs. Les témoins positifs utilisés sont au nombre de 2 ; le phosphate de codéine à 9 % teste à la fois la réactivité cutanée et la dégranulation mastocytaire du fait des propriétés d'histaminolibération directes de la codéine. Le chlorhydrate d'histamine à 10 mg/mL teste la réactivité cutanée.

Un prick-test est négatif s'il ne remplit pas les critères de positivité et qu'il est donc comparable au témoin négatif alors que les témoins positifs se sont positivés. Pour certains auteurs, un test est positif si son diamètre est supérieur à 3 mm et que le témoin négatif est bien négatif.

Une autre méthode de lecture semi-quantitative compare le diamètre de la papule obtenue avec celui du témoin positif. Le prick-test est alors considéré comme négatif s'il est inférieur à la moitié du diamètre du témoin positif. Il est positif s'il est supérieur au diamètre du témoin positif. Entre les 2, il est interprété comme faiblement positif. Cette seconde méthode est moins objective.

Certaines pathologies telle le diabète ou l'insuffisance rénale peuvent altérer la réactivité cutanée et sont à cause de faux négatifs

Inversement, un dermatographe rend les tests ininterprétables. En cas de tests avec des produits natifs, on est également exposé au risque de faux-positifs en cas de substance histaminolibératrice ou irritante.

Les effets secondaires sont rares avec parfois une dépigmentation résiduelle. Le principal risque est la survenue d'une diffusion locorégionale, voire générale, de la réaction cutanée, exceptionnelle mais toujours possible [174].

#### ***X.4.2 L'intradermoréaction***

L>IDR réalise la pénétration certaine et immédiate d'une quantité significative de la molécule explorée mise directement au niveau du derme. Ce test est particulièrement adapté à la révélation clinique des différents mécanismes d'hypersensibilité tant immédiate, que semi-retardée et retardée [174].

Une limite à la réalisation de l>IDR est l'obtention de solutions prêtes à être injectées. Pour des médicaments présentant une forme injectable, cela pose peu de problèmes à condition de pouvoir réaliser les dilutions dans des conditions d'asepsie adéquates permettant d'avoir un produit final stérile. Lorsque le produit initial est une poudre non

stérile, certains utilisent des filtres antimicrobiens.

Habituellement, les dilutions sont décimales. Le soluté utilisé n'est pas l'EPPI responsable de faux positifs, mais le sérum physiologique stérile phénolé (0,9 % de NaCl, 0,5 % de phénol). Les IDR sont faites de façon séquentielle, en débutant par les plus basses en fonction des risques encourus (10<sup>-4</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-1</sup>) et en montant d'une dilution à chaque palier de 30 minutes, si la ou les IDR précédentes sont demeurées négatives.

Les tests sont faits le plus souvent sur les faces externes des bras, mais parfois aussi sur le dos [175].

On utilise une seringue à tuberculine de 1 mL avec une aiguille de 26 ou 27 Gauge. Après avoir éliminé les bulles, on injecte en intradermique un volume de 0,02 à 0,05 mL de la solution à tester, induisant ainsi une papule immédiate "en peau d'orange" mesurant environ 3 à 5 mm de diamètre [172].

Si possible un témoin négatif est réalisé avec le solvant. Des témoins positifs sont également nécessaires.

Les lectures sont effectuées de façon répétée à 30 minutes, 6 heures et 24 heures et de façon également très retardée avec des durées allant selon les équipes de 72, 96 heures à une semaine.

La positivité est habituellement appréciée par la mesure en millimètres du diamètre de la papule déclenchée. En lecture immédiate est retenue comme positive une papule urticarienne supérieure ou égale à 10 mm, mais lors des lectures semi-retardées ou retardées, l'aspect sémiologique d'une IDR positive est plus variable. Il est donc important de le décrire (papule œdémateuse, infiltrée, eczéma...), voire de faire aussi une photographie et de quantifier la positivité en mesurant la taille en millimètres et en cas de réaction eczémateuse, on utilise la cotation des épidermotests élaboré par l'"International Contact Dermatitis Research Group" (ICDRG) [175].

L'IDR est contre indiquée en cas d'antécédent d'anaphylaxie au médicament en cause, d'érythème polymorphe, de NET et de tableau de vascularite [174].

Cependant, derrière cette réputation d'assez bonne sensibilité par rapport au prick-test ou au patch-test, apparaît un risque accru de faux positifs, en particulier en lecture immédiate et aussi un risque accentué de réactions systémiques après chaque injection du médicament, pouvant dans leur sévérité extrême (choc anaphylactique) avoir des conséquences létales. Ceci explique le fait qu'en cas d'exploration d'un accident sévère les IDR ne sont pas réalisées en première intention [175].

### ***X.4.3 Les patch-tests***

Ils sont principalement adaptés à la révélation des hypersensibilités retardées [173]. Le produit appliqué pénètre lentement à travers la peau et traverse progressivement les différentes couches épidermiques et le derme. Là, il est pris en charge par le système immunitaire. L'exposition prolongée provoquée par l'occlusion de l'épidermotest permet une excellente expression clinique de l'hypersensibilité retardée cellulaire de type IV [175].

Les patch-tests peuvent être réalisés avec le médicament sous sa forme commercialisée: comprimé, contenu des gélules, solution injectable ou buvable...

Les comprimés sont pulvérisés au mortier, la poudre obtenue est diluée à 30 % dans de l'eau et dans la vaseline. L'enveloppe des gélules peut être testée après avoir été humidifiée. Les médicaments commercialisés en solution sont dilués à 30 % dans de l'eau [176].

Si l'on dispose de la molécule elle-même, les concentrations recommandées sont de 10 %, dans la vaseline, dans l'eau, voire dans un autre excipient (exp : l'alcool) [175].

Pour espérer une standardisation des tests épicutanés médicamenteux, il est indispensable de préciser sous quelle forme (sel, molécule base) le principe actif a été testé [177].

La molécule à tester est déposée dans une cupule en aluminium puis appliquée sur la partie supérieure du dos [173], sur les zones paravertébrales et/ou au niveau des sites cutanés antérieurement atteints par la toxidermie notamment dans le cas des EPF [175].

Les open-tests sont déposés directement sur la peau sans occlusion.

Les patch-tests sont toujours réalisés en association avec 2 témoins négatifs qui sont une cupule vide et une cupule avec l'excipient utilisé pour les tests pour éliminer une allergie de contact à l'un des constituants du matériel de test. On applique également systématiquement 2 patch-tests au Lauryl sulfate de sodium à 0,5 et 0,25 % comme témoin de l'irritabilité de la peau du patient testé.

Les tests doivent être maintenus en place durant au moins 48 heures. La lecture est faite, à 30 minutes après l'ablation du test puis à 48, 72 ou 96 heures, voire à 7 jours en cas de négativité de ces tests et pour les corticoïdes [173]. Les résultats sont rapportés en utilisant la cotation des épidermotests élaboré par l'ICDRG :

- (-) : Réaction négative ;
- (+ ?) : Erythème discret : réaction douteuse ;
- (+) : Erythème, infiltration discrète, parfois papules : faible réaction ;
- (++) : Erythème, infiltration, papules et vésicules : réaction importante ;
- (+++) : Erythème intense, infiltration, confluence des vésicules, parfois bulles : réaction très importante ;
- (Ir) : aspect irritatif [175].

Si le patch-test avec le produit commercialisé est positif, un détail du test est nécessaire. L'idéal est de pouvoir d'emblée tester séparément tous les composants d'un médicament (principe actif, colorants, conservateurs...) [176].

Deux types de toxidermies médicamenteuses doivent bénéficier d'investigations particulières : dans l'EPF, les patch-tests sont posés sur le dos mais également sur les sites de l'éruption initiale. Dans les photoallergies médicamenteuses, outre les patch-tests médicamenteux simples, des photopatch-tests sont réalisés [178].

Les patch-tests sont capables de réinduire la toxidermie initiale. Ceci a été observé avec l'aciclovir, l'amoxicilline, l'hydroxyzine, la pseudoéphédrine, le triamcinolone, la carbamazépine et le clobazam. Pour ces molécules, il est recommandé de débiter à des concentrations plus faibles, 0,1 % puis 1 % puis 10 % [176].

On procède également ainsi si le tableau clinique présenté a été un DRESS syndrome, SSJ ou NET [175].

Les patch-tests médicamenteux peuvent avoir des résultats faussement négatifs pour différentes raisons parmi lesquelles il faut retenir :

§ Des tests réalisés avec un médicament qui ne pénètre pas l'épiderme ;

§ Une concentration choisie trop faible pour induire une réaction positive. Pour éviter ce type de problème les médicaments sont testés purs et dilués faiblement à 30 % ;

§ L'excipient choisi pour faire la dilution peut ne pas faciliter, voire empêcher la pénétration cutanée. Il paraît donc nécessaire d'envisager, lorsqu'un patch-test paraît faussement négatif, de refaire des tests avec le médicament dilué dans différents excipients ;

§ La molécule responsable de la toxidermie peut ne pas être le médicament sous sa forme native mais un de ses métabolites ;

§ Les lectures tardives adéquates n'ont pas été réalisées à 96 heures, voire à une semaine [177], [179].

Les effets secondaires sont en général limités, surtout avec une bonne technique de tests [180].

## ***X.5 Les tests in vitro***

Ces tests sont peu nombreux et, pour la plupart, non validés.

- Le dosage des IgE spécifiques : la détection d'IgE antimédicament ne permet pas de porter le diagnostic d'hypersensibilité allergique médicamenteuse, mais permet, dans un contexte clinique évocateur, de préciser le mécanisme IgE-dépendant de la réaction surtout si les TC au médicament ont été également positifs. Il permet parfois d'explorer de possibles réactivités croisées entre plusieurs médicaments (par inhibition quantitative). En revanche, l'absence d'IgE spécifiques circulantes ne permet pas d'éliminer le diagnostic. Ces dosages ne sont disponibles que pour certains médicaments, notamment certaines BL, les curares, la chymopapaïne, le thiopenthal, le formol, l'insuline, la protamine, et l'anatoxine tétanique [181].

- Le test d'activation des basophiles : consiste en l'analyse et la quantification par cytométrie de flux, des modifications dans l'expression des marqueurs d'activation des basophiles sanguins en présence d'un allergène donné. Les marqueurs d'activation habituellement recherchés sont le CD63 et le CD203C [59]. La contribution de la cytométrie de flux au diagnostic d'une hypersensibilité allergique médicamenteuse semble prometteuse, notamment pour les médicaments comme les curares. En revanche, même si la spécificité de la cytométrie de flux est bonne, sa sensibilité reste faible pour d'autres médicaments, tels les BL et les AINS.

