

Profil des toxidermies médicamenteuses : Étude prospective de 118 cas

Hend Chaabane, Abderrahmen Masmoudi, Meriem Amouri, Sonda Ghorbel, Sonia Boudaya, Serriya Hammami, Khaled Zghal, Hamida Turki

Université Sfax sud, Faculté de médecine de Sfax, CHU Hédi Chaker, Service de Dermatologie et de Vénérologie, Sfax, Tunisie

*Université Sfax sud, Faculté de médecine de Sfax, Service de Pharmacologie, Sfax, Tunisie

H. Chaabane, A. Masmoudi, M. Amouri, S. Ghorbel, S. Boudaya, S. Hammami, K. Zghal, H. Turki

H. Chaabane, A. Masmoudi, M. Amouri, S. Ghorbel, S. Boudaya, S. Hammami, K. Zghal, H. Turki

Profil des toxidermies médicamenteuses: Étude prospective de 118 cas

Cutaneous adverse drug reaction: Prospective study of 118 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°08/09) : 514-520

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°08/09) : 514-520

R É S U M É

Prérequis : Peu d'études prospectives sur l'incidence et l'analyse des caractéristiques des réactions cutanées médicamenteuses sont disponibles dans la littérature.

But : Décrire les réactions cutanées médicamenteuses, leurs caractéristiques épidémiologiques et de préciser la part des différentes classes médicamenteuses dans leurs survenues.

Méthodes : Etude prospective menée sur une période de 12 mois dans le service de dermatologie de l'hôpital Hédi Chaker de Sfax. Les informations requises concernaient les antécédents médicaux, la liste ainsi que la chronologie des médicaments pris dans les trois semaines et les caractéristiques et l'évolution de la réaction cutanée. Le diagnostic était basé sur un faisceau d'arguments cliniques et anamnestiques. Une étude de l'imputabilité a été réalisée pour chaque médicament selon la méthode française de Bégaud.

Résultats : Cent dix-huit cas ont été collectés avec une prévalence de 1,08 % parmi les patients consultant en dermatologie. Les réactions cutanées médicamenteuses étaient dominées par les exanthèmes maculo-papuleux (42 cas), suivis par les urticaires (23 cas) les photosensibilisations (19 cas) et l'érythème pigmenté fixe (15 cas). Les médicaments responsables étaient dominés par les antibiotiques essentiellement la pénicilline puis les analgésiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Conclusion : Notre série, bien qu'elle soit monocentrique, a révélé une fréquence élevée des toxidermies avec une variabilité clinique. La grande fréquence des toxidermies induites par les antibiotiques, les antalgiques et les anti-inflammatoires, s'explique par leur large utilisation, souvent en automédication.

S U M M A R Y

Background: Few prospective studies are available on the incidence and analysis of the characteristics of adverse cutaneous drug reactions.

Aim: To describe the adverse cutaneous reactions, their epidemiologic characteristics as well as the different causative drugs through a prospective hospital study.

Methods: A 12-month prospective study was managed in our department of dermatology of the teaching hospital Hédi Chaker of Sfax. Requested information included patient characteristics (associated disorders), drug intake (list and chronology of the drug intake during the 3 weeks preceding the adverse reaction) and characteristics of the skin reaction (type, course). The diagnosis was based on a beam of clinical and anamnestic arguments. The drug imputability was evaluated according to the Bégaud's French method.

Results: One hundred eighteen cases were collected. A prevalence of 1.08/100 among patients consulting in dermatology department was estimated. The macular and papular exanthema represented the most frequent clinical aspects (42 cases) followed by acute urticaria (23 cases), photosensitivity (19 cases) and fixed drug eruption (15 cases). Principal imputable drugs were antibiotics, mainly penicillins followed by analgesics and non-steroidal anti-inflammatory.

Conclusion: Although it was monocentric, this study revealed a high frequency of drug-induced dermatitis with different clinical presentation. The high incidence of drug-induced dermatitis induced by antibiotics, analgesics and anti-inflammatory is due to their widespread use, often in self-medication.

M o t s - c l é s

Réaction cutanée médicamenteuse, exanthème maculo-papuleux, antibiotiques, anticonvulsifs.

Key - w o r d s

Adverse drug reactions, maculopapular rash, antibiotics, anticonvulsants.

