



RESEARCH ARTICLE

ASPECT DERMATOLOGIQUE DES INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES DERMATOLOGICAL APPEARANCE OF DRUG POISONING

Youssef Jeddi, Nour Mekaoui, Lamiae Karboubi and Badre Saoud Dakhama Benjloune

Service Des Urgences Médicales Pédiatriques Hôpital D'enfant Rabat Maroc Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Mohammed V Rabat.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 15 April 2020

Final Accepted: 18 May 2020

Published: June 2020

Key words:-

Toxidermie, Enfant, Médicament, Mésusage

Abstract

Les toxidermies sont les plus fréquents des effets indésirables des médicaments, les manifestations les plus courantes sont les éruptions maculopapuleuses, l'urticaire et le prurit. Les accidents graves représentent moins de 10% des cas. Nous rapportons une étude rétrospective descriptive menée au service des urgences médicales de l'hôpital d'enfant du CHU Ibn Sina Rabat sur une période de 1 an portant sur tous les cas de toxidermie médicamenteuses, en précisant les différents paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutifs. Les toxidermies graves bien que rares, doivent être reconnues car elles mettent en jeu le pronostic vital, et imposent l'arrêt immédiat du (des) médicament(s) suspect(s) et l'hospitalisation en urgence. Le diagnostic de toxidermie est un diagnostic de présomption, fondé sur un faisceau d'arguments, la certitude absolue est exceptionnelle. Et l'aspect histologique est rarement spécifique.

Copy Right, IJAR, 2020,. All rights reserved.

Introduction:-

Les toxidermies sont les plus fréquents des effets indésirables des médicaments, les manifestations les plus courantes sont les éruptions maculopapuleuses, l'urticaire et le prurit. Les accidents graves (dermatoses bulleuses, les vascularites cutanées ou systémiques, DRES syndrome) représentent moins de 10% des cas [1]. Les toxidermies graves bien que rares, doivent être reconnues car elles mettent en jeu le pronostic vital, et imposent l'arrêt immédiat du (des) médicament(s) suspect(s) et l'hospitalisation en urgence. Le diagnostic de toxidermie est un diagnostic de présomption, fondé sur un faisceau d'arguments, la certitude absolue est exceptionnelle. Et l'aspect histologique est rarement spécifique.

Patients Et Méthodes:-

C'est une étude rétrospective descriptive menée au service des urgences médicales de l'hôpital d'enfant du CHU Ibn Sina Rabat sur une période de 1 an portant sur tous les cas de toxidermie médicamenteuses. Ont été inclus, les patients pour lesquels le diagnostic de toxidermie a été retenu sur les arguments cliniques et paracliniques. Les différents paramètres recensés étaient épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutifs.

Corresponding Author:- Youssef Jeddi

Address:- Service Des Urgences Médicales Pédiatriques Hôpital D'enfant Rabat Maroc Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Mohammed V Rabat.

Résultats:-

Notre série était constituée de 8 cas. L'âge moyen de nos patients était de 7 ans. Aucun antécédent d'accident médicamenteux antérieur ou d'association à une infection par les hépatites virales et par le virus de l'immunodéficience humaine n'était noté chez nos patients.

Le délai moyen d'apparition des signes après le début de prises médicamenteuses était de 5 jours avec des extrêmes allant de un à 20 jours

La forme clinique la plus recensée était les éruptions maculopapuleuses, érythème pigmenté fixe, ulcération ano-sacrée et nécrose cutanée et le syndrome de Lyell. (tableau 1)

Discussion:-

Les toxidermies regroupent les effets indésirables cutanés des médicaments. Elles sont au premier rang des incidents iatrogènes allergiques ou idiosyncrasiques. Certains médicaments d'usage courant en induisent chez 1 à 3% des consommateurs.