- Les tests d'histaminolibération sur sang total : ils sont bien corrélés avec les TC et les IgE spécifiques pour l'hypersensibilité allergique aux curares, mais la sensibilité de ces tests, et, parfois, leur spécificité, sont faibles pour la majorité des autres médicaments.
- Les tests de libération des sulfidoleucotriènes : proposés à la fois dans l'hypersensibilité allergique dépendante des IgE et dans l'hypersensibilité non allergique liée à une libération non spécifique de ces médiateurs (comme avec l'AAS par exemple). Ils ne permettent pas encore un diagnostic suffisamment fiable.
- Les tests de dégranulation des basophiles : ne sont pas fiables, compte tenu du faible nombre de basophiles circulants.
- La recherche et le dosage des IgM et IgG antimédicaments ne sont indiqués que dans certaines affections relativement rares. Il s'agit notamment des réactions aux dextrans et de certaines réactions accélérées locales ou généralisées survenant après des injections de rappels de certains vaccins contenant des anatoxines notamment ou après administration de céphalosporines [181].
- Les test de transformation lymphocytaire : c'est le test le plus souvent utilisé pour la détection d'une sensibilisation aux médicaments. Le principe de ce test réside dans la mesure de la prolifération des lymphocytes induite par exposition in vitro avec le médicament. La sensibilité de ce test est d'environ 60 à 70 % mais reste très dépendante de l'antigène et donc du médicament testé. La spécificité est par ailleurs excellente.
- Enzyme-linked immunospot assay interferon gamma (L'Elispot IFN gamma) : L'IFN- $\gamma$  est une cytokine de type I dont l'expression est limitée aux LT activés. Cette cytokine semble jouer un rôle important dans la physiopathologie des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments. L'Elispot IFN gamma est une technique simple, rapide, sensible et reproductible permettant de détecter et de quantifier les cellules sécrétrices de cytokines spécifiques d'antigène induite par restimulation avec le médicament. Cette méthode est principalement étudiée avec les BL [59].

## ***X.6 Le test de provocation médicamenteux (TPM)***

En cas de négativité ou d'impossibilité de réaliser les TC, un TPM est nécessaire. Les autres types de tests biologiques sont pour l'instant principalement réservés à quelques rares centres ou du ressort de la recherche.

Les TPM peuvent être inhalés, oraux, intramusculaires, sous-cutanés ou IV.

Les réactions encourues lors d'un TPM sont potentiellement mortelles, une réaction similaire voire plus sévère que celle observée lors de la prise précédente pouvant survenir [182].

### ***X.6.1 Les objectifs du test de provocation médicamenteux***

L'objectif varie en fonction de chaque situation clinique. Il peut être d'exclure définitivement l'imputabilité d'un médicament devant une histoire clinique peu suggestive avec des symptômes non spécifiques. Cela peut revêtir un caractère indispensable lorsque le médicament concerné est également indispensable à la prise en charge du

patient.

Il permet aussi d'établir définitivement le diagnostic lorsque les TC sont négatifs ou non validés, les tests in vitro négatifs également ou non réalisables, dans la mesure où la réaction initiale est compatible avec la pratique du TPM. Dans ces 2 situations, le médicament testé est bien la molécule suspectée comme responsable de la réaction initiale présumée d'hypersensibilité.

Le TPM peut également être indispensable dans le but de proposer une alternative thérapeutique ; dans cet objectif les molécules testées seront celles dont les TC sont négatifs ou des molécules pour lesquelles les TC ne sont pas validés mais dont leur utilisation est indispensable à la prise en charge du patient.

Le TPM est aussi un moyen d'explorer les réactivités croisées afin de proposer une alternative thérapeutique la plus cohérente possible avec le moindre risque [183].

### ***X.6.2 Les conditions de réalisation***

L'indication du TPM doit être posée par des médecins formés en allergologie et entraînés à la pratique de ces tests.

Le TPM ne peut être dispensé que par une équipe comprenant au minimum un médecin et un infirmier, formés à la prise en charge des manifestations susceptibles de survenir pendant le test. Cette équipe doit être disponible en permanence pendant les phases de réalisation et de surveillance du TPM [183].

Il est recommandé de réaliser le TPM dans une structure hospitalière [183][184] disposant d'une unité de réanimation ou d'un secteur de soins intensifs à proximité, apte à prendre en charge des réactions d'hypersensibilité graves, avec un personnel médical et paramédical spécialisé.

Pour effectuer le TPM dans des conditions optimales, une hospitalisation complète ne semble pas nécessaire. L'hospitalisation du patient dans une structure de type hospitalisation de jour est compatible avec la mise en place, la réalisation, et la surveillance du test. Afin de couvrir le délai de survenue des réactions sévères, 2 à 4 heures de surveillance après la fin du TPM sont habituellement nécessaires.

Avant de réaliser le test, il est impératif de s'assurer que le patient ne prend pas de traitements pouvant masquer, voire aggraver les réactions. Il s'agit principalement des  $\beta$ -bloquants et des IEC. Il est préférable, en fonction de la sévérité de la pathologie sous-jacente, d'effectuer une fenêtrée thérapeutique ou de substituer le traitement, si cela est possible et en concertation avec le spécialiste qui l'a prescrit.

Avant de commencer le test, il est conseillé de mettre en place une voie d'abord veineux, sinon de s'assurer de la possibilité de la mettre en place rapidement en cas de nécessité.

La conduite à tenir en cas de réaction et le traitement qui en découle doivent être écrits et facilement accessibles et visibles pour le personnel soignant.

Le matériel de surveillance et de traitement doit être à disposition et à proximité, au mieux dans la salle ou dans le service où est effectué le test [182].

## ***XI La prise en charge d'une toxidermie médicamenteuse***

Elle doit suivre les grandes étapes suivantes :

- Examiner le patient, le conseil n'est jamais donné par téléphone ;
- Décrire la toxidermie, en déterminer le type sémiologique, l'extension des lésions avec quantification de la surface cutanée atteinte et si possible la photographier ;
- Rechercher les atteintes muqueuses ;
- Rechercher des signes de gravité ;
- Faire un schéma chronologique de toutes les prises médicamenteuses. 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 (antalgiques, traitements antigrippaux, hypnotiques...) ;
- Interrompre tous les médicaments suspects, 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 ;
- Demander au patient de conserver les médicaments suspects jusqu'au bilan ultérieur ;
- Programmer, dans les 6 mois qui suivent, si possible et nécessaire un bilan allergologique dans un centre spécialisé ;
- Déclarer tout accident iatrogène grave ou inattendu au centre régional de pharmacovigilance [74].

### ***XI.1 L'éviction médicamenteuse***

IL est généralement admis que la poursuite du traitement inducteur, comporte un risque d'extension des lésions et d'apparition de formes plus graves. Cependant, l'expérience des toxidermies médicamenteuses survenant chez des patients VIH positifs pour lesquels le traitement responsable est souvent indispensable, a montré que la toxidermie disparaît pratiquement toujours dans des délais peu différents de l'évolution habituelle. Ainsi, l'interruption des médicaments suspects reste une règle empirique non validée scientifiquement.

Chez les patients polymédiqués, le choix du médicament à interrompre n'est pas évident. Une liste de toutes les thérapeutiques prises, y compris l'automédication du patient doit être établie sans éliminer la responsabilité d'un médicament parce qu'il a été supporté antérieurement.

Il existe des médicaments à haut risque de toxidermies médicamenteuses et des médicaments à faible risque. Parmi les premiers citons les aminopénicillines, les sulfamides anti-bactériens, les produits de contraste iodés, les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde... Parmi les seconds, citons le paracétamol, les

antihypertenseurs, les vasodilatateurs nitrés, les pansements gastriques...

A imputabilité chronologique identique, il est logique d'interrompre en premier lieu les médicaments à haut risque.

Cependant, il n'est pas raisonnable d'interdire à un patient qui a présenté une toxidermie médicamenteuse bénigne, toute une classe de médicaments qui peuvent lui être indispensables. L'inflation de telles contre-indications place le prescripteur ultérieur dans une situation difficile qui peut l'amener à prendre le risque de traitements alternatifs plus dangereux. La sévérité de la toxidermie médicamenteuse, la probabilité de récurrence et les risques des traitements de remplacement doivent être pris en compte dans les évictions médicamenteuses.

Il faut également tenir compte des mécanismes suspects. Seule la suspicion d'un mécanisme pharmacologique doit faire éviter toute une classe pharmacologique. Pour les toxidermies médicamenteuses de mécanisme immunoallergique la contre indication doit être limitée au médicament incriminé et aux produits chimiquement apparentés. Après un accident à un sulfamide anti-bactérien, il n'y a pas lieu de contre indiquer l'utilisation des sulfamides diurétiques et des sulfamides hypoglycémifiants.

En cas d'accident grave, sachant qu'il existe une prédisposition génétique, l'exposition d'autres membres de la famille au même médicament est considéré comme une contre indication au moins relative [185].

## ***XI.2 La place des traitements médicamenteux***

- Les topiques émollients : ils n'ont pas d'intérêt en phase aiguë mais peuvent contribuer à diminuer le prurit en phase de desquamation.

- Les antihistaminiques H1 : ils sont souvent prescrits. Leur intérêt n'est pas prouvé que dans les urticaires. Dans les autres toxidermies, ils n'ont qu'un effet symptomatique sur le prurit, d'autant plus marqué qu'ils sont sédatifs.

- Les corticoïdes par voie orale : une corticothérapie orale à dose moyenne (0,5-1 mg/kg/j de prednisone) rapidement dégressive est utilisée par beaucoup de dermatologues. La preuve de l'efficacité de la corticothérapie générale n'a jamais été apportée et des toxidermies médicamenteuses sévères peuvent apparaître chez des patients préalablement traités par corticothérapie à très forte dose. Dans la grande majorité des toxidermies médicamenteuses d'évolution spontanée rapidement favorable, il ne semble pas logique de recourir à la corticothérapie générale [185].

## ***XI.3 La stratégie thérapeutique des toxidermies médicamenteuses graves exemple du syndrome de Lyell et de Stevens Johnson***

### ***XI.3.1 L'éviction médicamenteuse***

L'étape première et indispensable du traitement est l'interruption la plus précoce possible du médicament pouvant être incriminé. L'arrêt du médicament responsable permet de minimiser les séquelles. La réexposition au médicament causal comporte un risque de complications graves et doit être évitée [186].

### ***XI.3.2 Les mesures générales***

L'atteinte systémique dans le SSJ-NET impose une prise en charge précoce multidisciplinaire des patients dans les unités de soins intensifs pour grands brûlés. Ceci a réduit le taux de la mortalité, qui variait il y a quelques années entre 25% et 100% et se situe actuellement en dessous de 20%. Ce progrès remarquable est au prix d'une bonne prise en charge en réanimation.

La NET entraîne un hypermétabolisme nécessaire pour maintenir une température centrale élevée chez ces patients dont la peau n'assure plus son rôle dans la thermorégulation. L'élévation de la température extérieure à 30-32 °C, les bains chauds (35 à 38° C), les lampes infrarouges et les lits fluidisés permettent habituellement le réchauffement de ces malades [187].

L'utilisation d'un lit à air fluidisé supprime les points d'appuit, limite l'extension du décollement, accélère le processus de cicatrisation et diminue les pertes caloriques en assurant une température et un degré hygrométrique constants [188].

Une rampe chauffante est systématiquement mise en place afin de lutter contre les pertes thermiques [189].

Des examens biologiques doivent être régulièrement réalisés pour rétablir l'équilibre hydroélectrolytique [142].

Une sonde urinaire est mise en place de façon systématique en cas d'atteinte du méat afin de limiter les brûlures mictionnelles.

De même, une sonde nasogastrique est posée à visée antalgique en cas de douleurs buccales importantes afin de limiter la prise alimentaire par voie orale.

Tout effort de mobilisation ou de transfert est limité et réalisé avec l'aide du personnel soignant [189].

### ***XI.3.3 Les traitements systémiques***

Le traitement des perturbations respiratoires est bien codifié. La ventilation non invasive a l'avantage de diminuer les complications liées à la ventilation invasive évitant ainsi les traumatismes laryngés et trachéaux liés à la sonde d'intubation. Elle diminue les complications infectieuses et améliore le confort et la communication avec la patiente.

La thromboprophylaxie avec de l'héparine est recommandée pendant la durée totale de l'hospitalisation pour réduire les phénomènes thromboemboliques eux-mêmes cause de mortalité [187].