Les toxidermies représentent les effets indésirables les plus fréquents des médicaments [1]. Leur prévalence atteint approximativement 2 à 3 % des patients hospitalisés [2, 3]. Bien que rares, des formes sévères peuvent exister, mettant en jeu le pronostic vital [4, 5]. Peu d'études prospectives sur l'incidence et l'analyse des caractéristiques des réactions cutanées médicamenteuses sont disponibles dans la littérature [6]. Cependant, la connaissance du risque potentiel des réactions cutanées médicamenteuses, pourrait aider les cliniciens dans le choix des molécules appropriées [7].

A travers une étude prospective, nous nous proposons d'exposer et d'analyser les profils épidémiologique, clinique et évolutif des toxidermies et de préciser la part des différentes classes médicamenteuses dans leurs survenues.

PATIENTS ET METHODES

Etude prospective menée au Service de Dermatologie de l'Hôpital Hédi Chaker de Sfax colligeant tous les cas de toxidermie sur une durée de un an (juillet 2005 - juin 2006). Le diagnostic de toxidermie a été suspecté devant l'association d'éléments anamnestiques (chronologie des prises médicamenteuses, délai d'apparition des lésions et notion de réintroduction), cliniques, para cliniques et évolutifs. Les explorations paracliniques étaient réalisées en fonction du tableau clinique. Une étude histologique a été réalisée pour certains malades en cas de formes graves ou de doute diagnostique, ou dans un but médico-légal notamment dans le cadre de nécrolyse épidermique toxique. L'étude de l'imputabilité a été réalisée pour chaque médicament selon la méthode française de Bégau basée sur un ensemble de critères sémiologiques, chronologiques et bibliographiques [8-10]. La démarche d'imputabilité a été déterminée à travers la réponse aux questions définies par Haramburu [10]. La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel 8.0.

RESULTATS

Dans notre étude, parmi 10881 nouveaux consultants en dermatologie, 118 (1,08 %) avaient une toxidermie. Parmi eux, 29 avaient nécessité l'hospitalisation. Ils ont représenté 4,11 % des 705 malades hospitalisés au cours de cette année. Ces patients étaient répartis en 65 femmes et 53 hommes. Le sex-ratio F/H était de 1,22. L'âge moyen était de 44 ans (extrêmes : 8 mois à 92 ans). La plus grande fréquence des toxidermies a été notée chez les sujets âgés entre 20 et 50 ans (40,67 %). Les sujets âgés de plus de 60 ans étaient au nombre de 38 (32,20 %). Les enfants (âgés de moins de 16 ans) étaient au nombre de 15 (12,71 % des cas). Le sex-ratio F/H était de 0,87 pour les cas pédiatriques. Un terrain atopique personnel ou familial a été noté dans 9 cas (7,62%). Vingt-neuf patients (24,57 %) avaient rapporté un antécédent de toxidermie. Ces antécédents dominés par l'exanthème maculo-papuleux (EMP) et l'érythème pigmenté fixe (EPF) notés dans 10 cas chacun (34,48 %). Parmi les 118 patients, 31 (26,27 %) avaient une ou plusieurs tares.

Ces tares étaient dominées par l'hypertension artérielle et/ou les troubles cardiaques (28 cas) et le diabète (22 cas). Trente-six patients (30,50%) recevaient une polymédication. La notion d'automédication était notée chez 31 patients (26,27 %). Les toxidermies, toutes formes confondues, ont été observées durant toute l'année. Un pic de fréquence était observé au mois de février avec 19 cas (16,10%). Les délais entre l'introduction médicamenteuse et l'apparition de l'éruption étaient très variables allant de quelques minutes à 3 mois selon le type de toxidermie. Treize types de toxidermies ont été observés durant la période d'étude (tableau 1). Elles étaient dominées par les EMP (35 %) suivis par les urticaires (19 %).

Tableau 1 : Répartition des toxidermies selon le type.

