

Les toxidermies ou les réactions cutanées induites par les médicaments

Les effets indésirables causés par les médicaments constituent une entrave à l'utilisation de la thérapie médicamenteuse. Les réactions cutanées induites par les médicaments représentent une grande proportion de ces effets secondaires. Dans cet article, nous détaillerons une approche thérapeutique diagnostique face à ces réactions cutanées de même que leurs présentations cliniques et les médicaments en cause.

Les réactions indésirables sont des complications fréquentes des thérapies médicamenteuses. Elles sont ainsi responsables de 3 % à 8 % des admissions en milieu hospitalier¹⁻⁴. Une étude publiée en 1998 estime que 5 % à 9 % des coûts hospitaliers sont liés à des effets indésirables médicamenteux⁴. Les réactions cutanées représentent une proportion importante des ces effets indésirables. Près de la moitié des réactions médicamenteuses, environ 45 %, se manifestent sur la peau⁵. Les réactions cutanées induites par les médicaments (RCIM) surviennent chez 2 % à 3 % des patients hospitalisés^{6,7}. Par ailleurs, une éruption cutanée est souvent la cause d'un arrêt de traitement avant la fin prévue de celui-ci⁸.

Facteurs de risque

Certains groupes de patients semblent être plus à risque de développer des RCIM et l'incidence de ces réactions cutanées augmente avec le nombre de médicaments consommés⁹. Certaines interactions médicamenteuses contribuent également à augmenter le risque de RCIM¹⁰. L'âge est un facteur de risque de développer une éruption cutanée à la suite de la prise d'un médicament. En effet, les personnes âgées de même que les garçons de moins de trois ans et les filles de plus de neuf ans sont plus disposés à développer une éruption cutanée^{5,11,12}.

Les infections virales sont aussi des facteurs pouvant faire augmenter le risque d'éruption cutanée causée par les médicaments. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)¹⁵ et par les virus de l'herpès (HHV4 – mononucléose¹⁴, HHV5 – cytomégalo-virus¹³, HHV6 – roséole, HHV7^{16,17}) ont tous été incriminés.

Par ailleurs, certains facteurs intrinsèques influencent aussi le risque de développer une RCIM. Les différentes variations génétiques au niveau du métabolisme des médicaments et de l'association avec le système HLA (Human Leucocytes Antigens), qui est le complexe humain d'histocompatibi-

lité, font partie de ces facteurs intrinsèques. Par exemple, le phénotype lent de N-acétylation peut prédisposer aux réactions aux sulfamidés¹⁸. Enfin, les maladies concomitantes comme les maladies héréditaires du collagène entraîner une perturbation du système immunitaire et ainsi augmenter le risque d'une RCIM¹⁹, de même qu'une altération de la fonction rénale ou hépatique peuvent augmenter le risque d'éruptions cutanées.

Les RCIM sont souvent associées aux antimicrobiens^{6,9,14,20}. Selon le Boston Collaborative Drug Surveillance Program, l'amoxicilline provoque des réactions chez 5,1 % des patients, l'ampicilline chez 4,5 %, le triméthoprim-sulfaméthoxazole chez 3,7 %, les pénicillines semi-synthétiques chez 2,9 %, la pénicilline G chez 1,6 % et les céphalosporines chez 1,5 %⁹. Les fluoroquinolones sont également souvent imputées^{5,14}. Parmi d'autres composés fréquemment impliqués dans les RCIM, on trouve les produits sanguins, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les analgésiques et les sels d'or^{9,21,22}.

Approche

Quand une éruption cutanée survient chez un patient, il peut parfois être très difficile d'établir ce diagnostic puisque les éruptions cutanées peuvent ressembler à bien d'autres maladies. D'ailleurs, si un patient prend plusieurs médicaments, comme c'est souvent le cas, l'identification du médicament imputable devient beaucoup plus complexe. Nous décrirons une démarche systématique et logique pour le diagnostic d'une réaction défavorable que l'on soupçonne liée à la prise d'un médicament²³.

Étape 1 (impression clinique initiale) - Celle-ci est basée principalement sur la morphologie de l'éruption cutanée. Quatre groupes principaux sont décrits et sont basés sur la lésion primaire, à savoir la papule ou la plaque, la plaque ortiée, la vésicule ou la bulle et la pustule. Des signes et symptômes extra-cutanés comme la fièvre, le malaise, l'hypotension, la tachycardie et

Texte rédigé par le **Dr Simon Nigen**, B. Pharm., MD, FRCPC, FAAD. Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, et **Chantal Duquet**, B. Pharm., M.Sc. (CHUQ, CHUL)

Révision : Dre Francine Caron, MD, FRCPC, dermatologue.

Texte original soumis le 6 août 2007.

Texte final remis le 24 août 2007.



d'autres peuvent aider à identifier la réaction. Cette étape est très importante dans l'élaboration du diagnostic final et l'avis du spécialiste (dermatologue) est nécessaire.

Étape 2 (diagnostic différentiel ou autres causes possibles) - L'établissement d'un diagnostic différentiel est essentiel afin d'inclure toutes les autres causes possibles et d'éviter de manquer le bon diagnostic. Par exemple, les diagnostics différentiels pour une éruption exanthémateuse induite par un médicament peuvent être l'exanthème viral, l'infection bactérienne, la collagénose, le cancer, etc.

Étape 3 (analyse de l'exposition au médicament) - Tous les médicaments, indépendamment de leur voie d'administration, doivent être considérés, particulièrement les nouvelles molécules prises pendant les huit dernières semaines avant la réaction cutanée. Dans l'étude Boston Collaborative Drug Study publiée en 1976, la plupart des réactions cutanées se sont produites après une semaine d'exposition au médicament²⁴. On doit également considérer les médicaments pris en intermittence ou au besoin. Une histoire médicamenteuse rigoureuse devrait être faite incluant les médicaments de vente libre, les produits naturels et les suppléments vitaminiques.

On doit soigneusement noter la chronologie des événements, c'est-à-dire le début de la réaction cutanée par rapport à la prise de médicaments. Il est également important de documenter l'amélioration des symptômes après une diminution du dosage ou de l'arrêt du médicament suspect, de même que la recrudescence ou l'exacerbation de l'éruption après la réexposition au même médicament. Le dosage sanguin du médicament peut également, dans certains cas, être utile pour confirmer la présence de la drogue au moment de l'éruption aussi bien que pour identifier un surdosage de médicament. On doit évaluer les interactions médicamenteuses parce qu'elles précipitent parfois des réactions cutanées.