Dans un contexte de stress important, l'utilisation d'un anxiolytique en parallèle des traitements antalgiques locaux et généraux peut améliorer significativement l'angoisse et la perception de la douleur aiguë [189].

Les antiacides permettent de réduire la survenue d'une hémorragie gastroduodénale de stress.

La surveillance de la glycémie avec insulinothérapie en fonction de la glycémie capillaire sont indispensables [187].

### ***XI.3.4 La réhydratation***

Le protocole de remplissage vasculaire à base de cristaalloïdes chez les patients atteints de la NET rejoint celui des brûlés [187].

### ***XI.3.5 Les apports nutritionnels***

Les apports nutritionnels constituent une grande part dans la prise en charge du syndrome de Lyell. La nutrition artificielle a actuellement pour ambition de limiter les défaillances viscérales et de diminuer la morbidité et la mortalité en modulant la réponse inflammatoire et immunitaire, et en limitant le stress.

Les conférences de consensus ou d'experts n'ont pas précisé le moment optimal pour initier la nutrition entérale (NE). Elle est immédiate quand elle est initiée dans les 6 premières heures d'hospitalisation, précoce, lorsqu'elle est débutée entre la 24<sup>ème</sup> et la 48<sup>ème</sup> heure, et conventionnelle lorsqu'elle est introduite après le 3<sup>ème</sup> jour. La NE présente plusieurs avantages par rapport à la nutrition parentérale. C'est une voie physiologique qui préserve la trophicité et la motricité digestive, elle réduit la translocation bactérienne et de toxines, diminue les complications secondaires à la voie parentérale et son coût est moindre.

La NE précoce diminue le risque de survenue d'un ulcère de stress [187].

### ***XI.3.6 Les traitements symptomatiques***

Une évaluation systématique de la douleur est effectuée à l'aide d'une échelle numérique toutes les 4 heures et permet au clinicien, d'initier un traitement antalgique adapté à l'intensité de la symptomatologie.

L'évaluation est également réalisée lors des mobilisations et la réalisation des bains afin de pour voir adapter l'antalgique.

Si l'intensité de la douleur est inférieure à 4, un traitement antalgique de niveau 1, voire 2 (hormis les AINS) est administré de façon régulière toutes les 6 à 8 heures.

Toute douleur de fond supérieure ou égale à 4 justifie l'initiation d'un traitement morphinique par voie IV à la seringue électrique après titration et surveillance régulière des constantes (dont la fréquence respiratoire), de l'échelle de sédation de la douleur et de la survenue de nausées et vomissements. Cette évaluation est répétée toutes les 4 heures avec une réadaptation de la posologie par des bolus IV de 1 mg/10 kg toutes les 4 heures puis, si besoin, augmentation de la posologie globale de morphine/24 heures [189].

## ***XI.3.7 Les soins locaux***

### ***XI.3.7.1 Les soins cutanés***

Afin de respecter au maximum l'épiderme potentiellement décollable des zones d'appui et d'améliorer le confort du patient, des plaques de pansements hydrocellulaires sont appliquées sur la face postérieure du tronc et les fesses toutes les 24 heures. Les bénéfices sont un effet antalgique, l'absorption des sérosités, l'absence d'adhérence et de décollement supplémentaire secondaire au changement du pansement.

Les lésions bulleuses seront systématiquement comptées, percées notamment à visée antalgique. Le toit des bulles ne doit pas être découpé.

Un bain antiseptique est réalisé au quotidien permet la chute des croûtes et limite le risque de surinfection à point de départ cutané.

L'application en couche épaisse d'un émollient (vaseline) est réalisée quotidiennement après le bain sur l'ensemble des téguments [189].

### ***XI.3.7.2 Les soins muqueux***

Des soins locaux muqueux sont effectués de façon systématique plusieurs fois par jour tant au niveau oculaire que buccal et génital [189].

#### *a. Les soins oculaires*

Contrôle ophtalmologique par un ophtalmologue toutes les 48 heures.

Le lavage oculaire (sérum physiologique unidose), puis l'application de carbomère collyre unidose toutes les 2 heures.

L'application d'une pommade ophtalmique à base de vitamine A 1 fois par jour.

Si nécessité d'ablation des pseudomembranes sous anesthésie locale préalable : 1 goutte de chlorhydrate oxybuprocaine dans chaque œil.

Passer dans les culs de sac conjonctivaux un bâtonnet en verre recouvert de carbomère collyre unidose à renouveler si besoin au moins 1 fois par jour.

L'ablation des synéchies oculopalpébrales est réalisée toutes les 2 heures si besoin après application d'un collyre anesthésiant (chlorhydrate d'oxybuprocaine : 1 goutte dans chaque œil). Ce geste est indispensable à la prévention des séquelles oculaires graves [189].

#### *b. Les soins buccaux*

Pour les soins de bouche, l'utilisation régulière de lidocaïne gel mais surtout de bain de bouche à la morphine permettent d'améliorer les douleurs muqueuses souvent très intenses. L'application de lidocaïne gel se fait 3 fois par jour.

Bains de bouche toutes les 4 heures avec un mélange bicarbonate 1,4 % (2/3) / solution pour bain de bouche chlorhexidine, chlorobutanol (1/3).

Si prise alimentaire impossible, mise en place d'une sonde nasogastrique [189].

### *c. Les soins génitaux*

La mise en place systématique d'une sonde urinaire si lésions extensives associées à des brûlures mictionnelles.

L'application d'un émollient (vaseline) localement au moins 2 fois par jour.

Prévenir le risque de synéchies et rompre les synéchies débutantes sous anesthésique local si besoin [189].

## **XI.3.8 Les traitements spécifiques**

### **XI.3.8.1 La corticothérapie générale**

Il y a des controverses considérables à propos de l'utilisation de corticostéroïdes dans le traitement du SSJ et la NET. En 2000 Tripathi et coll. [142] ont conclu qu'un traitement précoce avec des corticostéroïdes améliore la morbidité et le pronostic. Inversement, certaines études n'ont révélé aucune différence dans les taux de mortalité avec l'emploi de corticostéroïdes, alors que d'autres ont indiqué que les corticostéroïdes sont en fait un facteur indépendant de mortalité accrue. Il existe également des cas dans la littérature médicale où la NET a été causé par des corticothérapies à faible dose à long terme. Actuellement, ils ne sont plus recommandés dans la prise en charge du SSJ ou la NET [142]. Ils n'ont pas d'effet sur l'évolution de la maladie mais aggravent par contre le pronostic en favorisant les complications infectieuses et en retardant la cicatrisation [187].

### **XI.3.8.2 Les immunoglobulines intraveineuses (IGIV)**

Les avis concernant l'emploi des IGIV dans le traitement du SSJ et la NET font l'objet de controverses. En 1998, Viard et coll. [142] ont noté que les IGIV in vivo avaient une activité anti-Fas. Dix patients ont été traités ensuite avec 0,2-0,75 g/kg d'IGIV pendant 4 jours et ont été guéris rapidement.

En 2003, Prins et coll. [142] ont noté un meilleur pronostic chez les patients traités de façon plus précoce et chez les patients plus jeunes présentant un moins grand nombre de comorbidités.

Une étude multicentrique rétrospective menée par Prins et coll. [142] en 2003 a démontré que chez 90 % des patients, traités avec 2,7 g/kg d'IGIV en moyenne pendant 4 jours en moyenne, le décollement cutané avait cessé rapidement et un taux de survie de 88 % avait été enregistré le 45<sup>ème</sup> jour. Les auteurs ont recommandé une dose thérapeutique de 1 g/kg/jour, pendant 3 jours.

Trent et coll. [142] ont évalué l'utilisation des IGIV chez les patients atteints de NET en utilisant l'échelle SCORTEN pour la mortalité. Les auteurs ont conclu que chez les patients traités avec l'IGIV à la dose de 1 g/kg/j d'IGIV pendant 4 jours, les chances de

survie étaient de 83 % plus grandes.

Une étude prospective ouverte menée par Bachot et coll. [142] a démontré que chez les patients traités avec 2 g/kg ( 3 marques d'IGIV), le taux réel de mortalité était plus élevé que celui prédit (32 % via 21 %) avec une néphrotoxicité accrue avec des marques d'IGIV contenant du sucrose.

En 2004, Brown et coll. [142] n'ont constaté aucune amélioration significative de la mortalité avec l'IGIV et ont suggéré qu'elle pouvait en fait avoir un effet néfaste, soulignant la nécessité d'effectuer une étude prospective multicentrique avec répartition aléatoire et à double insu.

### ***XI.3.8.3 La plasmaphérèse***

On pensait que la plasmaphérèse était efficace car elle éliminait le médicament, ses métabolites et les métabolites toxiques du corps [142].

### ***XI.3.8.4 La ciclosporine***

La ciclosporine a également été utilisée pour traiter la NET. En 2000, Arevalo et coll. [142] ont comparé une série de 11 patients atteints de NET dans une unité pour brûlés en Espagne et qui ont été traités 2 fois par jour avec 3 mg/kg de ciclosporine avec 6 témoins historiques qui avaient été traités avec la cyclophosphamide ou des corticostéroïdes. Ils ont conclu que la ciclosporine était associée à un taux moins élevé de complications et de mortalité et à une réépidermisation plus rapide. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions de cette étude en raison de sa méthodologie (prospective avec témoins historiques).

### ***XI.3.8.5 La thalidomide***

En 1998, Wolkenstein et coll. [142] ont comparé la thalidomide, un inhibiteur puissant du TNF- $\alpha$ , à un placebo dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu effectuées sur le traitement de la NET. Douze patients ont été traités avec la thalidomide à une dose de 400 mg pendant 5 jours et 10 patients ont été traités avec le placebo. Ils ont mis fin à cette étude précocement en raison de la mortalité accrue chez les patients traités avec la thalidomide. Par conséquent, elle n'est pas recommandée comme traitement du SSJ et de la NET.

### ***XI.3.8.6 La N-acétylcystéine***

Il a été rapporté que la N-acétylcystéine améliorait la NET et les réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques, car elle avait le pouvoir de rétablir la capacité antioxydante de l'organisme et d'inhiber le TNF- $\alpha$ . Des études de cas ont démontré son efficacité lorsqu'elle est utilisée avec le cyclophosphamide, son mécanisme d'action étant l'inhibition de la cytotoxicité à médiation cellulaire. Cependant, on a noté que le cyclophosphamide a causé le SSJ [142].

### ***XI.3.9 La prévention des infections***

La peau décollée constitue une immense porte d'entrée et la prévention de l'infection est fondée sur l'application des mesures d'asepsie très strictes telles que : l'isolement du malade afin de diminuer le risque de contamination croisée ; l'asepsie stricte du personnel soignant avec port de casaques, de gants stériles, de calots, de bavettes et de cache-sabots.

Les soins locaux consistent en l'usage des topiques antiseptiques et en l'excision précoce de nécroses et la couverture biologique des lésions cutanées.

La surveillance de la contamination bactérienne passe avant tout par une surveillance clinique rigoureuse de la température, la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la diurèse, l'état de conscience et aussi une surveillance biologique par la mesure de la "C-reactive protein" (CRP), du taux des globules blancs, des prélèvements bactériologiques cutanés, urinaires, aspirations bronchiques et hémocultures qui doivent être pratiquées devant toute anomalie clinique (dyspnée, intolérance digestive, intolérance glucidique, instabilité hémodynamique, oligurie...) [187].

Des cultures de sang, de peau, d'urine et d'expectorations devraient être effectuées 3 fois par semaine afin de détecter une infection éventuelle. Toute infection devrait être traitée rapidement et de façon appropriée.