Type de toxidermie	Nombre	%
Exanthème maculo-papuleux	42	35,59 %
Urticaire	23	19,49 %
Photosensibilité	19	16,10 %
Erythème pigmenté fixe	15	12,71 %
Pruirit	5	4,23 %
Nécrolyses épidermiques :	3	2,54 %
Syndrome de Stevens-Johnson	1	0,85 %
Syndrome de Lyell	2	1,69 %
Erythrodermie	3	2,54 %
Eczéma	2	1,69 %
PEAG	2	1,69 %
DRESS	1	0,84 %
Vasculite	1	0,84 %
Eruption lichénoïde	1	0,84 %
Eruption PRG-like	1	0,84 %
TOTAL	118	100 %

L'EMP a été observé dans 42 cas. Le délai moyen était de 8 jours. L'hospitalisation a été indiquée pour 6 patients ayant présenté un ou plusieurs éléments de gravité (fièvre, altération de l'état général, éosinophilie modérée de 700 à 900 éléments/ml et cytolysé hépatique modérée). L'étude anatomopathologique, réalisée dans 6 cas, a montré un aspect non spécifique avec infiltrat inflammatoire dermique lymphohistiocytaire et éosinophilique. Les médicaments responsables étaient représentés essentiellement par les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antalgiques. L'évolution était bénigne dans tous les cas. Une urticaire médicamenteuse était observée dans 23 cas. L'hospitalisation était indiquée dans 4 cas jugés graves par la présence de composante profonde. Les médicaments responsables étaient les pénicillines et les AINS. Une urticaire induite par les anesthésiques a été également observée. La photosensibilisation médicamenteuse a été observée chez 19 patients (16,10 %) d'âge moyen de 56 ans. Le sex-ratio F/H était de 3,75. Le délai moyen d'apparition était de 6 jours après l'introduction médicamenteuse. Ces réactions ont été observées

tout au long de l'année avec un pic de fréquence au mois d'octobre. Il s'agissait de réaction phototoxique dans 12 cas et de réaction photoallergique dans 7 cas. L'évolution était favorable dans tous les cas avec un délai moyen de 10 jours. Les médicaments incriminés étaient dominés par les molécules à visée cardio-vasculaire (10 cas) en particulier les diurétiques thiazidiques (6 cas) et l'amiodarone (3 cas). D'autres médicaments (AINS, fluoroquinolones, cyclines, fenofibrates hypolipémiants et neuroleptiques) ont été incriminés. Un érythème pigmenté fixe a été noté chez 15 patients (12,71 %). Le sex-ratio F/H était égal à 0,15. Le délai moyen d'apparition était de 40 heures. Une automédication était notée dans 8 cas (25,80 % de toutes les automédications notifiées). L'atteinte cutanée était notée dans 12 cas avec 2 formes

bulleuses et 3 formes profuses. L'atteinte muqueuse était notée dans 10 cas, elle était isolée dans 3 cas. L'atteinte génitale masculine prédominait (7 cas). Une atteinte bipolaire était notée dans 2 cas. Les médicaments incriminés étaient dominés par les cyclines et le paracétamol (3 cas chacun). Les AINS, les bêta-lactamines, le cotrimoxazole ainsi que les antiépileptiques ont été également incriminés. L'hospitalisation était indiquée dans les cas d'EPF généralisé. Après la guérison, persistait une pigmentation cicatricielle pour les lésions cutanées. Le prurit isolé était noté chez 5 patients (4 femmes et 1 homme) de 52 ans d'âge moyen. Le délai moyen d'apparition était de 9 jours. L'arrêt du médicament responsable associé ou non à des antihistaminiques a permis la régression du prurit dans un délai variable de 2 à 7 jours. Les médicaments incriminés étaient l'allopurinol, la griséofulvine, un analgésique (morphinique mineur), la chlorpromazine et la carbamazépine. Les formes graves, définies par les réactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été notées dans 10 cas (8,47 % des cas). Nous avons recensé 3 cas de nécrolyses épidermiques toxiques dont un syndrome de Stevens-Johnson et 2 cas de syndromes de Lyell. Le syndrome de Stevens-Johnson était survenu 48 heures suite à une prise de cotrimoxazole chez un patient de 92 ans, déjà sensibilisé à la molécule. Le syndrome de Lyell survenait chez un homme de 42 ans et une femme de 67 ans dans des délais respectifs de 17 et de 20 jours après le début d'un traitement par phénytoïne et allopurinol. Dans les 3 cas de nécrolyses épidermiques toxiques, la muqueuse oculaire était saine. La biologie avait montré dans les 3 cas un syndrome inflammatoire et une lymphopénie sans éosinophilie. Une insuffisance rénale avait été également notée dans les 2 cas de syndrome de Lyell (urée à 20 et à 33 mmol/ml). L'enquête infectieuse était négative. L'étude histologique avait montré une nécrolyse totale de l'épiderme.