Étape 4 (analyse de la documentation médicale) - Une recherche de la documentation médicale fournit des informations précieuses concernant la fréquence avec laquelle l'éruption cutanée peut être liée à un médicament particulier. Les index de DERM et MEDLINE sont des références utiles. Mais il est important de garder en tête que, indépendamment des données de la documentation médicale, tous les médicaments doivent être suspectés comme une cause possible de n'importe quelle réaction, même si une drogue n'est pas connue comme étant associée à une réaction particulière. La recherche peut aussi s'effec-

tuer pour les agents pharmacologiques de la même classe.

Étape 5 (analyse des résultats de laboratoire et des tests diagnostiques) - Comme n'importe quelle autre maladie, il existe différents examens de laboratoire afin d'évaluer et de confirmer le diagnostic et les différentes causes possibles de l'éruption cutanée. Les tests sanguins généraux s'avèrent utiles dans certains cas (formule sanguine complète, bilan hépatique et test de fonction rénale). D'autres examens sont parfois requis comme les biopsies cutanées, les tests in vitro (LTA, LTT) et in vivo (les épreuves épicutanées, les épreuves trans-épidermiques, les épreuves intra-dermiques et les tests de provocation orale). Tout dépendant du diagnostic suspecté, le médecin aura recours à ces différents examens.

Étape 6 (diagnostic final et imputabilité du médicament) - Cette étape finale est la plus importante car le traitement sera orienté sur ce diagnostic, ainsi que les conseils prodigués au patient et à sa famille. Une intégration de toutes les données rapportées précédemment combinées avec l'impression clinique initiale et son diagnostic différentiel amènent le médecin à déterminer la cause de la réaction. L'approche traditionnelle de probabilité (« fortement probable », « possible », « peu probable » ou « presque exclu ») demeure bonne. Il existe des aides de décision pour les problèmes de réactions indésirables sous forme de questionnaire ou de bilans automatisés^{25,26}.

Les éruptions cutanées maculopapulaires bénignes L'exanthème médicamenteux

Les éruptions exanthémateuses, également connues sous le nom d'éruptions maculopapulaires, sont les réactions cutanées les plus communes et représentent approximativement 95 % de toutes les éruptions cutanées induites par les médicaments^{6,9}. Celles-ci peuvent se manifester cliniquement comme une éruption de type morbilliforme, c'est-à-dire une éruption faite de papules laissant entre eux des espaces de peau saine, une coloration rosée, rouge ou saumonée. Les éruptions s'étendent au niveau du tronc, du cou ou de la tête. Elles s'étendent souvent de manière symétrique et bilatérale aux membres et les lésions tendent à se rejoindre. On peut également observer un prurit et une éosinophilie. Les éruptions exanthémateuses secondaires aux médicaments apparaissent habituellement dans un délai de une à deux semaines suivant la prise d'un médicament et se résolvent graduellement en une à deux semaines suivant l'arrêt

du médicament imputé. Ces lésions peuvent rarement progresser vers une dermatite exfoliative, une érythrodermie ou annoncer le début d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteux. Tout médicament peut provoquer une réaction exanthémateuse, mais les antibiotiques β -lactames sont de loin les plus impliqués. Le traitement en est généralement un de soutien. L'identification et l'élimination du médicament en cause sont habituellement recommandées. On peut employer des corticostéroïdes topiques de puissance faible à modérée avec un émollient, de même qu'un antihistaminique oral pour diminuer les symptômes. Cependant, dans les cas plus graves, les corticostéroïdes systémiques utilisés sur une courte période peuvent être utiles pour améliorer le confort du patient et accélérer la guérison²³.

Les éruptions cutanées maculopapulaires systémiques Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteux (SHM)

Cette maladie qui peut mettre en danger la vie du patient est caractérisée par l'apparition d'un exanthème retardé (une à huit semaines après l'exposition au médicament en cause). Il peut être accompagné de **prurit**, de **fièvre** avec atteinte des organes internes. Cette réaction se produit lors d'une première exposition au médicament et n'est pas liée à la dose²⁷. L'éruption, qui se produit chez approximativement 87 % des patients souffrant du SHM, se présente sous la forme d'une éruption maculopapulaire qui peut aller jusqu'à la dermatite exfoliative grave, au syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou à une nécrolyse épidermique toxique (NET). La réaction cutanée s'accompagne de **malaise général** avec de la fièvre, de **pharyngite** et d'**adénopathies cervicales** dans 70 % des cas. Une **lymphocytose atypique** (6 %) avec une **éosinophilie** (30 %) peuvent se produire. L'atteinte d'un organe interne fait partie d'une triade avec la fièvre et l'éruption cutanée. Elle se manifeste sous forme d'**hépatite** dans 51 % des cas, de **néphrite** dans 11 % des cas, de pneumonite dans 9 % des cas, bien que n'importe quel organe puisse aussi être impliqué. L'atteinte d'un organe interne peut être asymptomatique ou symptomatique. On a estimé que le taux de mortalité d'une telle réaction était de 10 %²⁸. Quelques patients développent une hypothyroïdie dans les deux mois suivant le début des symptômes²⁷. Des troubles génétiques au niveau de l'élimination des métabolites toxiques des anticonvulsifs de type « arène oxyde » ont été impliqués dans la pathophysiologie de ce syndrome²⁷. Une for-

mule sanguine complète, une analyse d'urine et une mesure de la créatinine sérique et des enzymes hépatiques devraient être effectuées pour détecter l'atteinte d'un organe cible. On évalue également la fonction thyroïdienne deux à trois mois plus tard²⁹.

Les médicaments principalement liés à ce syndrome sont énumérés au tableau I. Environ 75 % des patients qui ont souffert d'un syndrome d'hypersensibilité avec un anticonvulsivant de la classe des aromatiques (p. ex., la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, la primidone) développeront une réaction semblable à un autre anticonvulsivant aromatique. Les patients devraient éviter la prise de tous les anticonvulsivants aromatiques dans l'avenir. Par ailleurs, il y a une prédisposition héréditaire à développer une telle réaction. Le SHM a été également associé avec la lamotrigine²⁹. Cependant, la réaction croisée entre la lamotrigine et les anticonvulsivants aromatiques n'a pas été démontrée²⁷. D'autres anticonvulsivants, par exemple, l'acide valproïque, la gabapentine et les benzodiazépines, n'ont pas montré de réaction croisée avec les anticonvulsivants aromatiques et peuvent être utilisés en tant que traitement de rechange.