Plus de 90% des toxidermies sont bénignes (exanthème maculopapuleux, la plupart des urticaires, prurit, photosensibilité...) [2]. Les formes sévères, qui engagent le pronostic vital, sont l'anaphylaxie, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) et, surtout, les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (Nécrolyse épidermique toxique – NET). Ces formes demeurent heureusement rares (un cas pour 10000 à 1 million de patients traités pour chacun de ces effets). Au vu de cette faible incidence, une détection lors des essais cliniques précédant la mise sur le marché (AMM) est très improbable. Ces effets indésirables sévères devraient donc être notifiés plus systématiquement aux instances de pharmacovigilance pour permettre une meilleure évaluation du rapport bénéfices/risques après commercialisation.

Epidémiologie**Fréquence**

Les toxidermies chez l'enfant sont rares par rapport à l'adulte [3] et ceci peut expliquer le faible nombre de cas qu'on a pu recenser dans notre étude. Mais ce nombre reste concordant avec ceux rapportés par d'autres études dans différents pays [4,5,6,7]. Cela peut s'expliquer par l'attitude de certains parents au Maroc, qui se contentent d'une automédication de leurs enfants sans avis médical, tout en négligeant les effets secondaires possibles notamment les toxidermies. Dans notre étude, la notion d'automédication a été retrouvée chez 4 enfants (soit 50%).(tableau 2)

Age

L'âge des enfants dans notre étude est compris entre 6 mois et 16 ans, avec une moyenne d'âge de 6,25 ans. La proportion la plus élevée est rencontrée chez les enfants ayant un âge inférieur à 5 ans qui constituent 50% des toxidermies de cette étude. Elle décroît significativement chez les enfants âgés de 6-10 ans (37,5%), chez les enfants de 11-15 ans et de plus de 15 ans elle n'est plus que de 12,5%.

Les données de notre étude sont sensiblement similaires à ceux d'une étude menée en Tunisie, qui a rapporté que l'âge moyen était de 6,5 ans et la tranche d'âge la plus retrouvée était les enfants de moins de 6 ans [4]. Ceci dit que, plus l'âge de l'enfant diminue, plus la fréquence des toxidermies augmente. Cette constatation est expliquée par l'augmentation de la consommation des médicaments chez les enfants durant les premières années de vie, vu la fréquence des pathologies infantiles à cet âge en comparaison avec les enfants d'un âge plus élevé.

Par ailleurs d'autres études ont rapporté des résultats qui ne rejoignent pas les notre, notamment une étude au Canada, qui a rapporté que la tranche d'âge la plus retrouvée était celle des enfants entre 2 et 12 ans [8]. En Inde, celle des enfants de plus de 10 ans [5]. En Turquie l'âge moyen était de 1,99 an [7], et au Bénin la moyenne d'âge était de 5,4 ans [6]. (tableau 3)

Sexe

M. RYBOJAD et al [9] ont rapporté une prédominance masculine avec sexe ratio: 2, au moment où Thong BY et al [10] ont trouvé une prédominance féminine, de même Demoly P et al [11] ont dit que la plupart des études démontrent que les filles sont plus souvent atteintes que les garçons. Chez nos malades les toxidermies ont touché

les garçons plus que les filles avec un sexe ratio H/F de 1,6 et ceci rejoint les résultats de M. RYBOJAD et al [9]. (tableau 4)

Médicaments incriminés

Les principaux médicaments inducteurs de toxidermies chez l'enfant sont représentés par [12] :

1. Les médicaments Anti-infectieux :
2. Les bêtalactamines (50-75 %)
3. Les sulfamides (25-30 % des cas),
4. Les autres anti-infectieux sont suspectés dans 10-20 % des cas.
5. Les Anticonvulsivants gardent une place importante qui pourrait être réduite en évitant les prescriptions "masquées" de phénobarbital encore présent dans certains antitussifs.
6. Les Antalgiques, Antipyrétiques et AINS ont une faible prévalence.