L'immunofluorescence directe était négative. L'évolution du syndrome de Lyell était fatale dans les deux cas suite à une septicémie à *Staphylocoque aureus* dans le premier et à une hyperkaliémie dans le deuxième. Le Syndrome de Stevens Johnson avait évolué favorablement dans 15 jours. Trois cas d'érythrodermies médicamenteuses ont été colligés chez 2 hommes âgés de 65 et 76 ans et une femme de 64 ans. Les médicaments incriminés étaient la carbamazépine dans 2 cas et

la gabapentine dans 1 cas. Les délais respectifs étaient de 5 et de 8 semaines pour la carbamazépine et de 3 semaines pour la gabapentine. Un œdème du visage, des adénopathies cervicales et un syndrome inflammatoire biologique sans éosinophilie ni atteintes rénales et hépatique étaient notés chez la femme. L'histologie avait montré un infiltrat du derme, riche en éosinophiles avec nécrose kératinocytaire. L'évolution était favorable dans 2 cas. Le 3ème patient était décédé après 10 jours dans un tableau d'œdème aigu des poumons compliquant une insuffisance rénale aiguë. Il n'y avait pas assez de critères pour retenir le diagnostic du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Deux cas de pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) à l'amoxicilline et à l'oxacilline survenant dans des délais respectifs de 7 et de 3 jours chez une fillette de 18 mois et une femme de

42 ans ont été notés. La femme avait un antécédent de maladie de Still et de PEAG à la streptomycine confirmée par épreuve de réintroduction orale. Une éosinophilie à 800 éléments/ml était notée chez le nourrisson. L'histologie avait montré une pustule sous cornée uniloculaire à polynucléaires neutrophiles. L'évolution était favorable en quelques jours. Un cas de syndrome d'hyper sensibilité médicamenteuse ou DRESS a été observé chez une femme de 32 ans qui prenait un traitement par sulfasalazine, prédnisone et paracétamol depuis sept semaines pour rhumatisme inflammatoire et un traitement par ampicilline depuis sept jours pour angine. L'arrêt de tous les médicaments avait permis une amélioration progressive. Une réintroduction accidentelle du paracétamol après 3 mois lors d'une automédication était à l'origine de la réapparition d'un exanthème maculo-papuleux faisant évoquer un diagnostic de DRESS secondaire au paracétamol. Un cas de vasculite médicamenteuse était observé chez un homme de

64 ans avec purpura isolé des jambes survenant 9 jours après un traitement par amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®). L'histologie avait montré une vasculite leucocytoclasique. L'IFD était négative. Le bilan de purpura était négatif. L'évolution était favorable avec régression complète du purpura, 10 jours après l'arrêt du médicament incriminé.

D'autres types de toxidermies ont été notés : deux cas d'éruptions eczématiformes à la spiramycine et au coltramyl®, une éruption lichénoïde, 2 mois suite à l'introduction d'un traitement par metformine pour un diabète avec à l'histologie un aspect de lichen et présence d'éosinophiles dans le derme. L'arrêt du médicament associé à un traitement dermocorticoïde et antihistaminique avait permis l'amélioration au bout de 1 mois et demi. Une guérison complète sans rechute était notée avec un recul d'un an. Nous avons observé une éruption type PRG-like médicamenteuse 15 jours après l'introduction d'un traitement par mésalazine pour une poussée de recto-colite hémorragique. L'histologie avait montré un infiltrat inflammatoire du derme avec quelques nécroses kératinocytaires au niveau de l'épiderme. Une régression complète de l'éruption était notée 15 jours après l'arrêt du traitement.