Le traitement du SHM inclut l'identification prompt de la maladie et le retrait rapide du médicament incriminé. Les corticostéroïdes systémiques sont le traitement de choix (0,5 – 1,0 mg/kg). Une rechute du syndrome peut se produire lorsqu'on sèvre rapidement les corticostéroïdes. Les antipyrétiques oraux et les corticostéroïdes topiques peuvent être utilisés pour soulager les symptômes^{23,27}.

Les éruptions cutanées bénignes de type urticaire

L'urticaire et l'angioedème

L'urticaire aiguë est une éruption de la peau passagère, bénigne et commune. Elle est caractérisée par l'apparition de papules oedémateuses rouges ou de plaques largement dispersées sur le corps accompagnées de prurit. Les lésions simples durent moins de 24 heures, mais de nouvelles lésions peuvent continuer d'apparaître. L'angioedème ou oedème de Quincke est une réaction similaire, mais qui survient dans le tissu sous-cutané et le derme profond. Il se produit généralement sur les lèvres, les yeux et les muqueuses, et peut durer plusieurs jours. Il peut se produire avec ou sans urticaire. Les causes de l'urticaire et de l'angioedème aigus sont multiples et les médicaments sont parfois impliqués. En outre, l'urticaire induite par un médicament est la deuxième forme la plus fréquente d'éruption cutanée, représentant environ 5 % de toutes les RCIM⁹.

Tableau I
Médicaments les plus souvent associés avec les différentes réactions cutanées induites par les médicaments^{23,27,37,39,72}

Réaction cutanée induite par les médicaments	Médicaments en cause		
Exanthème médicamenteux	Allopurinol Amoxicilline Amphotéricine B Ampicilline Antibiotiques sulfamidés Barbituriques	Captopril Carbamazépine Chlorpromazine Diurétiques Thiazidiques Énalapril Hypoglycémisants oraux	Lithium Naproxène Pénicilline Phénytoïne Piroxicam Quinidine Sels d'or
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteux	Anticonvulsivants aromatiques Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone	Anticonvulsivants non aromatiques Lamotrigine Antibiotiques sulfamidés Sulfadiazine Sulfaméthoxazole	Autres Allopurinol Dapsone Minocycline Nitrofurantoïne
Urticaire induite	AINS Aminoglycosides Anticonvulsivants Antifongiques de la classe des azoles	Agents de contraste Céphalosporines IECA Opiacés Hypoglycémisants oraux	Pénicilline et ses dérivés Inhibiteurs de la pompe à protons Salicylates Antibiotiques sulfamidés Tétracyclines
Angioedème induit	Acétaminophène Acide acétylsalicylique Amoxicilline Ampicilline Azithromycine Ceftriaxone	Ciprofloxacine Diclofénac Hydrochlorothiazide IECA (lisinopril, énalapril) Kétoprofène	Losartan Naproxène Oméprazole Pénicilline Agents de contraste Triméthoprim-sulfaméthoxazole
Pseudo-maladie sérique	Amoxicilline Ampicilline Bêtabloquants Bupropion	Céfaclor Cefprozil Céphalexine Doxycycline	Minocycline Pénicilline Sulfamidés
Érythème pigmenté fixe	Acétaminophène Acide acétylsalicylique Allopurinol Hydrate de chloral Dapsone	Dextrométhorphan Érythromycine Métamizole Métronidazole Nystatine Pénicilline	Piroxicam Pseudoéphédrine Sulfadiazine Triméthoprim-sulfaméthoxazole Tétracyclines
Pemphigus induit	Captopril * Lévodopa Pénicillamine *	Pénicilline Phénobarbital Piroxicam	Propranolol Rifampine
Pemphigoïde bulleuse induite	Ampicilline Captopril Chloroquine	Énalapril Furosémide Pénicillamine Pénicilline	PUVA (Psoralènes avec UVA) Sulfasalazine
Dermatose bulleuse à IgA linéaire induite	Amiodarone Atorvastatine Captopril Ceftriaxone Cyclosporine Diclofénac	Furosémide Glyburide Interleukine 2 Lithium Métronidazole Somatostatine Pénicilline	Vigabatrine Phénytoïne Piroxicam Rifampine Triméthoprim-sulfaméthoxazole Vancomycine

* contiennent un groupement sulfure

On a proposé plusieurs mécanismes pour expliquer l'urticaire. Ce peut être le résultat d'une réaction immunologique ou non immunologique. L'hypersensibilité de type I ou les réactions médiées par les IgE expliquent la majorité des cas d'urticaire ou d'angioedème induits par les médicaments. La pénicilline et ses dérivés sont les médicaments qui entraînent le plus souvent des éruptions d'urticaire de type I. Le type III ou les réactions médiées par le complexe immun peuvent aussi entraîner des éruptions urticariennes, qui sont surtout observées lors de la maladie sérique (*serum sickness*). Des mécanismes non immunologiques peuvent également être impliqués dans les éruptions d'urticaire. La codéine, la morphine et d'autres analgésiques narcotiques ainsi que les agents de contraste induisent de l'urticaire par une dégranulation non immunologique des mastocytes indépendamment des IgE³⁰. Par ailleurs, on observe aussi de l'urticaire lors de réactions idiosyncratiques telles que la pseudo-maladie sérique (*serum sickness-like reaction*). Bien que le diagnostic clinique soit souvent peu compliqué, l'urticaire peut être confondue avec l'érythème polymorphe ou la maladie de Kawasaki. Dans l'urticaire simple, on n'observe aucune fièvre. Lorsqu'une hyperthermie accompagne l'urticaire, on doit penser à une réaction de type maladie sérique ou à une véritable maladie du sérum.

Des facteurs physiques (p. ex., la pression artérielle, l'exercice, l'eau, le latex) et idiopathiques peuvent également être impliqués dans le développement de l'urticaire aiguë. Il est également important de documenter tous les autres symptômes tels que les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales, les bouffées vasomotrices, le bronchospasme, l'hypotension ou une syncope; ceux-ci peuvent indiquer un plus grand risque de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde si le patient est de nouveau exposé au médicament incriminé. Les tests cutanés à la pénicilline détectent environ 99 % des patients présentant une hypersensibilité de type I à la pénicilline³¹. Les antihistaminiques constituent le traitement de première ligne pour soulager les symptômes. Pour des réactions plus sérieuses comme l'angioedème grave ou les réactions anaphylactiques, l'adrénaline ou les corticostéroïdes systémiques peuvent être nécessaires.