Tous les médicaments peuvent être en cause de toxidermie, mais les antibiotiques sont les plus responsables de ces accidents selon plusieurs études [3, 13, 14]. Notre étude montre également que les anti-infectieux étaient les plus incriminés, ils sont responsables de 3 cas de toxidermie (soit 37,5%) surtout les bêta-lactamines, ainsi que les AINS (ibuprofène) responsables de 3 cas (soit 37,5%), et en troisième rang on trouve : les immunosuppresseurs, et l'association AINS-antibiotique, responsables respectivement de 1 cas chacune (soit 12,5%).

Selon les études [11] les toxidermies graves sont plus fréquentes en cas de polythérapie. Dans notre étude, pour les 3 cas de toxidermies graves, 2 cas de Syndrome de Lyell étaient secondaires à la prise d'un seul médicament (Thiobactin, Ibuprofène). Le cas d'ulcération ano-sacrée était secondaire à l'association de deux médicaments (amoxicilline + ibuprofène), ce qui concorde avec les données de la littérature [11].

Tableaux Cliniques

Dans la grande majorité des cas, les toxidermies se manifestent par des signes cutanés non spécifiques, cliniquement non distinguables des autres pathologies cutanées. Seules certaines toxidermies ont un aspect clinique spécifique (érythème pigmenté fixe) ou quasi spécifique (nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée). On différencie par contre toxidermies bénignes et toxidermies graves avec atteinte du pronostic fonctionnel et vital par l'importance de la sévérité de l'atteinte.

Toxidermies bénignes

La grande majorité des toxidermies sont d'évolution bénigne, regroupant l'exanthème maculopapuleux (40-60%) et l'urticaire (20-30%).

Exanthème maculopapuleux

Ce type de toxidermie, constituant la majorité, se présente sous forme d'une éruption érythémateuse maculopapuleuse débutant au niveau du tronc avec une extension symétrique secondaire au niveau des membres. L'aspect clinique peut être morbilliforme, rubéoliforme ou scarlatiniforme et imiter une infection virale ou bactérienne. La présence de lésions annulaires ou urticariennes peut donner un aspect polymorphe qui, avec la confluence des lésions ainsi que la présence d'une éosinophilie sanguine, est fortement évocatrice du diagnostic. Le patient peut être subfébrile et souffrir d'un prurit parfois sévère. L'éruption débute quatre à quatorze jours après initiation du traitement. Après réexposition, la toxidermie apparaît dans les deux à trois jours avec une régression dans les une à deux semaines suivant l'arrêt du traitement.

L'exanthème maculopapuleux évolue rarement vers une toxidermie plus sévère (érythrodermie, syndrome de Stevens- Johnson, nécrolyse épidermique toxique ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). Il est néanmoins légitime de suspendre le traitement et d'évaluer les alternatives disponibles en évitant dans la mesure du possible une réexposition [2].

Urticaire, anaphylaxie, maladie sérique

L'urticaire aiguë se présente sous forme de papules érythémateuses oedémateuses mobiles et fugaces. Contrairement à l'exanthème maculopapuleux, elle apparaît quelques minutes à quelques heures après l'administration d'un médicament. Cette chronologie d'apparition est généralement secondaire à une sensibilisation préalable avec production d'IgE spécifiques du médicament. L'utilisation ultérieure du médicament suspecté est contre-indiquée

compte tenu du risque vital (choc anaphylactique). Si l'indication est déterminante en l'absence d'alternative thérapeutique, l'application doit se faire sous surveillance médicale étroite.

En cas de survenue tardive d'une urticaire (septième jour de traitement) avec présence de lésions fixes associées à l'apparition d'arthralgies, il faut évoquer une maladie sérique (dépôt de complexes immuns secondaires à l'injection de protéines étrangères avec consommation du complément) ou une pseudo-maladie sérique (le plus souvent secondaire à l'administration d'antibiotiques mais avec C3 conservé et absence de complexes immuns). L'urticaire, l'angiooedème (oedème de Quincke) et le choc anaphylactique résultent d'une réaction IgE-dépendante spécifique avec un risque de récurrence restreint au même médicament ou à des produits de structure chimique très proche. La réaction anaphylactoïde résulte d'un mécanisme d'activation pharmacologique impliquant des médiateurs de l'inflammation et risque de récidiver avec l'ensemble des médicaments partageant les mêmes effets pharmacologiques, même de structures chimiques. Les urticaires profondes avec atteinte des muqueuses sont des toxidermies graves. Le risque vital des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes impose l'hospitalisation en urgence [2].