Plusieurs classes médicamenteuses ont été responsables de toxidermies au cours de notre étude (Tableau 2). Les

antibiotiques et anti-infectieux étaient les médicaments les plus incriminés (56 cas soit 47,45 % du total des toxidermies dont 23 exanthèmes), suivis par les anti-inflammatoires et les antalgiques (24 cas soit 20,33 %) qui étaient essentiellement responsables des urticaires (7 cas), EMP (6 cas) et EPF (6 cas). Les médicaments du système nerveux central occupaient le 3ème rang (13 cas soit 11,01 %) et étaient responsables de 5 cas de toxidermies graves. En quatrième place, il y avait les médicaments à visée cardiovasculaire (12 cas soit 10,16 %) qui étaient responsable d'une grande partie des photosensibilisations. L'allopurinol a été responsable de 7 cas de toxidermies dont 2 étaient graves : un EMP sévère ayant nécessité l'hospitalisation et un Syndrome de Lyell qui était responsable d'un décès.

DISCUSSION

Peu d'études prospectives sur les toxidermies ont été rapportées [3]. En effet, la plupart des études notamment tunisiennes sont rétrospectives [11]. Dans notre étude, les toxidermies représentaient 1,08 % des motifs de consultation et 4,1 % des hospitalisations en dermatologie. Bien que les accidents

survenus lors des transfusions aient été exclus, cette fréquence était relativement élevée par rapport aux données de la littérature [4, 11-13]. Ceci pourrait s'expliquer par un biais de recrutement : en effet nos patients étaient recrutés en secteur de dermatologie où l'on voit le maximum de cas de toxidermies contrairement à d'autres études qui évaluaient la fréquence des toxidermies en milieu hospitalier dans tous les secteurs.

Dans notre série, toutes les tranches d'âge ont été touchées. Conformément à de nombreuses études [12, 13], nous avons noté une grande prépondérance des toxidermies chez les adultes jeunes entre 20 et 50 ans (40,67 %). Ceci pourrait être lié à une tendance à l'automédication dans cette tranche d'âge et en particulier à la prise itérative de produits connus allergisants (antibiotiques, antalgiques et anti-inflammatoires). En effet, pour cette tranche d'âge, l'automédication a été notée dans 37,5 % des cas. Les sujets âgés de plus de 60 ans ont représenté 32,20 % du total des patients. Ce chiffre reste inférieur à celui retrouvé dans d'autres séries occidentales [3] et il est corrélé à l'importance du vieillissement des populations [12, 14]. L'augmentation du risque de réactions médicamenteuse chez les sujets âgés peut être en partie expliquée par la vulnérabilité croissante vis-à-vis de la toxicité des médicaments, la fréquence

Tableau 2 : Principaux médicaments incriminés dans la survenue de toxidermies

	Médicaments	Nombre de cas
Anti-infectieux	Bêta-lactamines	28
	Pénams	
	(amoxicilline, pénicilline G, ampicilline, pénicilline V, oxacilline)	27
	Céphalosporines (allergie croisée aux pénams)	1
	Sulfamides (cotrimoxazole®)	10
	Macrolides (spiramycine®)	5
	Fluoroquinolone (Oflocet®, ceflox®)	5
	Cyclines (Doxycycline®)	4
	Antifongiques (Griséofulvine®)	1
	L'antimoine de meglumine (Glucantime®)	3
Antalgiques et anti-inflammatoires	AINS	15
	Paracétamol	8
	Tramadis	1
Médicaments à visée cardiovasculaire	Diurétiques	6
	(Lasilix®, Adalix®, Amurélique®, Isobar®)	
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	2
	(Captopril®)	
Médicaments du système nerveux central	Amiodarone (Cordarone®)	3
	Méthyl dopa (Aldomet®)	1
	Carbamazépine (Taver®, Tegretol®)	8
	Chlorpromazine (Largactil®)	2
	Gabapentine (Neurontin®)	1
	Phénytoïne (Dihydan®)	1
	Antidépresseur sérotoninergique (Zoloft®)	1
Allopurinol		7
Autres	Myorelaxant (Coltramyl®)	1
	Hypolipémiants (Antilip®, Lipanthyl®)	2
	Mésalazine®	1
	Biguanides (metformine®)	1
	Anesthésique (Propofol®)	1

des comorbidités chez les sujets âgés et l'augmentation constante de la consommation médicamenteuse [1, 14-16]. Les cas pédiatriques avaient représenté une minorité de nos patients. Il pourrait s'agir d'un biais de recrutement, vu que la majorité des enfants consultent au service de pédiatrie même pour des lésions dermatologiques. Toutefois, le risque de développer des toxidermies paraît moindre chez l'enfant, du fait que l'organisme jeune a rencontré peu d'allergènes médicamenteux, et que le système immunitaire est encore immature [17, 18].