Les éruptions cutanées systémiques de type urticaire

La pseudo-maladie sérique et la maladie sérique

La maladie sérique est une réaction de type III impliquant le **complexe immun**. Elle est provoquée par le **dépôt du complexe immun**

circulant dans les vaisseaux sanguins et les autres tissus, **par l'activation du complément, et par la réponse inflammatoire subséquente**. Elle se caractérise par une **urticaire** ou une éruption de type **morbilliforme, un purpura palpable et/ou une ulcération**. On observe également une **fièvre, des arthralgies, des adénopathies, une perturbation gastro-intestinale, un malaise général et, souvent, une protéinurie sans glomérulonéphrite**³². Elle est habituellement provoquée par l'administration des protéines étrangères telles que les antitoxines équine, l'antivenin, les globulines antilymphocytaires et la streptokinase.

Par ailleurs, la pseudo-maladie sérique se présente par une éruption cutanée, de la fièvre et des arthralgies **d'intensité modérée, mais n'a pas de complexes immuns circulants, ni de baisse des niveaux sanguins du complément, de vasculite ou de lésions rénales** comme dans la maladie sérique. La pseudo-maladie sérique se produit généralement **une à trois semaines après l'administration du médicament incriminé**. Des adénopathies et une éosinophilie peuvent également être présentes. Le céfclor est le médicament le plus souvent impliqué dans la pseudo-maladie sérique, mais d'autres médicaments peuvent être impliqués (p. ex., le cefprozil). Bien que **la pathogenèse de cette réaction soit inconnue**, un défaut héréditaire dans la transformation des métabolites actifs pourrait être en cause³³. **On recommande le retrait du médicament suspecté** et le traitement symptomatique par des **antihistaminiques oraux et des corticostéroïdes topiques** s'avèrent généralement suffisants. Pour des symptômes tels que des arthralgies graves, des corticostéroïdes systémiques peuvent être nécessaires. **Les réactions croisées** entre le céfclor ou le cefprozil avec d'autres antibiotiques de type β -lactame se présentent **rarement**. Les autres céphalosporines sont généralement bien tolérées³⁴. **Cependant, certains médecins recommandent d'éviter tous les antibiotiques de type β -lactame chez les patients ayant eu une pseudo-maladie sérique avec le céfclor**³⁵.

Les éruptions cutanées bulleuses bénignes

L'érythème pigmenté fixe

Un érythème pigmenté fixe est une maladie dermatologique relativement commune et distincte. Elle se caractérise par des plaques rondes ou ovales, parfois bulleuses, bien démarquées, brunâtres, et se présente avec de l'érythème et de l'œdème. Cette réaction se reproduit typiquement au même endroit anatomique lors d'une exposition répétée au

même médicament et se résout spontanément sans cicatrice en deux à trois semaines. On observe habituellement une hyperpigmentation post-inflammatoire résiduelle. Les hommes sont plus souvent affectés que les femmes³⁶.

La lésion cutanée peut être accompagnée de brûlure ou de démangeaison. Les régions atteintes sont généralement les organes génitaux, la région périnéale, les lèvres, les mains et les pieds; cependant, n'importe quel endroit peut être atteint. Cette éruption est rarement associée à la fièvre, le malaise, la nausée et le vomissement³⁷. L'érythème pigmenté fixe se produit habituellement dans un délai de 30 minutes à 16 heures après l'ingestion du médicament en cause. Les médicaments les plus impliqués sont la tétracycline, l'ibuprofène, les antibiotiques de type sulfamidé et les barbituriques. La présentation clinique caractéristique facilite le diagnostic d'un érythème pigmenté fixe. L'étiologie d'une telle réaction se trouve aisément par une histoire pharmacologique soigneuse pour connaître l'exposition antérieure aux médicaments³⁸. Le traitement consiste à cesser le médicament en cause et en l'application locale de corticostéroïdes topiques²³.

Le pemphigus induit

En 1969, Degos a décrit pour la première fois un pemphigus vulgaris induit par la pénicillamine³⁸. Depuis, d'autres auteurs ont aussi confirmé que le pemphigus peut être induit par des médicaments. De fait, un pemphigus peut être induit par un médicament ou déclenché par un médicament; le dernier se rapporte à une maladie latente réactivée par l'exposition à une drogue³⁹.

Les médicaments impliqués dans un pemphigus contiennent un groupement thiol dans la molécule dans approximativement 80 % des cas, comme la pénicillamine ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)⁴⁰. Les médicaments ne contenant pas de groupement thiol dans leur molécule, comme la pénicilline et ses dérivés, peuvent causer également un pemphigus. Le pemphigus induit par les médicaments non thiols présente une rémission spontanée chez seulement 15 % des patients. Des études plus récentes montrent qu'une composante amide dans la structure moléculaire des médicaments est probablement en cause dans la pathogenèse du pemphigus induit. Ce groupe amide est également présent dans le captopril de même que l'énalapril, la pénicilline et les céphalosporines³⁹.

L'arrêt du médicament en cause et l'utilisation des corticostéroïdes systémiques sont

souvent nécessaires pour le traitement du pemphigoid induit.

La pemphigoïde bulleuse induite

La pemphigoïde bulleuse induite par les médicaments est semblable dans sa présentation clinique à la forme idiopathique, mais les patients touchés sont habituellement plus jeunes, contrairement à la forme idiopathique⁴¹. La maladie peut parfois ressembler à un érythème multiforme avec des lésions ciblées sur les paumes des mains et les plantes des pieds, une érosion des muqueuses et une fièvre élevée⁴². Elle a été décrite avec un certain nombre de médicaments, dont la sulfasalazine, le furosémide, la pénicillamine, le captopril et l'énalapril. Le retrait de l'agent en cause avec l'administration de corticostéroïdes systémiques ou non représentent le traitement de la pemphigoïde bulleuse induite.