Erythème pigmenté fixe

Seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse, l'érythème pigmenté fixe se présente sous forme d'apparition soudaine d'une ou de plusieurs macules/plaques arrondies ou ovalaires, infiltrées, rouge-brunâtres sur la peau ou les muqueuses, associées à des sensations de brûlure et de prurit. L'érythème pigmenté fixe peut être multiple et ne doit pas être confondu avec l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell. Les muqueuses orales et génitales peuvent être touchées. La caractéristique pathognomonique est la récurrence aux mêmes localisations après réexposition à la même molécule. Après arrêt du médicament causal, une hyperpigmentation résiduelle est inévitable. Après une première exposition, qui peut dater de plusieurs semaines ou années, la lésion réapparaît en quelques heures après réexposition [2].

Toxidermies graves

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Eruption brutale et fébrile prise souvent à tort pour une infection grave, cette toxidermie débute en général un à quatre jours après administration du médicament causal et associe un état fébrile à un érythème diffus en nappe scarlatiniforme prédominant dans les grands plis. Apparaissent en quelques heures des pustules millimétriques stériles non folliculaires, par endroits confluentes. S'associent à l'éruption cutanée une altération de l'état général et une hyperleucocytose neutrophilique. La biopsie cutanée montre l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la partie superficielle de l'épiderme, réalisant des pustules sous-cornées stériles. La régression spontanée est rapide, les pustules disparaissent en quelques jours avec une desquamation diffuse [2].

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)

Cette toxidermie sévère est caractérisée par la gravité de l'éruption avec une infiltration importante et un oedème du visage, un prurit sévère, la présence d'adénopathies diffuses, une fièvre élevée ainsi que des atteintes viscérales parfois graves (hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie interstitielle, myocardite...) et une hyperéosinophilie ($M1500/mm^3$) avec parfois une lymphocytose et un syndrome mononucléosique. Sur le plan chronologique, cette toxidermie, plus fréquente chez les patients noirs, survient plus tardivement (deux à six semaines après le début de l'exposition). Son diagnostic est souvent retardé en raison de similitudes avec des tableaux infectieux. L'évolution est lentement régressive sur plusieurs semaines. Une hospitalisation s'avère souvent indispensable [2].

Syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell

Histologiquement et cliniquement, il existe un continuum entre SJS et Lyell. Actuellement, ces syndromes ne se distinguent que par la surface de l'épiderme nécrosé qui détermine le facteur de gravité majeur (SJS $m 10\%$; Lyell $M30\%$). La réaction débute une dizaine de jours après exposition au médicament inducteur par des manifestations peu spécifiques : fièvre, brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse peu spécifique. Suivent en quelques heures et jours des lésions spécifiques, c'est-à-dire les érosions cutanées multifocales et les bulles cutanées. Le signe de Nikolsky est présent. Le syndrome de Lyell est caractérisé par de vastes surfaces d'épiderme décollé mettant à nu le derme suintant rouge vif avec un aspect de linge fripé. Le patient peut présenter un état fébrile, des manifestations respiratoires témoignant d'une atteinte de l'épithélium bronchique (mauvais pronostic), des troubles hydroélectrolytiques, des perturbations enzymatiques multiples et une leucopénie. La caractéristique

anatomopathologique est une nécrose de l'épiderme sur toute son épaisseur. La mortalité est élevée (20-25%). Les séquelles pigmentaires et cicatricielles sont fréquentes (risque de cécité, synéchies des muqueuses...) [2].