Une prédominance féminine a été notée avec un sex-ratio F/H de 1,22. Le rôle du sexe dans l'apparition de réactions cutanées médicamenteuses n'est pas entièrement clarifié. La différence de la pharmacocinétique, les facteurs hormonaux, et la tendance des femmes à consommer plus de médicaments, en particulier par automédication, et à consulter plus fréquemment que les hommes sont des facteurs bien identifiés. De plus, les facteurs morphologiques et la clairance hépatique réduite chez les femmes joueraient également un rôle dans cette différence entre les 2 sexes [3, 19-21]. La prédominance masculine dans le groupe pédiatrique retrouvé dans notre série a été rapportée dans d'autres séries de la littérature [20, 17]. Vingt-six pourcent de nos patients ont rapporté un antécédent personnel ou familial de toxidermie. Ces résultats suggèrent une prédisposition génétique à développer une toxidermie. Ils soulignent aussi le risque augmenté chez les sujets ayant des antécédents de toxidermie à un médicament de développer une toxidermie à un autre médicament. L'atopie a été notée dans 7,6 % des cas, prévalence supérieure à celle de la population générale en Tunisie [21]. Les atopiques ne semblent pas être plus disposés mais leurs réactions pourraient être plus sévères [22]. Vingt-six pourcent de nos patients avaient une tare associée (hypertension artérielle et/ou troubles cardiaques, diabète...). Le rôle des antécédents pathologiques dans la survenue des toxidermies s'explique aisément par les modifications de la pharmacocinétique des médicaments lors de certains états pathologiques comme l'insuffisance rénale ou hépatique mais aussi par la fréquence des poly-médications [16]. La période hivernale était caractérisée par une grande fréquence des toxidermies. Cette fréquence élevée serait due à une plus grande fréquence des infections et donc de la consommation de médicaments en particulier les antibiotiques. De plus, ces infections peuvent constituer des cofacteurs aux médicaments dans la survenue de toxidermies [23, 24].

Notre étude était caractérisée par un grand polymorphisme clinique. En effet, 13 types de toxidermies ont été identifiés. Les toxidermies étaient dominées par les EMP suivis par les urticaires. Les médicaments responsables sont représentés essentiellement dans notre série par les antibiotiques, les anti-inflammatoires et les antalgiques. Les réactions de photosensibilités ont été observées tout au long de l'année dans notre série avec un pic de fréquence au mois d'octobre. Elles ont occupé le 3ème rang après les exanthèmes et les urticaires. Cette grande fréquence doit inciter à avoir plus de réserves à utiliser certains médicaments ayant un effet photo-sensibilisant dans les pays fortement ensoleillés comme la Tunisie. Conformément à la littérature [1, 26-30], les réactions

phototoxiques sont plus fréquentes que les réactions photoallergiques et les médicaments en cause sont dominés chez le sujet âgé par ceux à visée cardio-vasculaire (diurétiques thiazidiques et amiodarone). Les quinolones et les cyclines étaient incriminées dans la population plus jeune.

L'érythème pigmenté fixe avait représenté 12,7 % des toxidermies. Cette fréquence est variable selon les séries et notamment en fonction de la nature des molécules prescrites et de leur diversité par rapport à notre étude [12, 31]. Les médicaments responsables sont dominés par les sulfonamides et particulièrement le cotrimoxazole, les cyclines mais aussi les AINS [1, 12, 31-33].