La dermatose bulleuse à IgA linéaire induite

La dermatose bulleuse à IgA linéaire induite est une maladie autoimmune liée à l'administration d'un médicament. Elle se présente sous forme de bulles sous-épidermiques. Cette réaction est une réponse immunologique à un médicament impliquant la réaction des IgA à un antigène spécifique. La dermatose bulleuse à IgA linéaire induite est caractérisée par le début relativement rapide des symptômes cliniques, histologiques et immunopathologiques, semblables à la dermatose bulleuse à IgA linéaire idiopathique. Cependant, les lésions des muqueuses et des conjonctives sont moins communes dans la maladie induite que sous la forme idiopathique. La dermatose bulleuse à IgA linéaire induite se produit généralement après l'administration de vancomycine, mais d'autres médicaments peuvent également déclencher l'éruption. La maladie se résout habituellement avec le retrait du médicament en cause et revient avec la réintroduction de ce même médicament²³.

Les éruptions cutanées bulleuses systémiques

Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)

Le SSJ et la NET sont des affections cutanées bulleuses aiguës graves causées par les médicaments ou par des infections, et sont associées à un taux de mortalité et de morbidité élevé. Certains considèrent l'érythème polymorphe comme un spectre de maladies qui regroupent l'érythème polymorphe majeur, le SSJ et la NET. En 1993, un groupe international a proposé une définition et une classification de ces termes⁴³. Ainsi, ce groupe a fait

une distinction entre l'érythème polymorphe majeur, le SSJ et la NET⁴⁴. Le SSJ est défini comme une éruption cutanée caractérisée par des macules érythémateuses, purpuriques étendues ou des maculo-papules en cocardes atypiques avec un détachement épidermique sur moins de 10 % de la surface du corps au stade le plus grave de la maladie. L'érosion muqueuse est souvent présente (90 %). Les symptômes constitutionnels tels que de la fièvre élevée, de l'œdème facial, des douleurs musculaires ou articulaires, sont souvent présents. Une période prodromale avec des nausées, des vomissements, de la diarrhée, un malaise général, des maux de tête, de la toux, un écoulement nasal, un mal de gorge, des douleurs à la poitrine, de la myalgie et de l'arthralgie peuvent se présenter jusqu'à 14 jours avant l'éruption cutanée^{27,45}.

La NET est une variante du SSJ, mais on la distingue par un détachement de l'épiderme sur plus de 30 % de la superficie de corps. Cette distinction est importante parce que le détachement épidermique est un facteur pronostique important. D'autres facteurs peuvent influencer défavorablement l'issue de cette maladie; l'âge du patient au-dessus de 40 ans, le taux d'urée sérique au-

dessus de 10 mmol/L, le taux de bicarbonate sérique sous les 20 mmol/L, l'atteinte des organes internes, une tachycardie au-dessus de 120 battements/min, une néoplasie sous-jacente et une évolution inhabituelle et défavorable et de l'hyperglycémie^{45,46}. Le terme « syndrome de transition SSJ-NET » a été adopté pour les patients présentant un détachement épidermique entre 10 % et 30 % de la superficie corporelle au stade le plus grave de la maladie. L'érythème polymorphe majeur ou bulleux, qui a longtemps été considéré comme faisant partie de l'éventail du SSJ et de la NET, tend à devenir une entité distincte. On le différencie autant par l'aspect clinique (peu ou pas de fièvre et des lésions en cocardes typiques localisées) que par les données démographiques (les hommes sont plus touchés), le pronostic (peu ou pas de mortalité associée) et par le facteur étiologique (virus de l'herpès simplex)⁴³.

On observe un taux de mortalité de 5 % dans le cas du SSJ, tandis qu'il est de 30 % dans le cas d'une NET. Les incidences de la NET et du SSJ ont été estimées respectivement à 0,4 à 1,2 et 1,2 à 6 par million d'habitants par an⁴⁷. Ces deux réactions médicamenteuses entraînent également

Tableau I (suite)

Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)	Allopurinol Amoxicilline Ampicilline Carbamazépine Corticostéroïdes	Felbamate Lamotrigine Phénobarbital Phénylbutazone Phénytoïne Piroxicame	Sulfadiazine Triméthoprim-sulfaméthoxazole Sulfasalazine Acide valproïque
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	Allopurinol Macrolides Métrogonazole Carbamazépine Nifédipine Pénicilline et ses dérivés Céphalosporines Pipérazine	Chloramphénicol PUVA Clobazame Pyriméthamine Énalapril Quinidine Furosémide Quinolones	Griséofulvine Imipenem Triméthoprim-sulfaméthoxazole Isoniazide Tétracyclines Itraconazole Vancomycine
Éruption lichénoïde médicamenteuse	IECA Allopurinol Anticonvulsivants Antipaludéens Bêtabloquants	Furosémide Sels d'or Hypolipidémiant Lithium Méthyldopa	AINS Hypoglycémiant oraux Inhibiteurs de la pompe à protons Diurétiques thiazidiques
Dermatose photosensible médicamenteuse	Amiodarone Déméclocycline Doxycycline Furosémide Hydrochlorothiazide	Kétoprofène Minocycline Piroxicame Prochlorpérazine Prométhazine	Quinidine Simvastatine Sulfaméthoxazole Tétracycline Thioridazine Trétinoïne

une morbidité significative. L'atteinte des yeux peut provoquer une détérioration de la fonction visuelle ou la perte de vision permanente⁴⁵. Un changement dans la pigmentation et des cicatrices atrophiques peuvent également demeurer présentes après la guérison. Des médicaments sont impliqués dans approximativement 65 % de cas de SSJ et de NET⁴⁴; généralement, plus la maladie est grave, plus il est probable qu'un médicament ait provoqué l'apparition des lésions cutanées. L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole de même que d'autres antibiotiques de la classe des sulfamidés sont les plus souvent associés au SSJ ou à la NET. Les anticonvulsivants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de la classe des oxicams (méloxicam, piroxicam), l'allopurinol et les corticostéroïdes sont également imputés pour causer un SSJ ou une NET⁴⁷. Des cas de SSJ et de NET ont été rapportés avec la lamotrigine⁴⁸. Les pénicillines et les antibiotiques de sulfamidés seraient les médicaments causant le plus fréquemment de SSJ et de NET dans une population pédiatrique⁴⁹. D'autres causes possibles de cette maladie cutanée sont les infections, les cancers et certaines maladies autoimmunes²⁷.

La pathogénèse de ces réactions cutanées bulleuses graves induites par les médicaments est inconnue, bien qu'on ait présumé une base métabolique semblable à celle du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse²⁶. Les sulfamidés et les anticonvulsivants aromatiques sont transformés en métabolites toxiques qui sont par la suite neutralisés chez la plupart des individus. Cependant, chez certains patients qui présentent un défaut génétique, le métabolite peut se lier aux protéines plasmatiques. Ces métabolites peuvent ensuite déclencher l'apoptose cellulaire entraînant ainsi des réactions médicamenteuses cutanées graves²⁷.