Autres effets indésirables médicamenteux

Les autres effets indésirables médicamenteux comprennent les vasculites médicamenteuses, les réactions phototoxiques ainsi que les photoallergiques que nous ne détaillerons pas ici.

Démarche En Cas De Survenue De Toxidermie

Tout patient présentant une toxidermie doit être examiné et le type sémiologique, l'extension ainsi que les signes de gravité demandent à être identifiés, imposant l'arrêt immédiat du/des médicaments suspects et une hospitalisation en cas de présence de signes de gravité. Il est recommandé d'établir un schéma chronologique très précis de toutes les prises médicamenteuses et de rechercher à travers l'anamnèse du patient la prise d'autres substances (par exemple phytothérapie...), d'interrompre les médicaments imputables, de lui faire reconnaître les classes médicamenteuses à éviter et celles qu'il peut utiliser sans risque. Il est indispensable de déclarer tout accident iatrogène grave ou inattendu au centre local de pharmacovigilance.

Critères D'imputabilité Médicamenteuse

La recherche du médicament causal est basée sur des arguments multiples dont aucun n'a de valeur absolue. Le degré d'imputabilité de chaque médicament se base sur des critères chronologiques et sémiologiques. L'imputabilité chronologique comprend les délais évocateurs, l'évolution après arrêt du traitement et la récurrence de la toxidermie après réintroduction (accidentelle). L'imputabilité sémiologique comprend une clinique compatible, l'identification de facteurs favorisants (VIH, EBV, VZV), un antécédent de toxidermie et l'exclusion des autres diagnostics cliniques. Les données bibliographiques et la connaissance des médicaments les plus fréquemment responsables d'un type donné de toxidermie sont des éléments qui permettent d'affiner le degré d'imputabilité d'un médicament donné chez un patient qui en prend plusieurs.

Tableau 1:- Caractéristiques Cliniques et évolutifs des 8 patients.

	Notre étude	Tunisie [7]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [10]
Nombre des cas	8	9	10	7	6

Tableau 2:- Nombre de cas de toxidermies recensés dans différentes études.

	Age	Délai d'apparition des lésions	Médicaments incriminés	Types de lésions	Evolution
Cas 1 (figure 1)	5 ans	1 jour	ibuprofène	érythème pigmenté fixe	Bonne
Cas 2 (figure 2)	16 ans	5 jours	methotrexate	Eruption hyperpigmentaire généralisée	Bonne
Cas 3 (figure 3)	1 mois	2 jours	Amoxicilline Ibuprofène suppositoire	un érythème de la région anale avec une ulcération ano-sacrée et nécrose cutanée.	Bonne
Cas 4 (figure 4)	12 ans	7 jours	Thiobactin en IV	éruption polymorphe avec signe de Nikolski positif évoluant vers un syndrome de Lyell.	Bonne
Cas 5 (figure 5)	6 ans	1 jour	Surgam 100 mg	éruption érythémato-squameuse avec signe de Nikolski positif	Bonne
Cas 6	18 mois	1 jour	Ibuprofène	syndrome de Lyell.	Bonne

(figure 6)					
Cas 7 (figure 7)	11 ans	20 jours	Amoxicilline	lésions érythémateuses maculo-papuleuses extensibles à tout le corps (syndrome de Lyell)	Bonne
Cas 8	5 ans	1 jour	Thiam Biomylase Céléstène Floxacen dermofix	éruption maculeuse avec un œdème de visage	Bonne

Tableau 3:- Répartition des cas selon l'âge, dans différentes études.

	Notre étude	Tunisie [7]	Canada [11]	Inde [8]	Bénin [9]	Turquie [10]
Age moyen	6,5 ans	6,5ans			5,4 ans	1,99 an
Tranche d'âge la plus retrouvée	< 6 ans	< 6 ans	entre 2 et 12 ans.	> 10 ans		

Tableau 4:- Répartition des cas selon le sexe, dans différentes études.