Un traitement antibiotique prophylactique n'est pas recommandé en raison des problèmes de résistance aux antibiotiques et de possible réactivité croisée avec l'agent responsable du syndrome [142].

### ***XI.4 L'accoutumance médicamenteuse***

Lorsque des réactions d'hypersensibilité à un médicament précis ont été prouvées, et que la poursuite de celui-ci est nécessaire, l'accoutumance médicamenteuse peut-être proposée [190]. Elle consiste en la réintroduction progressive du médicament responsable de la toxidermie médicamenteuse de façon à forcer sa tolérance [191]. De mécanisme mal compris, elle est en général réalisable et efficace chez la plupart des patients [192]. Elle ne consiste pas en une désensibilisation spécifique du médicament causal. Elle sera donc réalisée à chaque nouvelle cure. Les protocoles appliqués sont en revanche fondés sur le principe de la désensibilisation puisqu'il y a administration de doses croissantes d'un médicament auquel un sujet est sensible (et des paliers d'augmentation des doses d'un facteur 2 à un facteur 10 sont utilisés) pour atteindre une dose cumulée thérapeutique obtenue en plusieurs heures à plusieurs jours et le patient poursuit ensuite son traitement à la dose indiquée. Les effets de l'accoutumance médicamenteuse sont temporaires. Il ne s'agit pas d'une immunothérapie spécifique. Dès l'arrêt du traitement par le médicament, le sujet revient à son état antérieur d'hypersensibilité dans des délais variables, souvent inconnus. Un nouveau traitement requiert la reprise préalable de l'accoutumance médicamenteuse. En revanche, si le médicament est utilisé sans discontinuité il est parfaitement toléré en administration quotidienne.

La plupart des protocoles réalisés avec succès concernent les pénicillines. Le même principe a pu être appliqué à d'autres médicaments, notamment à d'autres antibiotiques, l'insuline, quelques chimiothérapies, des vaccins hétérologues et des protéines recombinantes.

Concernant les mécanismes probables de l'accoutumance médicamenteuse, plusieurs hypothèses sont envisagées :

- L'épuisement progressif du stock cellulaire des médiateurs disponibles ;
- La consommation des anticorps anti-médicaments ;
- L'inhibition de la synthèse des IgE spécifiques ;
- L'inhibition du pontage des IgE par excès d'haptènes libres ;
- La production d'anticorps IgG se comportant comme des anticorps bloquants [193].

Sa pratique n'est pas standardisée. Elle requiert de grandes précautions. Les voies pouvant être utilisées sont orale, sous-cutanée, IV et même par nébulisation nasale ou bronchique [191]. Avant de procéder à l'accoutumance médicamenteuse, 2 étapes préliminaires doivent être respectées : vérification de l'absence d'alternative thérapeutique et de l'absence de contre-indications à la réintroduction du médicament [192]. La dose de départ, en cas d'accoutumance médicamenteuse orale, est empiriquement déterminée en fonction des résultats de l'IDR comme la dose qui ne provoque pas de réaction cutanée ; ceux-ci ayant bien sûr été retrouvés positifs à des concentrations non irritantes lors du bilan diagnostique. Si la voie utilisée est la voie IV, la dose de départ est 10 ou 100 fois plus faible.

Le succès des protocoles d'accoutumance médicamenteuse est lié à la façon dont sont gérées les premières réactions, ce qui nécessite parfois l'administration d'antihistaminiques, de glucocorticoïdes et antipyrétiques. Les réactions modérées à type de prurit et d'éruptions cutanées peuvent survenir dès les premières doses. Elles peuvent nécessiter un réajustement des doses et/ou de l'intervalle de temps, parfois un traitement symptomatique. Si des réactions plus sévères surviennent (bronchospasme, hypotension artérielle), elles sont traitées (bronchodilatateurs, adrénaline, remplissage vasculaire) et la dose suivante et le protocole complet sont remaniés. Dans certains cas, l'accoutumance médicamenteuse doit être interrompue.

Les patients, étant à risque de développer des réactions d'hypersensibilité allergique graves, une information détaillée sur la procédure et ses risques doit être recueillie, idéalement dans le cadre d'un consentement éclairé signé [193].

Certaines consignes de sécurité doivent être respectées :

- L'accoutumance médicamenteuse n'est réalisée qu'en milieu hospitalier [194]. Le patient est le plus souvent perfusé ;
- Du matériel d'urgence à proximité doit être prêt ;
- Si le patient prend des  $\beta$ -bloquants, ceux-ci doivent être arrêtés au moins 48 heures à l'avance ;

- Aucune prémédication par des antihistaminiques ou des corticoïdes n'est administrée préventivement et systématiquement car elle peut masquer des signes d'alarme ;
- L'accoutumance médicamenteuse doit être pratiquée au moins 4 semaines après la guérison de l'éruption cutanée liée à la toxidermie médicamenteuse ;
- Une surveillance étroite des signes cliniques, du pouls, de la tension artérielle, de la fonction respiratoire est indispensable pendant l'accoutumance médicamenteuse ;
- Si le patient est asthmatique ou si un bronchospasme accompagne la réaction clinique initiale, le VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) doit être supérieur à 70 % [193].

Certaines situations en constituent des contre-indications : NET et SSJ, DRESS syndrome, vascularite, PEAG [195] et grossesse [193].

### ***XI.5 La déclaration aux instances de pharmacovigilance***

Tout accident médicamenteux doit être légalement rapporté au centre régional de pharmacovigilance. Cela est particulièrement indispensable pour les accidents graves et pour les médicaments d'introduction récente, dont les EIM n'ont pas pu être tous répertoriés lors des essais cliniques précédant la mise sur le marché. C'est actuellement la meilleure façon de contribuer à l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments [2].

### ***XI.6 La prévention des récurrences***

- Les patients doivent être informés du médicament responsable ;
- Une lettre détaillée doit être adressée à tous les soignants susceptibles de suivre le patient guéri qui ne doit pas être exposé de nouveau à la molécule incriminée ou aux autres médicaments apparentés. Un double de ce courrier est remis au patient ;
- Une carte d'hypersensibilité médicamenteuse peut également être rédigée et qui comporte la nature de l'accident observé, le ou les noms des molécules suspectes, contre-indiquées chez ce patient et les résultats des tests médicamenteux s'ils sont réalisés ;
- Informer le patient qu'un même médicament, avec dénomination commune internationale (DCI) identique, sous différents noms commerciaux, quelle que soit la forme utilisée (comprimé, sirop, topique cutané, collyre, aérosol...) pourra déclencher une réaction ;
- Une liste des molécules qui peuvent donner des hypersensibilités allergiques croisées au sein de la même classe thérapeutique doit être établie avec leurs DCI. Des médicaments de la même classe pharmacologique pourront être utilisés uniquement s'ils sont structurellement différents de la molécule suspecte ;
- Prévenir le patient des risques de l'automédication et lui expliquer la dangerosité de la reprise d'un médicament suspect ;

- Pour éviter toute prise intempestive d'un médicament dangereux pour le patient, il est fondamental de lui fournir une liste positive qui comporte des molécules qui pourront être prises en remplacement de celles qui ont été interdites ;
- Comme des facteurs génétiques ont été suspectés dans les toxidermies médicamenteuses, le médicament suspect ne devra pas être pris par la famille du patient [74], [75].

## ***XII Conclusion***

"Cutaneous side-effects of drugs are the future of dermatology". Cette affirmation en 1996 est presque devenue une réalité aujourd'hui. En fait, la prévalence des toxidermies médicamenteuses ne cesse de croître avec l'avènement de nouvelles molécules et parallèlement à l'accroissement de la consommation des médicaments et au vieillissement de la population. Elles constituent aujourd'hui un problème fréquent, quasi-quotidien pour les médecins et représentent une part importante de l'iatrogénie médicamenteuse, responsables d'une mortalité, d'une morbidité et de surcoûts mal évalués. Leur diagnostic et leur prise en charge sont difficiles. Cette difficulté est reliée à plusieurs facteurs ; la variabilité des manifestations cliniques, la complexité des mécanismes physiopathologiques qui sont loin d'être parfaitement appréhendés, la faiblesse de la classification de Gell et Coombs utile seulement pour certains types de réactions, la limitation et le manque de standardisation des procédures de diagnostic in vivo et in vitro. De plus la responsabilité des médicaments dans la survenue d'une toxidermie n'est pas facile à établir, car dans la majorité des cas plusieurs médicaments ont été administrés avant la survenue de l'éruption. Etant donné ces difficultés, la plupart des médecins se voient limités à l'histoire clinique, aux références des ouvrages, à l'avis des centres régionaux de pharmacovigilance et/ou aux banques de données décrivant les EIM. Ainsi ce diagnostic, souvent évoqué, est rarement porté avec certitude malgré la gravité de certains tableaux cliniques, ce qui n'est pas sans conséquences. Une fois le diagnostic porté, l'éviction définitive du médicament et de tous ceux structurellement apparentés s'impose alors. En effet, une nouvelle administration du médicament suspect, ainsi que des substances de structure proche, expose à un risque de récurrence grave. Les cliniciens ont souvent recours à d'autres médicaments, souvent plus coûteux et parfois moins efficaces et/ou plus dangereux. Seul un diagnostic de certitude fondé sur une enquête allergologique effectuée dans un centre spécialisé permet de mettre en jeu les mesures requises pour la prévention et le traitement ce qui n'est pas aussi facile.

Il reste également à comprendre pourquoi la peau est la principale cible des réactions aux médicaments administrés par voie systémique et quels sont les déterminants de la diversité clinique de ces réactions.

## **Références bibliographiques**

- 1 Roujeau J.-C, Bonnetblanc J.-M, Schmutz J.-L, Crickx B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies médicamenteuses. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 129, supplément 2, 2002, Pages : 2S163-2S169.
- 2 Veyrac G, Jolliet P. Urticaire médicamenteuse et imputabilité. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 46, Issue 3, Avril 2006, Pages 283-287.
- 3 De Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, Maître B. Atteintes bronchopulmonaires au cours des toxidermies graves. Réanimation, Volume 22, Issue 1, Janvier 2013, pages 73-79.
- 4 Annick Barbaud A. Toxidermies avec manifestations systémiques. Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées 2007, Pages : 234-248.
- 5 Anatomie physiologie de la peau. "<http://www.hygiawiss-france.fr>".
- 6 Structure de la peau. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 132, Issue 11, Part 2, Novembre 2005, Pages 7-32.
- 7 Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 136, Supplement 6, Octobre 2009, Pages S247-S251.
- 8 Schmitt D. Réponse immunitaire de la peau. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 35, Issue 5, Septembre-Octobre 1995, Pages 447-454.
- 9 Doutre M.-S. Le système immunitaire cutané. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 136, Supplement 6, October 2009, Pages S257-S262.
- 10 Girolomoni G, Zambruno G, Kanitakis J. Cellules immunocompétentes. EMC - Dermatologie-Cosmétologie, Volume 2, Issue 4, Novembre 2005, Pages 217-231.
- 11 Valladeau J. Les cellules de Langerhans. M/S : médecine sciences, Volume. 22, Numéro 2, 2006, pages 144-148.
- 12 Péguet-Navarro J. Analyse et modulation de la fonction de présentation antigénique des cellules de Langerhans épidermiques humaines. Hématologie, Volume 4, Numéro 6, Novembre-Décembre 1998, pages 473-475, Compte rendu de congrès.
- 13 Bieber Th. Les cellules de Langerhans : Utiles ou néfastes? Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 36, Issue 5, Septembre 1996, Pages 445-452.
- 14 Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. M/S : médecine sciences, Volume 22, numéro 2, février 2006, Pages 131-137.
- 15 Bonnetblanc J.-M. La cellule de Langerhans humaine, D. Schmitt. Inserm (2003). Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 131, Issues 8-9, Août 2004, Pages 860
- 16 Schmitt D. Cellules dendritiques et allergie cutanée : la cellule de Langerhans dans l'allergie de contact et les tests prédictifs in vitro. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 37, Issue 3, Mai 1997, Pages 243-252.
- 17 Naeyaert J.-M, Lacour J.-P. Biologie moléculaire du mélanocyte humain normal. Revue médecine / sciences 1993, Volume 9, Numéro 4, Pages 431-440.

