

FORMES CLINIQUES DES TOXIDERMIES

Pr. E. Delaporte
Lille, 15/10/2014

« De l'acné au psoriasis pustuleux généralisé, il n'est pas d'affection dermatologique qui ne puisse être déclenchée, aggravée ou simulée par une réaction médicamenteuse » JC Roujeau

- La peau (et les muqueuses) est l'organe cible N°1 des médicaments (1 à 3% des « consommateurs »)
- Les toxidermies les plus fréquentes sont :
 - Les éruptions maculo-papuleuses (40 à 60%)
 - Les urticaires et angioedèmes (20 à 30%)
 - L'érythème pigmenté fixe (grande disparité selon les pays)
- Il s'agit d'un diagnostic de présomption (démarche d'imputabilité)
- L'aspect histologique est rarement spécifique
- Sont bénignes dans plus de 90% des cas

La part des cause médicamenteuses dans chacune des formes cliniques de toxidermie est très variable

- Eruptions maculo-papuleuses (toxidermies érythémateuses): 50 à 80% (chez l'adulte)
- Urticaires aiguës : 10%
- EPF : 100%
- Erythèmes polymorphes : < 10%
- Nécrolyses épidermiques toxiques : > 80%

FACTEURS DE RISQUE

- Polymorphisme génétique du métabolisme du médicaments
- « Polymédicamentation » (« Effet cocktail »)
- Infections virales aiguës ou chroniques concomitantes (EBV, CMV, VIH++)
- Maladies auto-immunes
- Cancers et chimiothérapie (Immunodépression)

FORMES CLINIQUES

1. Exanthèmes maculo-papuleux
2. Urticaire et angio-oedème
3. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
4. Réaction de photosensibilité
5. Purpura vasculaire (vascularites)
6. Erythème pigmenté fixé (EPF)
7. Nécrolyses épidermiques toxiques (NET = Lyell et SJ)

Clin Exp Dermatol. 2014 Aug;39(6):723-5. doi: 10.1111/ced.12384. Epub 2014 Jul 1.

Severe acute generalized exanthematous pustulosis with blistering mimicking toxic epidermal necrolysis, associated with a primary mumps infection.

Azib S¹, Florin V, Fourrier F, Delaporte E, Staumont-Sallé D.

FORMES CLINIQUES

- ~~8. DRESS (Drug Rash with Eosinophil and Systemic Symptoms)~~
9. Déclenchement ou exacerbation d'une dermatose commune (psoriasis, eczéma...)
10. Maladies auto-immunes induites (lupus, DlgAL...)
11. Toxidermies mimant une dermatose commune (éruptions eczématiformes ou lichenoïdes, aphtes, hypertrophies gingivales, pigmentations...)

EXANTHÈMES MACULO-PAPULEUX

- Délai = 4 à 14 j (« Erythème du 9^{ième} jour »)
- Polymorphisme lésionnel
- Rash morbilliformes ou scarlatiniformes
- Maculo-papules érythémateuses ± purpuriques (cuivrées ++)
- Début : tronc, racines des membres

- Hyperthermie et prurit d'intensité variable
- Eosinophilie (élément d'orientation)
- Histologie non contributive
- Evolution le plus souvent favorable < 8 j après arrêt du médicament
- ATB, anticomitiaux, allopurinol, sels d'or, AINS

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

LES EXANTHÈMES VIRAUX +++ et TOXINIQUES (staphylocoques)

Maladie de Kawasaki

Diagnostic difficile, les médicaments étant parfois pris dès les premiers symptômes de la virose (biais protopathique)

- Contexte : Enfant, contagé
- Exanthème, éruption plus monomorphe
- Lymphopénie, syndrome mononucléosique, sérologies (EBV, parvo B19, VIH),
ex. viro.selles chez l'enfant (entérovirus)

SIGNES DE GRAVITÉ D'UN RASH MACULO-PAPULEUX

- AEG, **érosions muqueuses**, zones de décollement avec **signe de Nikolsky** → **NET**
- AEG et pustules du tronc et des grands plis → **PEAG**
- AEG , érythrodermie, oedème visage, ADP, HSMG
→ **DRESS**

URTICAIRE et ANGIOEDÈME

- Délai : qqs min ou heures
- Angio-oedème isolé ou associé à urticaire
- Signes généraux : fièvre, arthralgies, troubles digestifs
- Choc anaphylactique
- Mécanisme immunologique (IgE-dép) ou pharmacologique (histamino-libération ou ↑ bradykinine)
- IEC : 3 à 5 ‰, délais très variables, CI chez sujets aux antécédents d'angioedème...

PEAG

- Délai : < 48 h (qqh heures à 4 j)
- Survenue brutale : fièvre élevée et exanthème oedémateux très rapidement recouvert de très nombreuses pustules non folliculaires (tronc et grands plis ++) ± cocardes atypiques, purpura... (polymorphisme lésionnel +++)
- Hyperleucocytose à PNN

- Résolution en 8 - 10 j avec desquamation
- Peut être d'origine virale
- $\Delta^{ic} \neq$: psoriasis pustuleux généralisé
- ATB (péni-macrolides), inhibiteurs calciques, carbamazépine, cyclines, paracétamol...
Topiques : mercure, AINS

RÉACTIONS DE PHOTOSENSIBILITÉ

1. Phototoxiques

- fréquentes - concernent tous les individus
- qqs heures après l'exposition
- limites nettes = zones photoexposées ("gros coup de soleil")
- cyclines, quinolones, phénothiazines...



2. Photoallergiques

- sujets préalablement sensibilisés (réaction retardée)
- exposition parfois minimales
- débordent des zones exposées
- médicaments topiques ou systémiques : sulfamides, AINS, thiazidiques...

PURPURA VASCULAIRE

- Secondaire à une atteinte de la paroi des vaisseaux
 - vascularite nécrosante (nécrose fibrinoïde et infiltrat riche en PN pycnotiques et dépôts d'Ig et de c3 à l'IFD)
- Physiopathologie : CIC + complément
- Clinique : purpura infiltré (palpable) ± nécrotique et bulleux - arthralgies
- Toujours chercher une atteinte systémique
 - Rein ++, coeur, SNP, foie...
- Délai : 7 à 21 j (< 3 j si ré-administration)

ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE

- | Rare en France - quasi exclusivement médicamenteux
- | Macule(s) inflammatoire(s) ± bulleuse(s)
→ tache pigmentée résiduelle
- | Délai < 48 H - récurrences au même endroit
- | Mains, pieds, région ano-génitale, muqueuses
- | Attention, possibles formes profuses à type de NET si réintroduction de la molécule responsable
- | Sulfamides, pyrazolés, cyclines, barbituriques...

SYNDROMES de STEVENS-JOHNSON et de LYELL (NET)

- | Maculo-papules, bulles, cocardes atypiques
- | Lésions disséminées
- | Atteinte muqueuse ++
- | SSJ \longrightarrow Lyell (1 / \bar{M} hab / an)
 < 10% \geq 30 % (décollement épidermique)
- | Pratiquement toujours médicamenteux
 (AINS - oxicams - allopurinol, anticomitiaux,
 sulfamides, chlormézanone...)
- | Délai d'apparition : 7 à 21 jours

ÉRYTHÈME POLYMORPHE

- | Lésions en cocardes typiques
± bulleuses, localisées, à
prédominance acrale
- | EP mineur = cutané pur
EP majeur = association
lésions muqueuses
- | Causes infectieuses ++ (HSV,
mycoplasmes...)
- | Exceptionnellement
médicamenteux