	Notre étude	Tunisie [4]	Canada [8]	Inde [5]	Bénin [6]	Turquie [10]
Sexe ratio H/F	1,6	1,19	0,87	4,5	0,94	1,34

**Figure 1:-** Érythème pigmenté fixe.



Figure 2:- Lésions hyperpigmentées diffuses.



Figure 3:- érythème fessier avec ulcération ano-sacrée.



Figure 4:- syndrome de Lyell.



Figure 5:- Éruption érythémato-squameuse avec signe de Nikolski positif.



Figure 6:- Syndrome de Lyell.



Figure 7:- Syndrome de Lyell.



Figure 8:- Éruption maculeuse avec œdème de visage.

Conclusion:-

Les toxidermies sont des effets indésirables fréquents et potentiellement graves des médicaments. L'identification des médicaments suspects ainsi que l'interruption du traitement constituent la première étape de prise en charge du patient. En cas de suspicion de toxidermie sévère, un suivi rapproché ou une hospitalisation sont indispensables afin d'assurer une prise en charge adéquate.

Toute toxidermie sévère ou inattendue doit être signalée aux instances de pharmacovigilance afin de permettre une meilleure identification des classes thérapeutiques à risque.

Conflits d'intérêts :

Aucun

Références:-

1. ROUJEAU J CL. Conduite thérapeutique devant une toxidermie médicamenteuse. Rev. fr. Allergol. 1996, 36 (8), 996-999
2. Anne-Marie Thielen, Laurence Toutous-Trellu Service de dermatologie-vénéréologie, Dr Jules Desmeules Service de pharmacologie et de toxicologie cliniques HUG, 1211 Genève 14 Rev Med Suisse 2008 ; (4): 1671-5
3. Ponvert C. Diagnostic et prévention des réactions toxidermies de l'enfant. Médecine & enfance 2010 (1). - 30-34
4. Khaled A, Kharfi M, Ben Hamida M, El Fekih N, El Aidli S, Zeglaoui F, Ezzine N, Fazaa B, Kamoun M.R. Les toxidermies chez l'enfant. Une série de 90 cas. La Tunisie Médicale - 2012 ; Vol 90 (1) : 45 – 50
5. Agrawal V, Singh B, Pandey S. P. A prospective study of adverse cutaneous drug reaction in pediatric patients. European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences, 2015, Volume 2, (5), 513-518.
6. Adegbidi H, Atadokpede F, Sagbo G, Koudoukpo C, D'almeida M, Teclessou J, N'dah P, Djoonyam A, Eroume AT, Yedomon HG, DO Ango-Padonou F. Toxidermies chez les enfants à Cotonou, Bénin. Mali médical 2012 TOME XXVII N°1

7. Dilek N, Özkol H.U, Akbaş A, Kılınç F, Dilek A.Z, Saral Y, Metin A, Çalka O Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. *Postep Derm Alergol* 2014; XXXI, (6) 368–371
8. Castro-Pastrana L, Ghannadan R, Rieder M.J, Dahlke E, Hayden M, Carleton B. Cutaneous adverse drug reactions in children: An analysis of reports from the canadian pharmacogenomics network for drug safety (CPNDS). *J Popul Ther Clin Pharmacol* Vol 18 (1):106-120; March 21, 2011
9. Rybojad M. Toxidermies de l'enfant : actualités. *Réalités pédiatriques* # 181_Octobre 2013
10. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;(71) 684–700.
11. Demoly P, Raison-Peyron N, Godard P, Michel F.B, Bousquet J. Comprendre les allergies médicamenteuses. *Medecine/Science* 2003 ; 19 (3) : 327-36
12. Roujeau J.C Toxidermies de l'enfant *Arch Pédiatr* . 2000 ; (7) : 215-217
13. Aagaard L, Hansen EH. Cutaneous adverse drug reactions reported in children: a national register-based study. *Br J Dermatol*. 2013 Feb; 168 (2):434-7.
14. Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol* 2012;166 (1) :107–14.