L'insuffisance cutanée grave est une complication majeure du SSJ ou de la NET. Elle peut avoir comme conséquences une perte liquidienne, des infections, l'altération de la thermorégulation, des fonctions immunologiques perturbées et une dépense énergétique accrue. Le traitement du SSJ et de la NET débute avec un diagnostic précoce et avec le retrait rapide du médicament en cause. Les mesures immédiates à prendre sont le remplacement liquidien par voie intraveineuse et le transfert dans une unité de soins intensifs ou un centre de grands brûlés. On recommande des traitements de soutien, tels que le soin des plaies avec un prélèvement cutané quotidien pour le contrôle bactériologique, l'anticoagulothérapie et le contrôle de la température ambiante²⁸.

Comme la perte en protéines plasmatiques est importante, l'administration d'une alimentation parentérale ou entérale peut être nécessaire⁴⁵. L'utilisation des corticostéroïdes est fortement controversée⁵⁰⁻⁵⁴. Cependant, la plupart des auteurs conviennent que les stéroïdes systémiques ne devraient plus être utilisés dans ce type de réaction cutanée. D'autres traitements tels que les immunoglobulines intraveineuses^{55,56}, le cyclophosphamide^{57,58} et la cyclosporine^{59,60} se sont également avérés d'une certaine utilité.

Les éruptions cutanées pustuleuses bénignes

L'acné induite

Le terme « acnéiforme » se rapporte à une éruption cutanée qui imite l'acné vulgaire. Les éruptions acnéiformes sont depuis longtemps associées à la prise de médicaments, notamment les corticostéroïdes, le lithium, l'isoniazide, la phénytoïne et la cyclosporine. L'acné médicamenteuse se présente sous forme de papules ou de pustules inflammatoires et, contrairement à l'acné vulgaire, on observe rarement des comédons. L'éruption tend à être uniforme, persistante, acyclique et guérit sans cicatrice. Elle peut apparaître dans des régions corporelles atypiques comme les bras et les jambes avec peu d'atteinte au niveau du visage. Les corticostéroïdes systémiques, topiques, intranasaux et inhalés sont bien connus pour induire l'acné^{61,62}. Le risque d'acné induite par les stéroïdes semble être lié à la dose, à la durée de la thérapie et à une histoire antérieure d'acné⁶³. Le traitement consiste à arrêter le médicament en cause si possible. Les traitements topiques tels que le peroxyde de benzoyle, les dérivés de l'acide rétinoïque et les antibiotiques peuvent être utiles⁶⁴. Dans les cas plus graves, les antibiotiques oraux sont efficaces.

Les éruptions cutanées pustuleuses systémiques

La pustulose exanthémique aiguë généralisée

La pustulose exanthémique aiguë généralisée (PEAG) est une éruption cutanée pustuleuse aiguë qui est presque toujours accompagnée de fièvre légère et d'une leucocytose⁶⁵. L'éruption se développe très rapidement, souvent par un œdème érythémateux diffus, commençant la plupart du temps dans les plis cutanés ou sur le visage chez des sujets habituellement sans antécédents de psoriasis⁶⁶. Peu après, l'éruption de centaines de petites pustules stériles non folliculaires surgit. Certains patients peuvent présenter d'autres lésions cutanées telles qu'un

œdème marqué du visage, des pétéchies, des lésions en cocardes, des vésicules ou des bulles⁶⁷. L'atteinte des muqueuses est possible⁶⁵. L'éruption cutanée dure une à deux semaines et se résout spontanément. Elle est suivie d'une desquamation. Des adénopathies ont été rapportées dans certains cas. Plus de 90 % de cas de PEAG sont causés par des médicaments⁶⁷. Les plus souvent incriminés sont les antibiotiques de la classe des β -lactames et les macrolides⁶⁷, bien que beaucoup d'autres médicaments aient été impliqués. L'intervalle de temps entre l'administration du médicament en cause et le début de l'éruption peut varier entre deux jours et deux à trois semaines. Le pronostic global de la PEAG est bon⁶⁷.

L'arrêt du médicament imputé est habituellement suffisant. Cependant, on peut administrer des corticostéroïdes systémiques (méthyprednisolone 1 mg/kg/jour) chez certains patients selon la durée et la gravité de la maladie⁶⁸.

Autres éruptions cutanées

Les éruptions lichénoides médicamenteuses

Les éruptions lichénoides médicamenteuses imitent cliniquement le lichen plan par leurs éruptions papuleuses violacées, avec ou sans atteinte des muqueuses. Cependant, la présentation clinique, la distribution des lésions, le temps d'apparition des symptômes après l'administration du médicament en cause (de quelques semaines à quelques mois) et la durée de l'éruption sont variables^{69,70}. La résolution se produit habituellement dans les deux à quatre mois suivants et laisse une hyperpigmentation post-inflammatoire de la peau, en particulier chez les sujets au teint foncé. Beaucoup de médicaments sont impliqués dans les éruptions lichénoides médicamenteuses.

Dermite photosensible médicamenteuse

Une éruption de photosensibilité est un terme large pour décrire une éruption cutanée qui est causée par l'effet combiné des rayons du soleil sur la peau et un produit chimique. Bien qu'on puisse observer la photosensibilité avec la lumière visible, la plupart des réactions se produisent lors de l'exposition au rayonnement dans la gamme ultra-violette (UV – UVA et UVB). Les éruptions de photosensibilité représentent jusqu'à 8 % des réactions cutanées médicamenteuses dans certaines séries de cas⁷¹. Il y a deux types de réactions de photosensibilité: la phototoxicité et la photoallergie. Les réactions phototoxiques sont les plus com-

munes et sont dépendantes à la fois de la dose du médicament et de la lumière UV (la plupart du temps UVA). Tout patient recevant une assez haute dose des deux (médicament et rayon UV) est en danger de développer une réaction phototoxique. La pathophysiologie de la dermatite phototoxique induite par les médicaments débute par le passage de la lumière UV ou visible par la peau. L'absorption de la lumière par le médicament présent dans la peau produit un état d'excitation ou un métabolite (médicament photoactivé ou produit de photodégradation), ce qui cause un dommage cellulaire direct²³.

Une dermatite phototoxique induite par les médicaments ressemble à un coup de soleil exagéré avec des bulles, de la desquamation et une hyperpigmentation. L'éruption se produit exclusivement sur des régions de la peau exposées au soleil, donnant une délimitation claire avec les régions couvertes par les vêtements^{72,73}.