- 18 Prost-squarcioni C, Fraitag S, Heller M, Boehm N. Histologie fonctionnelle du derme. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 135, Issue 1, Part 3, Janvier 2008, Pages 5-20.
- 19 Saint-Mézard P, Bosset S, Cousin F, Ionescu M.-A, Nicolas J.-F. Mastocytes et peau. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 42, Issue 2, Mars 2002, Pages 193-198.
- 20 Mécheri S, Tkaczyk C, David B. Mastocytes et défenses immunitaires. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 39, Issue 4, 1999, Pages 249-253.
- 21 Arock M. Similitudes et différences entre les mastocytes et le polynucléaire basophile. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 44, Issue 1, Janvier 2004, Pages 23-36.
- 22 David B. Mastocytes et basophiles. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 28, Issue 3, Juillet-Septembre 1988, Pages 213-224.
- 23 Renoux M. Les mastocytes Origine, cytologie, localisation et variétés, propriétés Review Article. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 37, Issue 4, Juin 1997, Pages 465-478.
- 24 Boissan M, Arock M. Mastocytes et mastocytoses. *Hématologie*, Volume 5, Numéro 5, Septembre-Octobre 1999, Pages 348-360.
- 25 Pipy B. Rôle des macrophages dans l'immunité anti-infectieuse et l'inflammation. *Journal de Mycologie Médicale*, Volume 22, Issue 1, Mars 2012, Pages 97-98.
- 26 Descamps-Latscha B, Witko-Sarsa V. Relations polynucléaires neutrophiles et monocytes-macrophages. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 39, Issue 4, 1999, Pages 241-247.
- 27 Martinon-Ego C, Berthier R. Les cellules dendritiques : chefs d'orchestre de la réponse immunitaire. *Annales de Biologie Clinique*, Volume 58, Numéro 5, Septembre-Octobre 2000, Pages 541-556, Revues générales.
- 28 Boulouc A. Les cellules dendritiques cutanées humaines. *Médecine/Sciences*, Volume 17, 2001, Pages : 465-474.
- 29 Le Borgne M, Dubois B, Kaiserlian D. Cellules dendritiques des muqueuses et de la peau. *MEDECINE/SCIENCES*, Volume 23, 2007, Pages : 819-825.
- 30 De Chaisemartin L, Hayem G, Chollet-Martin S. Quand les neutrophiles jettent leurs filets. *Revue du Rhumatisme*, Volume 80, Issue 2, Mars 2013, Pages 102-105.
- 31 Gougerot-Pocidallo M.-A. Polynucléaire neutrophile et inflammation systémique. *Revue du Rhumatisme*, Volume 79, Issue 3, Mai 2012, Pages 183-186.
- 32 Kahn J.-E, Ackermann F, Prin L, Capron M, Legrand F, Bletry O. L'éosinophile : de la physiologie à la démarche diagnostique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, Volume 3, Issue 2, Mars 2011, Pages 102-107.
- 33 Prin L. Mastocytes, basophiles, éosinophiles Analyse des marqueurs biologiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 36, Issue 8, Décembre 1996, Pages 889-896.
- 34 Devouassoux G. Le basophile humain et la réponse immunitaire. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 44, Issue 1, Janvier 2004, Pages 1-8.

- 35 Morlet B, Abou Taam M, Ratsimbazafy V. Les cytokines du système immunitaire et leurs antagonistes en thérapeutique. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, Volume 5, Issue 20, Novembre 2009, Pages 36-48.
- 36 Tkaczuk J. Cytokines : Physiologie et implications diagnostiques et thérapeutiques. *Revue Française des Laboratoires*, Volume 2000, Issue 327, Novembre 2000, Pages 39-47.
- 37 Cavaillon J.-M. La participation des cytokines au cours des mécanismes allergiques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, Volume 9, Issue 1, 1994, Pages 15-22.
- 38 Ponvert C.-I. Cytokines. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* Volume 37, Issue 1, Janvier-Février 1997, Pages 36-55.
- 39 Cavaillon J.-M. L'inflammation: un équilibre précaire entre cytokines pro- et anti-inflammatoires. *Revue Française des Laboratoires*, Volume 1995, Issue 276, Juin 1995, Pages 27-35.
- 40 Carsin A, Bienvenu J, Pacheco Y, Devouassoux G. Physiopathologie de l'asthme avec intolérance à l'aspirine. Concepts classiques et nouvelles voies métaboliques d'intérêt Review Article. *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 29, Issue 2, Février 2012, Pages 118-127.
- 41 Tessier F, Marconne P. Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice Review Article. *Science & Sports*, Volume 10, Issue 1, 1995, Pages 1-13.
- 42 Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme*, Volume 74, Issue 7, Juillet 2007, Pages 636-643.
- 43 Frémeaux-Bacchi V, Ngo S, Bordereau P, Poulain N, Roncelin S, Blouin J, Roumenina L.-T, Dragon-Durey M.-A. Exploration du complément : actualités 2012. *Revue Francophone des Laboratoires*, Volume 2012, Issue 444, Juillet-Août 2012, Pages 31-37.
- 44 Jouvin M.-H, Kazatchkine M. Le système du complément. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 8, Issue 1, Janvier-Février 1987, Pages 47-61.
- 45 Jacqz-Aigrain E, Panserat S, Sica L, Krishnamoorthy R. Génétique moléculaire du cytochrome P450 IID : anomalies du métabolisme des médicaments. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 35, Issue 5, Septembre-Octobre 1995, Pages 462-469.
- 46 Jaillon P. Pharmacogénétique des cytochromes P450 : conséquences pratiques. *Archives de Pédiatrie*, Volume 8, Supplement 2, Mai 2001, Pages S350-S352.
- 47 Lepoittevin J.-P. Métabolisme cutané. Diagnostic de l'allergie aux médicaments, John Libbey Eurotext, 2005, Pages : 29-40.
- 48 Fleury M.-B. Importance de l'oxydation métabolique des médicaments et autres xénobiotiques : développements récents. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Volume 69, Issue 1, Janvier 2011, Pages 1-2.
- 49 Mansuy D. Cytochromes P450 et toxicité médicamenteuse : conséquences immunologiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 35, Issue 5, Septembre-Octobre 1995, Pages 470-475.
- 50 Lésions élémentaires dermatologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 132, Issue 11, Part 2, Novembre 2005, Pages 75-88.

- 51 Bousquet P.-J, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 45, Issue 8, Décembre 2005, Pages 626-632.
- 52 Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel F.-B, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. MEDECINE/SCIENCES, Volume 19, 2003, Pages : 327-336.
- 53 Bocquet H, Chosidow O. Les toxidermies au cours du SIDA. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 37, Issue 5, Septembre 1997, Pages 678-684.
- 54 Ibn Sellam A, Soualhi M, Zahraoui R, Marc K, Benamor J, Bourkadi J.-E, Iraq G. Une forme rare de toxidermie induite par la rifampicine : la pemphigoïde bulleuse. Revue des Maladies Respiratoires, Volume 28, Issue 3, Mars 2011, Pages 365-371.
- 55 Moubachir H, Idahmed I, El Ataouna K, Bourkadi J.-D, Iraqi G. DRESS syndrome aux antituberculeux. Revue Française d'Allergologie, Volume 53, Issue 7, November 2013, Pages 605-607.
- 56 Aimone-Gastin I. Prédipositions génétiques aux réactions d'HS allergiques aux médicaments. Revue Française d'Allergologie, Volume 53, Issue 3, Avril 2013, Pages 275-279.
- 57 Roujeau J.-C. Pharmacogénétique des réactions médicamenteuses cutanées graves. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 43, Issue 4, Juin 2003, Pages 211-215.
- 58 Guglielmi L, Demoly P. Polymorphismes génétiques et allergies médicamenteuses. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 45, Issue 3, Avril 2005, Pages 214-217.
- 59 Baeck M, Marot L, Nicolas J.-F, Tennstedt D, Goossens A. Hypersensibilité allergique aux corticostéroïdes topiques et systémiques. Revue Française d'Allergologie, Volume 50, Issue 3, Avril 2010, Pages 146-162.
- 60 Benkirane R, Soulaymani R. Réflexion sur les effets indésirables des médicaments. [http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=Dossier&name=reflexion\\_sur-les\\_efets\\_indesirables](http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=Dossier&name=reflexion_sur-les_efets_indesirables).
- 61 Ponvert C. En direct du XXIIIe congrès de l'académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (Amsterdam, 12-16 juin 2004). Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 44, Issue 6, Octobre 2004, Pages 550-556.
- 62 Demoly P. Prise en charge des suspicions d'allergies aux antibiotiques. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 48, Supplement 1, Octobre 2008, Pages S32-S38.
- 63 Johansson S.G.O , Hourihane J O'B , Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski M.-L, Mygind N, Ring J, Van Cauwenberge P, Van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue): Prise de position de l'EAACI par le groupe de l'EAACI chargé de la nomenclature. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 44, Issue 2, Mars 2004, Pages 218-230.
- 64 Meyer P, Co Minh H.-B, Demoly P. Révision de la nomenclature des termes en allergologie Review Article. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 43, Issue 4, Juin 2003, Pages 278-280.

- 65 Demoly P. Allergie et intolérance (pseudo-allergie) aux médicaments. Définitions. Allergie aux médicaments. Tests immuno-biologiques, John Libbey Eurotext, 2006, Pages 47-52
- 66 Poszepczynska-Guigné E, Revuz J, Roujeau J.-C. Mécanismes immunologiques des réactions cutanées aux médicaments. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 132, Issue 2, Février 2005, Pages 177-183.
- 67 Rozières A, Ben Said B, Nosbaum A, Rodet K, Bienvenu J, Hennino A, Nicolas J.-F. Physiopathologie des toxidermies médicamenteuses : contribution des lymphocytes T CD4+ et CD8+. Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2009, Issue 410, Mars 2009, Pages 55-60.
- 68 Demoly P. Les allergies médicamenteuses. Médecine thérapeutique / Pédiatrie, Volume 10, Numéro 1, Janvier-Février 2007, Pages 34-43, Dossier.
- 69 De la Torre C, Suh Oh H.-J. Advances in the Diagnosis of Drug Eruptions. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), Volume 104, Issue 9, November 2013, Pages 782-788.
- 70 Item 181-Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 135, Issue 11, Supplement, Novembre 2008, Pages S168-S174
- 71 Roujeau J.-C. Toxidermies de l'enfant. Archives de Pédiatrie, Volume 7, Supplement 2, May 2000, Pages S215-S217.
- 72 Item 181 -Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 139, Issue 11, Supplement, Octobre 2012, Pages S172-S178.
- 73 Ponvert C, Bourrier T. Les éruptions des enfants traités par des médicaments courants : résultent-elles d'une hypersensibilité médicamenteuse et quel bilan faut-il effectuer ? Revue Française d'Allergologie, Volume 53, Issue 3, Avril 2013, Pages 253-261.
- 74 Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 134, Issue 4, Part 1, Avril 2007, Pages 391-401.
- 75 Barbaud A. Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompétent. EMC - Dermatologie-Cosmétologie, Volume 1, Issue 2, Mai 2004, Pages 75-86.
- 76 Vaillant L, Lorette G. Toxidermies: des formes bénignes aux formes graves. Archives de Pédiatrie, Volume 6, Supplement 2, 1999, Pages S292-S295.
- 77 Liste des médicaments responsables de toxidermies. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 130, 2003, Pages : 941-944.
- 78 Item 114-Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : urticaire. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 139, Issue 11, Supplement, Octobre 2012, Pages S69-S77.
- 79 Mauras T, Gay C, Masson M. Les toxidermies médicamenteuses en psychiatrie : l'exemple d'un DRESS induit par la clomipramine. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, Volume 171, Issue 4, Mai 2013, Pages 277-283.
- 80 Nicolas J.-F. Au-delà de l'histamine, la physiopathologie de l'urticaire. Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 136, Supplement 1, Avril 2009, Pages S8-S10.
- 81 Castelain M. Faut-il biopsier les urticaires récidivantes ? Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 42, Issue 3, Avril 2002, Pages 263-266.