Les formes graves étaient relativement fréquentes dans notre série avec 8,47 % de toutes les toxidermies. La plupart des études épidémiologiques qui ont analysé les réactions cutanées médicamenteuses sévères ont révélé une grande variation dans le taux de prévalence qui varie de 0,36% à 12,2% [4, 6, 12, 13, 38, 39]. Les nécrolyses épidermiques ont représenté 2,5 % des réactions cutanées médicamenteuses. Leur évolution était fatale à cause d'un retard diagnostique et donc de prise en charge. Les médicaments imputés étaient le cotrimoxazole, l'hydantoïne et l'allopurinol, ces molécules sont parmi les plus à risque de ces toxidermies [39- 42]. Dans les 3 cas d'érythrodermie, le médicament responsable était un antiépileptique, il était prescrit dans un but antalgique pour le traitement de zona dans 2 cas. En effet, les antiépileptiques et particulièrement la carbamazépine occupent une place étiologique importante dans les érythrodermies médicamenteuses (75 à 100 % des cas) [43]. D'autres études avaient aussi montré que cette molécule est responsable de la majorité des toxidermies graves [42, 44]. Ceci met de nouveau en question l'usage de cette molécule dans un but préventif ou antalgique. La PEAG est rare avant l'âge de 6 ans. Elle a été observée dans notre série chez un nourrisson de 18 mois suite à la prise d'amoxicilline. Un cas de DRESS syndrome, remplissant les critères diagnostiques de Boquet et al. [45], a été observé dans un cas. Nous avons retenu le paracétamol comme médicament responsable après réintroduction accidentelle de la molécule. En fait dans notre cas il s'agit soit d'un DRESS induit par le paracétamol, soit d'une néo-sensibilisation au paracétamol lors d'un épisode d'hypersensibilité à un autre médicament, des cas similaires ont été décrits [46]. Nous avons retrouvé également une hyperthyroïdie transitoire, alors que dans la littérature, on parle plutôt d'hypothyroïdie transitoire [47, 48]. Nous pourrions expliquer cette thyroïdite médicamenteuse par analogie avec les thyroïdites auto-immunes, où l'on voit une phase précoce éphémère d'hyperthyroïdie suivie d'une hypothyroïdie. Une éruption PRG-like d'origine médicamenteuse a été observée dans un cas. Cette entité est bien décrite dans la littérature Il s'agirait probablement d'un effet pharmacologique dose dépendant [49, 50]. Dans notre cas, la réaction était apparue après augmentation de la dose de sulfasalazine. Le diagnostic a été retenu sur un faisceau d'arguments, en particulier l'amélioration rapide après arrêt du médicament incriminé.

CONCLUSION

Notre série, bien qu'elle soit monocentrique, a révélé une fréquence élevée des toxidermies avec une variabilité clinique. La grande fréquence des toxidermies induites par les

antibiotiques, les antalgiques et les anti-inflammatoires, s'explique par leur large utilisation, souvent en automédication. Nous mettons l'accent à travers notre étude sur la gravité des toxidermies aux antiépileptiques souvent prescrits dans un but antalgique et à l'allopurinol à usage courant et souvent abusif.