En comparaison, la dermatite photoallergique induite par les médicaments est d'origine immunologique et nécessite l'exposition antérieure à l'agent photosensibilis-

sant. Cette réaction apparaît dans un délai de 24 heures après l'exposition à l'antigène. Dans cette éruption, l'absorption de l'énergie de lumière UV permet au médicament de se lier à une protéine porteuse pour former un antigène complet. Une fois que l'antigène est formé, le mécanisme de photoallergie est identique à celui d'une dermatite de contact allergique. Il affecte préférentiellement les secteurs exposés au soleil comme le visage, la région en « V » du cou et la partie supérieure du tronc et le dos des mains et les bras, et épargne les régions sous-mentonnières et rétro-auriculaires et les paupières supérieures²³.

Le diagnostic d'une éruption de photosensibilité peut être fait par une histoire et un examen physique. L'exposition récente à un médicament photosensibilisant avec l'étenue de l'éruption est caractéristique. Le traitement consiste à éviter les agents sensibilisants et l'exposition au soleil. Une protection solaire avec la couverture à large spectre (UVA et UVB) est nécessaire. Le traitement symptomatique par les corticostéroïdes topiques et les antihistaminiques oraux est utile si le prurit et l'inconfort sont présents. On réserve

les corticostéroïdes oraux seulement pour les patients les plus gravement affectés²³.

Conclusion

Après qu'une éruption cutanée induite par un médicament a été diagnostiquée et traitée, des informations claires doivent être fournies au patient concernant cette réaction. Le nom du médicament, les médicaments à risque de produire une réaction croisée et les médicaments qui peuvent être pris sans risque doivent être donnés au patient. Le patient devrait également être conseillé de s'inscrire au programme Medic-Alert et de porter un bracelet détaillant la nature de l'allergie. Les dossiers médicaux des patients devraient être convenablement identifiés.

La prédisposition à développer une RCIM peut être génétique et une consultation familiale fait partie du plan de soins. Cela est particulièrement important dans le SSJ, la NET, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et la pseudo-maladie sérique. Enfin, des RCIM devraient être rapportées au fabricant et à Santé Canada, particulièrement si la réaction est rare, grave ou inattendue. ■

Références

- Black AJ, Somers K. Drug-related illness resulting in hospital admission. *J R Coll Physicians* 1984; 18: 40-1.
- Baker GR, Norton PG, Flintoft V et coll. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ* 2004; 170(11): 1678-86.
- Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1931-4.
- Moore N, Lecoindre D, Noblet C et coll. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301-8.
- Naldi L, Conforti A, Venegoni M et coll. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 839-46.
- Bigby M, Jick S, Jick H et coll. Drug-induced reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256: 3358-63.
- Stewart RB, May FE, Cullen SI. Dermatologic adverse drug reactions in hospitalized patients. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36: 609-12.
- Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2000; 53: 357-79.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137: 765-70.
- Li LM, Russo M, O'Donoghue MF et coll. Allergic skin rash with lamotrigine and concomitant valproate therapy: evidence for an increased risk. *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54: 47-9.
- Nolan L, O'Malley K. Adverse drug reactions in the elderly. *Br J Hosp Med* 1989; 41: 446-57.
- Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 349-51.
- Klemola E. Hypersensitivity reactions to ampicillin in cytomegalovirus mononucleosis. *Scan J Infect Dis* 1970; 2: 29-31.
- Van der Linden PD, van der Lei J, Vlugs AE, Stricker BHC. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 703-8.
- Spira R, Mignard M, Dautre MS et coll. Prevalence of cutaneous disorders in a population of HIV-infected patients. Southwestern France, 1996. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1208-12.
- Hashimoto K, Tohyama M. HHV-6 associated drug eruptions. *Allergologie* 2001; 24: 219.
- Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T et coll. Reactivation of Human Herpesvirus family members other than HHV-6 in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 155: 344-9.
- Wolkenstein P, Charue D, Laurent P et coll. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. Role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anticonvulsants. *Arch Dermatol* 1995; 131: 544-51.
- Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 1-23.
- Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000; 136: 849-54.
- Oberholzer B, Hoigné R, Hartman K. Incidence of drug side effects by symptoms and syndromes: from the experience of the Comprehensive Hospital Drug Monitoring and the Swiss Drug Side Effect Center - as an example, allergic and pseudo-allergic reactions with mild analgesics and NSAID. *Ther Umsch* 1993; 50: 13-9.
- Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S et coll. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997; 52: 388-93.
- Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2003; 2(3): 278-99.
- Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 1976; 235: 918-23.
- Moore N, Biour M, Paux G et coll. Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet* 1985; 9: 1056-8.
- Naranjo CA, Shear NH, Lanctôt KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 897-904.
- Knowles SR, Shear NH. Recognition and Management of Severe Cutaneous Drug Reactions. *Dermatol Clin* 2007; 25: 245-53.
- Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatology Online Journal* 2002; 8: 5-20.
- Chattergoon DS, McGuigan MA, Koren G, et coll. Multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulation in children receiving lamotrigine and valproic acid. *Neurology* 1997; 19: 1442-4.
- Twarog FJ. Urticaria in childhood: pathogenesis and management. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30: 887-98.
- Sogn DD, Evans R, Shepherd GM et coll. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1025-32.
- Lawley TJ, Bielory L, Gascon P et coll. A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness. *N Engl J Med* 1984; 311: 1407-13.
- Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH et coll. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr* 1994; 125: 805-11.
- Vial T, Pont J, Pham E et coll. Cefaclor-associated serum sickness-like disease: eight cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 910-4.
- Gramer LC. Cefaclor serum sickness. *JAMA* 1996; 275: 1152-3.
- Thankappan TP, Zachariah J. Drug-specific clinical pattern in fixed drug eruptions. *Int J Dermatol* 1991; 30: 867-870.
- Sehgal VN, Srivastava G. Fixed Drug Eruption (FDE): Changing of incriminating drugs. *Int J Dermatol* 2006; 45(8): 897-908.
- Degos T, Touraine R, Blaich S et coll. Pemphigus chez un malade traité par la pénicillamine pour une maladie de Wilson. *Bull Soc Fr Dermatol Syphilogr* 1969; 76: 751-3.
- Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced Pemphigus. *Clin Dermatol* 1998; 16: 393-7.
- Kaplan RP, Potter TS, Fox JN. Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 364-6.
- Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J Dermatol* 1991; 30: 307-12.
- Alcalay J, David M, Ingber A et coll. Bullous pemphigoid mimicking bullous erythema multiforme: an untoward side effect of penicillins. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 345-9.

43. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et coll. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129: 92-6.
44. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L et coll. Correlations between clinical patterns and cause of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Results of an international prospective study. Arch Dermatol 2002; 138: 1019-24.
45. Parrillo S. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Curr Allergy Asthma Rep 2007; 7: 243-7.
46. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et coll. SCORTEN: a severity-of-illness for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2000; 115: 149-53.
47. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et coll. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995; 333: 1600-7.
48. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. Epilepsia 1998; 39: 522-6.
49. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. A review of 10 years' experience. Drug Saf 2002; 25: 965-72.
50. Tegelberg-Stassen MJ, van Vloten WA, Baart de la Faille H. Management of nonstaphylococcal toxic epidermal necrolysis: follow-up study of 16 case histories. Dermatologic 1990; 180: 124-9.
51. Patterson R, Miller M, Kaplan M et coll. Effectiveness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: experience with 41 cases and a hypothesis regarding pathogenesis. Ann Allergy 1994; 73: 27-34.
52. Cheriyan S, Patterson R, Greenberg PA et coll. The outcome of Stevens-Johnson syndrome treated with corticosteroids. Allergy Proc 1995; 16: 151-5.
53. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR et coll. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. Ann Surg 1986; 204: 503-12.
54. Kelemen JJ, Cioffi WG, McManus WF et coll. Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. J Am Coll Surg 1995; 180: 273-8.
55. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR et coll. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 548-52.
56. Viard I, Wehrli P, Bullani R et coll. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 1998; 282: 490-3.
57. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 778-86.
58. Trautmann A, Klein CE, Kampgen E et coll. Severe bullous drug reactions treated successfully with cyclophosphamide. Br J Dermatol 1998; 139: 1127-8.
59. Sullivan JR, Watson A. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: a discussion of pathogenesis and immunosuppressive management. Australas J Dermatol 1996; 37: 208-12.
60. Arévalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C et coll. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. J Trauma 2000; 48: 473-8.
61. Fung MA, Berger TG. A prospective study of acute-onset steroid acne associated with administration of intravenous corticosteroids. Dermatology 2000; 200: 43-4.
62. Plewig G, Kligman AM. Induction of acne by topical steroids. Arch Dermatol Forsch 1973; 247: 29-52.
63. Hurwitz RM. Steroid acne. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 1179-81.
64. Remmer HI, Falk WE. Successful treatment of lithium-induced acne. J Clin Psychiatry 1986; 47: 48.
65. Sidoroff A, Halevy S, Bavnick JNB et coll. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - A clinical reaction pattern. J Cutan Pathol 2001; 28: 113-9.
66. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. 1996; 15: 244-9.
67. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C et coll. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. Arch Dermatol 1991; 127: 1333-8.
68. Kempinaire A, De Raeye L, Merckx M et coll. Terbinafine-induced acute generalized exanthematous pustulosis confirmed by a positive patch-test result. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 653-5.
69. Kanwar AJ, Dhar S, Ghosh S. Photosensitive lichenoid eruption due to enalapril. Dermatol 1993; 187: 80.
70. Firth NA, Reade PC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67: 41-4.
71. Selvaag E. Clinical drug photosensitivity. A retrospective analysis of reports to the Norwegian Adverse Drug Reactions Committee from the years 1970-1994. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1997; 13: 21-3.
72. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity; incidence, mechanism, prevention and management. Drug Saf 2002; 25: 345-72.
73. Epstein JH. Phototoxicity and photoallergy. Semin Cutan Med Surg 1999; 18: 274-84.

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

4. Lequel des énoncés suivants est faux ?
 - A. L'incidence des réactions cutanées augmente avec le nombre de médicaments consommés.
 - B. Certaines interactions médicamenteuses contribuent également à augmenter le risque de réaction cutanée induite par les médicaments (RCIM).
 - C. L'âge est un facteur de risque de développer une éruption cutanée à la suite de la prise d'un médicament.
 - D. Les RCIM sont rarement associées aux antimicrobiens.
 - E. Les produits sanguins, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les analgésiques et les sels d'or sont fréquemment impliqués dans les RCIM.
5. Quatre groupes principaux de réactions dermatologiques sont décrits. Laquelle des réactions suivantes n'en fait pas partie ?
 - A. La papule ou la plaque
 - B. La plaque ortiée
 - C. La vésicule ou la bulle
 - D. La pustule
 - E. La desquamation
6. Lequel des énoncés suivants est vrai ?
 - A. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteux est une réaction bénigne et ne met pas la vie du patient en danger.
 - B. La plupart des patients souffrant d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteux ne présentent pas d'éruption cutanée.
 - C. Dans le syndrome d'hypersensibilité médicamenteux, il y a un risque de réaction croisée entre les anticonvulsivants de la classe aromatique.
 - D. L'urticaire induite est une éruption de la peau grave et rare.
 - E. La pénicilline et ses dérivés sont les médicaments qui entraînent le plus souvent des éruptions urticarienne de type III.
7. Lequel parmi les symptômes suivants ne se présente pas lors d'une pseudo-maladie sérique (serum sickness-like reaction) ?
 - A. Une éruption cutanée
 - B. Des complexes immuns circulants
 - C. Des arthralgies d'intensité modérée
 - D. La fièvre
 - E. Des adénopathies
8. Lequel des énoncés suivants est faux ?
 - A. Dans le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), on observe un détachement épidermique sur plus de 10 % de la surface corporelle.
 - B. Dans la nécrolyse épidermique toxique (NET), on observe un détachement épidermique sur plus de 30 % de la surface corporelle.
 - C. Les antibiotiques de la classe des sulfamidés sont les plus souvent associés au SSJ ou à la NET.
 - D. La dermatite photoallergique induite par les médicaments est d'origine immunologique.
 - E. Les réactions phototoxiques sont plus fréquentes que les réactions photoallergiques.
9. Lequel des traitements suivants, bien que controversé, ne devrait pas être administré pour traiter une réaction de SSJ ?
 - A. L'alimentation parentérale ou entérale
 - B. Les corticostéroïdes
 - C. Les immunoglobulines intraveineuses
 - D. Le cyclophosphamide
 - E. La cyclosporine

Veuillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 50 ►