- 82 Gautier S, Bordet R, Caron J. Principales urgences iatrogènes médicamenteuses. EMC, Médecine d'urgence, 2007.
- 83 Beaudouina E, Morisseta M, Kannya G, Moneret-Vautrina D.-A. Angio-œdèmes iatrogènes : particularités cliniques. La Revue de Médecine Interne Volume 27, Supplement 2, Juin 2006, Pages S73-S75.
- 84 Nosbaum A, Augey F, Nicolas J.-F, Bérard F. Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques. La Revue de Médecine Interne, Volume 31, Supplement 1, Juin 2010, Pages S18-S22.
- 85 Roskiewicza F, Andriamananaa I, Gras-Champela V, Andrejaka M, Massy Z.-A. Angio-œdèmes iatrogènes : rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans). Néphrologie & Thérapeutique Volume 3, Issue 3, Juin 2007, Pages 89-95.
- 86 Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudoallergiques aux antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Archives de Pédiatrie, Volume 14, Issue 5, Mai 2007, Pages 507-512.
- 87 Mommens V, Just N, Ngo M.T, Cotte L, Fournier C, Wallaert B. Intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase 2. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 43, Issue 6, Octobre 2003, Pages 393-396.
- 88 Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens chez l'enfant : épidémiologie, aspects cliniques, physiopathologie, diagnostic et prévention. Archives de Pédiatrie, Volume 19, Issue 5, Mai 2012, Pages 556-560.
- 89 Barbaud A. Aspects cliniques des toxidermies. Allergie aux médicaments. Tests immuno-biologiques John Libbey Eurotext, 2006, Pages : 59-70.
- 90 Aractingi S. Formes cliniques de l'urticaire chronique chez l'adulte. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 44, Issue 1, Janvier 2004, Pages 103-107.
- 91 Ducroixa J.-P, Outurquinb S, Benabes-Jezraouib B, Grasc V, Chabyd G, Strunskib V, Salla V, Smaila A, Lokd C, Andrejak M. Angio-œdèmes et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : à propos de 19 cas. La Revue de Médecine Interne, Volume 25, Issue 7, Juillet 2004, Pages 501-506.
- 92 Richard M.-A, Grob J.-J. Urticaires de l'enfant. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, Volume 13, Issue 1, Février 2000, Pages 27-35.
- 93 Floccarda B, Crozona J, Rimmeléa T, Vullieza A, Coppereb B, Chamouardc V, Boccon-Gibodd I, Bouilletd L, Allaouchichea B. Prise en charge en urgence de l'angioœdème à bradykinine. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 30, Issues 7-8, Juillet-Août 2011, Pages 578-588.
- 94 Bouillet L, Boccon-Gibod I, Massota C. Les angioœdèmes bradykiniques héréditaires ou acquis. La Revue de Médecine Interne, Volume 32, Issue 4, Avril 2011, Pages 225-231.
- 95 Berthoux E, Bérard F, Guillot I, Bienvenu J, Rozieres A, Nicolas J.-F. Maladie sérique à l'ofloxacin. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 47, Issue 6, Octobre 2007, Pages 418-420.

- 96 Pillon F, Berthélémy S. Introgénie médicamenteuse cutanée liée à la photosensibilisation. *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 50, Issue 504, Mars 2011, Pages 41-43.
- 97 Marguery M.-C. La réaction photoallergique: mécanisme d'apparition et technique d'exploration. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 38, Issue 4, 1998, Pages 394-400.
- 98 Thomas P, Bonnevalle A. Photoallergies médicamenteuses : comment les explorer ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 48, Issue 7, Novembre 2008, Pages 487-489.
- 99 Béani J.-C. Les photosensibilisations graves. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 136, Issue 1, Janvier 2009, Pages 76-83.
- 100 Béani J.-C. Les photodermatoses médicamenteuses: comment les diagnostiquer et les explorer ? *La Revue de Médecine Interne*, Volume 16, Supplement 3, Décembre 1995, Pages S337-S341.
- 101 Ferreira Cestari T, Bazanella de Oliveira F, Catucci Boza J. Photoprotection et maladies cutanées. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 139, Supplement 3, November 2012, Pages S83-S91.
- 102 Béani J.-C. La photoprotection. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* Volume 39, Issue 4, 1999, Pages 311-323.
- 103 Peyron J.-L. Conduite à tenir devant une photodermatose. *Revue Française d'Allergologie*, Volume 51, Supplement 1, Novembre 2011, Pages S7-S12.
- 104 Béani J.-C. Les photoallergies graves. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* Volume 48, Issue 4, Juin 2008, Pages 325-330.
- 105 Bourrain J.-L, Amblard P. Les photoallergies. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 37, Issue 5, Septembre 1997, Pages 661-667.
- 106 Bourrain J.-L. phototoxicité, photoallergie diagnostic et prise en charge. *Progrès en dermato-allergologie*, John Libbey Eurotext, 2008, Pages : 135-150.
- 107 Thuillier D, Chaby G, Dadban A, Dascotte E, Miquel-Christophe O, Andrejak M, Chatelain D, Lok C. Dermatose bulleuse hémorragique associée à une réaction d'hypersensibilité retardée sous héparine de bas poids moléculaire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 136, Issue 10, Octobre 2009, Pages 705-708.
- 108 Nosbaum A, Pralong P, Rozieres A, Dargaud Y, Nicolas J.-F, Bérard F. Hypersensibilité retardée aux héparines : diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 139, Issue 5, Mai 2012, Pages 363-368.
- 109 L. Boursault, B. Vergier, C. Boiteux, L. Aimable, G. Wirth, M.-S. Doutre. Des bulles hémorragiques. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 33, Supplement 2, December 2012, Pages S149-S150.
- 110 Maalouly G, Jacomin O, Tolédano C, Tiev K.-P, Gain M, Josselin-Mahr L, Cabane J, Kettaneh A. Des bulles hémorragiques. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 32, Issue 6, Juin 2011, Pages 379-380.
- 111 Gruel Y, Pouplard C. Allergies aux héparines. *La Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 42, Issue 1, Janvier 2002, Pages 97-103.

- 112 Rouxel A.-M, Roguedas A.-M, Descourt R, Misery L. Syndrome mains-pieds : nouvel effet secondaire de l'erlotinib. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, Volume 135, Issue 11, Novembre 2008, Pages 762-764.
- 113 Guy L, Bay J.-O, Bastide C, Mahammedi H, Bruyere F, Karsenty G. Les médicaments du cancer du rein. *Progrès en Urologie*, Volume 23, Issue 15, Novembre 2013, Pages 1225-1237.
- 114 Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord J.-P. Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses : focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, Volume 135, Issue 1, Part 2, Janvier 2008, Pages 16-24.
- 115 Autier J, Mateus C, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Effets secondaires cutanés du sorafenib et du sunitinib. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, Volume 135, Issue 2, Février 2008, Pages 148-153.
- 116 Guyot-Caquelina P, Geoffroisb L, Barbauda A, Trechotc P, Schmutza J.-L, Granel-Brocarda F, Autier J, Mateus C, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Evaluation d'une information pour prévenir et prendre en charge les réactions mains-pieds secondaires aux traitements anti-angiogéniques. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* Volume 138, Issues 8-9, Août-Septembre 2011, Pages 565-571.
- 117 Sibauda V, Delordb J.-P, Chevreaub C, Gangloff D, Garrido-Stowhas I. Toxicité dermatologique des nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses utilisées en oncodermatologie. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, Volume 57, Issue 2, Avril 2012, Pages 106-113.
- 118 Mateus C, Robert C. Effets cutanés des nouvelles molécules utilisées en cancérologie. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 30, Issue 5, Mai 2009, Pages 401-410.
- 119 Saint-Lézer A, Kostrzewa E, Marie J, Duvignaud A, Doutr M.-S. Une forme rare de toxidermie : le syndrome Babouin. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 31, Supplement 3, Décembre 2010, Page S496.
- 120 Jribi M, Mohamed M, Belhadjali H, Saihi N, Akkari H, Youssef M, Zili J. Syndrome Babouin induit par le cotrimoxazole : premier cas rapporté. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, Volume 140, Supplement 1, Avril 2013, Page S94.
- 121 Aubert C, Demaubeuge J, Van Reck J, Loe I. L'érythème pigmenté fixe bulleux d'origine médicamenteuse. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, Volume 106, Issue 4, Supplement 1, September 2005, Page S50.
- 122 Blaise G, Ietot B, Piérard-Franchimont C, Mostinckx S, Piérard G.-E. L'image du mois. Erythème pigmenté fixe, protestation cutanée à l'encontre d'un médicament. *Revue Médicale de Liège*, Volume 62, Numéro 10, 2007, Pages : 601-602.
- 123 Kastalli S, El Aidli S, Daghfous R, Trabelsi S, Lakhal M, Loueslati M.-H, Belkahia C. Érythème pigmenté fixe à la sulfaguanidine. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, Volume 131, Issue 4, Avril 2004, Pages 382-384.
- 124 Du-Thanh A, Foissac M, Guillot B, Raison-Peyron N. Erythème pigmenté fixe induit par le mesna diagnostiqué par un test de non-réintroduction. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, Volume 139, Issue 12, Supplement, Décembre 2012, Pages S288-S289.
- 125 Atadokpédé A.-F, Adégbidi H, Yédomon H.-G, Koudoukpo C, Agbessi N, Gnossike J, Tousse B, Koeppel M.-C, do Ango-Padonou F. Erythème pigmenté fixe à Cotonou, Bénin, de 1998 à 2008. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, Volume 138, Issue 4, 2011, Pages 320-322.