Références

- Roujeau J.C, Bonnetblanc J.M, Schmutz J.L, Crickx B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention des toxidermies. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129 : S163-9.
- Gerson D, Sriganeshan V, Alexis J.B. Cutaneous drug eruptions: A 5-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 995-9.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137: 765-70.
- Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res* 2006 ; 37:899-902.
- Bousquet P.J, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. *Revue Fr Allergol Immunol Clin* 2005 ; 45 :626-32.
- Fiszenson-Albala F, Auzeur V, Mahe E et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003 ; 149 : 1018-22.
- Van der Linden PD, Van der Lei J, Vlug AE, Stricker BH. Skin Reactions to Antibacterial Agents in General Practice. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 703-8.
- Bachot N, Roujeau J.C. Imputabilité médicamenteuse en pratique dermatologique quotidienne. *Ann Dermatol Venereol* 2000 ; 127: 542-5.
- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8.
- Haramburu F, Miremont-Salamé G, Macquin K. Effets indésirables des médicaments : définitions et imputabilité. *Rev Rhum* 2002 ; 69 : 346-8
- Souissi A, Fenniche S, Benmously R, Ben Jannet S, Marrak H, Mokhtar I. Etude des réactions cutanées aux médicaments dans un centre hospitalo-universitaire à Tunis. *Tunis Med* 2007; 85:1011-5.
- Sharma V.K, Sethuraman G, Kumar B. Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents-A six year series from Scandigarh, India. *J Postgrad Med* 2001; 47: 95-9.
- Choon SE, Lai NM. An epidemiological and clinical analysis of cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012 ;78 :734-9.
- Allain H, Pibouin M, Bénétou C, Laudren A, Milon D, Chevrant-Breton J. Poursuite sur 18 mois d'une enquête de pharmacovigilance en dermatologie. Bilan méthodique à 30 mois. *Thérapie* 1987 ;42: 311-5.
- Capuano A, Motola G, Russo F et al. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study. *Pharmacol Res* 2004 ;50:631-6.
- Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 505- 11.
- Bonnetblanc J.M. Réactions cutanées aux médicaments chez l'enfant. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 339-45.
- Bonnetblanc JM, Vaillant L, Wolkenstein P. Facteurs prédisposants des réactions cutanées aux médicaments. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122:484-6.
- Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16 : 343-6.
- Naldi L, Conforti A, Venegoni M et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 839-46.
- Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 349-51.
- Kharfi M, Masmoudi A, Bodemer C et al. Dermatite atopique : comparaison des prévalences en France et en Tunisie. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:478-9.
- Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti- inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 101-6.
- Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin- induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol* 2002; 147:1166-70.
- Saito-Katsuragi M, Asada H, Yokoi S, Niizeki H, Miyagawa S. Ampicillin-induced cutaneous eruption associated with Epstein-Barr virus reactivation. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (Suppl 1), S127-8.
- Beani JC. Les photodermatoses médicamenteuses: comment les diagnostiquer et les explorer? *Rev Med Interne* 1995; 16 (Suppl 3): 337s-341s.
- Allen J.E. Drug-induced photosensitivity. *Clin Pharm* 1993; 12: 580-7.
- Gould J.W, Mercurio M.G, Elmetts C.A. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 : 551-73.
- Murphy GM. Diseases associated with photosensitivity. *J Photochem Photobiol B* 2001; 64: 93-8.
- Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 357-79.
- Ozkaya-Bayazit E. Specific site involvement in fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:1003-7.
- Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 833-8.
- Bonnetblanc JM. Toxidermie. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 924-5.
- Nussinovitch M, Prais D, Ben-Amitai D, Amir J, Volovitz B. Fixed drug eruption in the genital area in 15 boys. *Pediatr Dermatol* 2002 ;19 :216-9.
- Vaillant L, Berbis P, Chevrant-Breton J, Bonnetblanc JM. Prurit. *Ann Dermatol Venereol* 2002 ;129(Suppl10): S213-8.
- Lorette G, Vaillant L. Pruritus. Current concepts in pathogenesis and treatment. *Drugs* 1990 ; 39 : 218-23.
- Aquilina C, Sayag J. Eczémas par réactogènes internes. *Ann Dermatol Venereol* 1989 ; 116 : 753-65.
- Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005; 23 : 171-81.

39. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
40. Kaufman DW, Kelly JP. Acetyl salicylic acid and other salicylates in relation to Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51 : 174-6.
41. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-7.
42. Sharma V.K, Sethuraman G, Minz A. Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SJS-TEN overlap: A retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2008; 74: 238-40.
43. Romaguera C, Grimalt F, Vilaplana J, Azon A. Erythroderma from carbamazepine. *Contact Dermatitis* 1989; 20:304-5.
44. Kamaliah MD, Zaimal D, Mokhtar N, Nazmi N. Erythema multiforme, Steven Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in North East Malaysia. *Int J Dermatol* 1998; 37: 520-3.
45. Bocquet H, Bagot M, Roujeau J.C. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 250-7.
46. Gaig P, García-Ortega P, Baltasar M, Bartra J. Drug Neosensitization During Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 321-6.
47. Begon E., Roujeau J.C. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 293-7.
48. Gupta A, Eggo MC, Uetrecht JP et al. Drug-induced hypothyroidism: the thyroid as a target organ in hypersensitivity reactions to anticonvulsants and sulfonamides. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 56-67.
49. Hanjani NM, Rencic A, Whitmore SE. Pityriasis rosea-like eruption due to bismuth. *Cutis* 2006; 77: 166-8.
50. Atzori L, Pinna AL, Ferrel C, Aste N. Pityriasis rosea-like adverse reaction: review of the literature and experience of an Italian drug-surveillance center. *Dermatol Online J* 2006 ; 12: 1.