- 126 Ortonn N. Cas no 6. Dermatoses bulleuses. Annales de Pathologie, Volume 33, Issue 3, Juin 2013, Pages 202-206.
- 127 Djennane M, Tabliti I, Billhot M, Banal F. Cas clinique. Pustulose exanthématique aiguë généralisée liée à l'hydroxychloroquine : à propos d'une observation. La Revue de Médecine Interne Volume 31, Issue 3, Mars 2010, Pages e7-e8.
- 128 Paquet P, Flagothier C, Piérard-Franchimont C, Jacob E, Damas P, Heymans O, Piérard G.-E. Les toxidermies paroxystiques graves. Revue Médicale de Liège, Volume 59, Numéro 5, 2004, Pages : 286-292.
- 129 Amouri M, El Euch D, El Ouni B, Daoued O, Ouselati M.-H , Ferjani M, Ben Osman Dhahri A. Pustulose exanthématique aiguë généralisée à la terbinafine. La Presse Médicale, Volume 37, Issue 3, Part 2, Mars 2008, Pages 547-548.
- 130 Beltrana C, Vergier B, Doutrea M.-S, Beylota C, Beylot-Barry M. Cas clinique. Pustulose exanthématique aiguë généralisée induite par l'application d'Algipan®. Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 136, Issue 10, Octobre 2009, Pages 709-712.
- 131 Schauer P, Salaun N, Bazin S, Labrouze J.-M, Bourguigno G. DRESS syndrome associé à une pan-uvéite bilatérale : à propos d'un cas. Journal Français d'Ophtalmologie, Volume 29, Issue 6, Juin 2006, Pages 659-664.
- 132 Bosdure E, Cano A, Roquelaure B, Reynaud R, Boyer M, Viard L, Sarles J. Oxcarbazépine et syndrome DRESS : un cas pédiatrique révélé par une hépatite fulminante. Archives de Pédiatrie, Volume 11, Issue 9, September 2004, Pages 1073-1077.
- 133 Michel F, Navellou J.-C, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome sous traitement par sulfasalazine au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, Volume 72, Issue 1, Janvier 2005, Pages 92-96.
- 134 Descamps V, Ranger-Rogez S, Musette P, Barbaud A. Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Revue du Rhumatisme Monographies, Volume 78, Issue 3, Juin 2011, Pages 197-200.
- 135 Queyrel V, Catteau B, Michon-Pasturel U, Fauchais A.-L, Delcey V, Launay D, Legout L, Hachulla E, Hatron P.-Y, Devulder B. DRESS syndrome à la sulfasalazine et à la carbamazépine : à propos de deux cas. La Revue de Médecine Interne, Volume 22, Issue 6, June 2001, Pages 582-586
- 136 Valade S, Toledano C, Tiev K, Gain M, Josselin L, Cabane J, Kettaneh A. DRESS syndrome à la phénylbutazone. La Revue de Médecine Interne, Volume 30, Issue 8, Août 2009, Pages 708-710.
- 137 Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, Guinépain M.-T, Mathelier-Fusade P, Assier H, Milpied B, Modiano P, Lebrun-Vignes B, Barbaud A, le groupe Toxidermies de la Société française de dermatologie. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 137, Issue 11, Novembre 2010, Pages 703-708.
- 138 Descamps V, Mardivirin L, Janela B, Musette P, Ranger-Rogez S. Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale. Revue Française d'Allergologie, Volume 50, Issue 3, Avril 2010, Pages 171-173.

- 139 Skowron F, Bensaid B, Depaepe L, Balme B, Kanitakis J, Nicolas J.-F. Analyses des caractéristiques clinico-pathologiques du DRESS, à partir de 47 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 140, Issue 12, Supplement 1, Décembre 2013, Page S421.
- 140 Droz N, Thiebaut M, Terrier B, Bérézné A, Sogni P, Beuvon F, Guillevin L, Mouthon L. Hépatite cholestatique sévère révélant un Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 34, Issue 10, Octobre 2013, Pages 645-648.
- 141 Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*, In Press, Corrected Proof, Available online 29 Juin 2013.
- 142 Tracey Brown-Maher, Khue Nguyen, FRCPC. Une revue du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique. *Dermatologie Conférences Scientifiques*, Volume 4, Numéro 4, 2005.
- 143 Soumah M.-M, Cissé M, Keita M, Diane B.-F, Tounkara T.-M, Baldé H, Camara A.-D, Camara A. Profils épidémiologique, étiologique et évolutif des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell à Conakry (Guinée). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 140, Issues 8-9, Août-Septembre 2013, Pages 544-546.
- 144 Bocquet H, Roujeau J.-C. Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 37, Issue 5, Septembre 1997, Pages 651-659.
- 145 Yaméogo T.-M, Tchaou B, Azon-Kouanou A, Assouto P, Kangni N, Ballé-Pognon M.-C, Aguémon A.-R. Atteinte viscérale et pronostic au cours du syndrome de Lyell. À propos de deux cas. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 29, Issues 7-8, Juillet-Août 2010, Pages 597-598.
- 146 Hassikou H, El Haouri M, Tabache F, Baaj M, Safi S, Hadr L. Syndrome de Lyell au cours d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par léflunomide. *Revue du Rhumatisme*, Volume 75, Issue 9, Octobre 2008, Pages 871-874.
- 147 Roujeau J.-C, Gélard K, Bensussan A. Nécrolyse épidermique. Mécanisme de l'apoptose des kératinocytes. *M/S : Médecine Sciences*, Volume 22, Numéro 2, Février 2006, Pages 188-191.
- 148 Dubost J.-J, Tournadre A, Sauvezie B. Vasculites médicamenteuses. *Revue du Rhumatisme*, Volume 69, Issue 4, Avril 2002, Pages 370-375.
- 149 Doutre M.-S, Barete S, Ly S, Francès C. Vasculites cutanées et cutanéostémiques. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*, Volume 1, Issue 1, Février 2004, Pages 29-58.
- 150 Schroeder D, Saada D, Rafea M, Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Sigal M.-L. Dermatose à IgA linéaire induite par le vérapamil : présentation inhabituelle à type de nécrolyse épidermique toxique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 138, Issue 4, 2011, Pages 302-306.
- 151 Chanal J, Oro S, Ortonne N, André C, Valeyrie-Allanore L, Chosidow O, Wolkenstein P. Dermatose à IgA linéaire : étude comparative des formes spontanées et induites. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 138, Issue 12, Supplement, December 2011, Page S121.
- 152 Pauwels C, Fortenfant F, Jouen F, Martinage C, Derumeaux-Burel H, Paul C, Bulai Livideanu C. Dermatose à IgA linéaire : sous-estimation des formes médicamenteuses ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 140, Issue 12, Supplement 1, Décembre 2013, Page S530.

153 Ben Taazayet S, Souissi A, Hajri S, Barbouche S, Harzallah A, Abdelghani K.-H, Ben Hmida F, Ben Maiz H, Khedher A, Doss N. Dermatose à IgA linéaire induite par le furosémide : étude d'un cas. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 140, Supplement 1, Avril 2013, Pages S92-S93.

154 Prey S, Sparsa A, Denès E, Boumédiène A, Doffoel-Hantz V, Clément E, Durox H, Weinbreck P, France Bonnetblanc J.-M. La dermatose à IgA linéaire : une complication rare du traitement par vancomycine. La Revue de Médecine Interne, Volume 27, Supplement 3, Décembre 2006, Pages S411-S412.

155 Ingen-Housz-Oro S. Dermatose à IgA linéaire : revue de la littérature Review Article. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 138, Issue 3, Mars 2011, Pages 214-220.

156 Nguyen Kim A, Toledano C, Kettaneh A, Tiev K.-P, Fardet L, Cabane J. Dermatose à IgA linéaire induite par la quadrithérapie anti-tuberculeuse. La Revue de Médecine Interne, Volume 27, Supplement 3, Décembre 2006, Pages S391-S392.

157 Levang J, Muller P, Girardin P, Humbert P. Syndrome de Sweet et sialadénite à la phénylbutazone. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 135, Issue 4, Avril 2008, Pages 291-294.

158 El Moutaoui L, Zouhair K, Benchikh H. Syndrome de Sweet induit par la chloroquine. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 136, Issue 1, Janvier 2009, Pages 56-57.

159 Baybay H, Elhatimi A, Idrissi R, Gallouj S, Mikou O, Khabbal Y, Harmouch T, Amarti A, Meziane M, Mernissi F.-Z. Syndrome de Sweet induit par la ciprofloxacine. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 138, Issues 8-9, Août-Septembre 2011, Pages 606-607.

160 Thuillier D, Lenglet A, Chaby G, Royer R, Vaida I, Viseux V, Dadban A, Billet A, Christophe O, Chatelain D, Marolleau J.-P, Lok C, Damaj G. Toxidermie au bortézomib : syndrome de Sweet ? Deux cas. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 136, Issue 5, Mai 2009, Pages 427-430.

160 Levy A, Le Cleach L. Lichen plan et dermatoses lichénoïdes. EMC - Dermatologie-Cosmétologie, Volume 2, Issue 3, Août 2005, Pages 132-146.

161 Sibilia J. Les lupus induits par les médicaments. Revue du Rhumatisme, Volume 69, Issue 4, Avril 2002, Pages 355-369.

162 Abuaf N, Rozen J, Rajoely B. Intolérance médicamenteuse et autoanticorps. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 42, Issue 1, Janvier 2002, Pages 35-44.

163 Marie I. Lupus, polymyosites, dermatomyosites et syndrome de Sjögren d'origine médicamenteuse et toxique. Médecine thérapeutique, Volume 14, Numéro 4, Juillet-Août 2008, Pages 237-246.

164 Borradori L, Parmentier L, Saurat J.-H. Pemphigus. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 2008.

165 Khashoggi M, Machet L, Perrinaud A, Brive D, Machet M.-C, Maruani A, Vaillant L. Cas clinique. Autonomisation d'un pemphigus induit par la d-pénicillamine : évolution de l'immunomarquage par l'anticorps anti-32-2B. Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 140, Issues 8-9, Août-Septembre 2013, Pages 531-534.

- 166 Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-Induced Pemphigus. Clinics in Dermatology, Volume 16, Issue 3, May-June 1998, Pages 393-397.
- 167 Ballanger-Desolneux F, Dreno B. Acné. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, Volume 24, Issue 1, Janvier 2011, Pages 28-38.
- 168 Principes de l'examen dermatologique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 132, Issue 11, Part 2, Novembre 2005, Pages 71-74.
- 169 Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments courants de l'enfant : conduite diagnostique. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, Volume 28, Issues 2-3, Avril-Juin 2013, Pages 109-114.
- 170 Toxidermies, matérieo-vigilance. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 130, 2003, Pages : 936-939.
- 171 Collet E. Indications et contre-indications des tests cutanés dans les toxidermies. Diagnostic de l'allergie aux médicaments John Libbey Eurotext, Paris, 2005, Pages : 115-122.
- 172 Co Minh H.-B, Demoly P. Méthodologie et préparation des tests cutanés : prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate. Diagnostic de l'allergie aux médicaments John Libbey Eurotext, 2005, Pages : 41-52.
- 173 Guillot I, Nosbaum A, Cousin F, Chambost V, Kerhoas A, Bérard F, Nicolas J.-F. Précautions à prendre avec certains médicaments irritants et toxiques donnant des tests cutanés faussement positifs. Diagnostic de l'allergie aux médicaments John Libbey Eurotext, 2005, Pages : 91-114.
- 174 Bourrain J.-L. Méthodologie des tests à lecture immédiate. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 136, Issues 8-9, Août-Septembre 2009, Pages 661-667.
- 175 Bourrain J.-L. IDR et patch-tests à lecture retardée. Diagnostic de l'allergie aux médicaments John Libbey Eurotext, 2005, Pages 53-58.
- 176 Barbaud A. Tests épicutanés médicamenteux dans les toxidermies. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 38, Issue 4, 1998, Pages 374-378.
- 177 Barbaud A. Tests cutanés médicamenteux dans l'exploration des toxidermies : faux positifs et faux négatifs. Diagnostic de l'allergie aux médicaments John Libbey Eurotext, 2005, Pages : 81-92.
- 178 Barbaud A. Patch-tests médicamenteux dans l'exploration des toxidermies. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 136, Issues 8-9, Août-Septembre 2009, Pages 635-644.
- 179 Le Coz C.-J, Sasseville D. Interprétation et pertinence des patch-tests : faux-positifs et faux-négatifs, allergies composées, allergies croisées. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 136, Issues 8-9, Août-Septembre 2009, Pages 610-616.
- 180 Castelain M. Effets secondaires, complications et contre-indications des patch-tests. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 136, Issues 8-9, Août-Septembre 2009, Pages 645-649.
- 181 Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 44, Issue 5, Septembre 2004, Pages 450-455.

- 182 Bousquet P.-J, Rance F, Deschildre A, De Blay F, Lefrant J.-Y, Demoly P. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 47, Issue 4, Juin 2007, Pages 323-332.
- 183 Gouitaa M. Controverse : le TPO est indispensable au diagnostic de l'allergie aux médicaments. *Revue Française d'Allergologie*, Volume 52, Issue 3, Avril 2012, Pages 177-180.
- 184 Demoly P. Controverse : les tests de provocation médicamenteux assurent toujours le diagnostic d'allergie médicamenteuse. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 47, Issue 3, Avril 2007, Pages 240-243.
- 185 Roujeau J.-C. Conduite thérapeutique devant une toxidermie médicamenteuse. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 36, Issue 8, Décembre 1996, Pages 996-999.
- 186 Abdou A, El Moussaoui N, Guerouaz N, Lamchahab F.-Z, Hassam B, Ismaili N. Syndrome de Lyell au paracétamol chez une fillette. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 140, Issue 12, Supplement 1, December 2013, Page S545.
- 187 Siah S, Baite A, Bakkali H, Atmani M, Ababou K, Ihrari H. Prise en Charge du Syndrome de Lyell ou Nécrolyse Epidermique Toxique. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 2009 septembre, Volume : 30, Numéro 22, Supplément : 3, Pages : 142-146.
- 188 Surbled M, Lejus C, Milpied B, Pannier M, Souron R. Syndrome de Lyell consécutif à l'administration d'amoxicilline chez un enfant de 2 ans. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 15, Issue 7, 1996, Pages 1095-1098.
- 189 Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Colin A, Thuillot D, Sigal M.-L, Binhas M. Prise en charge de la douleur dans le syndrome de Stevens-Johnson/Lyell et les autres dermatoses bulleuses étendues. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 138, Issue 10, Octobre 2011, Pages 694-697.
- 190 Marié E, Fournier C, Bautin N, Doyen V, Wallaert B. Accoutumance ultrarapide à l'allopurinol. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 45, Issue 6, Octobre 2005, Pages 498-500.
- 191 Lelong J, Duburque C, Fournier C, Colombel J.-F, Desreumaux P, Tonnel A.-B, Wallaert B. Accoutumance médicamenteuse à l'infliximab dans la maladie de Crohn. *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 22, Issue 2, Part 1, Avril 2005, Pages 239-246.
- 192 Messaad D, Reynes J, Faucherre V, Bousquet J, Demoly P. Place de l'induction de tolérance chez le sujet VIH intolérant aux médicaments. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 42, Issue 8, Décembre 2002, Pages 757-762.
- 193 Imbart-Comte L, Demoly P. Les accoutumances médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Volume 44, Issue 3, Avril 2004, Pages 308-314.
- 194 Ozyigit L.-P, Galera C, Bousquet P.-J, Piot C, Demoly P. Protocole d'induction de tolérance pour l'hypersensibilité à l'aspirine. *Revue Française d'Allergologie*, Volume 51, Issue 5, Septembre 2011, Pages 485-491.
- 195 Ponvert C, Scheinmann P. Les réintroductions médicamenteuses chez l'enfant peuvent-elles être effectuées en ambulatoire ? ...oui. *Revue Française d'Allergologie*, Volume 50, Issue 3, Avril 2010, Pages 179-183.

## ***Liste des abréviations***

**EIM** : effet indésirable médicamenteux

**EMP** : exanthème maculo-papuleux

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**IL** : interleukine

**M-CSF** : macrophage colony-stimulating factor

**G-CSF** : granulocyte colony-stimulating factor

**GM-CSF** : granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

**IFN** : interféron

**TNF** : tumor necrosis factor

**FGF** : fibroblast growth factor

**PDGF** : platelet-derived growth factor

**IGF** : insulin-like growth factor

**TGF** : transforming growth factor

**IP-10** : interferon inducible protein 10

**LT** : lymphocytes T

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité

**CPA** : cellule présentatrice d'antigène

**ICAM-1** : intercellular adhesion molecule-1

**LFA-1** : lymphocyte function-associated antigen 1

**LAK** : lymphokine activated killer cell

**ADCC** : antibody dependent cytotoxicity

**UV** : ultraviolet

**Ig** : immunoglobuline

**Th** : T helper

**TLR** : toll-like receptor

**PG** : prostaglandine

**PECAM** : platelet endothelial cell adhesion molecule

**VCAM-1** : vascular cell adhesion molecule 1

**TCR** : T cell Receptor

**Fas-L** : Fas-ligand

**Treg** : T régulatrice

**MCP-1** : macrophage chemoattractant protein-1

**LIF** : leukemia inhibitory factor

**LT** : leucotriène

**COX** : cyclo-oxygénase

**RLO** : radical libre dérivé de l'oxygène

**CYP-450** : cytochrome P-450

**NADPH** : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

**NO** : monoxyde d'azote

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**PCR** : polymerase chain reaction

**ARNm** : acide ribonucléique messenger

**FMO** : flavine mono-oxygénase

**FAD** : flavine adénine dinucléotide

**ADH** : alcool déshydrogénase

**ALDH** : aldéhyde déshydrogénase

**MAO** : monoamine oxydase

**UGT** : UDP-glucuronyltransférase

**NAT** : N-acétyltransférase

**SSJ** : syndrome de Stevens-Johnson

**GST** : glutathion S-transférase

**IV** : intraveineuse

**BL** : bêtalactamine

**AAS** : acide acétylsalicylique

**AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdien

**DRESS** : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

**HLA** : human leukocyte antigen

**IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion

**P-I** : pharmacological interaction with immune receptor

**SMX** : sulfaméthoxazole

**TRAIL** : TNF-alpha-related apoptosis-inducing ligand

**NK** : natural killer

**AO** : angio-œdème

**LO** : lipo-oxygénase

**SMP** : syndrome main-pieds

**SDRIFE** : symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema

**EPF** : érythème pigmenté fixe

**PEAG** : pustulose exanthématique aiguë généralisée

**HHV-6** : human herpesvirus-6

**HHV-7** : human herpesvirus-7

**CMV** : cytomégalovirus

**EBV** : Epstein-Barr virus

**NET** : nécrolyse épidermique toxique

**ACR** : American college of rheumatology

**ANCA** : anti-neutrophil cytoplasmic antibody

**DIGAL** : dermatose à IgA linéaire

**SS** : syndrome de Sweet

**ACTH** : adrenocorticotropic hormone

**TC** : test cutané

**IDR** : intradermoréaction

**EPPI** : eau pour préparation injectable

**ICDRG** : international contact dermatitis research group

**Elispot IFN gamma** : enzyme-linked immunospot assay interferon gamma

**TPM** : test de provocation médicamenteux

**NE** : nutrition entérale

**IGIV** : immunoglobuline intraveineuse

**CRP** : C-reactive protein

**VEMS** : volume expiratoire maximal par seconde

**DCI** : dénomination commune internationale

## **Table des illustrations**

### ***Figures***

Figure 1 : La nouvelle classification des réactions d'hypersensibilité.

Figure 2 : Exanthème maculopapuleux dû à l'amoxicilline.

Figure 3 : L'urticaire aigue.

Figure 4 : L'angioœdème.

Figure 5 : Réaction phototoxique chez une femme traité par amiodarone.

Figure 6 : Réaction d'hypersensibilité retardée aux héparines.

Figure 7 : Bulles hémorragiques au point d'injection de l'héparine (cuisse) et à distance de ce point (avant-bras).

Figure 8 : Syndrome main-pied sous sorafenib.

Figure 9 : Erythème pigmenté fixe.

Figure 10 : Pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Figure 11 : DRESS après prise d'antiépileptique à type d'exanthème morbilliforme.

Figure 12 : Nécrolyse épidermique toxique.

Figure 13 : Dermatose à IgA linéaire induite par la vancomycine.

Figure 14 : Lésions érythémateuses papuleuses infiltrées confluant en grandes plaques sur les bras au cours du syndrome de Sweet.

Figure 15 : Toxidermie lichénoïde aux sels d'or.

Figure 16 : Pemphigus induit par la D-pénicillamine.

### ***Tableaux***

Tableau 1 : Classification des réactions de mécanisme immunologique.

Tableau 2 : Comparaison phototoxicité/photoallergie.

Tableau 3 : Les critères diagnostiques du DRESS syndrome selon "RegiSCAR".

Tableau 4 : Les trois formes de vascularites médicamenteuses.

Tableau 5 : Calcul du score chronologique.

Tableau 6 : Calcul du score sémiologique.

Tableau 7 : Calcul de l'imputabilité intrinsèque par combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S).

# DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2013/2014

Nom : JOUID      Prénom : MOKHTAR

## Titre de la thèse : LES TOXIDERMIES MEDICAMENTEUSES : REVUE DE LA LITTERATURE

**Mots-clés :** Toxidermie médicamenteuse, Effet indésirable, imputabilité, Tests allergologiques, exanthème maculo-papuleux, urticaire, syndrome de Lyell

---

### Résumé :

On désigne sous le nom de toxidermies médicamenteuses les effets indésirables cutanés des médicaments. Les manifestations cliniques des toxidermies médicamenteuses sont multiples, allant d'une simple urticaire aux décollements cutanés graves, parfois mortels.

Les 2 expressions les plus fréquentes des toxidermies sont les EMP et les urticaires. Plus de 90 % des toxidermies médicamenteuses sont bénignes.

Du fait de leur fréquence et/ou leur gravité, ces effets posent un vrai problème de santé publique, auquel les dermatologues et les allergologues sont confrontés.

L'hétérogénéité clinique des toxidermies médicamenteuse reflète la pluralité des mécanismes pathogéniques impliqués, et explique en grande partie la faiblesse actuelle des outils de diagnostic in vivo et in vitro. Les mécanismes physiopathologiques de la plupart d'entre elles sont encore peu clairs.

Certaines de ces réactions ne reposent certainement pas sur des mécanismes immunologiques. D'autres toxidermies ont une origine immunologique prouvée ou très vraisemblable.

La classification des mécanismes immuno-allergiques de Gell et Coombs est souvent utilisée pour les réactions cutanées médicamenteuses. Cette classification est en fait peu adaptée puisqu'elle ne prend pas en compte leur très grande diversité clinique et occulte les particularités de leurs mécanismes immunologiques.

Jusqu'à présent, il n'existe pas de tests in vitro ou in vivo permettant d'affirmer la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'une toxidermie.

L'imputabilité des médicaments susceptibles d'être responsables en tant que démarche codifiée conduisant à un score précis pour chaque médicament est une démarche probabiliste qui relève du domaine de compétence du médecin de pharmacovigilance et non de celui du clinicien.

---

### Membres du jury :

**Président :** SIEPMANN, Juergen, Professeur des universités LILLE 2

**Assesseur:** KARROUT, Youness, Maitre de conférences LILLE 2

**Membre extérieur:** SMIDA, Mabrouka, Docteur en pharmacie, Pharmacie le Virolois à Tourcoing